

La afectacion renal en la hipertension arterial esencial. De la genetica a la protection por la terapia antihipertensiva

CARLOS A. FELDSTEIN¹, LUIS A. JUNCOS², J. CARLOS ROMERO³

RESUMEN

La hipertension arterial (HT) esencial es una causa frecuente de dafio renal cr6nico. Entre los factores intervinientes, los geneticos parecen tener gran importancia al establecer, entre otras, la sensibilidad a la sal, habiendose postulado tambien que el numero de nefronas funcionales al nacer determina cuAl es la predisposition individual para el desarrollo ulterior de la hipertension. A esto se le agrega que el bajo peso al nacer puede impedir el desarrollo renal, reducir el numero de glomerulos y/o disminuir la superficie filtrante y conducir a la hipertension glomerular. Las alteraciones de la autorregulaci6n se acompaiaan de reduccion del *flujo* sanguineo renal. En esto participan factores neurohumorales, fundamentalmente las concentrations plasmaticas de Ang II que en la hipertension esencial con frecuencia son mas elevadas que las que deberian existir ante los niveles presentes de PA. La Ang II produce vasoconstriction intensa sobre todo en la arteriola eferente, con reduccion del *flujo* sanguineo renal y aumento de reabsorci6n tubular de Na'. El desequilibrio entre los factores vasopresores y vasorrelajantes adquiere gran importancia en la generation de las alteraciones renales en la hipertension. Desde una perspectiva renoprotectora, aun no hay evidencias concluyentes de que los antihipertensivos que disminuyen la proteinuria constituyan la primera eleccion del tratamiento. La reduccion de la PA, independientemente del agente utilizado, es eficaz para disminuir la progresion de las alteraciones funcionales y estructurales renales. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 328-336.

Palabras clave Hipertension esencial-Afectaci6n renal -Protecci6n por terapeutica antihipertensiva

INTRODUCCION

La hipertension esencial (HT) es una enfermedad multifactorial compleja en la que las alteraciones renales tienen un papel predominante, algunas de las cuales pueden aparecer antes de la elevation de la PA. (1) En el riñon se producen modificaciones funcionales y estructurales consideradas de caracter adaptativo que tambien ocu-

rren en los sistemas arteriales de otros organos. Su consecuencia es el aumento progresivo de la resistencia periferica (RP). Muchas de las alteraciones son independientes del nivel de la PA, to cual se ha puesto en evidencia, entre otras cosas, por los efectos beneficiosos de los inhibidores de la enzima convertidora (ECA) sobre la funcion renal en individuos normotensos. En la presente

¹ Jefe del Programa Hipertension Arterial, Hospital de Clinicas "Jose de San Martin", Buenos Aires, Argentina. Decano de la Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud (Fundacion HA Barcelo)

² Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota

³ Director, Hypertension Research Laboratories, Associate Professor of Medicine and Professor of Physiology, Mayo Medical School, Rochester, Minnesota

Trabajo recibido para su publicacion:3/2002. Aceptado: 5/2002

Direction para separatas: Prof. Dr Carlos A. Feldstein - Rivadavia 4243,6* B (1205) Buenos Aires, Argentina - [E-mail: carfel@yahoo.com](mailto:carfel@yahoo.com)

revisión analizaremos aspectos referentes a la fisiopatología, la genética, el papel de los factores neurohumorales, las consecuencias de la HT esencial sobre la función y la estructura del riñón y la protección renal obtenida por el tratamiento antihipertensivo.

Mecanismos fisiopatológicos

Alteraciones de la autorregulación renal

El flujo sanguíneo renal (FSR) y el filtrado glomerular (FG) se mantienen ante un amplio rango de variaciones de la presión de perfusión. Esa autorregulación del FSR requiere que la resistencia aumente o disminuya en paralelo con los cambios de la presión de perfusión. Como el FSR y la FG están autorregulados, el cambio principal de las resistencias ocurre en la circulación preglomerular. (1) La autorregulación renal mantiene casi constante la FG frente a los cambios de la PA o las modificaciones en la ingesta de Na⁺. Las presiones intraglomerular y de la red capilar peritubular son aproximadamente la mitad de la PA sistémica. La presión peritubular es aún inferior a la presión media intraglomerular, lo cual pone de relieve el papel de la arteriola eferente como vaso de resistencia. La disposición anatómica de los resistores arteriolares permite regular la presión capilar glomerular, a pesar de que se produzcan grandes cambios en la PA sistémica. Cuando esta se eleva se produce vasoconstricción de la arteriola aferente, lo cual reduce la presión intraglomerular y en la red capilar peritubular. Por el contrario, si la presión intraglomerular disminuye hasta un nivel en que se compromete la ultrafiltración glomerular, el tono de la arteriola eferente se incrementa hasta restaurar el nivel de presión necesario para la formación de orina. La alteración funcional más temprana en la HT es la reducción del FSR total con conservación de la FG, lo cual incrementa la fracción glomerular. (2) Esto puede deberse ya sea a una vasoconstricción difusa predominante en la arteriola eferente acompañada aunque en menor grado por la de la arteriola aferente en todas las nefronas o, alternativamente, a la vasoconstricción selectiva de la aferente con desviación de la corriente sanguínea que no ingresaría en algunas nefronas. Una tercera posibilidad es que se deba a una vasoconstricción de la aferente con aumento del coeficiente de filtración de los capilares glomerulares (K_f). En esa etapa no complicada de la HT la extracción de paraaminohipurato es normal, lo cual sugiere que la función de las células parenquimatosas renales está preservada. La vasoconstricción podría conducir a una reducción de la pre-

sign y del flujo sanguíneo en la circulación posglomerular, con aumento de la reabsorción tubular de Na⁺. El otro factor del que depende la autorregulación renal es el mecanismo miogénico, intrínseco a la pared del vaso, que responde a cambios en la tensión de la pared. Los efectores predominantes de la respuesta miogénica y del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular están en las arterias preglomerulares y arteriolas aferentes. (3) No obstante, estudios recientes demostraron que la arteriola eferente también desempeña un papel tanto en la respuesta miogénica como en la retroalimentación tubuloglomerular. (4)

Alteraciones en el balance de sodio

Guyton y colaboradores (5) postularon que la curva de función renal y el volumen urinario (U) constituyen dos determinantes fundamentales de la PA. La regulación en el largo plazo de la PA está íntimamente ligada a la capacidad de los riñones de excretar suficiente NaCl para mantener el balance normal de Na⁺, el volumen de líquido extracelular y la volemia dentro de rangos normales. Ciertas alteraciones funcionales renales tendrían gran trascendencia en la patogenia de la mayoría, si no de todas, de las hipertensiones esenciales. (6) La enfermedad microvascular generalizada puede ser la causa tanto de la HT como de la insuficiencia renal crónica (IRC). Los hipertensos responden a la sobrecarga salina con una natriuresis mucho más rápida que en los normotensos. (7) Solo las modificaciones en la ingesta de sal y no las de agua tuvieron efectos significativos sobre la PA. Al reducir el consumo de sal en hipertensos no tratados previamente o que habían suspendido la terapia antihipertensiva 3 meses antes, hubo una disminución significativa en el U_{Na}. (8) En el International Study of Salt and Blood Pressure (INTERSALT Study) (9) se apreció una relación significativa entre el U_{Na} y la U_{Na}. La reducción en el consumo de sal se acompañó de disminución en el U_{Na}, que fue de magnitud muy similar en hipertensos y normotensos.

Genética e hipertensión sal-sensible

Se han identificado loci cuantitativos característicos, que determinan la HT sal-sensible en los modelos Dahl y Sabra. Los mecanismos genéticos que conducen a la HT podrían ser independientes de aquellos asociados con la reducción heredada en el número de nefronas. Sobre la base de que en ratas con HT genética el número total de glomerulos por riñón está disminuido, se ha postulado que esa alteración es importante para el desarrollo de la HT. (10) En las ratas Dahl sal-sensibles y

en las Milan hipertensas hay una reducción moderada en el número de nefronas (15% y 17%, respectivamente), mientras que en las Munich-Wistar-Fromter-Latte hipertensas, también sensibles, esa disminución es muy pronunciada (50%). De esos estudios surge que en ratas genéticamente hipertensas con una población reducida de nefronas la HT es sensible a la sobrecarga salina. Con una superficie glomerular disminuida se requiere un incremento de la PA para poder manejar una carga aumentada de sal, lo cual conduciría a la instalación de la HT sal-sensible.

Relation del peso al nacer y aparición de hipertension en la vida adulta

Hay relación entre el bajo peso al nacer y la mayor incidencia de HT en la vida adulta. (11) Esto fue puesto en evidencia aun mejor por el análisis de cohortes de gemelos. Participarían no solo factores genéticos, que determinan una unidad fetoplacentaria adversa única para cada feto, sino también un ambiente materno inadecuado como el provocado ya sea por la sobreexposición a glucocorticoides maternos o por una dieta insuficiente en proteínas. La restricción proteica gestacional causa reducción en el número de glomerulos, con hipertrofia glomerular y proteinuria. Se ha postulado que en los seres humanos el número de nefronas funcionantes al nacer determina cual es la predisposición individual para el desarrollo posterior de HT y dano renal. (12) El bajo peso al nacer puede impedir el desarrollo renal, reducir el número de glomerulos y/o disminuir la superficie de filtración. Esto conduce al aumento de la presión hidrúlica capilar ("hipertension glomerular") que provoca esclerosis glomerular. (13) En todos los estudios efectuados hasta el presente la relación entre el peso al nacer y la PA en el adulto, aunque significativa, fue pequeña.

El papel de los factores neurohumorales

Sistema renina-angiotensina (SRA)

Aun cuando la mayoría de los hipertensos tienen niveles normales o bajos de Ang II, este sistema está profundamente involucrado en la fisiopatología de la HT. Así, los niveles circulantes de Ang II son inapropiadamente altos, sus concentraciones tisulares suelen estar elevadas y los fármacos que antagonizan o disminuyen sus efectos son muy eficaces. En el parénquima y en el líquido intersticial de los riñones el contenido de Ang II es mucho mayor que el que podría explicarse por el equilibrio con su concentración en sangre circulante. (14) Esto sugiere que la Ang II gene-

rada en el riñón ejerce influencias importantes. La magnitud de la formación *de novo* intrarrenal de Ang II respecto de la secreción basal y estimulación de renina, así como el metabolismo y la degradación de Ang II dificultan la estimación de la cantidad que se forma en el riñón. La Ang I se forma a partir del angiotensinógeno sintetizado en el hígado y segregado constitutivamente, como también del angiotensinógeno sintetizado en el riñón. Se han localizado angiotensinógeno y angiotensinógeno mRNA en las células del túbulo proximal (15) y se ha comprobado que la Ang II tubular puede regular autocrinamente por retroalimentación positiva el angiotensinógeno mRNA. Hay ECA en el endotelio de la microcirculación renal y en el ribete en cepillo del túbulo proximal; su actividad local aumenta significativamente en algunas formas de hipertensión. (16) En diversos modelos experimentales de HT, el contenido renal de Ang II está dissociado de sus niveles circulantes y de los contenidos plasmáticos y renales de renina. Aunque los inhibidores de la ECA reducen la producción de Ang II, no la suprimen completamente. Se ha señalado en seres humanos que mientras la Ang II plasmática se forma por acción de la ECA, en la pared arterial una proporción significativa, que algunos autores estiman entre el 60% y el 70%, se origina por medio de la quimostatina-sensible generadora de Ang II (CAGE). (17) La vasculatura renal es especialmente sensible a la acción de la Ang II que produce mayor vasoconstricción en las arteriolas eferentes que en las arteriolas aferentes, con aumento de la presión intraglomerular y la fracción de filtración, reducción del FSR y de la excreción urinaria de Na⁺. La Ang II estimula la reabsorción de Na⁺ en los túbulos proximales, con aumento de la presión osmótica en los capilares peritubulares y favorecimiento de la reabsorción proximal de Na⁺. Existen receptores de Ang II sobre las membranas lumenares y basolaterales de los túbulos proximal y distal, tanto en corteza como en médula renal. (18) Hay abundante cantidad de receptores AT₁ en las células musculares lisas de todos los segmentos renales, incluidas las arteriolas aferente y eferente, en las células mesangiales y los podocitos. La estimulación de los receptores AT₁ de Ang II en los túbulos proximales produce mayor actividad de los intercambiadores Na⁺-H⁺ y del cotransportador Na⁺-bicarbonato, con incremento de la reabsorción de agua. Los efectos sinérgicos de la Ang II sobre la reabsorción proximal y los mecanismos de retroalimentación tubuloglomerular previenen el aumento compensador de la FG, estimulado por la reducción del flujo en el túbulo distal. Así, los niveles elevados de Ang II intrarre-

nales producen una reducción sostenida en la llegada de Na* al tubulo distal y mayor sensibilidad del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular ante una reducción en el consumo de sal. Sobre la base de estos hallazgos, se ha planteado que la Ang II ejerce un control independiente de la circulación renal. La Ang II favorece además la degradación de la bradiquinina, aumenta la formación de radicales libres, lo cual reduce la síntesis y la actividad del óxido nítrico (NO), y aumenta la adhesión de leucocitos al endotelio. Un resumen de las acciones principales de la Ang II sobre el riñón se muestra en la Figura 1.

Sistema nervioso simpático

El papel que tiene el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial se ha demostrado ampliamente. (19) Nos limitamos a mencionar que aumenta la liberación de renina por estimulación de las células del aparato yuxtaglomerular. Se han comprobado diferencias en el flujo sanguíneo regional entre normotensos e hipertensos frente a estímulos psicológicos leves: mientras que en ambos grupos los cambios en la frecuencia cardíaca y la PA fueron similares, en los hipertensos se comprobó la reducción sostenida del FSR con aumento en la actividad de renina plasmática (ARP) y en la concentración plasmática de aldosterona, mientras que en los normotensos se incrementó el FSR y disminuyeron la ARP y la aldosteronemia. (20) La estimulación del sistema nervioso simpático produce una excreción menor de Na' por reducción en la carga filtrada y aumento de su reabsorción proximal (por estimulación del intercambiador Na'/H'). Asimismo, incrementa la reabsorción neta de cloruros en el asa ascendente de Henle.

Endotelinas

Estos potentes vasoconstrictores, en especial la endotelina 1, influyen en diversas funciones renales. Afectan tres procesos primarios: 1) el tono vascular y mesangial, 2) la mitogénesis de las células mesangiales y 3) la excreción de Na' y agua. Esos efectos se desarrollan más probablemente por funciones paracrinas y autocrinas. Así, las endotelinas segregadas por el endotelio renal inducen aumentos en la resistencia vascular renal; las derivadas del glomérulo regulan la proliferación y la contracción de las células mesangiales, mientras que las sintetizadas en las células tubulares inhiben la reabsorción de Na* y agua por el tubulo colector en la médula renal. Los efectos vasculares y glomerulares de las endotelinas consisten en la reducción del FSR y de la FG, que promueve la retención de Na' y agua, mientras que sus efectos tubulares son contrarios a aquellos, sin que aun se haya clarificado el resultado neto. No se ha establecido bien aun si los antagonistas selectivos de la endotelina tienen efectos antihipertensivos por medio de la supresión de las acciones de la ET, sobre el riñón. (21)

Aldosterona

Experiencias recientes implican a la aldosterona como un mediador del daño renal progresivo, independiente del SRA. (22) En ratas hipertensas por desoxicorticosterona-sal, la administración exógena de mineralocorticoides induce nefrosclerosis maligna y accidentes cerebrovasculares, lo cual se atribuyó a la acción intrínseca de los mineralocorticoides, pues tienen ARP baja y responden escasamente a los inhibidores de la ECA. El bloqueo selectivo de aldosterona reduce la proteinuria y la nefrosclerosis en ratas espontáneamente hipertensas pronas al accidente

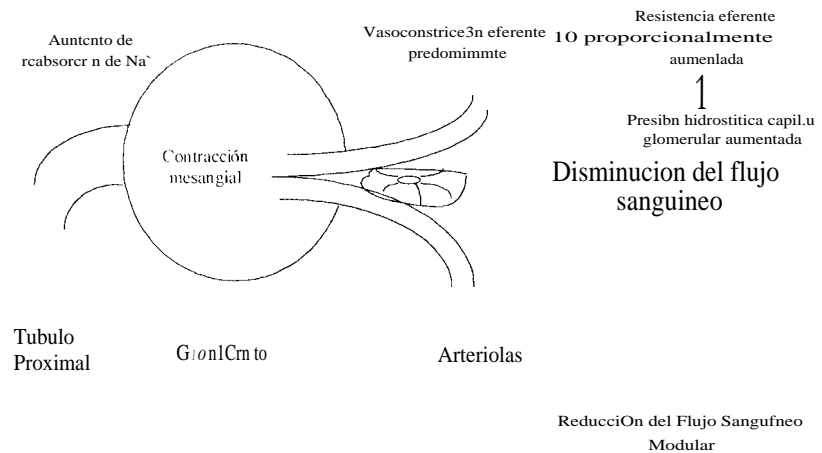


Fig. 1. Acciones renales de la Ang II. El efecto hemodinámico fundamental es la vasoconstricción de las arteriolar, predominantemente de la eferente, con reducción del flujo sanguíneo cortical y medular. Hay disminución de la tasa de filtración glomerular y, por su efecto sobre los tubulos, produce un aumento de la reabsorción de Na`.

cerebrovascular, independientemente de su efecto sobre el SRA. Los antagonistas de la aldosterona disminuyen la proteinuria y la glomeruloesclerosis en ratas con nefrectomía subtotal. Dado que la lesión renal inducida por la aldosterona fue independiente del aumento de la PA, sugiere un efecto tisular directo del mineralocorticoide. Los efectos de la espironolactona pueden ser afectados por su afinidad por otros receptores esteroides. Al administrar eplerrenona, un antagonista selectivo de receptores de la aldosterona (ASRA) se confirmó que la aldosterona promueve el desarrollo de fibrosis y disfunción de órganos blanco en el hipertenso, con incremento de la expresión del inhibidor del activador de plasminogeno (PAI-1) y consecuente alteración de la fibrinólisis vascular, la estimulación del factor de transformación de crecimiento β_1 y formación de radicales libres de oxígeno. La aldosterona potencia los efectos presores de la angiotensina II, por facilitación de los receptores de angiotensina II en el músculo liso vascular.

Factor endogeno tipo digital u hormona natriuretica

Se ha postulado la existencia de un factor circulante endogeno tipo digital, (23) que contribuiría a la patogenia de la HT sal-sensible en la HT esencial hiporreninémica. Se trataría de un esteroide producido en las suprarrenales, el hipotálamo o en ambos, y que actúa inhibiendo a la ATPasa Na'-K' en forma similar a la digital. Se liberaría en respuesta a la expansión del líquido extracelular y favorecería la excreción renal de Na', con tendencia a restaurar a la normalidad el Na' corporal total. Ese efecto sería contrabalanceado por el incremento que produciría este factor en la RP, que contribuye a la elevación de la PA. Eso se debe a que en el músculo liso vascular el factor endogeno tipo digital aumenta la concentración de Na' citosólico, lo cual inhibe la extrusión celular de Ca" y, en consecuencia, incrementa el tono del músculo liso y eleva la RP.

Prostaglandinas renales

Modulan la hemodinámica renal. Los vasodilatadores renales (PGE_2 y sobre todo la PGI_2) ejercen además otros efectos en el riñón, como la relajación de las células mesangiales y en consecuencia, la modulación del FSR, la FG y de la excreción de Na' y agua. Las prostaglandinas también tienen efectos sobre el transporte tubular por activación de receptores. La vasoconstricción inducida por tromboxano A_2 parece estar mediada primariamente por el ingreso celular de calcio. Los leucotrienos segregados por reacciones infla-

matorias e inmunológicas estimulan la liberación de renina (24) Estas observaciones son relevantes para el tratamiento de pacientes con afecciones que se acompañan de disminución del volumen de líquido extracelular, debido a que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroides, puede reducir la FG y, simultáneamente, aumentar la PA.

Quininas

Las calcireinas renales y el quinogeno se localizan en los tubulos distal y colector cortical. La liberación de calcireinas en el líquido tubular y en el intersticio es estimulada por las prostaglandinas, los mineralocorticoides, la Ang II y los diuréticos. Las quininas ejercen la mayoría de sus efectos vasculares por activación de los receptores B_1 y sobre todo de B_2 . (25) La bradiquinina y la calidina producen vasodilatación y estimulan la síntesis de NO, prostaglandinas I_1 y E_2 y la liberación de renina.

Factor de relajación derivado del endotelio l NO

El NO es responsable del tono vasodilatador basal, esencial para la regulación de la PA. En reposo, el endotelio vascular sintetiza y libera en forma continua NO, para mantener un estado de vasodilatación activa. Las alteraciones en el metabolismo del NO están vinculadas al desarrollo de las complicaciones renales en la HT esencial. También, los factores que impiden los efectos del NO favorecen la vasoconstricción. Los derivados metilados de L-arginina con actividad inhibitoria de la NO-sintetasa se han hallado en el plasma y la orina humanas. En experimentación animal y en seres humanos se ha demostrado que el bloqueo de la formación de NO produce HT (26) e interfiere la natriuresis por presión.

Peptido natriuretico atrial (PNA)

La distensión auricular causada por un aumento del volumen intravascular estimula la liberación del PNA de los granulos auriculares. El PNA ejerce efectos vasodilatadores directos y natriureticos y aumenta la pendiente de la relación presión-natriuresis. Sus acciones vasodilatadoras y sobre el transporte del Na' son mediadas por la estimulación de la guanilato-ciclasa ligada a la membrana celular que aumenta los niveles de GMP cíclico. El PNA también inhibe la liberación de renina, con disminución de la Ang II plasmática. (27)

En la Tabla 1 se resumen las principales acciones de los factores neurohumorales precedentes sobre el riñón.

Consecuencias de la hipertensión arterial sobre la función y estructura del riñón. Alteraciones anatomopatológicas renales en la nefropatía de la hipertensión arterial esencial

Los cambios renales con frecuencia aparecen previamente a las alteraciones de otros órganos, pero no se ha determinado si ellos preceden o siguen a la instalación de la HT. La administración de dosis altas de Ang II en ratas produjo sensibilidad a la sal con cambios muy limitados en la morfología renal. (28) La microscopía óptica de biopsias renales obtenidas en pacientes con HT de instalación aparentemente reciente puede no mostrar cambios estructurales. Cuando la HT se establece, aparecen cambios histopatológicos caracterizados por engrosamiento e hialinosis de la media y fibrosis de la íntima de vasos de mediano y gran calibre, que con frecuencia se acompañan de fibrosis tubular y del intersticio. En la HT la hialinosis de la media, resultado del pasaje y el depósito de proteínas plasmáticas, solo afecta a la arteriola aferente y no a la eferente. Esta característica la diferencia de lo que ocurre en la nefropatía diabética en que tanto la arteriola aferente como la eferente experimentan hialinosis de la media.

Estimación clínica de las alteraciones funcionales renales y predictores de la evolución

En el anciano, aun elevaciones leves de la creatinina sérica pueden reflejar una disfunción renal significativa. En la HT esencial se ha comprobado una correlación entre el dano renal y la incidencia de mortalidad cardiovascular. Estos hallazgos fueron corroborados por el estudio Framingham (29) y el Hypertension Optimal Treatment (HOT). (30) La comprobación de niveles séricos de creatinina > 1,5 mg/dl constituye un poderoso predictor de eventos cardiovasculares y de aumento en la mortalidad.

La microalbuminuria en la HT esencial

La microalbuminuria es la excreción anormal de albumina en orina mayor de 30 mg/24 h (20 mg/min) y menor o igual a 300 mg/24 h (200mg/min), sin importar como se ha recolectado la orina. El amplio intervalo de confianza, la imprecisión en las determinaciones de la proteinuria cerca del rango normal y la diferente metodología empleada conspiran contra el establecimiento de un nivel umbral preciso de microalbuminuria. Su presencia en la HT esencial fue descrita por pri-

Tabla 1
Efectos principales de los factores neurohumorales sobre el riñón

<i>Factor vasopresor</i>	<i>Efectos</i>	<i>Factor vasorrelajante</i>	<i>Efectos</i>
SRA	Vasoconstricción predominante en las arteriolas eferentes con disminución del FSR, del coeficiente de filtración y de la excreción de Na [*] . Aumenta la formación de radicales libres de oxígeno, con reducción de la producción de NO	Prostaglandinas renales	Incrementa el FSR y la FG. Estimula la relajación de células mesangiales
Sistema nervioso simpático	Incrementa la liberación de renina; reduce el FSR, disminuye la excreción de Na ⁺	Sistema calcitriol-quininas	Aumenta la síntesis de NO, prostaglandinas 1 ₂ y E ₂
Endotelinas	Aumentan la resistencia vascular renal, disminuye el flujo plasmático renal, la FG y la excreción de Na [*]	NO	Mantiene un estado de vasodilatación activa Favorece la natriuresis por presión
Aldosterona	Induce nefroesclerosis, aumenta la proteinuria	PNA	Vasodilatación y natriuresis. Inhibe la liberación de renina
Factor endógeno tipo digital	Aumenta la resistencia vascular periférica Incrementa la excreción renal de Na [*]		

FSR: flujo sanguíneo renal. FG: filtración glomerular.

mera vez por Parving y colaboradores en 1974. (31) Habria por lo menos dos mecanismos de produccion de microalbuminuria en la HT esencial: 1) la transmision de la elevation de la PA a los capilares glomerulares y el aumento en la permeabilidad de la membrana basal. El componente funcional parece significativo porque el tratamiento farmacologico efectivo de la HT disminuye la excrecion urinaria de albúmina, 2) las alteraciones estructurales que ocurren en el largo plazo en la enfermedad hipertensiva. La relacion albuminuria/creatininuria se correlaciona con la PA ambulatoria en pacientes hipertensos que nunca habian recibido tratamiento antihipertensivo. (32) Esto podria significar que la microalbuminuria puede existir ya en estadios tempranos de la HT, lo cual reflejaria la trascendencia de las alteraciones funcionales en la hemodinamica renal. La prevalencia de la microalbuminuria en hipertensos no diabeticos ha mostrado una *Bran variation* (entre 5% y 40%). Los normotensos con historia familiar de HT tienen mayor probabilidad de desarrollar microalbuminuria que aquellos sin ese antecedente. El aumento del grado de proteinuria es un predictor del incremento del dano renal, de eventos cardiovasculares y de IRC.

La protection renal por el tratamiento antihipertensivo

Cuando se controlan adecuadamente las cifras tensionales en pacientes hipertensos se demora la progresion de las alteraciones renales, independientemente de cual sea la medicacion utilizada. Se ha sugerido que los agentes antihipertensivos que reducen la proteinuria poseen una clara ventaja sobre otros farmacos para lograr un retraso en el avance de la nefropatia. Solo los inhibidores de la ECA, los antagonistas de receptores AT₁ (BRA) y, en menor magnitud, los calcioantagonistas no dihidropiridinicos (verapamilo y diltiazem) disminuyen significativamente la proteinuria. Tanto los inhibidores de la ECA como los BRA reducen la vasoconstriction de las arteriolas eferentes con mayor intensidad que en las aferentes, con disminucion del coeficiente de filtration glomerular, la presion y el flujo sanguineo intraglomerulares y, con ello, la hiperfiltracion proteica. Los inhibidores de la ECA poseen un efecto antiproteinurico independiente de la disminucion de la PA, lo cual representa una indudable ventaja a la hora de elegir la clase de agente antihipertensivo, no solo en la nefropatia diabetica sino tambien en la no diabetica. Jafar y colaboradores (33) efectuaron un metaanálisis de 11 ensayos aleatorizados, con 1.860 pacientes hipertensos no diabeticos, durante un periodo de seguimiento de 2,2 años. Compa-

raron los efectos de inhibidores de la ECA con otros agentes sobre la progresion de las alteraciones renales y arribaron a la conclusion de que en hipertensos no diabeticos los regimenes antihipertensivos que incluyen inhibidores de la ECA son mas eficaces para disminuir la proteinuria y la progresion a la IRC que aquellos que no incorporan esa clase de agentes. Sin embargo, en ese metaanálisis los pacientes tratados con inhibidores de la ECA tuvieron una reduccion mayor de la PA, tanto sistolica como diastolica, lo cual podria explicar *per se* la mayor disminucion en proteinuria. Otro metaanálisis de 7 estudios, que incluyo un total de 1.389 individuos con proteinuria clinica (>330 mg/ proteinas en 24 h), en el que el 70% respondia a causas ajenas a la diabetes mellitus, mostro que el riesgo de duplicar la creatinina serica o de desarrollar IRC fue de 0,6 en los tratados con inhibidores de la ECA en comparacion con los que recibieron placebo. Se concluyo que los inhibidores de la ECA preservan la funcion renal tambien en pacientes con nefropatia no diabetica. (34) Los BRA tuvieron efectos beneficiosos sobre la funcion renal con dosis inferiores a las necesarias para controlar la PA. El bloqueo de los efectos de la Ang II parece mas completo con BRA que con inhibidores de la ECA, (35) por lo que se postula que tendrian al menos una eficacia terapeutica similar que estos ultimos. Asimismo, la administration de los BRA tiene una incidencia menor de efectos adversos y mayor tolerancia que los inhibidores de la ECA. Los BRA no aumentan las concentraciones de bradiquinina y otras quininas, lo cual se ha relacionado con una incidencia menor de tos y angioedema que con los inhibidores de la ECA. Un estudio reciente sugiere que el empleo combinado de un inhibidor de la ECA y un BRA podria aportar beneficios adicionales para reducir la proteinuria en pacientes con ciertas glomerulonefritis (nefropatia por IgA). (36) Los calcioantagonistas dihidropiridinicos no parecen tener efectos deletereos sobre la funcion renal en los hipertensos sin proteinuria. Dado que estos agentes causan solo vasodilatation de las arteriolas aferentes, pueden aumentar la presion intraglomerular y, por ende, empeorar la proteinuria ya existente. Sin embargo, este efecto es contrarrestado por el descenso de la PA que produce su administration, por lo que la proteinuria no aumenta. En afroamericanos hipertensos con IRC se comparo ramipril (inhibidor de la ECA) con amlodipina (calcioantagonista dihidropiridinico). (37) Se discontinuo tempranamente debido a que el grupo que recibio ramipril tuvo una declination mas lenta de la FG y una incidencia menor de eventos clinicos tomados como puntos finales. En base a

sus resultados se sostuvo que en afroamericanos deberian prescribirse dihidropiridinicos como unica medication antihipertensiva solo cuando la proteinuria fuese inferior a 300 mg/dia. No existen evidencias para contraindicar, en otros grupos raciales, los calcioantagonistas dihidropiridinicos en hipertensos con proteinuria. Se ha demostrado que la combination de dosis bajas de inhibidores de la ECA y calcioantagonistas dihidropiridinicos reduce la proteinuria, mas que cada uno de esos antihipertensivos por separado (38) y representa un tratamiento muy eficaz para la proteccion renal. Los betabloqueantes resultan utiles para disminuir la progresi6n de la nefropatia hipertensiva, lo cual se atribuye a la reduccion que producen en la actividad simpatica. A esto se agrega su efecto antirrenina, con supresi6n de su liberaci6n sin induccion de un incremento reactivo de la sintesis renal, con reduccion de la ARP. (39) Los antagonistas α -1 adrenergicos no modifican significativamente la FG ni el flujo plasmatico efectivo renal, disminuyendo la resistencia vascular renal y la proteinuria. La rilmenidina con efectos directos sobre los receptores adrenergicos α_2 del tronco, cerebral y del ri6n en seres humanos inhibe al intercambiador Na^+/H^+ , aumenta el FSR, la natriuresis y disminuye la microalbuminuria, con reduccion pronunciada de la actividad simpatica. (40) La espironolactona puede reducir la fibrosis y la proteinuria en la nefropatia hipertensiva, por lo que se constituye en un agente adyuvante en el tratamiento de la hipertension arterial. Su utilizacion esta limitada por sus efectos adversos, que se deben a su acoplamiento a los receptores de progesterona y androgenos (impotencia y ginecomastia en el var6n y alteraciones menstruales en la mujer). Los ASRA tienen efectos adversos sexuales menos frecuentes. Los datos preliminares con un ASRA, la eplerrenona, con una afinidad mucho menor por los receptores de androgenos y progesterona y potencia antiminerocorticoidea que duplica la de la espironolactona, son alentadores tanto para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca como para el de la hipertension arterial. (41)

En conclusion, ante el aumento que esta ocurriendo en la mayoria de los paises desarrollados del mundo en la incidencia de la IRC, cuya etiologia en por lo menos el 50% de nuevos casos no se debe a diabetes mellitus, es necesario arbitrar medidas que prevengan su aparicion y retrasen su progresi6n. Para lograr la proteccion renal efectiva por medio del tratamiento antihipertensivo se requiere reducir agresivamente las cifras elevadas de PA con cualquiera de las medicaciones de primera eleccion, ya sea como unica medication o, lo

que aparentemente resulta de mayor utilidad, en combinaciones que hayan mostrado su sinergismo. A diferencia de lo que ocurre con la diabetes mellitus, en la HT esencial todavia no hay evidencias concluyentes surgidas de estudios aleatorizados controlados de que los medicamentos que reducen el tenor de proteinuria sean de primera eleccion para el tratamiento antihipertensivo, aunque se puede afirmar que es una hipotesis provocativa que aun requiere confirmaci6n.

SUMMARY

RENAL ABNORMALITIES IN ESSENTIAL HYPERTENSION. FROM THE GENETICS TO THE RENOPROTECTIVE EFFECT OF THE ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Essential hypertension is a frequent cause of chronic renal damage. Even though the underlying pathogenic mechanisms remain mainly unknown, the genetic factors are decisive to establish salt-sensitivity and it has been postulated that the number of functional nephrons at birth determines which will be the individual bias for the eventual development of hypertension. Furthermore, low birth weight can impede the renal development, reduce the glomeruli number and/or diminish the filtration surface with the development of glomerular hypertension. The alteration of the self-regulatory mechanism accompanies the reduction of the renal blood flow. Several neurohumoral factors contribute to this disturbance. Prominent among them are the plasmatic concentrations of angiotensin II (AII) which are higher than the expected according to the blood pressure measurements (BP). AR produces intense vasoconstriction mainly of the efferent arteriole as well as reduction of the renal blood flow and increase of tubular reabsorption of Na^+ . This imbalance among vasopressor factors -as sympathetic activity, endothelins, digitalis-like factors- and vasorelaxant factors -as renal prostaglandins, nitric oxide, kallikreins-kinins and atrial natriuretic peptide- acquires great importance in the generation of renal alterations associated to hypertension. Aldosterone stimulates fibrosis and renal dysfunction. Furthermore, it exerts a facilitator effect on the vascular receptors of AII. From a renoprotective perspective, there is no conclusive evidence that the antihypertensive drugs which reduce the proteinuria constitute the first election. Nevertheless the reduction of the BP is effective to decrease the progression of the renal functional and structural alterations, independently of the pharmacological therapy chosen.

Key words: essential hypertension; renal damage; renoprotection; antihypertensives

BIBLIOGRAFIA

1. Navar LG. Renal autoregulation: Perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357-F370.
2. Bradley SE. Physiology of essential hypertension. *Am J Med* 1948; 4: 398-418.
3. Briggs JP, Wright FS. Feedback control of glomerular filtration rate: Site of the effector mechanism. *Am J Physiol* 1979;236: F40-F47.
4. Ren Y, Garvin JL, Carretero OA. Efferent arteriole tubuloglomerular feedback in the renal nephron. *Kidney Int* 2001; 59: 222-229.
5. Guyton AC, Coleman TC, Cowley y col. A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ Res* 1974; 35: 159-176.
6. Luke RG. Essential hypertension: A renal disease? A review and update of the evidence. *Hypertension* 1993; 21: 380-390.
7. Cottier PT, Weller JM, Hoobler SW. Effect of an intravenous sodium chloride load on renal hemodynamics and electrolyte excretion in essential hypertension. *Circulation* 1958; 17(4pt 2): 750-760.
8. He JF, Markandu ND, Sagnella GA y col. Effect of salt intake on renal excretion of water in humans. *Hypertension* 2001; 38: 317-320.
9. Stamler J. The INTERSALT Study. Background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl): 626 S-642S.
10. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335-347.
11. Barker DJP, Osmond C, Golding J y col. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 544-567.
12. Mackenzie HS, Garcia DL, Anderson S y col. The renal abnormality in hypertension: A proposed defect in glomerular filtration area. *En: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management.* New York, NY: Raven Press; 1995. pp 1539-1552.
13. Dwyer T, Blizzard L, Morley R y col. Within pair association between birth weight and blood pressure at age 8 in twins from a cohort study. *BMJ* 1999; 319: 1325-1329.
14. Campbell DJ, Lawrence AC, Towrie A y col. Differential regulation of angiotensin peptide levels in plasma and kidney of the rat. *Hypertension* 1991; 18: 763-773.
15. Gomez RA, Lynch KR, Chevalier RL y col. Renin and angiotensinogen gene expression and intrarenal renin distribution during ACE inhibition. *Am J Physiol (Renal Fluid Electrolyte Physiol)* 23) 1988; 254: F900-F906.
16. Guan S, Fox J, Mitchell KD y col. Angiotensin and angiotensin converting enzyme tissue levels in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 20: 763-767.
17. Okunishi K, Oka Y, Shiota N y col. Marked species-difference in the vascular angiotensin II-forming pathways: humans versus rodents. *Japan J Pharmacol* 1993; 62: 207-210.
18. Douglas JC. Angiotensin receptor subtypes of the kidney cortex. *Am J Physiol* 1987; 253: F1-F7.
19. Esler M, Julius S, Zweifler A y col. Mild high renin essential hypertension: Neurogenic human hypertension. *N Engl J Med* 1977; 296: 405-411.
20. Hollenberg NK, Williams GH, Adams DF. Essential hypertension: abnormal renal vascular and endocrine responses to a mild psychological stimulus. *Hypertension* 1981;3:11-17.
21. Vanhoutte PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension* 1993; 21: 747-75 1.
22. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: A paradigm shift. *J Hypertens* 2001; 19: 829-842.
23. de Wardener HE. The primary role of the kidney and salt intake in the aetiology of essential hypertension. Part II. *Clin Sci (London)* 1990; 79: 289-297.
24. Imig JD, Zou A-P, Stec DE y col. Formation and actions of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in rat renal arterioles. *Am J Physiol* 1996; 270: R 217-R227.
25. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: Kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 1-80.
26. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade on nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278-281.
27. Jamison RL, Canaan-Kuhl S, Pratt R. The natriuretic peptides and their receptors. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 519-530.
28. Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P y col. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertension* 1999; 33: 1013-1019.
29. Culeton BF, Larson MG, Wilson PWF y col. Cardiovascular disease and mortality in a community cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219.
30. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K y col. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225.
31. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA y col. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190-1192.
32. Boulatov V, Stenehjem A, Os I. Association between albumin:creatinine ratio and 24-hour ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 338-344.
33. Jafar TH, Schmid CH, Landa M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
34. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL y col. Effect of ACE inhibitors in diabetic and non diabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695-707.
35. Hollenberg NK. Renal implications of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2001; 14: S237-S241.
36. Russo D, Pisani A, Balletta MM y col. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with Ig A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:851-856.
37. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL y col. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.
38. Neutel JM, Smith DHG, Weber MA. Low-dose combination therapy: An important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 286-292.
39. Laragh JH. Laragh's lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14: 837-854.
40. Reid JL. Update on rilmenidine: Clinical benefits. *Am J Hypertens* 2001; 14: 322S-324S.
41. Epstein M, Alexander JC, Roniker B. Efficacy and safety of eplerenone, a novel and selective aldosterone receptor antagonist (SARA), in patients with mild to moderate hypertension [abstract]. *Hypertension* 1999; 33: 1075.