

**ESTUDIO CINETICO DE LOS SISTEMAS DE
TRANSPORTE TRANSMEMBRANOSO DE SODIO
EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL**

Tesis presentada por **D. Alejandro de la
Sierra Iserte** para aspirar al Grado de
Doctor en Medicina.

Junio, 1987

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Esta tesis está dedicada a mi
mujer Ana Paula y a mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr **A. Coca**, por la dirección de esta Tesis Doctoral y su participación en la elaboración final del manuscrito.

Al Dr. **M. Ingelmo**, por su constante ayuda y estímulo.

Al Prof. **A. Urbano-Márquez**, por la confianza depositada y la revisión final del manuscrito.

A la Dra. **M.T. Aguilera**, por su ayuda en el trabajo de laboratorio.

Al Prof. **A. Balcells**, que orientó mis pasos hacia el campo de la Medicina Interna.

Al Dr. **F. Cardellach**, por su inestimable ayuda en mi formación como internista e investigador.

Al Prof. **R.P. Garay**, por su colaboración en el planteamiento inicial del proyecto.

A los Dres. **J.L. Vives Corrons** y **A. Merino**, del Laboratorio Central de Hematología, por la supervisión y colaboración en la puesta a punto de las técnicas de laboratorio.

A los Dres. **M. Rodamilans** y **J. To**, del

Laboratorio de Toxicología, por las facilidades prestadas en el aprendizaje y utilización de sus instalaciones.

A la Srta. **Rosa Membrado**, por su meticulosidad en la mecanografía del manuscrito.

A las Srtas. **Margarita Cordoncillo**, **M^{ra} Jesús Santos** y **Mercedes Roigé** por su colaboración en las extracciones.

A todo el personal del Laboratorio Central de hematología, por su desinteresada colaboración.

A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Interna General, por su colaboración y apoyo.

A todos los voluntarios y pacientes que constituyen el material humano de esta tesis.

PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

ACTH	=	Hormona adrenocorticotropa
ADH	=	Hormona antidiurética
ADP	=	Adenosindifosfato
AMP	=	Adenosinmonofosfato
ARP	=	Actividad renina plasmática
ATP	=	Adenosintrifosfato
ATPasa	=	Adenosintrifosfatasa
Bomba -	=	Hipertenso con disminución de la afinidad aparente de la ATPasa para el Na ⁺ intracelular
BPGS	=	2,3-difosfoglicerato sintetasa
Co -	=	Paciente con disminución de la afinidad aparente del cotransporte para el Na ⁺ intracelular
Contra +	=	Paciente con aumento de la velocidad máxima del contratransporte
DIDS	=	4,4'-diisotiocianoestilbeno-2,2'-disulfonato
DS	=	Desviación estándar
EDTA	=	Acido etilen diamino tetraacético

ECG	=	Electrocardiograma
ESM	=	Error estándar de la media
FNA	=	Factor natriurético atrial
FP+	=	Hipertenso con alteración en la constante de permeabilidad pasiva para el Na ⁺
GMP	=	Guanosinmonofosfato
GSH	=	Glutation
Hb	=	Hemoglobina
HTA	=	Hipertensión arterial
HTAe	=	Hipertensión arterial esencial
HTAs	=	Hipertensión arterial secundaria
Hto	=	Hematocrito
IMC	=	Indice de masa corporal
KNa	=	Constante de disociación aparente para el Na ⁺ intracelular
K50%	=	Concentración intracelular de Na ⁺ a la que un sistema de transporte alcanza la mitad de su velocidad máxima
k _p Na	=	Constante de permeabilidad pasiva para el Na ⁺
LEC	=	Líquido extracelular
MOPS	=	4-morfolinopropanesulfonato
[Na ⁺]	=	Concentración intracelular de Na ⁺
OMS	=	Organización Mundial de la Salud

PCMBS	=	2,5-p-clormercuribenzosulfonato
3PG	=	3-fosfoglicerato
PGK	=	Fosfogliceratocinasa
RT	=	Residual tipificado
RTA	=	Residual tipificado ajustado
S ²	=	Varianza
TA	=	Tensión arterial
TAD	=	Tensión arterial diastólica
TAM	=	Tensión arterial media
TAS	=	Tensión arterial sistólica
V _{max}	=	Velocidad máxima
\bar{X}	=	Media aritmética
J	=	Grados de libertad

INDICE

I. JUSTIFICACION	1
II. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
1. LA HIPERTENSION ARTERIAL. IMPORTANCIA ACTUAL Y FUTURA	8
1.1. INTRODUCCION	9
1.2. DEFINICION DE HIPERTENSION ARTERIAL	12
1.3. CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL	16
1.3.1. Clasificación etiológica	16
1.3.2. Clasificación clínica	18
1.4. PREVALENCIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL	23
1.5. LA HTA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR.	
MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA HTA	29
1.5.1. Morbilidad y mortalidad en relación	
con la HTA	30
1.5.2. Labilidad de la HTA	32
1.5.3. Tensión arterial sistólica y tensión	
arterial diastólica	33
1.5.4. Composición del riesgo basado en	
múltiples factores	34
1.6. EL TRATAMIENTO DE LA HTA COMO FACTOR MODIFI-	
CADOR DEL RIESGO VASCULAR	35
2. METABOLISMO DEL SODIO	39
2.1. ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION DEL SODIO	40
2.2. REGULACION DE LA EXCRECION RENAL DE SODIO	46
2.2.1. Factores hemodinámicos	47
2.2.2. El sistema renina-angiotensina-aldosterona	54
2.2.3. Las hormonas natriuréticas	59
2.2.3.1. El factor natriurético atrial	61
2.2.3.2. El factor natriurético "oua-	
baina-like"	65
2.2.4. Regulación nerviosa	69
3. METABOLISMO CELULAR DEL SODIO	74
3.1. INTRODUCCION	75
3.2. FLUJOS PASIVOS A FAVOR DE GRADIENTE	78
3.3. LA ATPasa Na ⁺ -K ⁺ . LA BOMBA DE Na ⁺ -K ⁺	81
3.3.1. Estructura de la ATPasa Na ⁺ -K ⁺	82
3.3.2. Mecanismo de acción de la ATPasa Na ⁺ -K ⁺	84
3.3.3. Cinética enzimática de la ATPasa Na ⁺ -K ⁺	95

3.3.4. Regulación endógena de la ATPasa Na ⁺ -K ⁺	96
3.4. EL COTRANSPORTE Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻	100
3.5. EL CONTRATRANSPORTE Na ⁺ -Li ⁺	104
3.6. OTROS SISTEMAS DE TRANSPORTE DE Na ⁺	108
3.6.1. Contratrtransporte Na ⁺ -H ⁺	108
3.6.2. Transportador de aniones	109
3.7. EL TRANSPORTE DE Ca ⁺⁺ EN LA MEMBRANA CELULAR	111
3.7.1. La ATPasa Ca ⁺⁺ -dependiente. La bomba de Ca ⁺⁺	113
3.7.2. El contratrtransporte Na ⁺ -Ca ⁺⁺	114
4. EL SODIO COMO FACTOR PATOGENETICO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL	116
4.1. RELACION ENTRE EL CONSUMO DE SAL Y LA PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL	117
4.2. ALTERACION DE LA EXCRECION URINARIA DE SODIO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL	124
4.3. LA REDUCCION DE LA INGESTA DE SAL Y SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA	129
4.4. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO CELULAR DEL Na ⁺ . LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE TRANSMEMBROSO DE Na ⁺ Y SU RELACION CON LA HTA	132
4.4.1. Introducción	132
4.4.2. Aumento de la concentración intracelular de Na ⁺ en hematíes y leucocitos	134
4.4.3. Alteraciones de la difusión pasiva de Na ⁺	136
4.4.4. Alteraciones en la ATPasa Na ⁺ -K ⁺	137
4.4.5. Alteraciones en el cotransporte Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻	141
4.4.6. Alteraciones en el contratrtransporte Na ⁺ -Li ⁺	143
4.5. RELACIONES ENTRE LAS ANOMALIAS DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE Y EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na ⁺	146
4.6. RELACIONES ENTRE EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na ⁺ Y EL TONO VASCULAR	149
III. OBJETIVOS	153
IV. MATERIAL Y METODOS	156
1. SELECCION DE LOS PACIENTES	157
1.1. GRUPO CONTROL	159
1.2. GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL	160
2. METODOS DE LABORATORIO	165
2.1. METODOLOGIA PARA LA DETERMINACION DE LA CINETICA ENZIMATICA DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE TRANSMEMBRANOSO DE SODIO	166
2.1.1. Preparación de los eritrocitos	168

2.1.2.	Modificación del contenido eritrocitario de Na ⁺	168
2.1.3.	Determinación del Na ⁺ y K ⁺ intraeritrocitarios	171
2.1.4.	Determinación de los flujos de Na ⁺ dependientes de cada sistema de transporte	172
2.1.5.	Cálculo de los parámetros cinéticos de cada sistema de transporte	175
2.1.5.1.	ATPasa Na ⁺ -K ⁺ y cotransporte Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻	176
2.1.5.2.	Contratransporte Na ⁺ -Li ⁺	179
2.1.5.3.	Permeabilidad pasiva al Na ⁺	181
2.2.	DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD RENINA PLASMATICA (ARP)	181
2.3.	DETERMINACION DE LA ALDOSTERONA PLASMATICA	182
3.	ANALISIS ESTADISTICO	184
3.1.	MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL: MEDIA ARITMETICA	186
3.2.	MEDIDAS DE DISPERSION	186
3.2.1.	Desviación estándar (DS)	186
3.2.2.	Error estándar de la media (ESM)	187
3.3.	PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV	187
3.4.	INTERVALO DE CONFIANZA	188
3.5.	PRUEBA DE LA X ² DE PEARSON	189
3.6.	RESIDUALES	190
3.7.	PRUEBA DE LA t DE STUDENT	192
3.8.	PRUEBA NO PARAMETRICA DE MANN-WHITNEY	193
3.9.	COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL	193
3.10.	ANALISIS DE LA VARIANZA	195
3.11.	PRUEBA NO PARAMETRICA DE KRUSKAL-WALLIS	197
3.12.	SOPORTE INFORMATICO	198
V.	RESULTADOS	200
1.	CARACTERISITCAS GENERALES DE LA SERIE	201
1.1.	GRUPO CONTROL	202
1.1.1.	Descripción de los parámetros	202
1.1.2.	Relación con la edad, sexo y tensión arterial	.212
1.2.	GRUPO DE PACIENTES CON HTA ESENCIAL	236
1.2.1.	Parámetros clínicos	236
1.2.2.	Cationes intraeritrocitarios y sistemas de transporte	241
1.2.3.	Relación con la edad, sexo y tensión arterial	.248
2.	DIFERENCIAS GLOBALES ENTRE LAS POBLACIONES CONTROL E HIPERTENSA	274
3.	SUBGRUPOS DE PACIENTES CON HTA ESENCIAL	283
3.1.	FLUJOS DE Na ⁺ DEPENDIENTES DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN ERITROCITOS CON UNA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na ⁺ FISIOLÓGICA	284
3.2.	PARAMETROS CINETICOS	286

4. CARACTERISTICAS DE LOS SUBGRUPOS OBTENIDOS	287
4.1. SUBGRUPO DE PACIENTES SIN ANOMALIAS (HIPER- TENSOS NULOS)	290
4.2. SUBGRUPO DE PACIENTES BOMBA -	290
4.3. SUBGRUPO DE PACIENTES CO -	292
4.4. SUBGRUPO DE PACIENTES CONTRA +	299
4.5. SUBGRUPO DE PACIENTES FP +	303
5. DIFERENCIAS ENTRE LOS SUBGRUPOS	305
5.1. CARACTERISTICAS CLINICAS GENERALES	306
5.2. CATIONES INTRAERITROCITARIOS	314
5.3. FLUJOS DE Na ⁺ DEPENDIENTES DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE A LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na ⁺ FISIOLÓGICA	314
VI. DISCUSION	319
VII. RESUMEN Y CONCLUSIONES	353
VIII. BIBLIOGRAFIA	366
IX. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	446

I. JUSTIFICACION

Desde que en 1975 inicié los estudios de la licenciatura de Medicina en la Universidad de Barcelona, gran parte de mi vida ha transcurrido en el recinto del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. Primero como Alumno Interno por oposición de la Cátedra de Patología General, posteriormente como Médico Residente del Servicio de Medicina Interna y, en la actualidad, como Profesor Ayudante de la asignatura de Patología General y Propedéutica Clínica, el Hospital y sus miembros han llevado a cabo la tarea de formarme como Médico Internista en sus tres vertientes: asistencial, docente e investigadora.

Durante todos estos años, el diagnóstico y tratamiento de los enfermos ingresados en las salas de Medicina Interna, así como la atención a los pacientes en la Unidad de Urgencias y en la Policlínica de nuestro Servicio han ocupado la práctica totalidad de mi tiempo. Aunque cada enfermo supone un nuevo reto para el Médico Internista, la hipertensión arterial ha sido una de las patologías con mayor poder de atracción ya desde el inicio de mi carrera profesional. Varios

han sido los aspectos de esta enfermedad que han despertado mi interés.

En primer lugar, la hipertensión arterial es la enfermedad más frecuente de cuantas afectan a la humanidad. Es, asimismo, uno de los principales factores de riesgo del padecimiento de enfermedades cardiovasculares, que son responsables de un número de muertes en edades prematuras que ninguna otra enfermedad supera. Por otra parte, los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que el control de las cifras tensionales evita, en gran medida, tanto la mortalidad como la morbilidad cardiovascular. A la vista de estos datos, sería lógico pensar que las estructuras sanitarias de los diferentes países hubieran puesto en marcha todas las medidas necesarias para una mayor detección, control y tratamiento de los enfermos hipertensos. Hasta el momento ello no ha sucedido y, si bien en los últimos años el panorama ha empezado a cambiar, los datos de que se disponen demuestran que menos del 50% de los hipertensos de nuestro país tienen conciencia de serlo. De ellos, aproximadamente la mitad sigue algún tipo de tratamiento y menos de una tercera parte se halla bajo control médico habitual.

Este aparente menosprecio a la importancia que

realmente tiene la hipertensión arterial está probablemente en relación a la ausencia de sintomatología y a que su padecimiento no influye, o influye poco, en la calidad de vida del paciente. Ello provoca no sólo el desinterés del enfermo sino también en ocasiones, lo que es más grave, el del médico que lo atiende. Así, cuando la hipertensión arterial produce síntomas, la mayoría de las veces éstos son ya debidos a complicaciones cardíacas, cerebrales, arteriales o renales, en las que no siempre es posible instaurar un tratamiento eficaz.

El interés por la hipertensión arterial pasa obligadamente por el mejor conocimiento de su etiopatogenia. En este sentido, menos del 5% de los hipertensos son portadores de una patología concreta que sea capaz de explicar la elevación de su tensión arterial. Frente a ellos, en el 95% restante no se consigue determinar cuál es la causa de la hipertensión arterial. Son los llamados hipertensos esenciales.

Los resultados de los estudios de diferentes grupos de investigadores han dado pie a la elaboración de diversas teorías sobre los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos implicados en la HTA esencial. Si bien ninguna de ellas es capaz de explicarla en su totalidad, dos

aspectos, no obstante, parecen evidentes. En primer lugar existe un componente hereditario manifestado por una importante agregación familiar y por la presencia de individuos con una predisposición genética a su padecimiento. En segundo lugar, diferentes factores ambientales están también implicados en la aparición de la HTA. De entre todos ellos destaca por su importancia el elevado consumo de sal en la dieta.

Estas circunstancias llevaron a Dahl a considerar la HTA esencial como un trastorno del metabolismo del sodio (1). Desafortunadamente, los estudios del metabolismo de este catión tanto en sus aspectos de balance entre ingesta y excreción renal, como en los factores que regulan ésta última, no han sido capaces, hasta el momento, de explicar en su totalidad y de modo satisfactorio los mecanismos que intervienen en el inicio y mantenimiento de la HTA.

En los últimos años se han empezado a investigar los aspectos relativos al metabolismo celular del Na^+ y, de manera especial, los sistemas que regulan su transporte a través de la membrana celular. La caracterización de anomalías de los sistemas transportadores de sodio en los pacientes hipertensos ha dado soporte a la hipótesis que

postula que la HTA esencial puede originarse por un trastorno en el metabolismo celular de Na^+ capaz de incrementar su concentración intracelular.

En el Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona ha existido desde hace ya varios años un marcado interés por la HTA esencial y, especialmente, por los mecanismos etiopatogénicos en ella implicados. El estudio del transporte de Na^+ a través de la membrana celular fue iniciado por el director de esta tesis, el Dr. A. Coca (2,3), que demostró la existencia de una alteración del flujo catiónico activo en los eritrocitos de los pacientes hipertensos esenciales y sus hijos normotensos. Estos trabajos constituyeron el inicio de una línea de investigación y estimularon la búsqueda de nuevos aspectos en la relación entre los sistemas de transporte de Na^+ y la HTA esencial.

La presente tesis doctoral continúa la línea de investigación iniciada por nuestro Servicio y pretende aportar nuevos aspectos sobre la relación entre las alteraciones del metabolismo celular del Na^+ y la etiopatogenia de la HTA.

II. REVISION BIBLIOGRAFICA

**1. LA HIPERTENSION ARTERIAL. IMPORTANCIA
ACTUAL Y FUTURA**

1.1. INTRODUCCION

Durante la última mitad del siglo XX, las enfermedades cardiovasculares han pasado a ser la primera causa de muerte en todos los países del mundo industrializado. Ya en los primeros años del presente siglo se pudo observar que, paralelamente al aumento de la esperanza de vida de la población, se producía un incremento de las muertes por enfermedad cardiovascular, a la par que un descenso de mortalidad por otras causas, hecho que se manifestó de forma constante desde el fin de la Segunda Guerra Mundial. A pesar de que las modernas terapéuticas surgidas en la última década han conseguido reducir el número de muertes por dicha enfermedad (4), sigue ocupando el liderazgo de mortalidad en la mayoría de países del mundo actual.

El análisis exhaustivo de este fenómeno desde el punto de vista epidemiológico ha permitido reconocer, en poblaciones aparentemente sanas, la existencia de unas variables biológicas denominadas

factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, capaces de influenciar la probabilidad del padecimiento de accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca o arteriopatía periférica. Los principales factores de riesgo, detectados en virtualmente todos los estudios, han sido la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el consumo de cigarrillos y la predisposición hereditaria. Cada uno de ellos es capaz de modificar de forma independiente la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular. Por otra parte, la interacción de todos ellos entre sí de manera compleja y no totalmente conocida, confiere un mayor riesgo a aquellos individuos portadores de más de uno de los factores. La diabetes y la obesidad actúan también, según parece, de forma independiente, aunque la última ejerce su influencia nociva predominantemente a través de los demás, agravando la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la intolerancia a la glucosa. El papel que puedan jugar otros factores tales como la personalidad, el stress psíquico y social o el estado de forma física es, por el momento, controvertido (5).

Aunque todos los factores mencionados deben ser considerados a la hora de evaluar el riesgo

individual y de establecer planes de intervención, la hipertensión arterial (HTA) es el más importante tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo y es, en nuestros días, uno de los mayores focos de atención por parte de las estructuras sanitarias de todos los países desarrollados.

1.2. DEFINICION DE HIPERTENSION ARTERIAL

La definición del término hipertensión arterial puede revestir diferentes concepciones y no es sencillo encontrar la que mejor se adapte a los requerimientos actuales.

La solución propuesta por Sir George Pickering es, sin duda, la más correcta desde el punto de vista conceptual y viene refrendada por las estadísticas que otorgan un riesgo vascular preciso para cada valor tensional. Según este autor (6), la tensión arterial debe ser valorada como una variable cuantitativa continua y, consecuentemente, olvidar la tentación de establecer una línea divisoria entre normotensión e hipertensión, entre lo normal y lo patológico. Este autor afirmaba en 1.972 que... "La relación entre tensión arterial y mortalidad es cuantitativa; a mayor presión, peor pronóstico" (7).

Esta definición, aceptada por la mayoría de epidemiólogos tiene, no obstante, la desventaja de ser poco práctica para los clínicos. El diagnóstico

y las decisiones terapéuticas que se adopten para cada uno de los individuos en particular deben realizarse mediante unos esquemas racionales que permitan una diferenciación en grupos. Los estudios de supervivencia actuarial realizados por las compañías norteamericanas de seguros han puesto de manifiesto, que para cualquier edad y sexo, la esperanza de vida queda reducida de forma significativa cuando la tensión arterial diastólica se sitúa por encima de los 90 mm de Hg (8).

La definición "oficial" de HTA ha sido propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que considera los tres apartados siguientes (9):

Normotensión: tensión arterial sistólica (TAS) inferior a 140 mm de Hg y tensión arterial diastólica (TAD) inferior a 90 mm de Hg.

Hipertensión limitrofe o "borderline": TAS entre 140 y 160 mm de Hg y TAD entre 90 y 95 mm de Hg.

Hipertensión: TAS superior a 160 mm de Hg y/o TAD superior a 95 mm de Hg.

En estas definiciones hay por lo menos dos puntos criticables. En primer lugar, el grupo intermedio o hipertensión limitrofe ha dejado de

tener unas características diferenciales propias dado que se ha demostrado un incremento en la mortalidad de estos individuos respecto a los normotensos, por lo que sería más correcto considerarlos como un subgrupo dentro de la HTA. En segundo lugar, en la definición de HTA faltan las características diferenciales que pueden conferir la raza, edad o sexo.

Finalmente, es de destacar el razonamiento de Rose (10) basado en conceptos de operatividad. Para él, debe definirse como HTA aquel nivel tensional en el cual los beneficios de una conducta intervencionista superen los riesgos de la inhibición. Este concepto debe ser ampliado pues la intervención conlleva también riesgos y gastos, mientras que la inhibición puede llevar aparejada ciertos beneficios (11). Así pues, una definición operativa apropiada de HTA sería aquélla en la que se estableciera como cifra definitoria aquel nivel de TA en el cual los beneficios (menos los riesgos y costes) de la acción superaran a los riesgos y costes (menos los beneficios) de la inhibición.

Los beneficios de la intervención incluyen la prevención de la progresión de la hipertensión, la reducción de los accidentes vasculares cerebrales, de la insuficiencia cardiaca congestiva, del daño

renal, la disminución de la mortalidad debida al infarto de miocardio y el reconocimiento de familiares con riesgo cardiovascular elevado.

Uno de los riesgos y costes que deben ser considerados es la asunción del "rol o papel de enfermo" por parte del individuo aparentemente sano, así como la interferencia con su estilo de vida. Otro riesgo es el de la inducción de aberraciones bioquímicas relacionadas con el tratamiento capaces de producir un aumento del riesgo vascular, tales como la hipokaliemia inducida por diuréticos o los más recientemente descubiertos trastornos lipídicos producidos por diuréticos o β -bloqueantes. Por último, no debe olvidarse el coste de la medicación y de la atención médica. Entre los beneficios de la inhibición se incluye la continuidad del estilo de vida propio del individuo, mientras que el mayor riesgo lo supone el aumento de muertes por enfermedad cardiovascular y la imposibilidad de identificar familiares con predisposición a padecerla.

1.3. CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

1.3.1. CLASIFICACION ETIOLOGICA

Atendiendo a la causa responsable de la misma la HTA se clasifica en dos grandes grupos: hipertensión arterial esencial (HTAe) e hipertensión arterial secundaria (HTAs). A falta de otros mejores, ambos términos se siguen utilizando aunque, como veremos, no reflejan exactamente su contenido. El término esencial, acuñado en 1872, se refiere a los pacientes con la entonces llamada enfermedad de Bright (12), cuyos cambios hialinos en las arteriolas sentaron el concepto de que una presión alta era esencial para mantener la adecuada perfusión de los tejidos a través de los vasos alterados. Posteriormente, en 1911 Frank (13) utilizó por primera vez el término para significar que la elevación de la tensión arterial era idiopática, es decir, de origen desconocido.

Por el contrario, el término hipertensión

secundaria se utiliza cuando junto a la HTA existe asociada una enfermedad o factor capaz de aumentar la tensión arterial, como las enfermedades renales o la ingesta crónica de regaliz. No obstante, ello no implica necesariamente que el mecanismo íntimo por el que se eleva la tensión arterial esté perfectamente establecido.

A pesar del avance en los métodos diagnósticos y la exhaustiva investigación a la que son sometidos los pacientes hipertensos en muchos centros, el 95% de ellos siguen clasificándose dentro del grupo de hipertensión esencial (14,15).

Desde 1965, uno de los focos de atención en la investigación sobre HTA ha sido el establecer distintos patrones de comportamiento clínico o analítico que permitieran una subdivisión de los individuos clasificados como hipertensos esenciales. Así, en los últimos años se han venido distinguiendo hipertensos con gasto cardiaco normal o alto (16), con expansión o contracción del volumen plasmático (17) o con actividad renina plasmática alta, normal o baja (18). A ellos deberá añadirse, con toda probabilidad, una clasificación basada en las anomalías del transporte transmembranoso de sodio (19). Si estas aparentes diferencias en los mecanismos fisiopatológicos

reflejan, de hecho, diferentes etiologías de la hipertensión o bien representan distintos estadios de su desarrollo, es algo que está por dilucidar. Aunque está suficientemente demostrado que estos subgrupos muestran algunas características diferenciales por lo que respecta a su historia natural (20) y a la respuesta a la medicación antihipertensiva (19), no lo está el que sean entidades independientes y, por lo tanto, no pueden clasificarse por el momento como formas distintas de la hipertensión arterial esencial (21).

Las causas de hipertensión arterial secundaria son muchas y de muy variada índole y se enumeran en la tabla I.

1.3.2. CLASIFICACION CLINICA

Consideramos aquí aquella clasificación destinada a establecer la severidad de los pacientes hipertensos, en aras a facilitar la adopción de decisiones referentes a la urgencia y tipo de medicación, hospitalización o investigación clínica.

Las complicaciones de la HTA están

TABLA I

Clasificación etiológica de la hipertensión arterial

1.HTA esencial	2.4. Interferencia mecánica con el flujo
2.HTA secundaria	Fistulas arteriovenosas
2.1. Renal	E. de Paget
2.1.1. Parenquimatosa	Persistencia del ductus arterioso
Glomerulonefritis aguda	Insuficiencia aórtica
Glomerulonefritis crónica,	Coartación de la aorta
pielonefritis, irradiación, lupus	Hipertensión sistólica arteriosclerosa
eritematoso sistémico	2.5. Agentes exógenos
Poliquistosis renal	2.5.1. Venenos
Hidronefrosis	Plomo
Tumor productor de renina	Talio
Nefropatía diabética	2.5.2. Medicación
2.2.Endocrina	Aminas simpaticomiméticas
2.2.1. Tiroides	Inhibidores de la MAO combinados con
Hipertiroidismo	efedrina o tiramina, incluyendo
Hipotiroidismo	alimentos ricos en esta última
2.2.2. Suprarrenal	sustancia
Feocromocitoma	Anticonceptivos hormonales
Hiperaldosteronismo primario	Glucocorticoides
Adenoma suprarrenal	2.5.3. Alimentos
Hiperplasia suprarrenal congénita	Regaliz
deficiencia 11 β hidroxilasa	2.5.4. Yatrogénica
deficiencia 17 α hidroxilasa	Exceso de líquidos en la
Enfermedad de Cushing	insuficiencia renal terminal
2.2.3. Paratiroides	2.6. Toxemia del embarazo
Hiperparatiroidismo	2.7. Miscelánea
2.2.4. Hipófisis	Policitemia
Acromegalia	Quejadas
2.3. Neurógena	Síndrome carcinoide
Acidosis respiratoria	
Tumor cerebral	
Encefalitis	
Poliomielitis bulbar	
Disautonomía familiar	
Porfiria aguda	
Tumores cromafines extradrenales	
Paragangliomas	
E. de Von Recklinghausen	

directamente relacionadas con las cifras tensionales y la duración de aquélla, aunque la progresión varía notablemente de uno a otro individuo. Al margen del valor de las determinaciones de la TA, el juicio clínico correcto respecto a la severidad de la HTA pasa por el examen de los cambios producidos en los órganos diana. En la práctica diaria ello se consigue mediante la anamnesis y exploración física, el examen del fondo de ojo, de la función renal, análisis urinario y electrocardiograma. Al considerar todo ello junto a la media de lecturas de la TA puede establecerse una clasificación clínica como la que muestra la tabla II o como la que recomienda la OMS (9).

Tres principios básicos deben ser considerados:

1. Las anomalías del laboratorio no acompañan necesariamente a las cifras más altas de TA y son éstas últimas las que establecen la severidad en estos casos. Las primeras se limitan a aumentar la categoría de la severidad para cada cifra de TA.
2. El examen del fondo de ojo, que proporciona una visión cualitativa del

TABLA II

Clasificación de la hipertension arterial dependiendo de la severidad

Tipo	TAD	fondo de ojo	ECG	Función renal
HTA limitrofe	90-95	normal	normal	normal
HTA leve	95-104	normal o grado I-II	normal o HVI	normal
HTA moderada	105-115	grado I-II	HVI	normal o disminuida
HTA severa	> 115	grado I-II	HVI-SVI	normal o disminuida
HTA maligna	> 120	grado III-IV	HVI-SVI	disminuida

daño vascular, es un elemento de máxima importancia. Así, la presencia de una retinopatía de grado III en la escala de Keith-Wegener (hemorragias o exudados) o de grado IV (edema de papila) condicionan el grado de severidad sin tener en cuenta el nivel tensional.

3. Para cada nivel de severidad la HTA puede estar o no complicada. El adjetivo complicada se añade a cada categoría si existe evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca o angina, o si existen o se han producido fenómenos vasculares tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o aneurisma aórtico.

1.4. PREVALENCIA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

La prevalencia de la HTA viene condicionada, como es lógico pensar, por la definición que de aquélla se haga. Así, gran número de estudios llevados a cabo en la población norteamericana difieren de manera significativa en sus conclusiones. El Health and Nutrition Examination Survey (HANES) realizado entre 1971 y 1974 por el U.S. Public Health Service examinó una muestra representativa de la población americana con un total de 17.796 individuos. La hipertensión fue definida como una TAS superior a 160 mm de Hg o una TAD superior a 95 mm de Hg, en una sola lectura. Las cifras de prevalencia seguían una correlación lineal con la edad (fig. 1) siendo así que una tercera parte de la población mayor de 60 años estaba afecta de HTA. La estimación general de hipertensión en la población adulta era de 23,2 millones de personas en los Estados Unidos, con un porcentaje total del 17% en la raza blanca y del 28% en la raza negra (22).

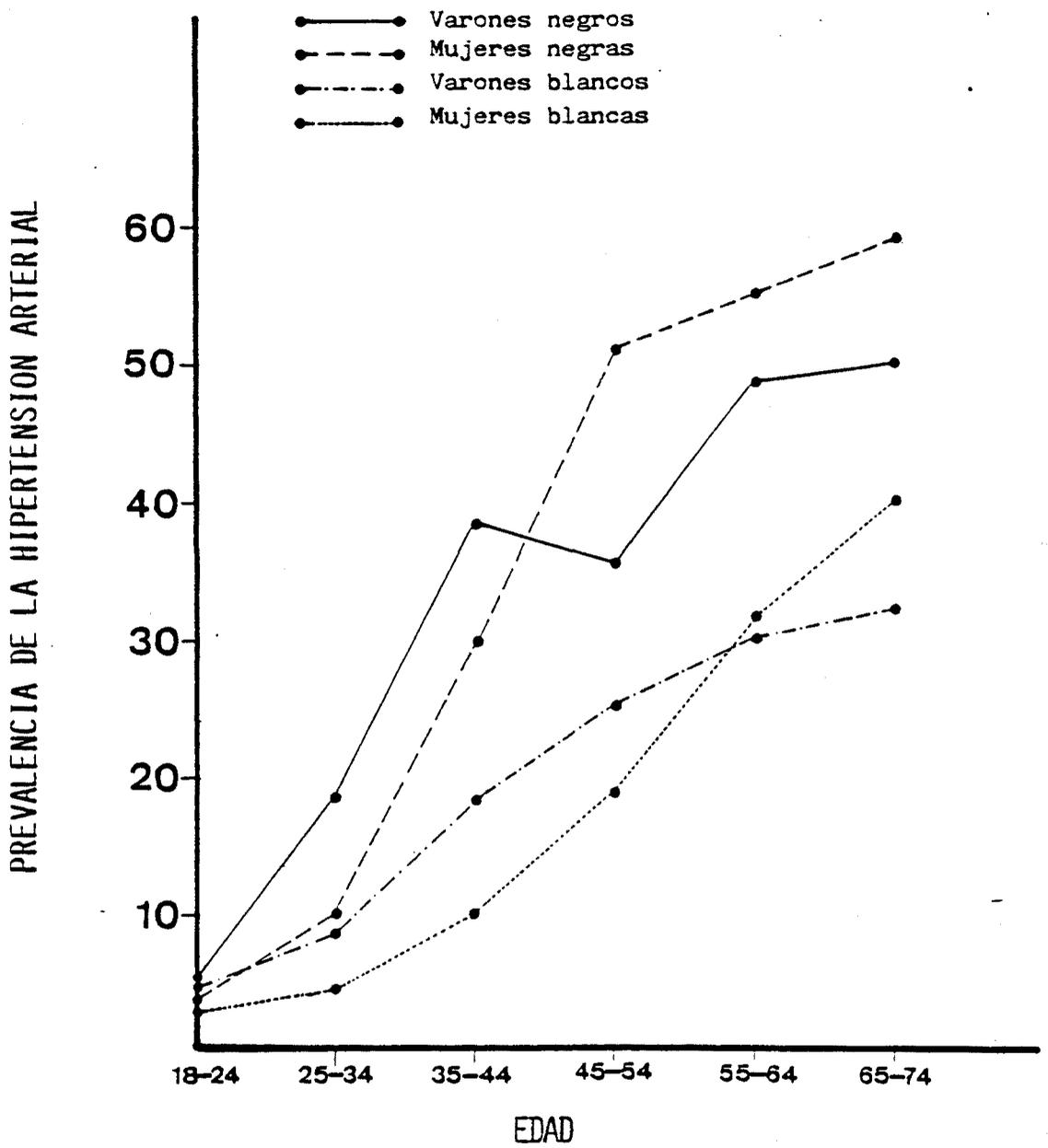


Figura 1. Prevalencia de la HTA en Estados Unidos en relación a la edad, sexo y raza.

Otra estimación diferente es la obtenida del Hypertension Detection and Follow-up Program (23). Aquí fueron examinados 15.900 individuos con edades comprendidas entre 30 y 69 años procedentes de 14 comunidades americanas. Si el punto de corte entre hipertensión y normotensión se tomaba en los 90 mm de Hg la prevalencia llegaba al 25,3%, descendiendo al 14% si se restringía a aquellos individuos con cifras iguales o superiores a 95 mm de Hg (fig.2). Otra de las conclusiones que pudieron extraerse de este estudio fue la tendencia a presentar lecturas tensionales más bajas cuando la determinación se repetía algunos días más tarde.

¿Cual es la cifra tensional óptima para definir la HTA? ¿Cuántas determinaciones deben realizarse? No existen respuestas contundentes a estas dos preguntas pero, en cualquier caso, puede afirmarse categóricamente que la HTA es la enfermedad más frecuente en todo el mundo.

En España se ha empezado a disponer de información sobre prevalencia de HTA a partir de 1980. En estos últimos años han aparecido diversos estudios cuyas conclusiones se han obtenido, en su mayoría, tras la práctica de una sola lectura tensional y con el inconveniente, en algunos de ellos (24,25), de tener su origen en poblaciones

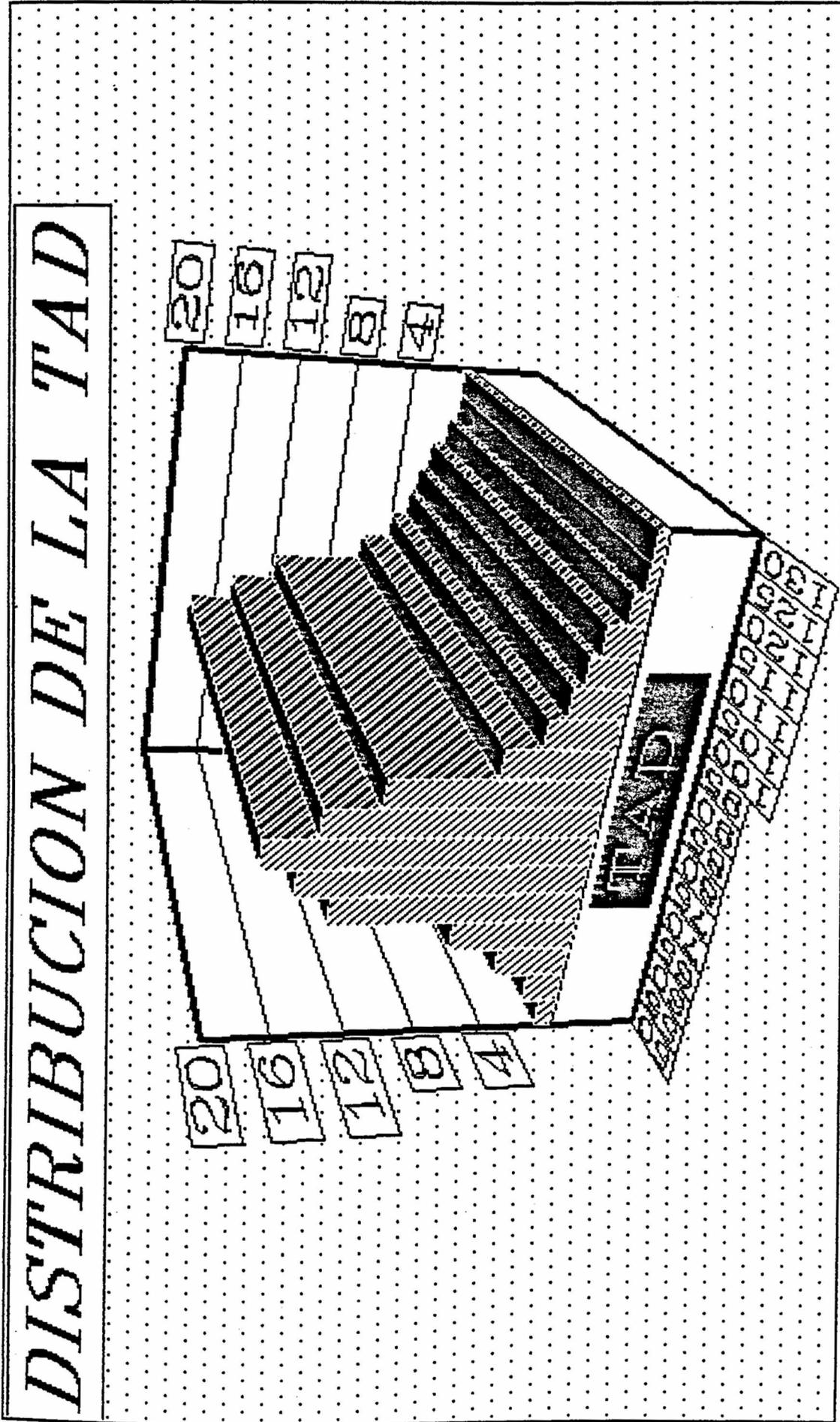


Figura 2. Distribución gaussiana de la tensión arterial diastólica (TAD) en la población general.

laborales con restricciones de sexo o edad, con lo que difícilmente pueden ser representativos de la población general.

Un excelente estudio ha sido el llevado a cabo por Pardell et al (26) sobre una muestra de 621 individuos en la población urbana del área de L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Con una sola determinación y tomando la medida de la TAD en la 4ª fase auscultatoria de Korotkoff se encontró una prevalencia de HTA (TAS>160 o TAD>95) del 17% y de HTA límite del 28%. No es posible deducir de este trabajo qué porcentaje de individuos se sitúan con una TAD superior a 90, dado que en el grupo de HTA límite se incluían aquéllos cuya TAS se situaba entre 140 y 160 aunque la TAD no fuera superior a 90. Ello explica, con toda probabilidad, el hecho de encontrar una cifra global de prevalencia (al juntar ambas categorías) del 45%, lo que parece excepcionalmente elevado si se compara con otros estudios. A pesar de ello, y por lo que puede deducirse de otros trabajos publicados en nuestro país, nuestras cifras de prevalencia tienden a situarse por encima del 20%, lo que nos coloca en los niveles más altos entre los países industrializados. Si a ello añadimos la escasa atención que a esta enfermedad prestan las

autoridades sanitarias, el panorama que se nos presenta es altamente preocupante.

En cuanto a la distribución por edad y sexo existe un incremento progresivo de la prevalencia con el envejecimiento y, mientras que el predominio es de los varones en la juventud, a partir de los 50 años este protagonismo corresponde a las mujeres. La explicación a este fenómeno ha sido proporcionada por Dawer (27) a partir de los datos del estudio Framingham y se basaría en la mayor resistencia de las mujeres a las consecuencias de la HTA, mientras que la población masculina se vería mermada debido al fallecimiento precoz por la cardiopatía isquémica.

1.5. LA HTA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR. MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LA HTA

Las campañas que en los últimos años se han desarrollado para la detección y el control de la HTA tienen su origen en la demostración de que para cualquier edad y en ambos sexos, la expectativa de vida se reduce de forma significativa cuando la TAD es superior a 90 mm de Hg.

Los estudios epidemiológicos, tanto longitudinales como transversales, de muestras al azar en poblaciones aparentemente sanas han vertido numerosa información sobre la relación entre las variables biológicas llamadas factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular. De estos estudios, uno de los más valiosos fue el de las Siete Naciones sobre la enfermedad coronaria, coordinado por Keys y en el que se incluyeron un total de 12.770 varones de edades comprendidas entre 40 y 59 años, con un seguimiento de 5 años. A pesar del hallazgo de grandes variaciones en las cifras de morbilidad y mortalidad entre las distintas

poblaciones, las cifras de prevalencia se hallaban en todas ellas directamente relacionadas con las de TA y colesterol sérico (28).

El más importante de los estudios longitudinales a largo plazo ha sido el de Framingham, cuyos hallazgos han sido generalmente confirmados en otras poblaciones. No obstante, con vistas a examinar esta aplicabilidad, los datos de 5 estudios diferentes realizados en Estados Unidos de América fueron reunidos en el llamado Pooling Project (29). Los resultados de éste último indican que el valor predictivo de los factores de riesgo es, en general, válido para todas las poblaciones de raza blanca, al menos en aquel país. Asimismo, los estudios europeos (30) concuerdan con los americanos por lo que se refiere a la cuantificación del riesgo para dichas poblaciones. Más difícil es extrapolar estos resultados a otras razas y culturas.

1.5.1. MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN RELACION CON LA HTA

Si clasificamos a las personas en normotensas

(TA<140/90) e hipertensas (TA>160/95) es evidente que las cifras de mortalidad total y cardiovascular son, al menos, el doble en el segundo grupo respecto al primero, aunque no existe una división natural entre ambos (31). El riesgo cardiovascular es proporcional a los niveles de TA desde los valores más bajos hasta los más altos que puedan encontrarse en la población (32). El riesgo absoluto para cualquier nivel de TA es el doble en los varones que en las mujeres, aunque el relativo es prácticamente el mismo en ambos sexos y no disminuye con la edad. Se puede calcular el incremento en un 30 % para cada aumento de 10 mm de Hg.

Si examinamos por separado los diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares podemos observar que los hipertensos tienen un riesgo dos veces mayor de arteriopatía periférica, tres veces mayor de enfermedad coronaria, cuatro veces más probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca y siete veces más de padecer accidentes vasculares cerebrales (33). Aquéllos considerados como hipertensos limítrofes o "borderline" (TA 140-159/90-94) presentan unas cifras de mortalidad intermedias entre ambas poblaciones, por lo que no están exentos de riesgo. En este sentido, sería

interesante destacar que, si bien para un individuo en particular el mayor riesgo corresponde a los niveles tensionales más altos, la visión para la población general es diferente, dado que la mayoría de individuos se situarían en niveles tensionales menores. Es decir, que si la cifra de mortalidad observada para cada incremento de TA se multiplica por el número de individuos que se hallan en este nivel, obtendremos el porcentaje de mortalidad atribuible a la HTA para cada nivel tensional. Analizando estos datos podemos ver que el 60% del exceso de riesgo en la población general incide en aquellos individuos con TAD entre 90 y 104, considerados como hipertensos leves (34).

1.5.2. LABILIDAD DE LA HTA

La TA considerada a título individual presenta una enorme variabilidad horaria y diaria. No es pues infrecuente que algunos individuos oscilen entre la situación de normotensión y la de hipertensión, pudiéndose suponer que se hallan en una etapa intermedia entre uno y otro grupo. No obstante, los estudios epidemiológicos no apoyan

esta suposición (35) y las determinaciones tensionales casuales tienen un alto valor predictivo, tanto en lo que respecta a futuras cifras de TA, como a la morbilidad cardiovascular (32,36).

Esta variabilidad de la TA no se limita a la hipertensión limitrofe sino que va aumentando con el incremento de las cifras tensionales (35). Por otra parte, no existe ninguna evidencia de que las tensiones arteriales en condiciones basales o en reposo se correlacionen mejor con el riesgo vascular que las lecturas casuales, al menos en los adultos.

1.5.3. TENSION ARTERIAL SISTOLICA Y TENSION ARTERIAL DIASTOLICA

Clásicamente se ha considerado la TAD como un mejor indicador de la HTA, dado que supone una medida indirecta de las resistencias periféricas y está sujeta a menor variación que la TAS. No obstante, los resultados del estudio de Framingham demuestran que mientras ambas se correlacionan con la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la TAS

lo hace mejor en los grupos de mayor edad y es además, capaz de predecir el riesgo vascular en los grupos con TAD normal (32,37).

1.5.4. COMPOSICION DEL RIESGO BASADO EN MULTIPLES FACTORES

El riesgo individual que confiere la HTA está influenciado en gran manera por la presencia o ausencia de otros factores que interaccionan entre sí.

Así, para un hombre de 40 años con una TAS de 195 mm de Hg, la probabilidad de un evento cardiovascular en los próximos 8 años puede oscilar entre 0,046 y 0,708 dependiendo de la presencia o no de otros factores tales como la hiperlipidemia, la intolerancia a la glucosa, el consumo de cigarrillos o la detección previa de una hipertrofia ventricular izquierda en el ECG (36,38).

1.6. EL TRATAMIENTO DE LA HTA COMO FACTOR MODIFICADOR DEL RIESGO VASCULAR.

En algunos países europeos y americanos se ha podido constatar una disminución de la mortalidad cardiovascular atribuible a un mejor y más eficaz tratamiento de la HTA, descenso más acusado que el producido por el control de otros factores de riesgo (39). En Estados Unidos de América la expectativa de vida se ha incrementado en 3 años durante la década de los 70 (40). El papel que en ello ha jugado el control tensional es incierto, aunque respecto al descenso de la mortalidad coronaria supondría el 24% del total en la evaluación de Byngton (41), repartiéndose el porcentaje restante entre la disminución de los niveles de colesterol plasmático (28%) y del consumo de cigarrillos (48%).

Aunque esta menor mortalidad pudiera deberse también a la mejor atención médica de que gozan los pacientes afectos de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, existe la evidencia

estadística de un descenso real de su incidencia, lo que debe estar forzosamente en relación con una disminución de los factores de riesgo.

Para valorar el posible beneficio del control tensional se han llevado a cabo numerosos estudios. A pesar de que los efectos beneficiosos de la reducción del peso y la ingesta de sal o el aumento en la ingesta de potasio han sido reseñados por varios de ellos, la mayoría de los grandes estudios han incluido algún régimen farmacológico. Aquellos considerados de mayor importancia se describen en la tabla III (41-53).

En conjunto (54), todos ellos han demostrado inequívocamente que el tratamiento hipotensor mejora el pronóstico de toda la población hipertensa y, de manera especial, en algunos subgrupos de pacientes tales como el de los varones de mediana edad con TAD superior a 95 mm de Hg, detectada repetidamente en determinaciones sucesivas.

No obstante, en algunos casos no ha podido establecerse el beneficio con claridad. Así, los pacientes mayores de 70 años, las mujeres de raza blanca o los afectos de hipertensión sistólica aislada no mostraron una mejoría franca en sus cifras de mortalidad a pesar del tratamiento

TABLA III

Estudios más representativos sobre el efecto de la medicación en la morbilidad y mortalidad de la hipertensión arterial

-
-
- 1. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents**
disminución del número total de complicaciones
 - 2. Hypertension Stroke Cooperative Study**
disminución del número total de complicaciones
 - 3. U S Public Health Service Mild Hypertension Trial**
disminución del número total de complicaciones
 - 4. Australian Therapeutic Trial on Mild Hypertension**
disminución de la mortalidad global
disminución de la mortalidad cardiovascular
disminución de la mortalidad por coronariopatía
disminución del número de accidentes cerebrovasculares
disminución del número total de complicaciones
 - 5. Hypertension Detection and Follow-up Program**
disminución de la mortalidad global
disminución del número total de complicaciones
 - 6. Oslo Study**
disminución del número de accidentes cerebrovasculares
 - 7. Goteborg Study**
disminución de la mortalidad global
disminución del número de complicaciones coronarias
-
-

farmacológico.

Por lo que respecta a la morbilidad, si bien parece evidente el beneficio en la prevención de accidentes vasculares cerebrales, éste no es tan claro en lo que a la coronariopatía isquémica se refiere. En cualquier caso, el objetivo del médico dedicado al cuidado de los pacientes con HTA debe ser la consecución de una reducción de la TAD a cifras inferiores a los 90 mm de Hg así como el mantenimiento de estas cifras.

2. METABOLISMO DEL SODIO

2.1. ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION DEL SODIO

La sal administrada por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino, desde el duodeno hasta el recto. La absorción de sodio (Na^+) se produce contra gradiente electroquímico merced a un transporte activo en las células de la mucosa intestinal, que requiere la energía de la glucólisis y que está relacionado con la absorción de glúcidos (55).

Tras la absorción se produce su distribución por el organismo. Del sodio corporal total el 11,2% se halla en el plasma, el 29% en el líquido intersticial, el 11,7% en el tejido conjuntivo y cartilaginoso, el 43,1% en el hueso, el 2,4% en el líquido intracelular y el 2,6% en las secreciones glandulares (56). Sin embargo, el sodio distribuido en estos compartimentos no puede intercambiarse libremente entre ellos en su totalidad. Su mayor contingente se halla en el hueso formando parte de la estructura cristalina, no es osmóticamente

activo y sólo una mínima porción es intercambiable (57,58), por lo que no influye apenas en el metabolismo hidrosalino del organismo. Del resto, la mayor parte se halla en el líquido extracelular (LEC), constituido por el líquido intersticial, arterial, capilar y venoso. Por tanto, el sodio intercambiable es significativamente menor a la cantidad total del mismo existente en el organismo y no representa más del 70% del sodio corporal total (59).

Por su efecto osmótico, el Na^+ es el principal determinante del volumen del LEC. El hecho de que siendo este catión muy permeable a través de las membranas celulares se halle en su mayor parte localizado en el compartimento extracelular, obedece a su continua salida desde el interior al exterior de la célula por efecto de diversos mecanismos, entre los que destaca el catalizado por la adenosintrifosfatasa (ATPasa) de la membrana celular. La acción combinada de todos estos mecanismos consigue mantener una concentración de Na^+ intracelular de alrededor de 5-10 mmol/litro de células y una concentración extracelular de 135-145 mmol/litro. Al ser libre el paso de agua a través de la membrana celular, el volumen de LEC vendrá determinado fundamentalmente por el Na^+

extracelular osmóticamente activo.

Cuando se produce una sobrecarga salina brusca entran en juego los mecanismos homeostáticos propios del metabolismo sódico. Una parte del mismo es retenida en el LEC, produciendo por efecto osmótico un aumento de su contenido acuoso a expensas del agua intracelular que disminuye y de una mayor ingesta a través del mecanismo de la sed, con lo que se produce un aumento de peso. Contrariamente, la interrupción brusca de la sobrecarga salina condiciona un balance negativo de Na^+ hasta que los mecanismos homeostáticos se adaptan a la nueva situación. Así, el volumen del LEC y el gasto cardíaco sufren cambios paralelos a la ingesta de Na^+ .

La concentración de Na^+ en plasma no es un criterio suficiente para valorar el balance de sodio, ya que al acompañarse de modificaciones del volumen de agua corporal, variaciones importantes del balance sódico pueden no verse reflejadas en cambios de la natremia. Por el contrario, el sodio intercambiable determinado mediante análisis isotópico con ^{24}Na no varía apenas con la edad y sexo (59) y suministra un índice mucho más fiable y útil del balance sódico (60).

El organismo elimina el Na^+ mediante diversos

sistemas. A través de la piel por mecanismo de sudoración y "perspiratio insensibilis", por las heces, lágrimas, leche, pelo, uñas y demás faneras. Pero junto con el primero, el mecanismo más importante de excreción sódica es su eliminación renal.

El Na^+ llega por el plasma al glomérulo renal donde es filtrado. La cuantía de la filtración es del orden de 25.200 mmol/24 horas dependiendo del producto del filtrado glomerular y la natremia. De esta importante cantidad de Na^+ filtrado sólo el 1% será eliminado al exterior, lo que supone que la mayor parte del Na^+ filtrado es reabsorbido en el túbulo renal. Parece por tanto lógico pensar que los mecanismos que regulan la excreción de Na^+ deben actuar fundamentalmente a nivel de la reabsorción tubular (61). Uno de estos mecanismos es conocido como balance glomerulotubular y depende de la cantidad de Na^+ filtrado, produciéndose un aumento de la reabsorción cuando aumenta la filtración y viceversa (62). No obstante, cuando las variaciones del Na^+ filtrado son debidas a modificaciones de la natremia, este mecanismo parece tener menos efecto ya que la hiponatremia aumenta (63) y la hipernatremia disminuye (64) la reabsorción tubular de Na^+ .

La reabsorción de Na^+ se produce a lo largo de todo el túbulo renal. En el túbulo proximal se reabsorbe entre el 60% y el 80% del sodio filtrado merced a un transporte activo hasta el espacio intersticial peritubular, lo que junto a la reabsorción de cloro y bicarbonato determina un importante efecto osmótico. Este último es el responsable de la reabsorción de agua por difusión pasiva a través del laberinto de canales intercelulares hasta el líquido intersticial peritubular como resultado de las fuerzas del equilibrio de Starling (65,66). Con ello se reabsorben las dos terceras partes de agua y solutos del filtrado (67), siendo una reabsorción isoosmótica que no modifica la osmolaridad del filtrado glomerular cuando éste alcanza la primera porción del asa de Henle (68).

El asa de Henle actúa como un sistema multiplicador contracorriente pues en su porción ascendente se produce un transporte activo de Cl^- y secundariamente de Na^+ al espacio intersticial, provocando la salida de agua por efecto osmótico en la porción descendente y con ello un gradiente osmótico cada vez más elevado a medida que el asa profundiza en la zona medular del riñón (69). Al abandonar el asa de Henle, la orina tiene una

osmolaridad de aproximadamente 100 miliosmoles pues proporcionalmente se ha reabsorbido más soluto que agua. En esta zona del túbulo renal se reabsorbe aproximadamente entre el 25% y el 30% del Na^+ filtrado. Por último, a nivel del túbulo contorneado distal se produce reabsorción de Na^+ , intercambiándose por K^+ o H^+ , a través de un mecanismo mediado por la aldosterona. De este modo sólo pequeñas cantidades de Na^+ llegan al túbulo colector, donde se produce una reabsorción destinada a conseguir un ajuste fino que permite que sólo el 1% del Na^+ filtrado sea eliminado al exterior, oscilando entre los 130 y 260 mmol/24 horas, cifra dependiente de la cantidad de Na^+ ingerido en la dieta.

2.2. REGULACION DE LA EXCRECION RENAL DE SODIO

El volumen del espacio extracelular viene determinado primordialmente por la concentración de Na^+ osmóticamente activo. Un aumento de la ingesta de sal condiciona hipernatremia y aumento de la osmolaridad del LEC, por lo que el paso de agua del interior de la célula al LEC provocará un aumento de éste. Simultáneamente se produce una estimulación hipotalámica a nivel del llamado "centro de la sed", que incrementa la ingesta hídrica y la liberación de hormona antidiurética (ADH), la cual disminuye la eliminación de agua a través de un incremento de su permeabilidad a nivel de los túbulos colectores (70). De este modo, frente a una determinada cantidad de Na^+ en el LEC, el organismo regula la cuantía del agua corporal para mantener constante la natremia a niveles de 140 mmol/litro. Por tanto, si la osmolaridad de los líquidos corporales tiende a mantenerse constante a través del balance de agua mediado por los osmoreceptores y la ADH, el control del volumen del

LEC dependerá en gran medida de la regulación de la excreción de Na^+ por el riñón. Así, un incremento de la ingesta de sal condiciona un aumento del volumen extracelular por estimulación hipotalámica del "centro de la sed" y la reabsorción de agua por la ADH (70). En esta situación se van a poner en marcha gran número de mecanismos que culminarán aumentando la natriuria y por ende normalizando el volumen del LEC. Unos actuarán provocando cambios en el filtrado glomerular que modifiquen la cuantía del Na^+ que llega al túbulo proximal, otros regularán la reabsorción de grandes cantidades de Na^+ en el túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal, para que por último sea el túbulo colector el que realice los ajustes más precisos que determinarán la cuantía de la excreción final de sodio por la orina.

2.2.1. FACTORES HEMODINAMICOS

Independientemente del hecho de que la regulación final de la excreción de sodio dependa de una serie de factores hormonales o nerviosos que actúan modificando directamente la reabsorción

tubular o indirectamente a través de cambios hemodinámicos intrarrenales parece evidente que los cambios renales se inician, al menos en parte, debido a variaciones extrarrenales del líquido extracelular que alguna estructura debe ser capaz de reconocer (71).

Diversos investigadores habían sugerido que los receptores de volumen podrían residir en alguna zona del sistema cardiovascular, estimulándose por distensión de la aurícula izquierda (72) o del lecho arterial (73), así como por el incremento del gasto cardíaco (74). Sin embargo, el que el aumento del gasto cardíaco en ausencia de expansión de volumen no tenga apenas efecto en la excreción de sodio (75) y el que la denervación cardíaca no sea capaz de evitar la respuesta natriurética frente a una infusión salina (76), sugiere la existencia de receptores de volumen en otras zonas. Existen evidencias experimentales de que la excreción de sodio no depende exclusivamente de los cambios de volumen intravascular, pues cuando éste se expande con una solución hiperosmótica que simultáneamente disminuye el volumen del líquido intersticial extravascular, la excreción de sodio aumenta muy poco (77,78). Sin embargo, el aumento del volumen intravascular con soluciones isoosmóticas que no

modifican el volumen intersticial extravascular incrementa notablemente la natriuresis (77,79), aunque la mayor respuesta natriurética se obtiene por la expansión del LEC con soluciones salinas (77). Parece pues que es la expansión simultánea del líquido intravascular e intersticial el estímulo más intenso de la natriuresis y que, además de receptores de volumen, deben existir receptores capaces de estimularse por la sola presencia del sodio.

Los cambios del volumen efectivo del árbol arterial que tienen lugar tras la expansión del LEC condicionan modificaciones de la presión de perfusión de la arteria renal (presión hidrostática), del tono adrenérgico y del nivel de sustancias vasoactivas circulantes, probablemente a través del aumento de presión en la aurícula izquierda (80), todos ellos factores capaces de modificar la excreción renal de sodio. También en el lecho venoso y aurícula derecha (81) hay receptores de volumen y las maniobras que disminuyen el retorno venoso disminuyen la natriuria, mientras que aquéllas que lo aumentan condicionan un incremento de la natriuresis (82).

Por otra parte, la contracción del LEC sin cambios en la osmolaridad plasmática puede aumentar

la secreción de ADH y uno de los factores que regulan su secreción es el grado de estimulación de los barorreceptores de las paredes auriculares (83). En el riñón existen receptores de volumen para la regulación de la excreción de sodio por un mecanismo independiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (73). La demostración de la existencia de osmorreceptores hepáticos (84) y que la infusión de soluciones hipertónicas en la vena porta provoca aumento de la natriuria (85) a través de reflejos nerviosos, indican que el parénquima hepático interviene de algún modo en la regulación de la natriuresis. En conjunto, los receptores de volumen podrían ser los responsables de una disminución del tono simpático frente a la expansión extracelular (86) que, a través de cambios en la filtración glomerular o alteraciones hemodinámicas intrarrenales, conducen a un aumento de la natriuresis.

Es conocido desde hace tiempo que diferentes factores hemodinámicos tales como la tensión arterial, el flujo sanguíneo renal y la resistencia vascular entre otros, modifican la natriuresis. Cualquier aumento de la tensión arterial se asocia a un aumento de la natriuresis por un mecanismo no bien establecido. Se ha sugerido un efecto directo

del aumento de la presión hidrostática peritubular dificultando la reabsorción tubular de sodio por alteración del transporte activo (87). La vasodilatación arteriolar renal que se consigue con la administración de acetilcolina, bradiquinina o prostaglandinas se acompaña de un aumento de la natriuresis sin que se objetiven cambios significativos en el filtrado glomerular, por lo que el mecanismo más probable apunta a una disminución de la reabsorción tubular de sodio (88). En este sentido se ha podido demostrar que la vasodilatación renal disminuye la reabsorción tubular proximal de sodio, siendo atribuido este fenómeno a un aumento de la presión hidrostática del capilar peritubular (77). Por otra parte, el aumento de la presión oncótica del capilar peritubular disminuye la natriuresis (77) y la reabsorción proximal de sodio correlaciona directamente con la presión oncótica peritubular (89). Así, durante la vasodilatación renal se produce una disminución de la fracción de filtración con descenso de la presión oncótica y aumento de la presión hidrostática del capilar peritubular, factores ambos que aumentan la natriuresis (90,91).

También la composición del contenido

intravascular puede modificar la excreción renal de sodio, de forma que la dilución de la sangre que llega a la arteria renal condiciona aumento de la natriuresis (92). La hemodilución se acompaña de un descenso del hematocrito y de la viscosidad sanguínea, secundaria a la disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas (77). Ambos factores pueden modificar la cuantía del filtrado glomerular en magnitud suficiente como para variar la cantidad de sodio filtrado y por tanto de sodio reabsorbido. Está además suficientemente probado el efecto directo de la dilución sobre la reabsorción tubular de sodio, a través de alteraciones de las presiones hidrostáticas y oncóticas del capilar peritubular (77,79). De este modo, sea por disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, sea por efecto indirecto a través del descenso del hematocrito y de la fracción de filtración (filtrado glomerular / flujo plasmático) al mantenerse constante el numerador y aumentar el denominador, la presión coloidosmótica postglomerular disminuye, mientras que aumenta la presión hidrostática del capilar peritubular al reducirse la resistencia vascular por el descenso de la viscosidad. Ambos factores se suman en el

equilibrio de Starling (65,66), que rige la reabsorción tubular, en el sentido de disminuir la reabsorción tubular de agua y sodio, por lo que el resultado final es el aumento de la natriuresis.

El incremento de la ingesta de agua y sal supone una expansión del LEC que condiciona un aumento de la presión de perfusión de la arteria renal y de la presión hidrostática del capilar peritubular, disminución del nivel de sustancias vasoactivas circulantes y del tono adrenérgico, que junto al descenso del hematocrito y de la viscosidad de la sangre contribuyen a la disminución de las resistencias vasculares intrarrenales. El aumento de la presión hidrostática del capilar peritubular junto a la disminución de la presión oncótica por el efecto dilucional hacen que, por el equilibrio de Starling, disminuya la reabsorción tubular proximal de Na^+ y agua, lo que conlleva al aumento de la natriuria y de la eliminación de agua tendente a mantener constante el volumen del LEC. Sin embargo, trabajos recientes parecen demostrar que la presión oncótica peritubular no es un factor importante en el control de la reabsorción de Na^+ y agua en el túbulo proximal (93-96). El resultado de todos estos estudios sugiere que los cambios en la

reabsorción tubular proximal observados con la modificación de la presión oncótica de la sangre que perfunde el riñón, deben atribuirse a efectos colaterales como el descenso del hematocrito y viscosidad, la dilución de sustancias del filtrado glomerular que sean responsables de algún modo de la reabsorción tubular proximal y al aumento de la presión hidrostática del capilar peritubular (97).

2.2.2. EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA

Las células granulares de la arteriola aferente glomerular, las células no granulares de la arteriola eferente, las células de la mácula densa del túbulo distal y las células mesangiales de Goormaghtigh (situadas entre la mácula densa y el glomérulo) constituyen el aparato yuxttaglomerular, unidad anatomofuncional responsable de la síntesis, almacenamiento y secreción de la enzima proteolítica renina. Más del 90% de la misma se halla en las células granulares de la arteriola aferente, alrededor del 5% en las células de la mácula densa y menos del 1% en las

células de Goormaghtigh y en las células no granulares de la arteriola eferente glomerular (98). La renina es liberada en su mayor parte a la corriente sanguínea de la arteriola aferente y sólo una mínima porción pasa directamente al territorio general a través de las vías linfáticas. Aunque los mecanismos de control de liberación de renina son múltiples y complejos, los dos principales corren a cargo de los barorreceptores de las células yuxttaglomerulares de la arteriola aferente (99) y las células de la mácula densa sensibles al sodio (100,101). Los receptores de la arteriola aferente responden a cambios de tensión de la pared vascular independientemente de la resistencia vascular (diámetro del vaso), por lo que la liberación de renina por las células granulares depende de cambios en el gradiente transmural de presión, de los nervios simpáticos renales que controlan el tono vascular de la arteriola, de factores miogénicos intrínsecos de autorregulación y alteraciones en los componentes elásticos de la pared vascular (102). Por su parte, el papel de la mácula densa se interpreta de dos maneras diferentes. Vander y Miller (100) opinan que la liberación de renina es inversamente proporcional a la cantidad de sodio que alcanza la mácula densa,

mientras que Thureau et al (101) defienden la hipótesis contraria, existiendo en ambos casos evidencias que las apoyan, por lo que el tema sigue en discusión. Guyton et al (103) han defendido una teoría que compagina las dos anteriores consistente en un mecanismo de "feed-back" intrarrenal, según el cual, un aumento en la concentración de sodio en la mácula densa daría lugar a una activación de la renina almacenada en forma fisiológicamente inactiva en las células yuxtaglomerulares. Ello conduciría a la formación local de angiotensina II, constricción de la arteriola aferente, reducción del filtrado glomerular y de la reabsorción tubular proximal. En consecuencia resultaría aumentada la concentración de sodio en la mácula densa, disminuyendo la activación de renina de las células yuxtaglomerulares. Se justificaría así un doble papel de la mácula densa, como reguladora por "feed-back" de la función de un nefrona y como sensor de la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares.

Además de los factores mencionados, las variaciones en la concentración plasmática de sodio y potasio son estímulos para la liberación de renina, observándose descensos de la actividad renina plasmática (ARP) por infusión salina en

individuos sanos (104).

La renina secretada por el riñón, a través de los diferentes mecanismos que acabamos de comentar no tiene ningún efecto fisiológico directo sino que actúa sobre el angiotensinógeno (alfa₂-glucoproteína producida por el hígado) hidrolizando la unión leucina¹⁰-leucina¹¹ del angiotensinógeno y liberando el decapeptido angiotensina I. Esta sustancia tiene poco efecto fisiológico pero a su paso por la circulación pulmonar, gracias a la acción de la enzima convertasa cinasa II (depeptidilcarboxipeptidasa), es convertida en un octapéptido, la angiotensina II (105) que es la principal hormona de todo el sistema renina y posee numerosas funciones. Produce vasoconstricción arteriolar y es la sustancia con mayor potencia hipertensora conocida (106), aumenta los niveles plasmáticos de aldosterona (107), aumenta la liberación de catecolaminas por la médula suprarrenal (108-110) y la síntesis de prostaglandinas renales (111). Produce venoconstricción, aumento del gasto cardíaco y tiene un efecto inotrópico positivo (112). En el sistema nervioso central actúa sobre el "centro de la sed", provoca secreción de ACTH y ADH, aumenta el tono adrenérgico y por ello la tensión arterial

(113).

La angiotensina II es nuevamente hidrolizada por una aminopeptidasa para formar un heptapéptido, la angiotensina III, que parece tener cierta importancia en la estimulación de la aldosterona (114). Todas las formas de angiotensina son degradadas por angiotensinasas a fragmentos menores inactivos y del mismo modo, la renina es inactivada por el hígado y en menor cuantía por enzimas proteolíticas o excretada por el riñón y la bilis.

Además del sistema renina-angiotensina, la secreción de aldosterona es regulada por la ACTH y las concentraciones de sodio y potasio. Depleciones agudas del volumen extracelular, del retorno venoso, o la administración de dietas hiposódicas son potentes estímulos para la secreción de aldosterona. Por el contrario, la expansión del espacio extracelular, el aumento del retorno venoso o las dietas ricas en sodio disminuyen la secreción de aldosterona. A pesar de que la aldosterona es un potente estimulador de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal, no desempeña un papel importante en el control del balance de sodio y en la regulación del volumen del LEC. Así, pacientes en los que se inhibe la secreción endógena de aldosterona son capaces de mantener correctamente

el volumen de LEC y responder adecuadamente frente a ingestas variables de sodio. Del mismo modo, pacientes con secreción autónoma de aldosterona aumentada que inicialmente incrementan la reabsorción de sodio, con un balance positivo de agua, sal y descenso de potasio, posteriormente son capaces de aumentar la natriuresis y restablecer a la normalidad el balance hidrosalino (115).

Este fenómeno de "escape de la aldosterona" refleja el hecho de que la estimulación de la reabsorción de sodio por la misma es ampliamente superada por la inhibición de esta reabsorción debida a la expansión de volumen del LEC, merced a otro factor regulador que ha sido denominado "tercer factor" o "factor natriurético".

2.2.3. LAS HORMONAS NATRIURETICAS

Hemos visto hasta ahora que si bien los cambios hemodinámicos y el eje renina-angiotensina-aldosterona juegan el papel más importante en la homeostasis del Na^+ , no son suficientes para explicarla de forma completa.

El concepto de un sistema natriurético con

regulación extrarrenal no es nuevo. En 1952, antes del reconocimiento del eje renina-angiotensina-aldosterona, Peters (116) propuso un sistema osmorregulador capaz de percibir cambios en el volumen de la sangre del lecho arterial e inductor, a su vez, de cambios en la excreción de Na^+ . Este mismo autor sugirió que una alteración en este mecanismo estaría implicada en la génesis del edema de la insuficiencia cardíaca.

Posteriormente, Smith (117) en 1957, consideró la aurícula como el lugar más probable donde residiría esta regulación de volumen y propuso que la natriuresis acelerada, característica de algunos pacientes con HTA esencial, podía revelar la presencia de una lesión fisiopatológica relacionada con un receptor en la aurícula. Este punto de vista se basaba en el trabajo de Gauer et al (118) que mostraba que varios procedimientos que distendían la aurícula derecha inducían una diuresis acuosa cuya excreción de Na^+ podía estar, asimismo, incrementada. Estos autores pensaban que la respuesta renal estaba mediada a través del nervio vago aferente, suprimiendo la secreción de vasopresina y el tono simpático. No obstante, otros autores (119) cuestionaron esta explicación y el interés en este mecanismo como un método de

eliminación del exceso de Na^+ decreció.

La existencia de un "tercer factor" regulador del balance de Na^+ fue sugerida por un experimento llevado a cabo por De Wardener et al (120). Dicho experimento, corroborado por muchos otros autores, mostraba que cuando se pinzaba la arteria renal de un perro y se le sometía a una sobrecarga salina, se producía una considerable, aunque retrasada, natriuresis en el riñón con la arteria pinzada, casi superponible al riñón contralateral. Esta natriuresis no podía deberse a cambios en el filtrado glomerular o en la secreción de aldosterona, que permanecían constantes, por lo que fue atribuida a una supuesta hormona capaz de disminuir la reabsorción tubular de Na^+ .

En los últimos años, estas dos hipótesis han seguido vías paralelas y han llevado a la demostración de la existencia de dos hormonas natriuréticas que intervienen en la homeostasis sódica.

2.2.3.1. EL FACTOR NATRIURETICO ATRIAL

Los primeros estudios ultraestructurales de los miocitos auriculares de los mamíferos sugirieron que estas células contráctiles podían

tener, además, una función secretora. Esta afirmación se basaba en que dichas células poseían unos gránulos esféricos formados en el aparato de Golgi (121,122). Estos gránulos no estaban presentes en las fibras musculares de los ventrículos de los mamíferos, aunque sí en los de otras especies (123).

La posibilidad de que las aurículas se hallaran involucradas en la homeostasis hidrosalina se basó en la observación de que la cantidad de gránulos presentes en las fibras musculares de las aurículas disminuían con la sobrecarga salina y aumentaban con la privación de Na^+ y agua (124,125). De Bold et al obtuvieron la evidencia definitiva al demostrar, en ratas, que la infusión de extractos de tejido atrial producía una rápida e importante natriuresis, lo que no ocurría cuando el extracto se obtenía del tejido ventricular (126). Estos mismos autores demostraron que dichos extractos eran capaces de disminuir la TA, lo que fue confirmado por otros autores (127,128).

Desde este descubrimiento, varios laboratorios han aislado péptidos atriales de ratas y humanos con mínimas variaciones estructurales, todos con actividad natriurética y vasorrelajante (129,130). Tres han sido los péptidos aislados en el tejido

humano y consisten en residuos de 28, 56 y 126 aminoácidos, respectivamente. Aparentemente, todos ellos derivan de un precursor de 151 aminoácidos conocido como atriopeptinógeno, que se acumularía en el tejido atrial y constaría de una porción activa en su extremo carbono-terminal de 126 aminoácidos (129). Las formas circulantes activas son, probablemente, fragmentos de dicho precursor y todas contienen la secuencia de los primeros 24 aminoácidos de la porción C-terminal y sus diferencias pueden ser debidas a las distintas metodologías empleadas en su aislamiento (130).

El factor natriurético atrial (FNA o atriopeptina) es liberado al torrente sanguíneo cuando se eleva la presión de la aurícula izquierda, ya sea por expansión de volumen (131), por la presencia de agentes vasoconstrictores (132), inmersión en agua (133), taquicardia auricular (134) o dietas ricas en Na⁺.

Una vez en la circulación, el FNA ejerce diversos efectos, la mayoría mediados por aumento de los niveles intracelulares del GMP cíclico (135,136), con importantes repercusiones en el riñón y sistema cardiovascular.

A nivel renal, la infusión de FNA en animales de laboratorio produce una rápida, aunque

transitoria, natriuresis y diuresis así como una moderada kaliuresis. El filtrado glomerular y la fracción de filtración permanecen elevados durante la infusión y disminuyen súbitamente cuando ésta se detiene (129,137,138). A nivel tubular, parece existir una disminución de la reabsorción del Na^+ en los túbulos distal (139) y colector (140).

A nivel de la musculatura lisa vascular el FNA es un potente vasorrelajante, no sólo a nivel renal, sino en arterias aisladas previamente contraídas de otros territorios (135,136,144). Dicha relajación se produce, por un lado a través de un aumento en los niveles de GMP cíclico intracelular por acción directa sobre la guanilato ciclasa (135,145) y por otro, por disminución del Ca^{++} intracelular al disminuir el flujo del Ca^{++} dependiente del K^+ (146).

Otras acciones del FNA las constituyen la disminución de la secreción de la renina, aunque esta acción es debida probablemente a las grandes cantidades de Na^+ que llegan a la mácula densa (147), la disminución de la secreción de aldosterona, tanto basal como estimulada por angiotensina II (148-150) y, finalmente, el bloqueo de la liberación de ADH mediada por deshidratación o hemorragia (151).

En conjunto, todas estas acciones (Fig. 3) van a tener por objeto la eliminación de agua y electrolitos, así como la disminución del tono vascular, lo que reducirá la presión auricular. Ello actúa como mecanismo de "feed-back" negativo para suprimir la producción y liberación del atriopeptinógeno.

Por todo ello es obvia la deducción de que el FNA es una sustancia hipotensora, lo que ha sido demostrado en animales de experimentación (152-154). No obstante, la corta duración de su acción (155) dificulta su potencial valor terapéutico. El desarrollo farmacológico de sustancias análogas de acción más prolongada podría tener efectos revolucionarios en el tratamiento de la HTA, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal (156).

2.2.3.2. EL FACTOR NATRIURETICO "OUABAIN-LIKE"

En 1969, Dahl (157) propuso como explicación a sus experimentos de parabiosis en ratas, la existencia de una sustancia natriurética con capacidad para aumentar la TA. Posteriormente, Haddy y Overbeck (158) sugirieron que el mecanismo de acción de dicha sustancia consistía en una

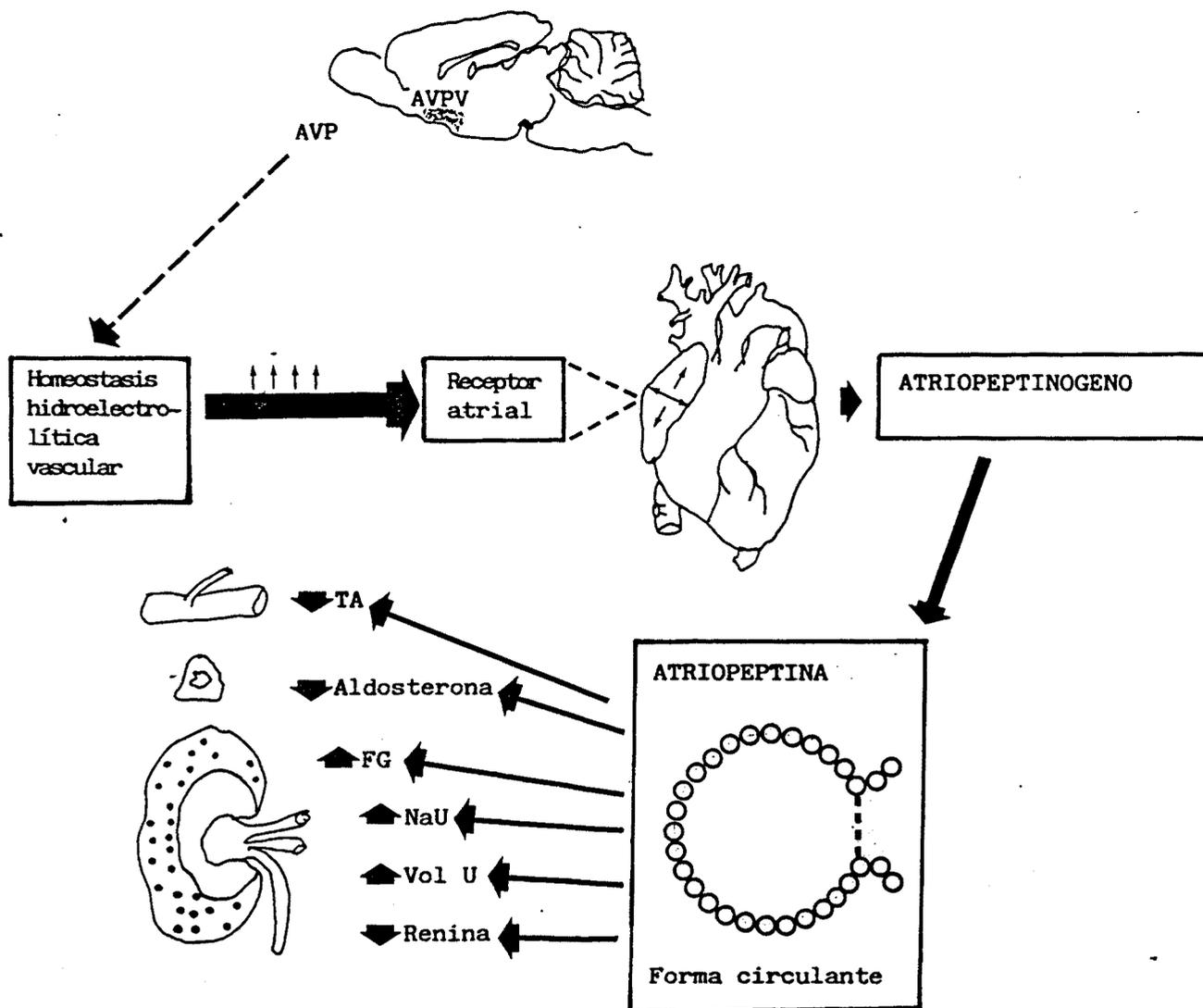


Figura 3. Diagramas esquemático del sistema hormonal de la atriopeptina.

El atriopeptinógeno, prohormona de 126 aminoácidos se almacena en los gránulos perinucleares de los miocitos atriales. El aumento del volumen vascular promueve la liberación de atriopeptina, que actúa en el riñón aumentando el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular (FG). Asimismo, provoca un aumento del volumen urinario (Vol U), de la excreción de Na^+ (Na U) y suprime la producción de renina y aldosterona. A nivel vascular disminuye la tensión arterial. El descenso del volumen vascular actúa como "feed-back" negativo inhibiendo la producción de atriopeptina.

inhibición del transporte de Na^+ que produciría, a su vez, natriuresis y aumento de la TA. El descubrimiento posterior del factor natriurético atrial (126) y su acción predominantemente hipotensora, no ha servido precisamente para umentar la robustez de estas hipótesis. No obstante, la evidencia acumulada durante todos estos años, parece indicar que debe existir otro factor presente en el organismo, capaz de provocar natriuresis y, al mismo tiempo, elevar la TA.

El mecanismo de acción de esta sustancia es la inhibición de la ATPasa Na^+-K^+ (159-162) que, a nivel renal produce una disminución de la reabsorción tubular de Na^+ y, consiguientemente, natriuresis. A nivel de las células de la musculatura lisa vascular, esta misma inhibición promovería una sobrecarga sódica intracelular. La relación de esta sobrecarga de Na^+ con el aumento del tono vascular no se conoce, aunque podría estar en relación con cambios en el potencial de membrana (163) o en la concentración intracelular de Ca^{++} (164).

Hasta el momento, esta sustancia natriurética no ha sido aislada ni su lugar de producción determinado. Si bien se ha demostrado que extractos de plasma y orina humanos, así como de diversos

tejidos distintos al corazón, tienen actividad natriurética y son capaces de inhibir la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, en ninguna de estas fracciones se ha conseguido aislar una única sustancia responsable (165). En cuanto al lugar de producción, existen evidencias de que el inhibidor de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ puede tener un origen cerebral y más concretamente hipotalámico (166-168). No obstante, no se ha demostrado que estos inhibidores de la bomba tengan actividad natriurética (165).

Los derivados de la digital tienen capacidad de inhibición de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$. La existencia de receptores celulares para estas sustancias hace pensar que la hormona natriurética, al igual que los opiáceos, pueda ser una sustancia "digital-like" (169). No obstante, la presencia de reactividad cruzada de los anticuerpos antidigital con otras sustancias no afines, como por ejemplo los esteroides, pone en duda esta afirmación (165).

En resumen, la existencia de una o varias sustancias natriuréticas capaces de inhibir la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y de ocasionar HTA parece suficientemente probada, aunque hasta el momento todos los esfuerzos destinados a su caracterización han sido infructuosos.

2.2.4. REGULACION NERVIOSA

El papel que pueda desempeñar el sistema nervioso en la regulación de la reabsorción tubular de sodio y agua sigue en discusión desde que Claude Bernard observó modificaciones en el flujo urinario tras la sección del nervio esplácnico en el animal anestesiado (170). El fenómeno de la "diuresis por denervación" no se consideró real, sino inducido por las condiciones experimentales especiales en que se obtuvo, pues la anestesia podía modificar la hemodinámica renal por fenómenos de vasoconstricción (171). Sin embargo, recientes trabajos utilizando técnicas capaces de aumentar y disminuir la frecuencia de impulsos nerviosos renales, así como la denervación farmacológica y la denervación localizada de determinadas zonas del riñón han aportado luz sobre este controvertido aspecto (172).

Se había considerado clásicamente que los túbulos renales apenas tenían inervación, hasta que Muller y Barajas (173,174), utilizando histoquímica y microscopía electrónica, demostraron la presencia de terminaciones nerviosas adrenérgicas en contacto

directo con las membranas basales del túbulo proximal y distal en el riñón del mono (173) y de la rata (174). Con técnicas similares se han demostrado también en el perro (172).

Los primeros estudios sobre el efecto de la estimulación simpática renal en la reabsorción de sodio eran poco valorables al producirse simultáneamente importantes cambios hemodinámicos intrarrenales. La Grange et al (175) consiguieron una estimulación eléctrica del nervio renal, capaz de aumentar la concentración de renina en la vena renal sin modificar el flujo sanguíneo ni el filtrado glomerular, que permitió observar un descenso de hasta el 26% del sodio excretado sin modificación del sodio filtrado bajo estas condiciones experimentales. Este y otros estudios (176,177) aportaron la evidencia de que el aumento de la actividad simpática renal tenía un efecto directo en la reabsorción tubular de sodio. La respuesta antinatriurética originada por la estimulación adrenérgica renal se ha estudiado también interrumpiendo la transmisión neuroadrenérgica con un antagonista de los receptores alfa-adrenérgicos, la fenoxibenzamina (178) y con bloqueantes postgangliónicos como la guanetidina (177), observándose en ambos casos la

abolición del previamente demostrado efecto antinatriurético frente a la estimulación simpática. Estos resultados indican que la respuesta natriurética puede ser modificada directamente por la inervación adrenérgica tubular.

Con el objeto de investigar el papel regulador fisiológico que el sistema nervioso vegetativo pueda tener en la excreción renal de sodio, se ha estudiado la respuesta natriurética frente a la activación simpática por estimulación del seno carotídeo sin modificar la presión de perfusión de la arteria renal. Los estudios de Zambraski et al (179) demuestran que también la activación del reflejo fisiológico de los nervios simpáticos renales condiciona un aumento de la reabsorción tubular de sodio, de la que es responsable la inervación adrenérgica de los túbulos renales. En efecto, aunque es conocido que la estimulación de los nervios renales provoca la liberación de renina (175) y prostaglandinas (180) por el riñón y que tanto la angiotensina II (181) como la prostaglandina PGE₁ (182,183) aumentan el transporte activo de sodio, estudios realizados bloqueando la angiotensina II (184) y la síntesis de prostaglandinas con indometacina (185) han demostrado que, en estas condiciones, no se afecta

la respuesta antinatriurética frente a la estimulación adrenérgica moderada. Por ello, el efecto regulador adrenérgico parece ser debido directamente a la inervación tubular y no a la liberación intrarrenal de angiotensina o prostaglandinas.

Por el contrario, la denervación renal condiciona incremento de la natriuresis, que si bien había sido atribuida a un incremento del sodio filtrado en relación al aumento del filtrado glomerular, los trabajos de Bello-Reuss et al (186,187) demuestran que el incremento en la diuresis y natriuresis observado tras la denervación renal aguda es debido a una marcada reducción de la reabsorción de agua y sodio en el túbulo proximal, con sólo una muy discreta compensación en los segmentos más distales de la nefrona. Estas respuestas ocurren en ausencia de cambios hemodinámicos intrarrenales y demuestran sin lugar a dudas un efecto directo de los nervios adrenérgicos sobre la función del túbulo proximal renal. Aunque el asa de Henle puede tener inervación adrenérgica, los estudios realizados hasta el presente no indican ninguna modificación valorable de la reabsorción de agua y sodio en este segmento de la nefrona bajo influencias nerviosas

adrenérgicas (172).

En conclusión, la modificación directa o refleja de la frecuencia de impulsos nerviosos de los nervios renales condiciona cambios en la reabsorción tubular proximal de sodio y agua por efecto directo de las fibras adrenérgicas que inervan el túbulo proximal. Estas modificaciones no dependen del filtrado glomerular, flujo plasmático renal, ni de cambios en la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo. Quedan todavía por aclarar aspectos tan importantes como el conocimiento de los procesos celulares que tienen lugar tras la liberación de catecolaminas desde el filete nervioso adrenérgico, la naturaleza y lugar de interacción con el sistema transportador de sodio, el mecanismo final responsable de la modificación en la reabsorción de sodio a través de la membrana de las células del túbulo proximal y el significado cuantitativo de este sistema de control fisiológico del balance sódico.

3. METABOLISMO CELULAR DEL SODIO

3.1. INTRODUCCION

El metabolismo celular del Na^+ no es tan bien conocido como el del oxígeno o la glucosa. Ello es debido al hecho de que las proteínas implicadas en su metabolismo son sistemas transportadores de membrana por lo que su extracción, purificación y cristalización supone una grave dificultad.

Las concentraciones de Na^+ , K^+ y Ca^{++} intracelular no son muy diferentes entre las células de distintos tejidos. La concentración de Na^+ intraeritrocitario oscila entre 5 y 15 mmol/litro de células, la de K^+ entre 75 y 140 mmol/litro de células y la de Ca^{++} entre 1 y 2 μmol /litro de células.

Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de Na^+ son del orden de 135 a 145 mmol/litro, las de K^+ de 3 a 5 mmol/litro y las de Ca^{++} de 1 mmol/litro. La membrana eritrocitaria, aunque poco, es permeable a los cationes por lo que sería de esperar se produjeran flujos iónicos de Na^+ desde el exterior al interior del hematíe, así

como de K^+ en sentido contrario, hasta alcanzar un equilibrio a ambos lados de la membrana.

En efecto, si las células se incuban a baja temperatura se puede observar este fenómeno, con la consiguiente ganancia celular de Na^+ y pérdida de K^+ . Ello no obedece a una lesión de la membrana por efecto del frío sino a la inhibición de la glucólisis por la baja temperatura, ya que se consigue el mismo resultado cuando se incuban hematíes en ausencia de glucosa o en presencia de inhibidores metabólicos de la glucólisis (188).

La ganancia pasiva de Na^+ por los hematíes sometidos a baja temperatura es superior a la pérdida de K^+ , con lo que las células aumentan su volumen al incrementar el contenido de agua intracelular (188). Al incubar los hematíes a $37^\circ C$ en presencia de glucosa se vuelve a la situación inicial, revierten los flujos y la salida de Na^+ contra gradiente electroquímico supera a la entrada de K^+ en aproximadamente la misma cuantía, de modo que tanto en el proceso de difusión pasiva como en el proceso activo contra gradiente, el flujo de Na^+ supera al de K^+ en la relación de 3 a 2 (189).

Estos experimentos traducen la existencia de dos sistemas principales que regulan los movimientos de Na^+ a través de la membrana celular.

Por un lado, la difusión pasiva a favor de gradiente ocasiona un flujo neto de Na^+ desde el espacio extracelular al interior de la célula. Por otro, un sistema de transporte activo contra gradiente electroquímico es capaz de provocar una extrusión neta de Na^+ , lo que lleva aparejado una ganancia de K^+ , mediante la energía que produce la hidrólisis del ATP. Hoy en día, se conocen además la existencia de otros sistemas de transporte que catalizan pequeños movimientos de Na^+ a uno y otro lado de la membrana y que actúan como sistemas reguladores de los pequeños desequilibrios que pueden existir entre los 2 principales sistemas ya comentados. Entre ellos cabe destacar al cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$, contratransporte $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$, contratransporte $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ y transportador de aniones. Finalmente, existe la evidencia de que los movimientos de Na^+ y K^+ a través de la membrana celular pueden promover, a su vez, flujos de Ca^{++} a través de dicha membrana.

En el presente capítulo procederemos a la revisión de todos estos sistemas de transporte.

3.2. FLUJOS PASIVOS A FAVOR DE GRADIENTE

En los hematíes humanos normales el Na^+ entra en la célula a favor de gradiente en una cuantía del orden de 3 mmol/litro de células/hora⁻¹ y el K^+ sale a una velocidad de 2 mmol/litro de células/hora⁻¹, con un cociente entrada de Na^+ /salida de K^+ de aproximadamente 1,5. Estos valores relativamente bajos del flujo pasivo catiónico están relacionados con el bajo contenido intraeritrocitario de Ca^{++} y con la presencia de grupos sulfhidrilo (-SH) en la membrana celular.

El 90% de los grupos sulfhidrilo de los hematíes se hallan en la molécula de hemoglobina y el resto, aproximadamente un 10%, repartidos entre el glutatión (GSH) y la membrana celular (190). Los grupos -SH presentes en la membrana (un 5% del total celular) se hallan distribuidos en su espesor y en sus superficies externa e interna, tanto con capacidad estructural como funcional, en relación al transporte de glucosa y al movimiento pasivo de cationes (190).

El efecto de los metales pesados sobre los hematíes ha sido ampliamente estudiado (191). Así, la incubación de hematíes en presencia de plomo, mercurio, oro, cobre, cadmio o zinc, en orden decreciente de potencia lesiva, condiciona una pérdida de K^+ intracelular. Este efecto es atribuible a la lesión de la membrana y se produce incluso a concentraciones inferiores a $1 \mu\text{mol}$ de metal por mililitro de células tratadas. El mercurio, tanto en su forma catiónica divalente (Hg^{++}) como en forma de compuesto orgánico, reacciona intensamente con los grupos $-\text{SH}$ de la membrana. Debido a su escasa penetración eritrocitaria, el derivado orgánico mercurial que más se ha utilizado para bloquear los grupos $-\text{SH}$ es el 2,5-p-clormercuribenzosulfonato (PCMBS). Gracias a los estudios del transporte transmembranoso de cationes bajo los efectos de los derivados mercuriales se ha podido averiguar que de un 4% a un 18% de los grupos $-\text{SH}$ presentes en la membrana eritrocitaria se hallan implicados en el mantenimiento de la baja permeabilidad pasiva a los cationes en condiciones fisiológicas (191,192). A pesar de ello, los flujos pasivos de Na^+ y K^+ a favor de gradiente acabarían modificando el equilibrio celular, por lo que son compensados por

el transporte activo dependiente de la ATPasa (193).

Aparte del PCMBs, los flujos pasivos de Na^+ se han medido mediante técnicas radioisotópicas (194) o bien como la extrusión de Na^+ en un medio rico en sacarosa y Mg^{++} , resistente a la ouabaina y bumetanida, sustancias capaces de bloquear la ATPasa Na^+-K^+ y el cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$, respectivamente (195).

3.3. LA ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$. LA BOMBA DE $\text{Na}^+\text{-K}^+$

La demostración de que el transporte de Na^+ y K^+ a través de la membrana depende de un sistema enzimático capaz de hidrolizar ATP bajo el estímulo de estos cationes, se debe a los trabajos de Skou (196) en nervios de cangrejo y a los de Post et al (197) en membranas eritrocitarias aisladas.

La enzima responsable es la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ que requiere Mg^{++} para su actuación y se halla incluida en el espesor de la membrana celular, emergiendo a ambos lados de la misma. Promueve un flujo de salida de Na^+ y de entrada de K^+ contra gradiente electroquímico (198) por lo que ha sido llamada "bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ". La energía necesaria para su actuación proviene del ATP generado por la glucólisis anaerobia eritrocitaria o vía de Embden-Meyerhoff.

El número de unidades proteicas presentes en la membrana eritrocitaria es sensiblemente inferior al hallado en otras células del organismo tales como las células tubulares renales o las neuronas

simpáticas (199). Estas proteínas disponen de unas zonas o "locus" donde se fijarán específicamente los cationes para ser transportados. Unos locus se hallan situados en la región externa de la membrana y los otros en la región interna. Las funciones fisiológicas de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ son varias. En primer lugar, contribuye a crear y mantener el potencial de membrana al transportar mayor cantidad de Na^+ al exterior que K^+ al interior (200). En segundo lugar, juega un papel importante en la regulación del volumen celular a través de los movimientos catiónicos. Asimismo, contribuye al mantenimiento de una elevada concentración intracelular de K^+ , necesaria para un gran número de reacciones enzimáticas celulares. Finalmente, en las células intersticiales o tubulares es esencial para los procesos de reabsorción iónica que allí se llevan a cabo.

3.3.1. ESTRUCTURA DE LA ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$

La bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ha sido purificada a partir de membranas celulares procedentes de muy diversos tejidos y en todos los casos se han podido aislar

dos tipos diferentes de subunidades proteicas (201). La subunidad mayor ha sido denominada α y tiene un peso molecular de 100.000 daltons. Contiene unos locus internos para la fijación de Na^+ e hidrólisis de ATP y otros externos para fijación de K^+ y ouabaina (202). La ouabaina, así como otros muchos compuestos digitálicos ejercen un efecto inhibitor sobre el transporte activo de Na^+ y K^+ a través de su fijación al locus externo de la membrana (203). Puesto que el ATP procede del interior de la célula y la ouabaina del exterior, es de suponer que la subunidad atraviesa la membrana en su totalidad y emerge tanto a nivel de la superficie celular interna como externa.

La subunidad menor denominada β tiene un peso molecular de aproximadamente 38.000 daltons y es una glucoproteína. Aunque la función precisa de la subunidad β es aún desconocida, su presencia es necesaria al igual que la de la subunidad α para el desarrollo de la actividad enzimática. Es posible utilizar anticuerpos frente a las subunidades α o β , con la consiguiente inhibición de la actividad enzimática (204). Asimismo, los anticuerpos antienzima han sido también utilizados para identificar su presencia a nivel de la membrana mediante microscopía electrónica de transmisión.

Para ello se han empleado anticuerpos marcados con ferritina o peroxidasa (205,206). En la figura 4 se representa un supuesto modelo de la enzima en configuración $\beta\alpha\alpha\beta$ (207,208), aunque debido a que su estructura exacta es aún desconocida es posible que la configuración real sea $\beta_2\alpha\alpha\beta_2$ (209).

3.3.2. MECANISMO DE ACCION DE LA ATPasa Na⁺-K⁺

El primer problema que se plantea al estudiar el mecanismo de acción de la ATPasa Na⁺-K⁺ es el de determinar si la actividad enzimática depende exclusivamente de las subunidades α y β , o si se requiere algún otro componente de la membrana celular. Se han puesto a punto las técnicas necesarias para purificar la enzima extrayéndola de la membrana celular e insertándola en otro sistema de membrana artificial, que permita la cuantificación del transporte catiónico. Este sistema se consigue añadiendo la ATPasa Na⁺-K⁺ purificada a una solución de fosfatidilcolina previamente emulsionada con una sal biliar (colato sódico). Al eliminar el colato por diálisis se forman unas pequeñas esferas lipídicas que

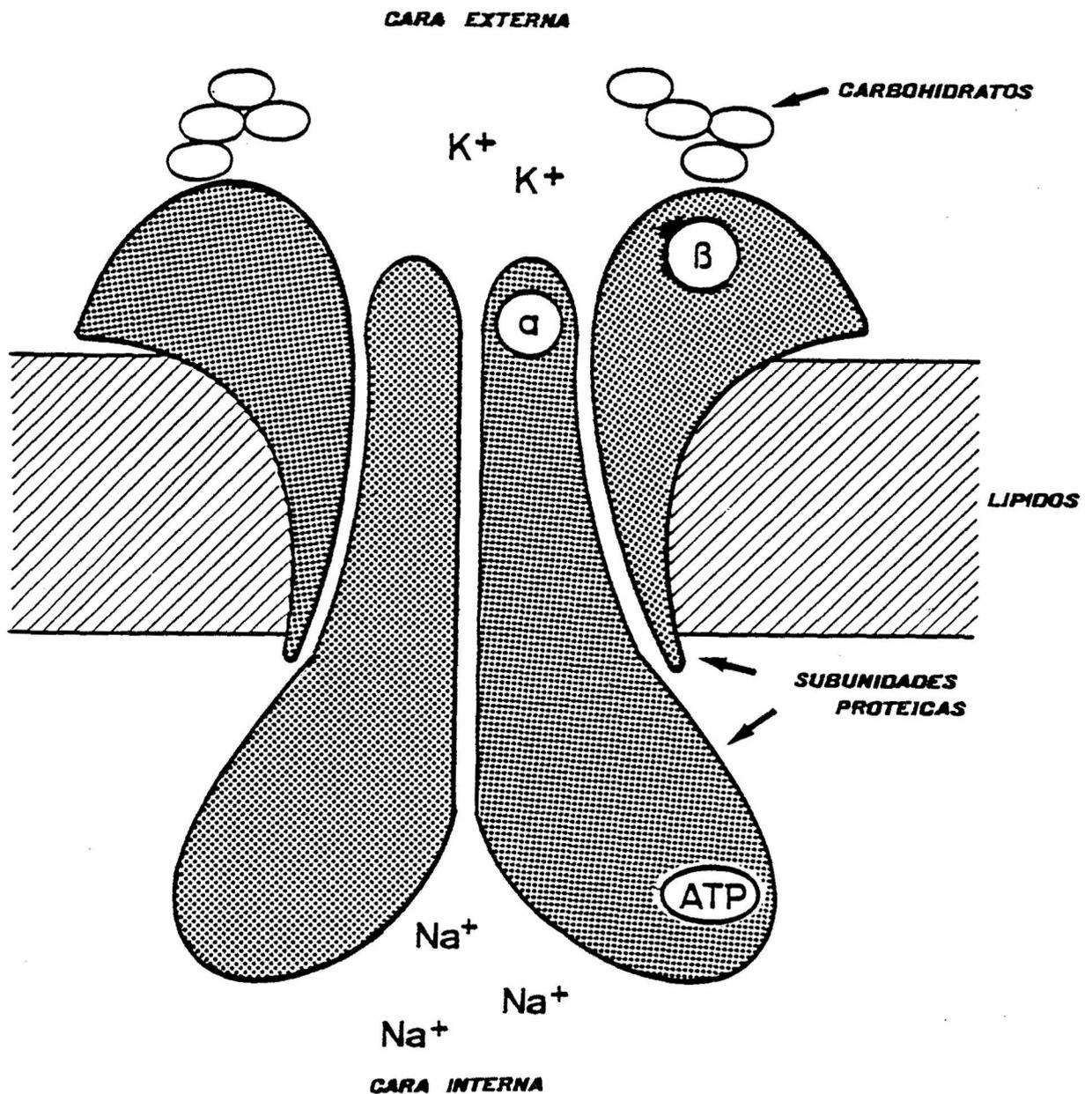


Figura 4. Modelo de la ATPasa $Na^+ - K^+$ en el que se observa como las subunidades alfa de mayor peso molecular atraviesan completamente la membrana, emergiendo en las caras externa e interna. Las subunidades beta son glucoproteínas de menor peso molecular y sólo emergen en la superficie externa de la membrana, donde están situados los "locus" de fijación del K^+ y ouabaína. Los "locus" de fijación del Na^+ y ATP se hallan en la superficie interna de la membrana.

contienen la enzima incluida en la estructura de la membrana. Parte de la enzima queda orientada en sentido contrario al fisiológico, es decir, con el locus de hidrólisis de ATP situado en la cara externa de la vesícula y el locus de la ouabaina en la cara interna (210). De esta forma la adición de ATP al medio extraventricular permite el transporte de Na^+ hacia el interior de la vesícula. Este modelo experimental ha permitido demostrar que la ATPasa Na^+-K^+ obtenida de células de diferentes tejidos (207), una vez purificada e insertada en una vesícula lipídica artificial posee capacidad para el transporte activo de Na^+ y K^+ .

El progresivo perfeccionamiento de esta metódica (211) ha permitido estudiar la actividad de las subunidades α y β aisladamente, demostrándose con ello la obligada presencia de ambas para que exista actividad enzimática. Aún con el mayor grado de purificación de la enzima, en ausencia de otras proteínas de peso molecular superior a 12.000 daltons, se ha podido comprobar que por cada molécula de ATP hidrolizada se transportan tres iones Na^+ y dos iones K^+ en sentido contrario, tal como sucede en las células nerviosas (212) y en los hematíes (198).

Sin embargo, el mecanismo molecular exacto del

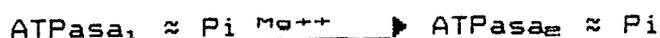
transporte activo no es conocido, si bien el estudio de las propiedades físicas y cinéticas de la ATPasa Na^+-K^+ permite predecir con relativa seguridad el mecanismo más probable.

El complejo enzimático no gira sobre sí mismo ni difunde a través de la membrana exponiendo sus locus de transporte a uno y otro lado de la misma. Lo que parece más probable es que tanto el Na^+ como el K^+ crucen la membrana a través de un "canal" o compartimiento acuoso de contorno proteico que atraviesa todo el espesor de la membrana. Otra posibilidad sería el paso de los iones por mecanismo de interacción polar o hidrófila con las subunidades protéicas de la enzima (210).

El factor condicionante del transporte activo es la energía liberada en la hidrólisis del ATP, que induce cambios en la configuración espacial de las subunidades de la enzima. Existen trabajos experimentales (208) que sugieren que el transporte es un proceso cíclico iniciado por el Na^+ . La fijación de tres iones Na^+ a los locus de transporte de la enzima situados en la superficie interna de la membrana, probablemente regiones hidrofílicas situadas entre las dos subunidades α de la ATPasa, condiciona la hidrólisis del ATP previamente fijado a su locus interno de la

subunidad α . La hidrólisis del ATP provoca, junto a la liberación de ADP al medio intracelular, la formación de un compuesto enzimático fosforilado al establecerse un enlace covalente transitorio entre el fósforo inorgánico (Pi) y la subunidad α . La fosforilación induce un cambio en la configuración espacial de la enzima (208) que facilita la penetración de los tres iones Na^+ en el canal acuoso situado entre las subunidades.

La formación de un compuesto fosforilado intermediario ha sido estudiada en un gran número de tejidos, habiéndose demostrado claramente que en presencia de Na^+ , K^+ y Mg^{++} , el Pi es liberado al medio intracelular de acuerdo con la reacción siguiente:



La ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en presencia de Mg^{++} y Na^+ hidroliza el ATP, libera ADP al medio intracelular y forma un complejo fosforilado intermediario, la $\text{ATPasa}_1 \approx \text{Pi}$, que por efecto del Mg^{++} cambia inmediatamente su configuración espacial y se transforma en $\text{ATPasa}_2 \approx \text{Pi}$. Es esta forma enzimática la que facilita la penetración de tres iones Na^+ al interior del canal acuoso situado entre las

subunidades α . En esta situación, la presencia de dos iones K^+ en el medio extracelular provoca la liberación de P_i al medio intracelular, tres iones Na^+ al medio extracelular y la captación de K^+ entre las subunidades de la enzima, siendo liberado al medio intracelular cuando la ATPasa fija de nuevo el ATP en su locus interno (212). Mediante este proceso se produce la salida de tres iones Na^+ del interior de la célula y la penetración de dos iones K^+ con hidrólisis de una molécula de ATP (fig. 5).

Aunque en la membrana eritrocitaria la demostración de esta secuencia resulta difícil debido a la escasa cantidad de ATPasa Na^+-K^+ , tanto la fosforilación dependiente del Na^+ como la dependiente del K^+ con liberación de P_i han sido demostradas (213), objetivándose una correlación entre la actividad ATPasa y la cantidad de compuesto fosforilado intermediario. La unión entre el grupo fosfato y la enzima tiene lugar a nivel de los grupos carboxílicos de los aminoácidos glutamato (214) y aspartato (215) a través de la formación de un enlace acilfosfato. La fosforilación dependiente del Na^+ puede ser inhibida mediante hidrólisis alcalina o por acción del molibdato, hidroxilamina, o la enzima

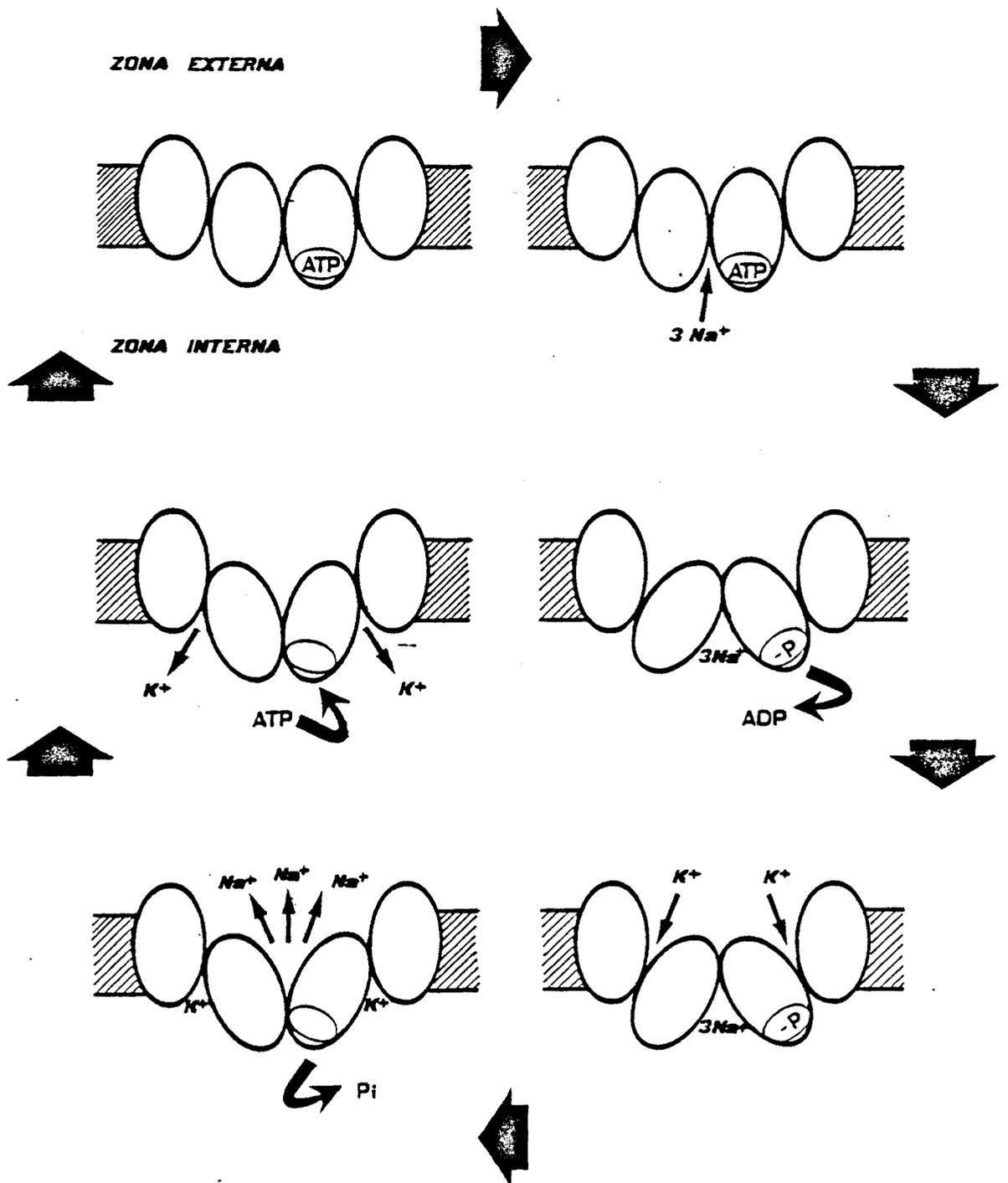


Figura 5. Representación esquemática de los cambios de configuración espacial de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ durante el transporte activo. La fijación de 3 iones Na^+ va seguida de la hidrólisis del ATP, formación de un enlace covalente transitorio de fosfato y liberación de ADP al medio intracelular. La fijación de 2 iones K^+ en la zona externa provoca el cambio de la configuración espacial de la enzima, que libera 3 Na^+ al medio extracelular y P_i al intracelular. La liberación de 2 K^+ al interior de la célula supone la fijación de ATP al "locus" interno, iniciándose un nuevo ciclo.

acilfosfatasa (216).

La ouabaina y otros glucósidos cardíacos actúan desde el lado externo de la membrana fijándose a uno de los locus de la subunidad α donde compiten con el K^+ , aunque se trate de un locus diferente al de la fijación de éste. Se supone que la inhibición de la actividad de la ATPasa por los glucósidos cardíacos obedece a un efecto alostérico (217), según el cual se produce una modificación de la configuración espacial de la enzima que impide al K^+ reconocer y unirse a su locus correspondiente. De esta forma, la ouabaina a bajas concentraciones evita la acción del K^+ sobre el compuesto fosforilado intermediario $ATPasa_2 \approx Pi$, impidiendo la liberación de Pi al medio intracelular. A elevadas concentraciones se afecta también la fosforilación dependiente del Na^+ ($ATPasa_1 \approx Pi$). El efecto inotrópico positivo de la digital sobre el músculo cardíaco se ha pretendido explicar por la relación entre la inhibición de la bomba de Na^+-K^+ y la disminución del gradiente de Na^+ a ambos lados de la membrana, pues el descenso en la extrusión del mismo acoplada a la entrada de Ca^{++} favorecería el aumento intracelular de Ca^{++} y con ello la contractilidad muscular. Sin embargo, esta explicación ha sido recientemente cuestionada

(218-220) por lo que el mecanismo real no se conoce todavía con precisión. Independientemente, llama poderosamente la atención que la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ posea un locus para fijar la ouabaina. Una situación parecida es la existencia de receptores cerebrales para opiáceos, cuya significación fisiológica ha sido descubierta recientemente al demostrarse que el organismo produce "endorfinas" que son sustancias endógenas similares a los opiáceos. Del mismo modo, estudios recientes parecen haber detectado en el cerebro de ciertos mamíferos una sustancia con actividad similar a la de la digital (221, 222).

En condiciones fisiológicas la bomba es asimétrica, es decir, sólo funciona en el sentido expuesto anteriormente. Si la bomba funcionara en sentido contrario, el Na^+ entraría en la célula a favor de gradiente, el K^+ saldría a favor de gradiente y se sintetizaría una molécula de ATP desde el ADP y el Pi. No obstante, en condiciones muy especiales se ha podido demostrar dicha reversibilidad (223). Así, al deplecionar de Na^+ las células y resuspenderlas en un medio muy abundante en Na^+ se observa incorporación de fósforo radiactivo (^{32}P) al ATP, lo que viene a corroborar la asociación entre la hidrólisis del

ATP y el transporte de cationes. Sin embargo, aunque teóricamente existe la posibilidad de que la bomba Na^+-K^+ actúe en los dos sentidos, en condiciones fisiológicas siempre lo hace en uno de ellos.

Parece probable que el ATP utilizado en la fosforilación dependiente del Na^+ se localice en un compartimento dentro de la propia membrana citoplasmática (224), aunque la naturaleza y características del mismo son aún desconocidas. Asimismo, se desconoce la posible existencia de intercambio entre el ATP de membrana y el existente en el citoplasma celular. No obstante, lo que parece más probable es que la membrana eritrocitaria produzca su propio ATP a través de la transformación de 1,3-difosfoglicerato (glicerato 1,3- P_2) en 3-fosfoglicerato (3PG), reacción catalizada por la fosfogliceratocinasa (PGK), una enzima situada en la superficie interna de la membrana. El glicerato 1,3- P_2 es un metabolito de la glucólisis que se halla también en el citoplasma, donde por acción de la 2,3-difosfoglicerato sintetasa (BPGS) se transforma en 2,3-difosfoglicerato (glicerato 2,3- P_2) cuya acción sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es bien conocida (188).

La única fuente de ATP del hemátie es por tanto la glucólisis, lo cual se demuestra por el cese del transporte activo que acompaña a la inhibición de la misma. Si bien una considerable proporción del ATP producido en la glucólisis se utiliza en la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, cabría esperar que la vía glucolítica se viera afectada en su actividad dependiendo de la cuantía del transporte activo y de la velocidad a la que trabaja la bomba. Se ha podido establecer que la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ actúa como un marcapaso de la glucólisis. Así, el descenso de K^+ extracelular disminuye la actividad de la bomba y paralelamente la intensidad de la glucólisis. Igualmente, un incremento del Na^+ intracelular produce una activación de la ATPasa y simultáneamente un aumento de la glucólisis. Por otra parte, la inhibición de la ATPasa por la ouabaina disminuye la glucólisis (198,225). Por todo ello se puede concluir que la cuantía de la producción energética de la célula está en parte controlada por la magnitud del transporte activo de cationes, aunque hay autores que incluso hoy cuestionan el que el ATP sea la única fuente de energía de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (226-228).

Aunque no existe unanimidad al considerar la proporción de ATP producido a nivel de la

glucolisis que se consume en la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$, suele oscilar alrededor del 20%, aunque puede incluso alcanzar el 75% si la bomba es estimulada por incrementos de Na^+ intracelular o de K^+ extracelular (225). Del resto de ATP de la membrana, parte se utiliza para el funcionamiento de la bomba de Ca^{++} y parte para el mantenimiento de la propia estabilidad de la membrana.

3.3.3. CINETICA ENZIMATICA DE LA ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$

En condiciones fisiológicas, es decir, cuando existe K^+ en el espacio extracelular, la bomba de Na^+ cataliza el intercambio de Na^+ intracelular por K^+ extracelular. No obstante, la ausencia de K^+ extracelular o Na^+ intracelular puede dar lugar a un intercambio $\text{Na}^+\text{-Na}^+$ (229) o $\text{K}^+\text{-K}^+$ (230), respectivamente.

La velocidad de transporte de la ATPasa en condiciones no limitantes respecto a la fuente de energía depende, básicamente, de la concentración intracelular de Na^+ . Conforme ésta aumenta, la velocidad de transporte también aumenta siguiendo una curva de activación sigmoide como la

representada en la figura 6, que puede expresarse por la siguiente ecuación:

$$V = \frac{V_{\max}}{1 + \left(\frac{K_{Na}}{[Na_i]} \right)^3}$$

donde V es la velocidad de transporte, V_{\max} es la velocidad máxima, K_{Na} es la constante de disociación aparente para el Na^+ y $[Na_i]$ es la concentración intracelular de Na^+ . El exponente 3 es un factor fenomenológico que en este caso coincide con el número de locus de fijación interna para el Na^+ (231).

3.3.4. REGULACION ENDOGENA DE LA ATPasa Na^+-K^+

Las catecolaminas, insulina, aldosterona, hormona antidiurética y gran número de sustancias han sido propuestas como reguladores fisiológicos de la ATPasa Na^+-K^+ , en unos casos regulando su síntesis y en otros su actividad (210).

Estudios recientes indican que la hormona tiroidea induce un aumento de la actividad ATPasa, que se acompaña de un aumento del número de locus de fijación de la ouabaina (232) y de las zonas que

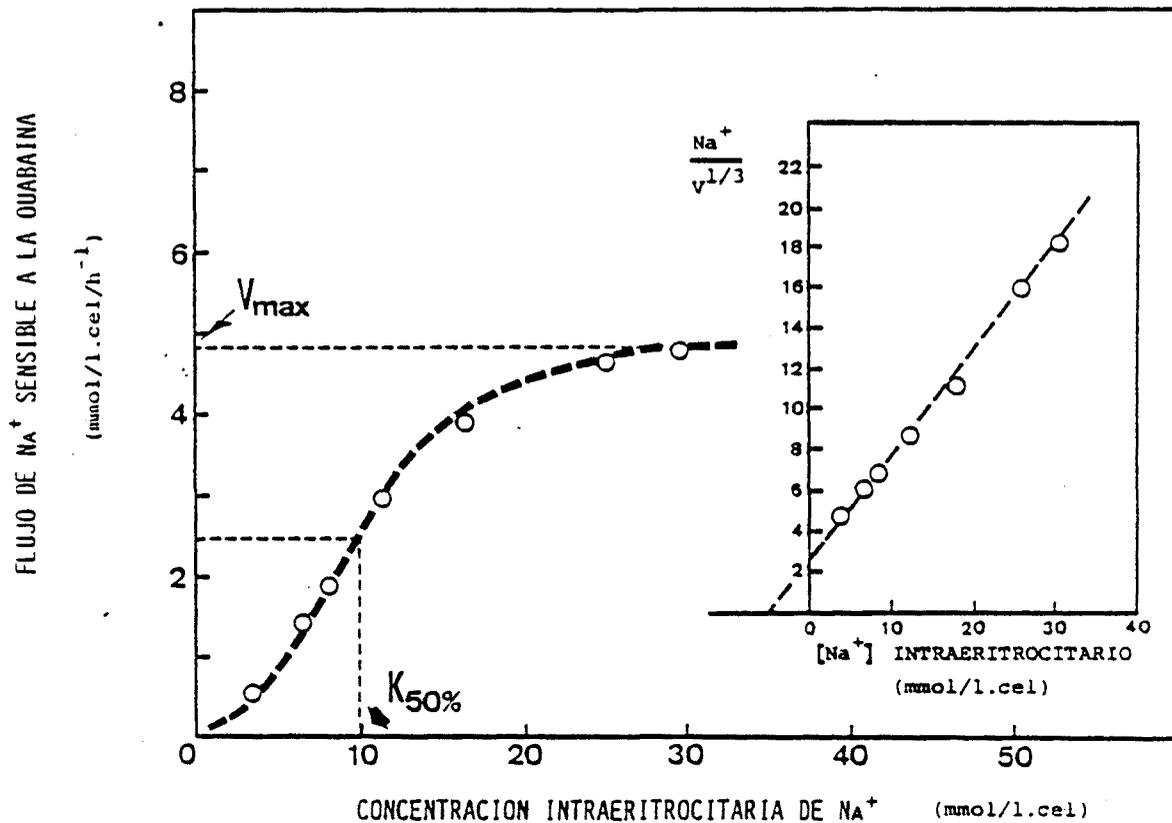


Figura 6. Estimulación del flujo de Na^+ dependiente de la $\text{ATPasa Na}^+ - \text{K}^+$ (flujo sensible a la ouabaina) por el Na^+ intracelular. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La velocidad máxima (V_{max}) corresponde a la pendiente de la recta y la constante de afinidad aparente para el Na^+ intracelular (K_{Na}) a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

pueden ser fosforiladas transitoriamente por el ATP (233). También se ha observado que la triyodotironina (T_3) es capaz de incrementar la incorporación de aminoácidos a las subunidades α de la ATPasa (234), argumentos todos ellos que sugieren una estimulación de la biosíntesis de la enzima por la hormona tiroidea.

El vanadio inhibe la actividad ATPasa (235, 236). El ion vanadato tiene una estructura atómica similar a la del fosfato, el producto normal de la hidrólisis del ATP y se supone puede sustituirlo en su enlace covalente transitorio con la ATPasa en el locus de fijación del ATP situado en la cara interna de la membrana. El mecanismo inhibitorio se produce porque el complejo enzima-vanadato es mucho más estable que el complejo enzima-fosfato, con lo que no tiene lugar el efecto alostérico y el cambio de configuración espacial de la enzima necesario para canalizar los iones Na^+ hacia el exterior. Precisamente la acción activadora de la ATPasa inducida por las catecolaminas parece estar en relación con el vanadato, pues se forman complejos catecolamina-vanadato que lo neutralizan (237), por lo que la inactivación de un inhibidor endógeno conlleva indirectamente a un aumento de la actividad enzimática.

Recientemente Kaji et al (238) han observado que los glucocorticoides incrementan el número de unidades de ATPasa funcionando en la membrana eritrocitaria y que bajo este efecto se produce un descenso del Na^+ y aumento del K^+ intracelular.

Ninguno de los mecanismos de regulación está absolutamente demostrado y son necesarios más estudios en este campo para valorar la importancia real de los reguladores conocidos en condiciones fisiológicas.

3.4. EL COTRANSPORTE $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$

Este sistema de transporte fue descrito en 1974 por Wiley y Cooper (239) al observar que el flujo pasivo de Na^+ al interior de la célula, tras el bloqueo de la bomba de Na^+ por la ouabaina, era sensiblemente superior al que cabía esperar por la simple difusión pasiva. Dicho flujo dependía básicamente de la presencia del K^+ extracelular y se inhibía tanto por la ausencia de dicho ion como por la presencia de furosemida (239). En los años posteriores este sistema ha sido mejor caracterizado (240,241) y hoy en día se conoce como cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$. Su mecanismo de acción consiste en el transporte a través de la membrana celular y en ambos sentidos, de una molécula de Na^+ acoplada a otra de K^+ y a dos moléculas de Cl^- . El resultado es, por tanto, una ausencia de cambios en la carga eléctrica de la membrana celular (242).

El cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ es inhibido por la furosemida, así como otros diuréticos del asa, tales como la bumetanida, piretanida o el ácido

etacrínico (242). Si bien el cotransporte es capaz de producir movimiento iónico en ambos sentidos, en condiciones fisiológicas cataliza la salida de Na^+ , K^+ y Cl^- al exterior de la célula (243). El K^+ y Cl^- son transportados a favor de gradiente electroquímico mientras que el Na^+ lo es contra gradiente. Esta es la razón de la antaño denominación de este sistema de transporte "segunda bomba de Na^+ " (244).

Al contrario de la ATPasa Na^+-K^+ , el cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$, incluso a su velocidad máxima, no utiliza la energía producida por la hidrólisis del ATP (245) ni, en condiciones de anaerobiosis, provoca cambios en la velocidad de la glucólisis (246). No obstante, la presencia de ATP intracelular es necesaria para su actividad, probablemente actuando en la fosforilación de alguna proteína necesaria para el funcionamiento de este sistema de transporte (242).

La función primordial del cotransporte en condiciones fisiológicas es la regulación del volumen celular (243,247). En efecto, cuando existe una disminución de dicho volumen al incubar las células en medios hipertónicos, se produce una activación del cotransporte que promueve una entrada de iones al interior de la célula. El

resultado final es una ganancia de K^+ y Cl^- mientras que el Na^+ es intercambiado por K^+ a través de la ATPasa Na^+-K^+ . Como consecuencia de todo ello el volumen intracelular aumenta y el cotransporte es, entonces, desactivado (246).

En otro orden de cosas, el cotransporte es capaz de promover una salida de Na^+ en condiciones de sobrecarga salina (248). Ello adquiere una gran importancia cuando existe una inhibición de la ATPasa Na^+-K^+ , sea ésta producida en condiciones experimentales con ouabaina o "in vivo" por un inhibidor circulante "ouabaina-like" con actividad natriurética (165). Hasta el momento, la estructura molecular del cotransporte $Na^+-K^+-Cl^-$ no es conocida. Recientemente, utilizando irradiación con H^3 -bumetanida se ha podido comprobar la fijación específica a una proteína de membrana de 34.000 daltons, que probablemente forma parte de la estructura de este sistema de transporte (249). Por otro lado, la estimulación del cotransporte con catecolaminas ha permitido aislar otra proteína de 200.000 daltons que no parece formar parte del sistema, aunque sí puede jugar algún papel en su regulación (242).

Diversas hormonas influyen la actividad del cotransporte. De especial interés es la

estimulación de este sistema por las catecolaminas, a través de un aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico, estimulación que es inhibida por el propranolol, lo que indica la presencia de un receptor β -adrenérgico en la membrana (250,251).

El flujo de salida de Na^+ a través del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ es estimulado por el aumento en el contenido intracelular de Na^+ , y tiene unas características cinéticas similares a las de la ATPasa Na^+-K^+ , es decir, una curva de activación sigmoide. No obstante, tanto la constante de disociación aparente para el Na^+ (K_{Nm}) como la velocidad máxima alcanzada (V_{max}) son sensiblemente inferiores en el cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ (248,252).

3.5. EL CONTRATRANSPORTE Na^+-Li^+

Haas et al (253) en 1975, demostraron en eritrocitos humanos, la presencia de un sistema de transporte capaz de intercambiar una molécula de Na^+ intracelular por otra extracelular. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por Duhm et al (254) y Pandey et al (255).

En este sistema de transporte el Li^+ puede reemplazar al Na^+ (256), teniendo el transportador una afinidad 20 veces mayor por el primero, lo que ha originado que el Li^+ se use en general como análogo para el estudio de dicho sistema, por lo que se le conoce como contratransporte Na^+-Li^+ .

En condiciones fisiológicas el transportador cataliza la salida de una molécula de Na^+ desde el interior al exterior de la célula intercambiándose por otra molécula extracelular del mismo ion. No existen, por tanto, cambios en la concentración intracelular de Na^+ , ni creación de gradiente electroquímico de dicho ion.

Hasta la actualidad éste es su único mecanismo

de acción en los eritrocitos de las especies mamíferas y, probablemente, en la mayoría de las células del organismo por lo que se considera un sistema de transporte vestigial (257). No obstante, recientemente se ha postulado la posibilidad de que el H⁺ pueda reemplazar al Na⁺ (258) y que sea este sistema el responsable de la reabsorción de Na⁺ a nivel del túbulo proximal del riñón (259,260).

El contratransporte Na⁺-Li⁺ ha sido determinado por la mayoría de autores como el flujo de salida de Li⁺ en eritrocitos incubados con un medio extracelular rico en Na⁺ (261). No obstante, puede medirse también como el flujo de salida de Na⁺, estimulado por el Li⁺ extracelular (262). En este sentido, Hannaert y Garay (263) han caracterizado el modelo cinético de este sistema de transporte. Según estos autores, el flujo de salida dependiente del contratransporte Na⁺-Li⁺ se ajusta a una cinética típica de Michaelis-Menten tal como se muestra en la figura 7 y puede cuantificarse por la siguiente ecuación:

$$V = \frac{V_{\max}}{1 + \left(\frac{K_{N_{\max}}}{[Na_1]} \right)}$$

donde V es el flujo de salida, V_{max} es la velocidad máxima alcanzada por el sistema, K_{N_{max}} es la

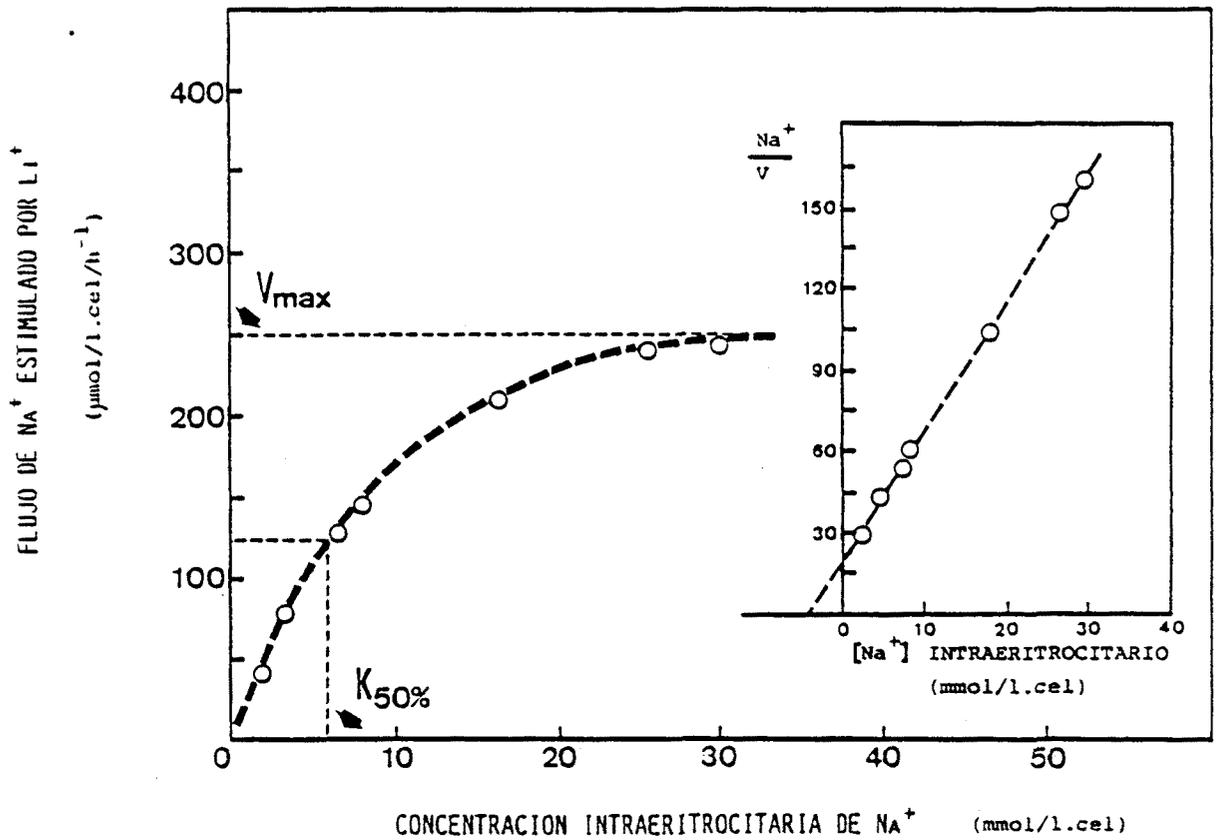


Figura 7. Estimulación del flujo de Na^+ dependiente del Contratransporte $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ (flujo estimulado por Li^+) por el Na^+ intracelular. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La velocidad máxima (V_{max}) corresponde a la pendiente de la recta y la constante de afinidad aparente para el Na^+ intracelular (K_{Na}) a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

constante de disociación aparente para el Na^+ y
[Na_i] es la concentración intracelular de dicho
ion.

3.6. OTROS SISTEMAS DE TRANSPORTE DE Na⁺

3.6.1. CONTRATRANSPORTE Na⁺-H⁺

Este sistema de transporte fue descubierto en 1976 en vesículas preparadas de membranas de células tubulares renales (264). A este nivel juega un importante papel en la eliminación de H⁺, así como en la regulación de la reabsorción de sal y agua (265).

En los últimos años el contratransporte Na⁺-H⁺ ha sido identificado en un gran número de células, incluidos los eritrocitos (266). Es inhibido por la amilorida y su función consiste en la eliminación de H⁺ intracelulares intercambiándolos por Na⁺ extracelular. Actúa como un mecanismo compensador de los cambios intracelulares del pH, aunque en condiciones fisiológicas su actividad es mínima (267). Dicho sistema puede activarse por multitud de agentes exógenos, entre los que se encuentran algunas hormonas presoras como las catecolaminas,

vasopresina y angiotensina (265), por lo que es teóricamente posible que pueda estar implicado en la patogenia de la HTA.

3.6.2. TRANSPORTADOR DE ANIONES

El mecanismo del transporte de aniones a través de la membrana celular es peor conocido que el de cationes. Ello es debido a que los primeros juegan un papel de menor importancia fisiológica en la regulación del metabolismo celular (268). El sistema de transporte mejor conocido es el transportador de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (anion carrier). En condiciones fisiológicas este sistema cataliza la salida de HCO_3^- intercambiándolo por Cl^- . La proteína responsable del transporte se conoce como banda 3, y es una proteína de membrana de 95.000 daltons (269) que es inhibida por el DIDS (4,4'-diisotiocianoestilbeno-2,2'-disulfonato).

La función fisiológica del transportador de aniones consiste en la eliminación del CO_2 producto del metabolismo celular. Este sistema de transporte puede funcionar en los dos sentidos, el Na^+ y Li^+ pueden sustituir al H^+ del HCO_3^- y se considera que

el 50% del flujo pasivo de Na^+ al interior del hematíe en condiciones fisiológicas entra a través de este sistema (270). Otros aniones pueden sustituir al HCO_3^- en el transportador y así el PO_4Na^- se utiliza para modificar la concentración intracelular de Na^+ sin inducir cambios en el pH (271).

3.7. EL TRANSPORTE DE Ca^{++} EN LA MEMBRANA CELULAR

La contracción del músculo cardíaco, de la musculatura lisa arteriolar en respuesta a la noradrenalina y angiotensina, la liberación de la noradrenalina inducida por acetilcolina, la secreción de aldosterona por las células glomerulosas de la suprarrenal y probablemente la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares, dependen del Ca^{++} intracelular que actúa como mensajero entre el estímulo y la respuesta (272). En cada una de estas situaciones, el Ca^{++} entra en la célula desde el medio extracelular a través de canales propios para este ion, dando lugar a un aumento transitorio de su concentración citoplasmática, tras lo cual es extraído de nuevo al medio extracelular por sistemas de transporte activo.

La concentración de Ca^{++} extracelular es del orden de 1.000 $\mu\text{mol/litro}$ de células, existiendo un gradiente transmembranoso extraordinariamente

grande (273). No sólo la membrana citoplasmática regula el Ca^{++} intracelular, pues en la homeostasis cálcica juegan un importante papel las membranas mitocondriales y las del retículo sarcoplásmico. En el interior de la matriz mitocondrial se acumula calcio, formando compuestos no iónicos con fosfato y ATP, siendo la mitocondria el compartimiento intracelular que alberga más calcio (273,274). Le sigue en importancia el retículo sarcoplásmico, que tiene su papel en la regulación del Ca^{++} citoplasmático y en la contracción de diversos tipos de fibras musculares (275). Este retículo sirve como fuente del Ca^{++} necesario para iniciar una respuesta dependiente del catión, pero no es un compartimiento encargado de regular constantemente su concentración intracelular. Es fundamentalmente la membrana citoplasmática la responsable de la homeostasis del Ca^{++} , merced a unos sistemas de transporte capaces de extraerlo al medio extracelular y mantener el gradiente transmembranoso. Dos son los principales sistemas de transporte de Ca^{++} a través de la membrana celular.

3.7.1. LA ATPasa Ca^{++} -DEPENDIENTE. LA BOMBA DE Ca^{++}

La bomba de Ca^{++} es el mecanismo básico para mantener el gradiente transmembranoso de Ca^{++} . La proteína responsable (ATPasa Ca^{++} -dependiente) se encuentra en el interior del espesor de las membranas celulares y se compone de una cadena polipeptídica de 115.000 daltons (276). Dicha cadena consta de una porción hidrofóbica incluida en el espesor de la capa lipídica de la membrana y otra hidrofílica que emerge a ambos lados (277). La bomba de Ca^{++} utiliza la energía producida por la hidrólisis del ATP y cada unidad proteica posee un locus de fijación para el Ca^{++} intracelular aunque la tendencia natural es a una agregación formando dímeros (278) que transportan dos moléculas de Ca^{++} por cada molécula de ATP hidrolizada.

La ATPasa Ca^{++} -dependiente provoca una salida de Ca^{++} al exterior celular. En analogía con la bomba de Na^+ se supuso originariamente que el sistema introducía Mg^{++} (279) al interior de la célula para compensar el gradiente electroquímico

generado por la salida de Ca^{++} . No obstante, estudios posteriores no han confirmado esta hipótesis (280) y hoy en día se cree que la bomba de Ca^{++} no contratransporta ningún otro catión. Es posible que el flujo electroquímico originado sea compensado por la entrada de Na^+ y K^+ a través de otros mecanismos de transportes propios de estas iones (278).

La bomba de Ca^{++} se estimula por la acción de la calmodulina (281), una proteína que se fija al sistema y es capaz de acelerar la reacción tanto por aumento de la velocidad máxima de la bomba como por disminución de la constante de disociación aparente para el Ca^{++} (282) provocando, pues, un aumento del flujo activo de salida de Ca^{++} al exterior.

3.7.2. EL CONTRATRANSPORTE $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$

Reuter y Seitz (283), en 1968, propusieron la existencia de un mecanismo en la membrana citoplasmática de células del miocardio capaz de intercambiar Na^+ por Ca^{++} . Hoy en día este sistema se ha caracterizado en varios tejidos y parece

jugar un papel primordial en la contracción muscular (284,285).

Este mecanismo se encuentra en las membranas citoplasmáticas de varios tejidos, especialmente células musculares y neuronas, aunque no en las membranas de las organelas intracelulares, salvo quizás, en las mitocondrias (286). Es capaz de transportar 3 ó más moléculas de Na^+ por cada una de Ca^{++} , por lo que genera un gradiente electroquímico. A su vez tiene la facultad de actuar en ambos sentidos, lo que depende de las concentraciones de Na^+ y Ca^{++} intra y extracelular. No se conocen hasta el momento qué mecanismos regulan este sistema de transporte aunque sí es sabido que algunas sustancias farmacológicas pueden inhibirlo, especialmente la amilorida (287). El hecho de que pueda ser un mecanismo regulador de la contracción muscular ha originado que sea uno de los principales focos de atención en la investigación molecular de la HTA (288).

**4. EL SODIO COMO FACTOR PATOGENETICO DE
LA HIPERTENSION ARTERIAL**

4.1. RELACION ENTRE EL CONSUMO DE SAL Y LA PREVALENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL

La cantidad diaria de sal presente en los alimentos que un individuo ingiere actualmente, en los países desarrollados, es del orden de 3 a 4 g; la cantidad con que aquéllos se sazonan durante la preparación culinaria puede oscilar entre 4 y 8 g; si a ello sumamos la que el individuo añade en el momento de la ingesta, podemos afirmar que diariamente ingresamos una cantidad cercana a los 10 g de sal. Según los Comités de Expertos en nutrición, tales como la "Food and Drug Administration" o la "Conferencia Internacional sobre aspectos biológicos del consumo de sal" (289), la cantidad de sal necesaria por persona es de 17 mg por kilo de peso y día, es decir, unos 2 g al día para un individuo medio de 70 Kg. Al comparar la cifra considerada como necesaria con la que realmente ingerimos vemos que ésta es por lo menos 5 veces superior a la ideal y, aunque no existe conciencia de ello, la sal no es un

componente inocuo de la dieta (290-293).

Si analizamos el excesivo consumo de sal de la población general y la importante prevalencia de hipertensión arterial esencial, es cuanto menos tentador el relacionar ambos aspectos. Sin embargo, el hecho de que no todos los individuos desarrollen hipertensión en estas condiciones sugiere la existencia de una susceptibilidad individual al sodio, probablemente transmitida genéticamente. La demostración de esta hipótesis ha sido un reto constante para gran número de investigadores que a través de estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han podido determinar el decisivo papel del sodio en la etiopatogenia de la hipertensión arterial.

Desde el punto de vista epidemiológico se han realizado numerosos estudios, en pequeños y grandes núcleos de población, comparando la prevalencia de hipertensión entre comunidades caracterizadas por su bajo o elevado consumo de sal en la dieta (Fig 8). El análisis de estos parámetros aporta resultados coincidentes con los obtenidos en los trabajos experimentales y clínicos. Si bien Miall (294) y Dawber et al (295) no encuentran relación entre consumo de sal e hipertensión, la mayoría de autores han podido objetivar una correlación

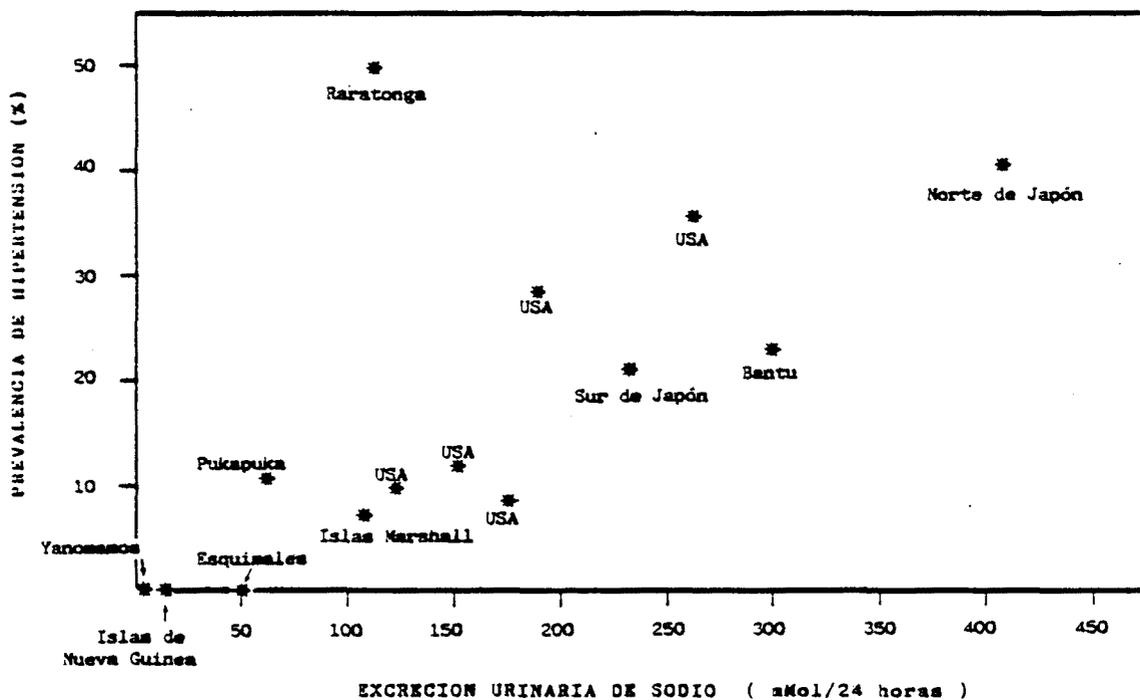


Figura 8. Distribución geográfica de la relación entre prevalencia de hipertensión arterial y excreción urinaria de Na⁺ como expresión de la ingesta salina en la dieta. (Mac Gregor y De Wardener. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 815-830).

directa entre la ingesta de sodio en la dieta y la prevalencia de hipertensión arterial.

La alimentación de los esquimales es puramente carnívora, compuesta casi exclusivamente por foca, morsa, ballena y cachalote (296). Con este tipo de alimentación ingieren de 1 a 2 g de sodio al día, pues no añaden nunca sal en la elaboración de los alimentos, ni los conservan en salazón al disponer de "frigoríficos naturales". Scott et al (297) demostraron la práctica ausencia de hipertensión entre los esquimales, cuya tensión sistólica media es de 130 mm Hg y la diastólica de 75 mm Hg.

Poco o nulo consumo de sal ha sido observado en otros núcleos de población, tales como los habitantes de Nueva Guinea y Malasia (298,299), islas Easter (300), algunas tribus del Amazonas en Brasil (301), islas de San Blas y Panamá (302), islas Vírgenes (303), algunos pobladores de Nueva Zelanda (304) y tribus nómadas del desierto de Kalahari (305). Todos los grupos étnicos mencionados tienen en común la práctica ausencia de hipertensión entre sus miembros y su bajo consumo de sal, aunque para explicar lo primero se han invocado otros factores asociados, tales como el elevado grado de desnutrición, la consecuente ausencia de obesidad y la falta de stress en su

"modus vivendi" habitual.

Más interesante es el estudio de estas poblaciones cuando son trasladadas a zonas en las que el consumo de sal es mayor, o cuando éste aumenta "in situ" en relación al cambio de hábitos y costumbres que supone la "civilización" de estos pueblos por gobiernos o misioneros. Shaper (306) objetivó un rápido aumento de la presión arterial en un grupo de individuos de raza negra, procedente de tribus situadas al norte de Kenia, cuando cumplían su servicio militar y pasaban, de una dieta originaria exenta en sal, a consumir 15 g al día. Del mismo modo, Maddoks (298) en Nueva Guinea y Shaper (302,306) en Kenia, constataron un incremento de la presión y del peso en un plazo de 2 a 6 años, en un grupo de nativos que por diversas razones aumentaron su consumo de sal.

Prior et al (307), estudiando dos poblaciones de la Polinesia, observaron que los Raratonga, cuyo consumo de sodio es del orden de 150 mmol/día, presentaban cifras tensionales muy superiores a los Pukapuka, cuyo consumo es sólo de unos 70 mmol/día. Del mismo modo, los incrementos tensionales que se producían con el aumento de edad de los individuos eran mucho más importantes en los primeros. Un estudio de similares características fue realizado

por Lowenstein (301) en dos tribus del Amazonas de idénticos hábitos alimentarios. Al ser cristianizada una de ellas, con el consiguiente cambio social y dietético, se pudo demostrar un aumento de la tensión en relación a la edad, fenómeno que no tuvo lugar entre los pobladores de la otra tribu, que permanecieron en su estado primitivo.

En Japón se han observado importantes diferencias tensionales entre los habitantes de la costa y los pobladores de las montañas del norte del país. Los primeros se alimentan de vegetales, carnes y pescado fresco. Los segundos necesitan conservar sus manjares, siendo su dieta muy abundante en salazones de pescado y carne. Mientras que los pobladores ribereños tienen una supervivencia normal, los montañeses mueren en un elevado número por afecciones cardiocirculatorias y su esperanza de vida es notablemente inferior (308). Por su parte, Page et al (309) han estudiado 2.586 individuos pertenecientes a seis tribus de las islas Salomón, tres de las cuales ingieren abundante sal (entre 100 y 200 mmol/día) mientras que las tres restantes ingieren menos de 30 mmol/día. La presión arterial media es proporcional al consumo de sal en cada tribu.

Así pues, gran número de estudios antropológicos y epidemiológicos han puesto de manifiesto una clara relación entre la ingesta de sal y la prevalencia de hipertensión arterial. Cuando la ingesta diaria de sodio en la dieta es inferior a los 60 mmol, tal como ocurre en poblaciones muy primitivas (297-304,310,311), la prevalencia de hipertensión es prácticamente nula. Por el contrario, cuando la ingesta diaria supera los 400 mmol, tal como sucede entre los pobladores de las zonas montañosas del norte de Japón (308), la prevalencia de hipertensión es del 40%. En aquellas poblaciones cuya ingesta diaria de sodio oscila entre los 60 y 400 mmol, la prevalencia de hipertensión fluctúa entre los dos extremos citados y su relación con la cantidad de sal ingerida es evidente (312).

4.2. ALTERACION DE LA EXCRECION URINARIA DE SODIO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

Borst y Borst de Geus (313) fueron los primeros en sugerir que la hipertensión arterial esencial era debida a la alteración del control renal de la excreción de sodio. Los estudios experimentales efectuando trasplantes renales cruzados en ratas hipertensas apoyan esta hipótesis (314-319) al observarse que "la hipertensión sigue al riñón".

Estudios efectuados en gemelos humanos monocigóticos y dicigóticos normotensos, muestran que la excreción renal de sodio tras una sobrecarga salina está determinada genéticamente (320). El hallazgo de que los familiares en primer grado de los pacientes hipertensos excretan menos sodio que los controles, tras sobrecarga salina (321), apoya el carácter hereditario de la anomalía renal. Luft et al (322,323) han observado entre los individuos con predisposición a la hipertensión, tales como

norteamericanos de raza negra y de raza blanca de edad superior a 40 años, una dificultad en la excreción urinaria de sodio tras sobrecarga salina antes del desarrollo de la hipertensión, observación también comprobada en las ratas sensibles al sodio (324).

No se sabe todavía cual es la lesión renal responsable de la dificultad en la excreción de sodio. Lee (325) sugirió la existencia de un defecto en la producción renal de prostaglandinas como posible mecanismo implicado en la génesis de la hipertensión arterial esencial. Estudios posteriores han corroborado el descenso de prostaglandinas en los hipertensos esenciales (326-328), especialmente de PGE_2 en la hipertensión hiporreninémica (326-329), tal vez a consecuencia de un descenso de angiotensina II, necesaria para activar la síntesis de PGE_2 (330). La reducción de PGE_2 puede aumentar la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle y túbulo colector, provocando retención de sodio y expansión del LEC (331-333). Tampoco se conoce el papel patogenético que pueda desempeñar la regulación neurogénica de la reabsorción de sodio, aunque se ha sugerido que un aumento de la actividad simpática intrarrenal podría incrementar la

reabsorción de sodio en el asa de Henle de la rata hipertensa (334,335).

En la rata se ha invocado un descenso del número de glomérulos (336) y de la tasa de filtración (337). En el hombre, la barrera de filtración glomerular aumenta de espesor con la edad (338) y se sabe que, aún sin ser hipertensos (339), los norteamericanos de raza negra muestran una progresión más rápida de las alteraciones vasculares renales que la de los de raza blanca. En base a ello se ha sugerido que una disminución del coeficiente de filtración glomerular podría explicar el defecto de la natriuresis en los individuos de raza negra, en los de edad superior a 40 años (322) y en los hipertensos esenciales (340), aunque otros trabajos no encuentran ningún dato que apoye esta hipótesis en los familiares de los hipertensos (322).

Aunque el mecanismo íntimo permanece desconocido, hay suficientes pruebas que señalan como defecto inicial la disminución de la excreción urinaria de sodio, de forma que su retención en el organismo sería la causa de la ulterior expansión del LEC. Así, al igual que sucede en las ratas hipertensas, se ha demostrado claramente que los pacientes con hipertensión arterial esencial

presentan una natriuresis acelerada después de la sobrecarga salina (341-343) y que aquélla es mucho mayor en los hipertensos con descenso de actividad renina plasmática (344). El incremento de la natriuresis en estos pacientes no es atribuible a cambios de la presión coloidosmótica o hidrostática del capilar peritubular renal (345), lo cual también se ha observado en las ratas hipertensas (346). Aquélla, no sólo tiene lugar cuando la hipertensión está establecida sino que, al igual que en la rata (347,348), se ha podido demostrar antes de su desarrollo en hijos normotensos de hipertensos esenciales (349).

La acelerada natriuresis es sugestiva de un estado de corrección permanente del volumen del LEC (350). En los hipertensos esenciales no ha sido posible medir con precisión el volumen del LEC, por lo que a pesar de que gran número de estos pacientes son hiporreninémicos (351), las evidencias son circunstanciales. Sin embargo, se ha podido comprobar la corrección de volumen del LEC en el hiperaldosteronismo primario (352,353) y en sujetos normales tras la administración de aldosterona (352). Estos pacientes también presentan un cambio en el ritmo circadiano de la excreción renal de sodio (354), lo cual se ha

objetivado tanto en hipertensos esenciales (355) como en algunos de sus hijos normotensos (322). El hallazgo de un descenso de actividad renina plasmática en individuos de raza negra y de edad superior a 40 años (322), el que los hijos normotensos de los hipertensos esenciales presenten un aumento del flujo plasmático renal y un descenso de la actividad renina (356), son evidencias que sugieren que en la hipertensión arterial esencial existe un estado de continua corrección de la expansión del LEC, a pesar de que recientes estudios (357) no hayan podido demostrar una correlación significativa entre la excreción urinaria de sodio y las cifras de tensión arterial.

4.3. LA REDUCCION DE LA INGESTA DE SAL Y SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA

El efecto de la restricción en la cantidad de sodio dietético como tratamiento primario de la HTA es de difícil interpretación (358). Ello es debido a que los diferentes estudios llevados a cabo son, en su mayoría, de corta duración, difieren en el grado de restricción sódica y en los métodos para determinar la cantidad de Na^+ ingerido.

Los primeros estudios llevados a cabo en este sentido tienen en común la disminución del Na^+ ingerido por debajo de 20 mEq/día. Ambard y Beaujard, en 1904 (359) demostraron una reducción significativa de la TA en más del 70% de los hipertensos al ingerir una dieta pobre en sal. Posteriormente, Allen y Sherrill (360) confirmaron los resultados de Ambard y Beaujard. Kempner (361), en 1944, con una dieta de agua, vegetales y arroz consiguió la reducción de las cifras tensionales en 322 (66%) de 500 pacientes estudiados. Otros trabajos posteriores (362,363) han confirmado esta

reducción de la TA con dietas muy pobres en Na^+ , aunque en todos los casos, la normalización posterior de la dieta ha supuesto el retorno a las cifras tensionales previas. Este hecho, así como la dificultad de mantener este tipo de dietas por largos periodos de tiempo ha hecho que las restricciones severas de Na^+ se hayan abandonado como tratamiento de la HTA (358).

La restricción moderada de Na^+ también ha sido utilizada como tratamiento de la HTA. En 1978 Morgan et al (364,365) conseguían una reducción media de 7,3 mm de Hg en 31 hipertensos con tensiones de entre 95 y 109 mm Hg al someterlos a una dieta de 70-100 mEq/día de Na^+ durante un periodo de 2 años.

Por su parte, Kawasaki et al (366) demostraron una reducción significativa en 9 de 20 pacientes con una ingesta de Na^+ de 9 mEq/día. A estos pacientes los llamó hipertensos sodio-sensibles por analogía con las ratas sensibles al sodio y en contraposición con el resto de pacientes en los que la restricción de Na^+ no conseguía cambios significativos en los niveles tensionales (sodio-resistentes).

Otros autores han estudiado las características de esta respuesta hipotensora a la

reducción del Na^+ . Así Longworth et al (367) observaron esta respuesta preferentemente en los pacientes con renina plasmática baja. Skrabal (368) la relacionó con un aumento de la respuesta presora frente a la infusión de norepinefrina y en los últimos años se ha postulado que la respuesta hipotensora es debida a la disminución de los niveles de hormona natriurética "ouabaina-like" (165). En cualquier caso toda la evidencia acumulada en este sentido parece indicar que el excesivo consumo de sal es un factor importante en el desarrollo de la HTA y que su reducción moderada es una pieza clave en el tratamiento de la misma (369-373).

4.4. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO CELULAR DEL Na⁺. LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE TRANSMEMBRANOSO DE Na⁺ Y SU RELACION CON LA HTA

4.4.1. INTRODUCCION

La idea de que la HTA pueda estar asociada con alteraciones del "pool" intracelular de Na⁺ fue sugerida por vez primera por Tobian y Binion (374) en 1952, al encontrar un aumento del contenido intracelular de Na⁺ en la arteria renal de individuos hipertensos en la examinación post-mortem. Desde entonces y hasta nuestros días, se han caracterizado diferentes alteraciones en la concentración intracelular de Na⁺, en los sistemas enzimáticos que catalizan su transporte transmembranoso, así como la presencia de sustancias moduladoras de dicho transporte. Si bien la amplia literatura al respecto ha mostrado en muchas ocasiones resultados contradictorios, en la

mayoría de los casos las anomalías descritas tienden a provocar aumentos en la concentración intracelular de Na^+ que podrían estar ligados con la etiopatogenia de la HTA.

La hipertensión arterial es una enfermedad producida por un aumento de las resistencias periféricas que, en gran medida, es debido al aumento del tono de la fibra muscular lisa vascular. El estudio del metabolismo celular del Na^+ a este nivel plantea serios problemas de índole ético y técnico en los individuos humanos. Es por ello que la mayoría de autores han dedicado sus esfuerzos al estudio de dicho metabolismo en las células sanguíneas, especialmente los hematíes por su fácil obtención y manipulación. Es evidente que éstas células no poseen una implicación directa en los mecanismos que regulan la TA y su estudio debe considerarse como un modelo de lo que ocurre en otros lugares del organismo. Es de destacar, no obstante, que la mayoría de los sistemas de transporte transmembranoso de Na^+ son comunes a todas las células del organismo y que las alteraciones halladas en hematíes y leucocitos, han podido reproducirse en animales de experimentación, en fibras musculares lisas vasculares, células del túbulo renal y neuronas adrenérgicas.

Las principales alteraciones del metabolismo celular del Na^+ observadas en la HTA se describen a continuación.

4.4.2. AUMENTO DE LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na^+ EN HEMATIES Y LEUCOCITOS

En 1960, Losse et al (375) demostraron un aumento del contenido de Na^+ en eritrocitos de hipertensos esenciales. Desde entonces, numerosos autores han medido, mediante técnicas diversas, la concentración de Na^+ en eritrocitos y leucocitos.

Muchos de ellos han encontrado aumentos significativos de este contenido en eritrocitos de hipertensos esenciales (194,376-390) o en ratas hipertensas espontáneas (391-394). Particularmente, un estudio de Wessels y Zumkley (385), efectuado en 300 pacientes demostró un incremento del 12% de la concentración intraeritrocitaria de Na^+ . Otros autores han hallado esta concentración normal (261,395-403) o disminuida (404,405), aunque en muchos de ellos existe un subgrupo de hipertensos con una concentración por encima del rango normal,

por lo que puede deducirse que la curva de distribución del Na^+ intraeritrocitario en la población hipertensa aparece sesgada hacia sus valores más altos (406).

Asimismo, la mayoría de autores han encontrado un incremento de la concentración de Na^+ en leucocitos de hipertensos esenciales (405-416).

Algunos individuos normotensos con antecedentes de HTA en familiares de primer grado han demostrado tener un contenido eritrocitario de Na^+ mayor que aquéllos con una historia familiar negativa (417-421). De ello podría deducirse que algunos cambios en el metabolismo celular del Na^+ podrían ser detectables en una etapa prehipertensiva, aunque también podría ser indicador de una falta de correlación entre la concentración intracelular de Na^+ y la tensión arterial (411). Ello vendría avalado por la presencia de alteraciones en la concentración intracelular de Na^+ en otras enfermedades tales como algunas anemias hemolíticas o distrofias musculares (422).

Dado que el metabolismo celular del Na^+ depende básicamente de los sistemas de transporte transmembranoso, el aumento del contenido celular detectado en los hipertensos debe ser atribuido a

alguna anomalía en estos sistemas (384,399,423).

4.4.3. ALTERACIONES DE LA DIFUSION PASIVA DE Na⁺

El principal sistema de entrada de Na⁺ en el hematíe lo constituye la difusión pasiva a favor de gradiente a través de la capa lipídica de la membrana. Wessels et al (384), mediante técnicas isotópicas, midieron la entrada de Na⁺ radiactivo (²²Na) en el interior del hematíe. El aumento de este flujo de entrada les llevó a sospechar que el anormalmente elevado contenido eritrocitario de Na⁺ era debido a un aumento de su entrada por difusión pasiva. No obstante, en las condiciones experimentales por ellos utilizadas, la entrada de ²²Na era mediada en parte por el cotransporte Na⁺-K⁺, contratransporte Na⁺-Na⁺, transportador de aniones y, quizás, algún otro sistema de transporte todavía no conocido. Posteriormente, Garay et al (248) demostraron que el flujo de la extrusión de Na⁺ de los hematíes en un medio rico en sacarosa y Mg⁺⁺ que contenía ouabaina y bumetanida (sustancias capaces de inhibir la bomba de Na⁺ y el

cotransporte, respectivamente), mostraba las propiedades cinéticas (dependencia lineal del contenido eritrocitario de Na^+ e independencia de la concentración interna y externa de K^+) de la difusión pasiva. En un trabajo reciente, Garay y Nazaret (195) demostraban un aumento de este flujo de salida de Na^+ por difusión pasiva en una población de hipertensos esenciales y caracterizaban un subgrupo de pacientes cuyos valores de difusión pasiva se hallaban claramente por encima de los valores más altos de normalidad. A este subgrupo se les denominó hipertensos "leak +". Este aumento de la difusión pasiva ha sido posteriormente confirmado también por Wessels y Zumkley (424).

4.4.4. ALTERACIONES EN LA ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$

El segundo tipo de alteración en el transporte de Na^+ capaz de modificar la concentración intracelular del mismo es un cambio en la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, principal mecanismo de extrusión activa de Na^+ . La bomba de Na^+ se halla presente en virtualmente todas las membranas del

organismo y el flujo de Na^+ de ella dependiente puede ser modificado por sustancias moduladoras de su actividad, así como por cambios en el número de unidades protéicas de bomba de la membrana celular. En la hipertensión arterial esencial y en las ratas hipertensas espontáneas se han descrito diversos cambios en el sentido de estimulación (425-432), inhibición (415,433-439), normalidad (402,440-442) y presencia de sustancias circulantes con capacidad inhibidora (160-162,412,443).

No obstante, esta variedad de aparentemente controvertidos hallazgos pueden reconciliarse para dar lugar a conclusiones lógicas. Por ejemplo, si un inhibidor circulante de la ATPasa Na^+-K^+ juega un papel primordial en la HTA esencial o experimental, las observaciones que demuestran aumento o disminución del flujo dependiente de la ATPasa pueden explicarse en base a pequeñas diferencias en las condiciones experimentales. Con las bombas parcialmente inhibidas puede anticiparse que existirá un aumento compensador en el número de bombas por célula, tal como se observa durante el tratamiento crónico con digitálicos (444-445).

Bajo estas circunstancias las células y tejidos de pacientes o animales de experimentación hipertensos pueden mostrar una actividad normal,

aumentada o disminuida dependiente de que el inhibidor se disocie de las bombas durante la manipulación experimental, de que haya existido un cambio previo en la concentración de Na^+ como resultado de la inhibición o de que se produzca un aumento compensador en el número de bombas.

En este sentido, Walter y Distler (401) han encontrado que el flujo absoluto de Na^+ dependiente de la ATPasa no difiere entre la población de hipertensos y normotensos. No obstante, dado que los primeros presentan un aumento de la concentración de Na^+ intracelular, el flujo sensible a la ouabaina corregido para el Na^+ intracelular es notablemente inferior en los hipertensos.

La búsqueda de una sustancia natriurética ha sido un hecho constante en la literatura médica. En los últimos años ha existido un renovado interés en la búsqueda de inhibidores circulantes de la ATPasa y su papel en la génesis de la HTA.

Los experimentos de Milner et al (446) son particularmente instructivos. Al estudiar dos grupos de individuos normotensos, unos con historia familiar de HTA y otros sin ella, demostraron en los primeros una disminución en el flujo de Na^+ sensible a la ouabaina. Tras 7 días de tratamiento

diurético este flujo aumentaba hasta la normalidad mientras que en el grupo de sujetos sin antecedentes familiares de HTA permanecía inmodificado. Estos hallazgos son consistentes con la idea de que los individuos susceptibles en el estado prehipertensivo requerirían niveles anormalmente altos de un inhibidor de la ATPasa Na^+-K^+ (hormona natriurética "ouabaina-like") para excretar la sobrecarga salina diaria. En el estado prehipertensivo, los reflejos cardiovasculares prevendrían el aumento del tono vascular y el exceso de hormona circulante a nivel renal contribuiría a mantener el balance sódico (423). El tratamiento con diuréticos, capaz de promover una pérdida de Na^+ y agua y, por tanto, una contracción del LEC, supondría la desaparición del estímulo para la secreción de la hormona natriurética. Ello explicaría el aumento en el flujo de Na^+ sensible a la ouabaina y la disminución del Na^+ intracelular que se observa en los hematies de pacientes hipertensos o sus hijos normotensos cuando son sometidos a tratamiento diurético (410).

Recientemente Diez et al (447) han estudiado las propiedades cinéticas de la ATPasa Na^+-K^+ en una población de hipertensos esenciales consiguiendo caracterizar un subgrupo de pacientes

que presentan una disminución de la afinidad aparente de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ para el Na^+ intracelular. En la mayoría de estos pacientes, no obstante, la velocidad máxima de la bomba se halla aumentada. Estos resultados sugieren que, en al menos un pequeño subgrupo de hipertensos, existe una anomalía intrínseca de la bomba de Na^+ que no depende de la presencia o no de un inhibidor circulante. A estos individuos se les denomina "bomba -".

4.4.5. ALTERACIONES EN EL COTRANSPORTE $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$

El cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ es un sistema presente en la membrana del hematíe que cataliza flujos de Na^+ y K^+ acoplados en ambos sentidos de la membrana (448).

En 1979, Garay y Meyer (399) pudieron demostrar un descenso en la actividad del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en individuos hipertensos. Estos hallazgos fueron confirmados por los mismos autores, tanto al estudiar la actividad del sistema

en condiciones basales, como en eritrocitos sometidos a una sobrecarga salina (449-451).

Desde entonces, diversos autores han llevado a cabo estudios sobre la actividad del cotransporte. En la mayoría de los casos el flujo de Na^+ dependiente de este sistema se ha medido a una concentración intracelular determinada de Na^+ , ya sea la fisiológica o tras haber sometido a los hematíes a una sobrecarga salina. Los resultados son enormemente controvertidos. Mientras varios autores han demostrado una disminución del cotransporte en subgrupos de hipertensos esenciales y en ratas hipertensas espontáneas (397,398,420,441,452-462); otros no han encontrado diferencias significativas (406,463-470) e incluso algunos lo han encontrado aumentado (471).

Existen asimismo marcadas diferencias raciales, y parece evidente que en la raza negra existe un mayor porcentaje de individuos con un cotransporte anormalmente bajo (457,458,461).

De todo ello parece deducirse que la población hipertensa es heterogénea por lo que respecta al cotransporte. En este sentido Garay et al (252) han llevado a cabo un estudio de las características cinéticas de cotransporte en una población de hipertensos esenciales. Midiendo el flujo de Na^+

sensible a la furosemida a diferentes concentraciones intracelulares del catión han podido observar que existe un subgrupo de pacientes con una anomalía del cotransporte en sus eritrocitos. Esta anomalía viene definida por una disminución de la afinidad aparente del sistema para el Na^+ intracelular lo que, de alguna manera indica que los eritrocitos de estos pacientes requieren mayores concentraciones intracelulares de Na^+ para conseguir una actividad normal del cotransporte. En estos pacientes la velocidad máxima del sistema puede estar aumentada, normal o disminuida lo que podría explicar la controversia en los hallazgos cuando el sistema se estudia a la concentración fisiológica de Na^+ o en células con una sobrecarga máxima de este ion.

4.4.6. ALTERACIONES EN EL CONTRATRANSPORTE

Na^+-Li^+

En 1980, Canessa et al (261) demostraron un aumento de la actividad del contratransporte Na^+-Li^+ en los pacientes afectados de HTA esencial. En este trabajo los hematíes eran incubados en un

medio isotónico rico en Li^+ con lo que se conseguía sobrecargar a los hematíes con este ion. Posteriormente se determinaba el flujo de salida de Li^+ en un medio extracelular rico en sodio. Otros autores (463) han determinado el contratransporte como el flujo de entrada de Li^+ inhibido por la floretina, o bien como el flujo de salida de Na^+ estimulado por el Li^+ extracelular (263).

La mayoría de autores han encontrado un aumento en la velocidad máxima (V_{max}) de este sistema en las poblaciones de HTA (260,261,397,441, 468,471-477), así como en individuos normotensos con historia familiar de HTA (478,479). La proporción de hipertensos afecta de esta anomalía es extremadamente variable y viene influenciada por la raza, la edad y la existencia de historia familiar de HTA (481).

Se ha postulado que el contratransporte Na^+-Li^+ sería capaz de intercambiar Na^+ por H^+ a nivel del túbulo contorneado proximal del riñón (258). Es esta una hipótesis especialmente atractiva, dado que los pacientes con un aumento en el contratransporte Na^+-Li^+ podrían tener un incremento en la reabsorción tubular de Na^+ , mecanismo que podría estar directamente implicado con la patogénesis de la HTA. En este sentido el

trabajo de Weder apoyaría esta hipótesis al encontrar una correlación inversa entre la actividad del contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ eritrocitario y el aclaramiento renal de litio, que es una medida indirecta de la reabsorción tubular de Na^+ (260).

Los estudios simultáneos del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y el contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$, tales como los de Dagher y Canessa (460) y Garay et al (195,252,481), demuestran que en la población de hipertensos existen 2 subgrupos bien diferenciados: unos que presentan una anomalía del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ caracterizada por la disminución de la afinidad aparente del sistema transportador para el Na^+ intracelular y en los cuales la V_{max} del contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ es normal, y otros en los que la V_{max} del contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ es anormalmente alta mientras que la función del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es normal. A los primeros se les denomina "Co -" y a los segundos "Contra +".

4.5. RELACION ENTRE LAS ANOMALIAS DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE Y EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na⁺

Es evidente que el aumento de la entrada de Na⁺ en las células por difusión pasiva es capaz de promover un aumento de la concentración intracelular de dicho ion.

Es asimismo evidente que una disminución en la extrusión de Na⁺ mediada por un descenso en la actividad de la ATPasa Na⁺-K⁺ puede tener los mismos efectos.

El hecho de que en la mayoría de hipertensos la concentración intracelular de Na⁺ se halle dentro de los límites normales, hace suponer que dichas alteraciones únicamente se pondrían de manifiesto en condiciones en las que exista una sobrecarga salina. En esta situación, el mal funcionamiento de alguno de los sistemas de transporte produciría un desequilibrio entre la entrada y la salida de Na⁺ que daría lugar a aumentos de la concentración intracelular de Na⁺,

que serían probablemente transitorios y únicamente manifiestos durante la situación de sobrecarga salina.

El aumento de la difusión pasiva sería una anomalía probablemente genética, mientras que la disminución de la ATPasa podría tener un origen genético o bien ser inducido por la presencia de un inhibidor circulante con capacidad natriurética. El hecho de que los eritrocitos aislados de algunos pacientes hipertensos muestren una disminución de la afinidad de la bomba para el Na^+ intracelular y de que esta anomalía sea reproducible en estados prehipertensivos sugiere que el trastorno fundamental sea, al menos en estos pacientes, de origen genético.

Aparentemente más complejo resulta explicar el mecanismo por el que la disminución del cotransporte puede dar lugar a un aumento en el contenido intracelular de Na^+ , dado que el flujo catalizado por este sistema es del orden de unas 10 veces inferior al de la ATPasa. No obstante, si existe un inhibidor circulante de ésta última, el cotransporte se convierte en el principal mecanismo regulador del exceso de Na^+ pudiendo aumentar hasta 10 veces el flujo de salida en condiciones basales. Es, por tanto, lógico pensar que los pacientes con

anomalías en la función del cotransporte sean incapaces de reaccionar frente a una sobrecarga salina, especialmente si tenemos en cuenta que es en esta situación cuando se produce una expansión del LEC capaz de iniciar el proceso de liberación de la hormona natriurética inhibidora de la ATPasa Na^+-K^+ .

Las anomalías en el contratransporte Na^+-Li^+ no pueden ser responsables de cambios en la concentración intracelular de Na^+ dado que, en condiciones fisiológicas, este sistema no es responsable de flujos netos de Na^+ a través de la membrana celular. La evidencia acumulada hasta el momento apunta hacia la relación entre el aumento de actividad del contratransporte y la reabsorción proximal de Na^+ en el riñón. En este sentido, esta reabsorción incrementada podría provocar la expansión del LEC y consecuentemente la liberación de un inhibidor circulante de la ATPasa y el aumento subsiguiente en la concentración intracelular de Na^+ .

4.6. RELACIONES ENTRE EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na⁺ Y EL TONO VASCULAR

Hemos visto hasta el momento la existencia de diversas anomalías del transporte transmembranoso de Na⁺ que, en conjunto, tienden a aumentar la concentración del Na⁺ intracelular o bien a provocar una expansión del LEC, que supone el estímulo para la secreción de un inhibidor circulante de la ATPasa Na⁺-K⁺ con lo que el resultado final va a ser, asimismo, el aumento de la concentración intracelular de Na⁺.

El aumento del tono vascular dependiente del aumento en la concentración intracelular de Na⁺ o de la inhibición de la ATPasa Na⁺-K⁺ es el punto clave que permite relacionar las alteraciones del transporte iónico con la etiopatogenia de la HTA.

Hasta el momento, varias hipótesis han tratado de explicar esta relación.

En 1960 (482), Tobian et al sugirieron que el aumento del Na⁺ intracelular podía promover una

sobrecarga acuosa en la pared vascular dando lugar, por este mecanismo, al aumento del tono vascular. No obstante, el aumento en el contenido de agua no ha podido ser nunca demostrado en estudios "in vivo" (483). En experimentos con perros tratados con glucósidos digitálicos durante 1 mes se ha podido comprobar un mínimo aumento del contenido acuoso en arteria mesentérica (6%) pero no el desarrollo de HTA (484).

La ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es electrogénica por lo que su inhibición puede resultar en una despolarización de la membrana celular capaz de producir un aumento de la contractilidad de forma directa o indirecta. Un mecanismo directo es difícilmente aceptable dado que existe un considerable retraso en observar cambios contráctiles cuando a arterias o venas aisladas se les añade una concentración de ouabaina suficiente para inhibir la ATPasa (485,486). Indirectamente, la inhibición de la ATPasa podría dar lugar a un aumento de la sensibilidad a las sustancias vasoconstrictoras, especialmente a las catecolaminas (487). Estudios recientes indican que la concentración intracelular de Na^+ puede regular la unión de los receptores adrenérgicos de la membrana con sus agonistas. En este sentido existe la evidencia de una interacción

entre la adrenalina y los receptores α_2 de las plaquetas. Cuando se aumenta la concentración plaquetaria de Na^+ se produce un aumento en la respuesta mediada por su agonista que, en este caso, se traduce en una mayor agregabilidad plaquetaria (488,489).

En el capítulo anterior hemos descrito la existencia de un mecanismo de intercambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$. Este mecanismo, que no poseen los hematies humanos (490), ha sido bien caracterizado en otras células directamente relacionadas con el mantenimiento de la TA, como puedan ser las neuronas adrenérgicas, las fibras musculares lisas vasculares o las células de los túbulos renales (491-494).

Según la hipótesis de Blaustein (491,493,495,496) este mecanismo puede jugar un papel relevante en la patogenia de la HTA. El aumento del Na^+ intracelular puede suponer un estímulo para la activación de este sistema de transporte cuyas consecuencias finales serían la entrada de Ca^{++} a través del contratransporte $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, con el consiguiente aumento en la concentración intracelular de dicho ion. Una correlación directa entre el contenido de Ca^{++} plaquetario y la presión arterial ha sido

recientemente demostrado por Erne et al (497) lo que supone un firme soporte a la hipótesis de Blaustein.