

Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión (Arterial hypertension: sodium intake and pathogenic mechanism. A review)

Buelvas Jimenez Neudo¹, Vielma-Guevara José Ramón^{2,3} ✉

¹ Pharmacology Laboratory and Pulmonary Physiopathology. Valdivia, Chile.

² Unidad Educativa Privada Colegio "Santa Mariana de Jesús". Maracaibo, Venezuela.

³ Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR). Santa Bárbara de Zulia, Venezuela.

Recibido: 4 de Abril del 2020.

Aceptado: 23 de Agosto del 2020.

Publicado online: 27 de Agosto del 2020.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0903-R

Resumen (español)

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de morbimortalidad, siendo el principal factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales a nivel mundial. La misma puede tener diversas causas: alto consumo de cloruro de sodio, aspectos genéticos, edad, sexo, obesidad, estrés, reducción de la masa nefronal, y el compromiso de factores hormonales y del sistema inmunitario, entre otros, lo que genera un incremento en el débito cardíaco y en la resistencia periférica, produciendo una elevación de la presión arterial sobre los valores considerados como referencia. El elemento central de nuestra revisión es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que posee una acción anormal en la hipertensión, no se inhibe por el aumento de presión en el aparato yuxtaglomerular, esto lleva al descenso de la capacidad de la excreción renal de sodio y desvía la curva presión-natriuresis hacia la derecha en los pacientes hipertensos. El objetivo de la presente revisión es destacar la relación entre los aspectos fisiológicos, la ingesta de sal y los principales mecanismos de patogénesis en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Palabras clave (español)

Hipertensión arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sodio, potasio, hipertensión sal sensible, morbimortalidad, bomba sodio/potasio, riñón, pulmón, corazón

Abstract (english)

Hypertension is one of the main morbidity and mortality factors, being the main risk factor for cardiovascular, cerebrovascular and kidney diseases worldwide. Various causes may participate in it: high intake of sodium chloride, genetic aspects, age, sex, obesity, stress, reduction of nephron mass, hormonal factors and immune system participation, among others, that produce an increase in cardiac output and in peripheral resistance, producing a rise in blood pressure above the values considered as reference. The central element of our review is the renin-angiotensin-aldosterone system, which has an abnormal action in hypertension, is not inhibited by the pressure increase in the juxtaglomerular apparatus; this leads to a decrease in the capacity of renal sodium excretion and deviates the pressure-natriuresis curve to the right in hypertensive patients. The aim of this review is to highlight the link between physiological aspects, salt intake, and the main

pathogenic mechanisms in the development of hypertension.

Keywords (english)

Arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, sodium, potassium, sensitive salt hypertension, morbidity and mortality, sodium/potassium pump, kidney, lung, heart.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal factor de riesgo a enfermedades cardiovasculares, que genera mortalidad mundial. Menos de la mitad de las personas con hipertensión conocen su condición, y muchas otras son conscientes, pero o no son tratadas o están tratadas inadecuadamente, aun cuando, el tratamiento de la hipertensión reduce la carga de morbimortalidad (1).

La hipertensión afecta aproximadamente a 1,3 billones de personas en todo el mundo y su prevalencia se prevé que aumente continuamente. En los Estados Unidos de Norteamérica, al menos 43 millones de adultos en la población general padecen HTA, cuya prevalencia se incrementa con la edad y con el origen étnico africano-americano, al compararse con otros grupos. La HTA es el mayor de los factores de riesgo modificables para enfermedad de arteria coronaria, infarto, fallo cardiaco congestivo y la fase final de la enfermedad renal (2). El individuo tiene un estilo de vida que incrementa el riesgo de padecer una enfermedad hipertensiva, con una dieta rica en sodio (Na) y pobre en potasio (K), interaccionando esto con los riñones, que están adaptados intrínsecamente a conservar Na y a excretar K, contrario a otras épocas de la historia, donde la alimentación era baja en Na (3-5).

El exceso de Na y el déficit de K, trabajan de la mano con el cerebro y la pared de los vasos periféricos, para aumentar la resistencia vascular periférica y establecer HTA (4-5). Otro elemento importante es el sistema inmunitario (3, 6-7) el cual juega un papel activo en el desarrollo y progresión de la hipertensión y la ingesta de sal no solo impulsa cambios hemodinámicos, sino que también está asociada con cambios en la respuesta inmune innata y adaptativa (3, 5-8).

El Na, es el catión de la sal común, descubierto en 1807, y es encontrado normalmente en los alimentos en forma de cloruro de sodio (NaCl), constituyendo un nutriente esencial, necesario para mantener el volumen extracelular y la osmolaridad sérica (9). Existen numerosos estudios que aseguran la estrecha relación entre la ingesta de sal y la presión

arterial (PA), y se ha demostrado a su vez que el promedio de las cifras de PA es más elevado en poblaciones cuya alimentación tiene un alto contenido de sal; por su parte, los grupos humanos que se alimentan con dietas pobres en sal, presentan prevalencias de HTA bajas (9-12).

La tabla 1 resume la prevalencia de HTA en algunos países: Cuba (13-15), España (16), Sur África (17), Ghana (17), Argentina (18-21), Perú (22), México (23), Irán (24) Venezuela (25) y Japón (26). Por otra parte, reducir la cantidad de sal en la alimentación de 10 a 5 gramos por día, durante 4 semanas, conlleva a una reducción en 5 mmHg de la PA sistólica y en 2,7 mmHg de la PA diastólica en personas hipertensas. Estos pequeños cambios en la ingesta de Na, son mucho más notables en aquellas personas que han sido catalogadas como sal sensibles. La sensibilidad a la sal se define como una elevación marcada de la PA, después de una carga de Na de ≥ 5 gramos, y se caracteriza por una elevación de la PA sistólica de al menos 10 mmHg, en unas pocas horas después de la ingestión (1).

En la HTA deben producirse no solo modificaciones en los valores plasmáticos de Na, también es necesario que se establezcan alteraciones de los sistemas reguladores: el sistema nervioso central (SNC) y el riñón. Ambos generan modificaciones que determinan el proceso fisiopatológico de la enfermedad (3, 27). El trabajo de Kanbay et al., en el año 2018 señala que la habilidad de incremento agudo en la presión sanguínea mediada por la sal, parece depender más de cambios en la osmolaridad del plasma, que a la cantidad de sal ingerida. Los hallazgos de este grupo, sugieren que la ingesta concurrente de agua, debería ser considerada cuando se evalúa el papel del NaCl sobre la presión sanguínea (28).

El objetivo de la presente revisión es destacar la relación entre los aspectos fisiológicos, la ingesta de sal y los principales mecanismos de patogénesis en la HTA. Utilizamos las bases de datos: PUBMED, Scielo y Google académico, con la combinación de palabras claves en inglés y español. Uno de los criterios utilizados para la búsqueda de información fue el esquema expositivo propuesto, sin límites de tiempo y

Tabla 1. Prevalencia de hipertensión arterial en poblaciones de Cuba, España, Sur África, Ghana, Argentina, Perú, México, Irán, Venezuela y Japón

País	Muestra (n)	Tipo de estudio	Prevalencia (%)	Referencia
Cuba ^a	1216	Observacional, descriptivo de corte transversal	74,30	13
Cuba	5186	Descriptivo, transversal, retrospectivo	49,98	14
Cuba	3609	Descriptivo, transversal	12,10	15
España	4009	Descriptivo, prospectivo	68,30	16
Sur África	2980	Descriptivo, transversal	46,00	17
Ghana	4565	Descriptivo, transversal	42,40	17
Argentina	1080	Descriptivo, prospectivo	39,80	18
Argentina	1523	Descriptivo, prospectivo	35,83	19
Argentina ^b	12468	Transversal, retrospectivo	31,00	20
Argentina	522	Descriptivo, prospectivo	28,00	21
Perú	14256	Transversal, prospectivo	23,70	22
México	5802	Transversal comparativo	21,90	23
Irán ^c	10040	De cohorte	15,70	24
Venezuela	38354	Descriptivo transversal	15,00	25
Japón ^d	3584	De cohorte retrospectivo	na	26

^a La prevalencia de HTA ajustada fue de 74,3% (IC95% = 71,7-76,9) y la detección previa de HTA resultó superior al 70% en todos los policlínicos seleccionados, pero la adhesión al tratamiento osciló entre 47 y 68%, y menos de la mitad de los hipertensos se encontraban controlados; ^b Criterio de inclusión utilizado: consenso sobre HTA del año 2013 de la Sociedad Argentina de Cardiología; se realizaron electrocardiogramas a toda la población; ^c En el análisis multivariado, se encontraron asociaciones significativas entre el nivel de conocimientos y el sexo femenino, la edad avanzada, estar casado, en lugar de ser soltero, alfabetización, vivir en áreas rurales, tener antecedentes familiares y comorbilidades, con una mayor probabilidad para aquellos que tenían diabetes y dislipidemia, entre los pacientes hipertensos; ^d Estudio de incidencia. La incidencia acumulada de hipertensión desde prehipertensión en un lapso de 5 años fue de 25,3%. HTA = hipertensión arterial, na = no aplica, n = número de individuos incluidos en el estudio.

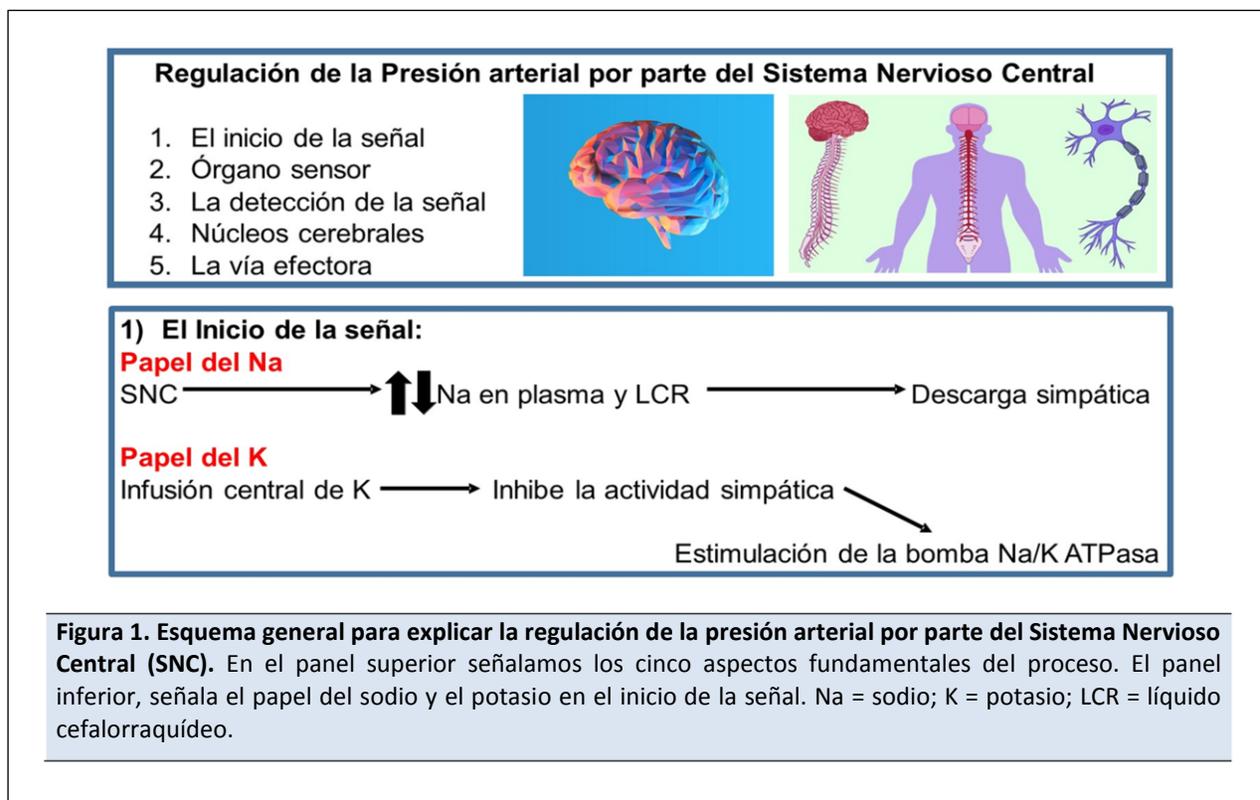
consultamos trabajos de expertos nacionales e internacionales.

Sal e hipertensión arterial: mecanismo de control

Entender como las dietas ricas en sal, llevan al establecimiento de un cuadro patológico como la hipertensión, requiere primero de la comprensión de los mecanismos de control de la PA (Fig. 1): El SNC, específicamente el sistema nervioso simpático (SNS), es el responsable de la mayor morbimortalidad cardiovascular, lo cual afecta a los individuos hipertensos durante las primeras horas de la mañana. Los niveles de adrenalina empiezan a aumentar al despertar, y los de noradrenalina, aumentan bruscamente con la bipedestación. Además, el SNS es el responsable de los aumentos de la frecuencia cardíaca presente en muchos hipertensos, lo que se ha

venido asociando a un aumento de la mortalidad cardiovascular (29-30).

El inicio de la señal: Para que sea posible detectar lo que ocurre, en el sistema nervioso central (SNC), deben existir aumentos y disminuciones, ya sean agudos o crónicos, en el Na dietético, que van a ocasionar cambios en el plasma (30) y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (figura 1). Estos cambios pueden atribuirse a alteraciones establecidas por la alimentación, o a la liberación del Na retenido en depósitos de almacenamiento, como los que se encuentran en la piel, hueso y el músculo. Ello promueve una respuesta presora, que esta comandada en el SNC por una descarga simpática. Pero también, se ha dado a conocer que las respuestas centrales, no solo responden a los cambios en los niveles plasmáticos de Na, se ha descubierto también que el efecto antihipertensivo, de la infusión central de K, produce una inhibición de la actividad simpática, mediada por estimulación de la bomba Na/K ATPasa,



lo que promueve un descanso neuronal, por disminución de la excitabilidad celular, llevando su potencial de reposo lejos del potencial umbral (4, 31).

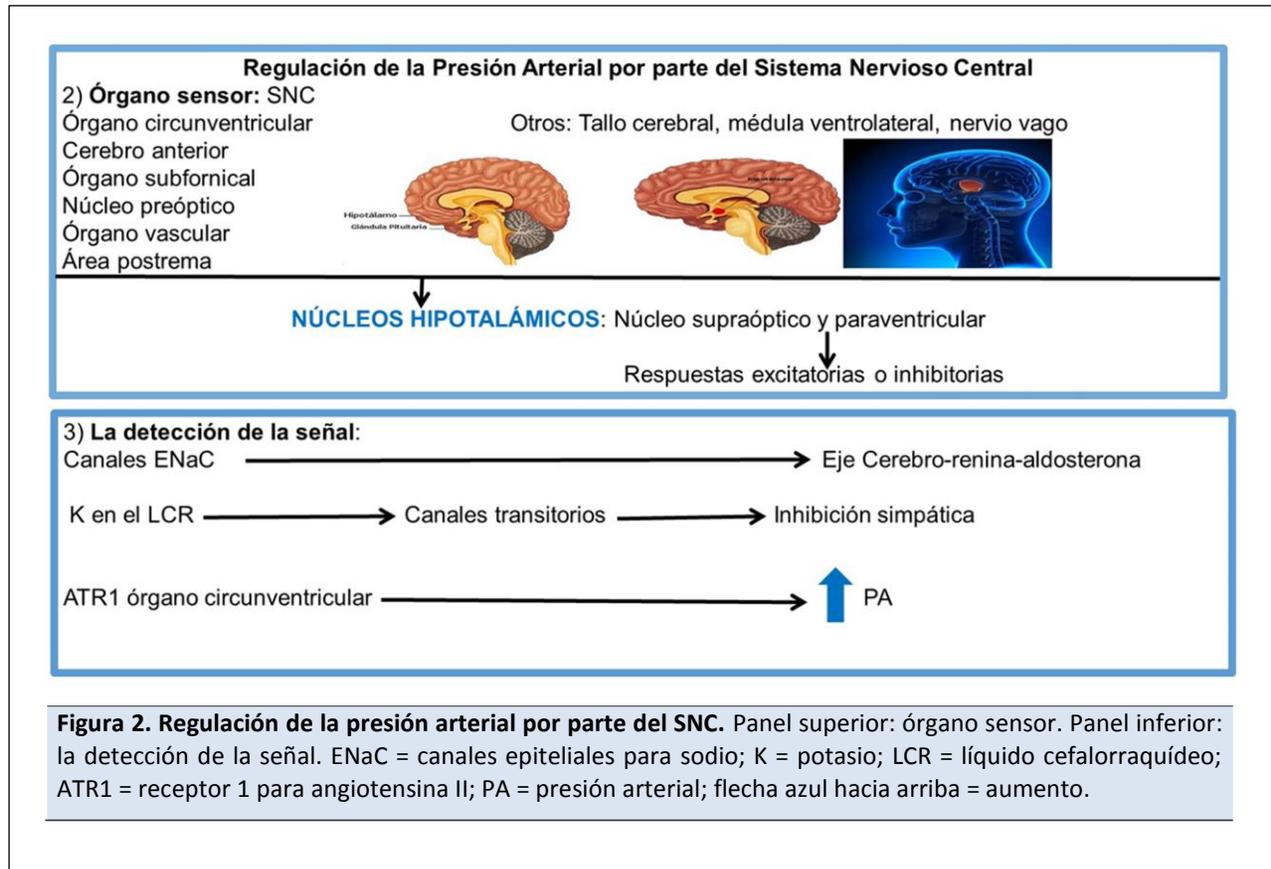
Lo expuesto anteriormente, evidencia el protagonismo del Na y K en el proceso de despolarización y repolarización, para llevar a cabo el aumento o cese de la descarga simpática, que ocasionará cambios en la vasculatura periférica y en la miocárdica; sin embargo, cabe destacar que las alteraciones de los valores de presión sanguínea, también se ven modificados por órganos como el riñón y la corteza suprarrenal, a través de moléculas como la angiotensina y la aldosterona (27, 32).

El órgano sensor: El SNC representa el centro de integración de todos los estímulos y respuestas emitidos por nuestro cuerpo, pero en el proceso de control de la PA, es necesario reconocer ¿qué áreas específicas? de nuestro cerebro, tronco encefálico y medula espinal, son las responsables (Fig. 2). El órgano circunventricular (tercer ventrículo), los sensores en el cerebro anterior, incluido el órgano subfornical, el núcleo preóptico, órgano vascular de la lámina terminal y el área postrema, detectan señales provenientes del flujo sanguíneo y del LCR (4) y esto debido a que estas áreas están desprovistas de barrera hematoencefálica y dotadas de sensores, que están ampliamente conectados con núcleos hipotalámicos, incluido el núcleo supraóptico y paraventricular.

Además, las neuronas del órgano subfornical y el órgano vascular de la lámina terminal, se proyectan hacia el núcleo preóptico mediano. La detección de la señal por los órganos sensores desencadena respuestas de tipos excitatorias o inhibitorias. Las conexiones de los órganos sensores también se dan a niveles más bajos, como el tallo cerebral, incluido el núcleo del tracto solitario, la medula ventrolateral y el núcleo motor dorsal del nervio vago (4, 33).

La detección de la señal: percibir los cambios de los valores de Na en el plasma y LCR, por los órganos sensores, esta mediado por los canales epiteliales de sodio (ENaC) (figura 2). Tal activación refleja un estímulo del eje cerebro-renina-aldosterona, que en sí mismo surge del exceso y déficit de Na y K respectivamente (4). Otra señal detectada, viene dada por los valores de K, el cual se comporta como un antídoto para la hipertensión mineralocorticoidea. Los aumentos del K en el LCR, activan canales transitorios de proteínas receptoras que evocan inhibición simpática (4, 34-36).

Los receptores para angiotensina II tipo 1 (AT1R) y mineralocorticoides, están concentrados en el órgano circunventricular. La estimulación de esta hormona directamente sobre los órganos subfornical o el órgano vascular de la lámina terminal, lleva a aumentos en la PA.



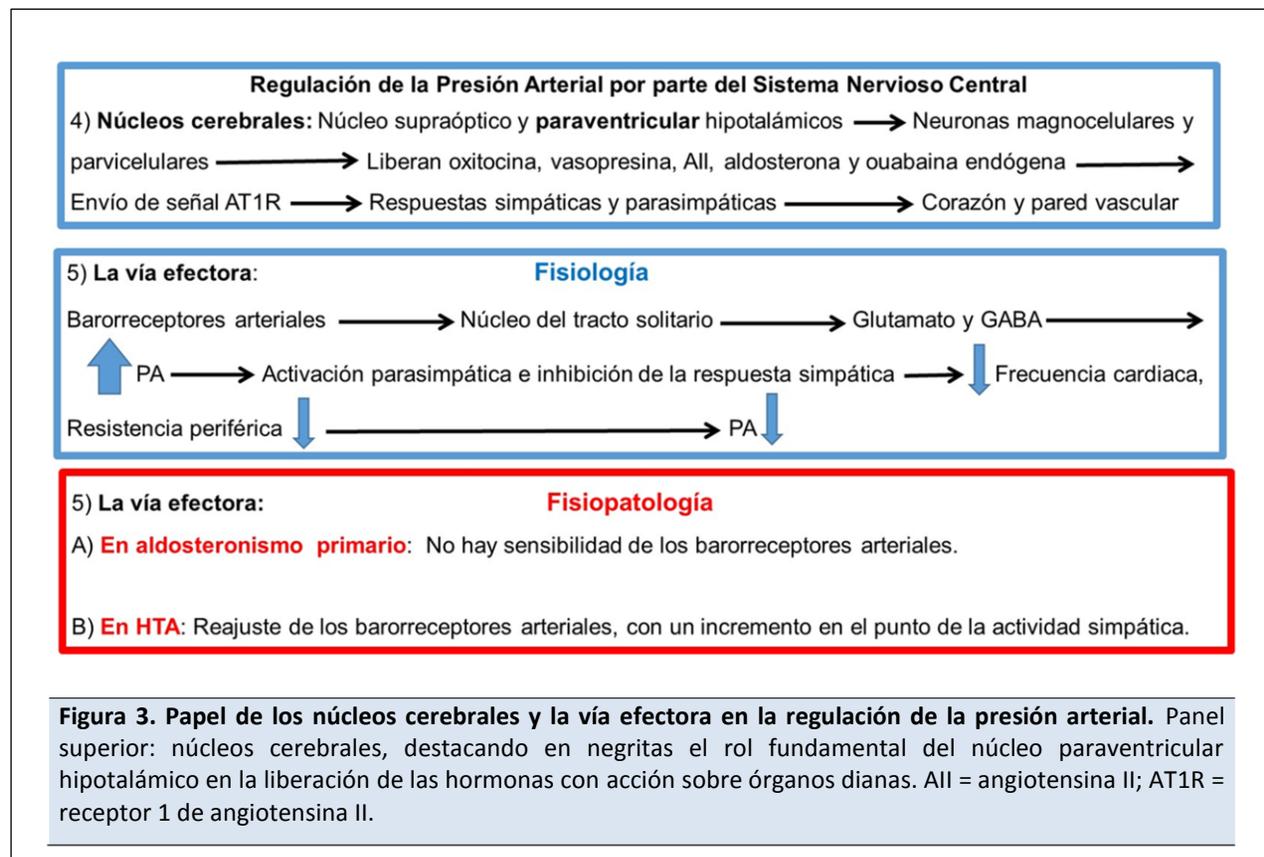
Núcleos cerebrales: Las señales recogidas en el plasma y LCR por los órganos sensores, son llevadas al hipotálamo en el núcleo supraóptico y paraventricular (figura 3). Estudios señalan al **núcleo paraventricular** como el núcleo hipotalámico dominante en la homeostasis de la PA. Tanto las neuronas magnocelulares, como las parvicelulares, reciben información de los órganos sensores, permitiendo la liberación de neurohormonas como: la oxitocina, la vasopresina, la angiotensina II (AII), la aldosterona y la ouabaina endógena (4, 37-38). Las neuronas parvicelulares del núcleo paraventricular, envían numerosas proyecciones angiotensinérgicas descendentes a la médula, al núcleo del tracto solitario, la médula ventrolateral y el núcleo motor dorsal del nervio vago, así como a las neuronas preganglionares de la médula espinal.

Estas estructuras nerviosas receptoras son ricas en AT1R. En el núcleo del tracto solitario, los procesos de entrada desde el hipotálamo, los órganos sensores, así como otras áreas del cerebro y de la periferia, actúan como una central, que regula la salida de respuestas simpáticas y parasimpáticas, hacia el corazón y la pared vascular. El núcleo del tracto solitario, también es el sitio de terminación de las vías

aferentes de los barorreceptores de la carótida y de la aorta, dichos receptores de presión también emiten proyecciones directamente e indirectamente al núcleo paraventricular. La médula ventrolateral, es otro sitio importante de control cardiovascular en el tronco encefálico, que funciona en la regulación de la actividad del SNS (38-39).

La vía efectora: el sistema nervioso autónomo controla la homeostasis de la enfermedad cardiovascular y es un protagonista fundamental en la génesis de la patología hipertensiva (Fig. 3 y 4) (4, 38). El barorreceptor arterial, le envía información al núcleo del tracto solitario, el cual se extiende a la médula ventrolateral, desempeñando un rol en la respuesta aguda y rápida, para el control hemodinámico, a través de neurotransmisores como el glutamato y el ácido gamma amino butírico (GABA). La elevación de la PA, genera activación parasimpática e inhibición de la respuesta simpática, como consecuencia, habrá disminución de la frecuencia cardíaca y de la resistencia vascular periférica, revirtiéndose el aumento en la PA. Esto ocurre en condiciones fisiológicas.

Establecer un estado de hipertensión arterial, provoca un reajuste del barorreceptor (figura 3 y 4), lo



que provoca que el punto de disparo de la actividad simpática, se encuentre más alto. Ante situaciones de aldosteronismo primario (exceso de Na y déficit de K) hay un control central desorganizado, que borra la sensibilidad barorreceptora (Fig. 3). Su restablecimiento, se produce con la normalización de los niveles de K, en pacientes con aldosteronismo primario no tratado (4).

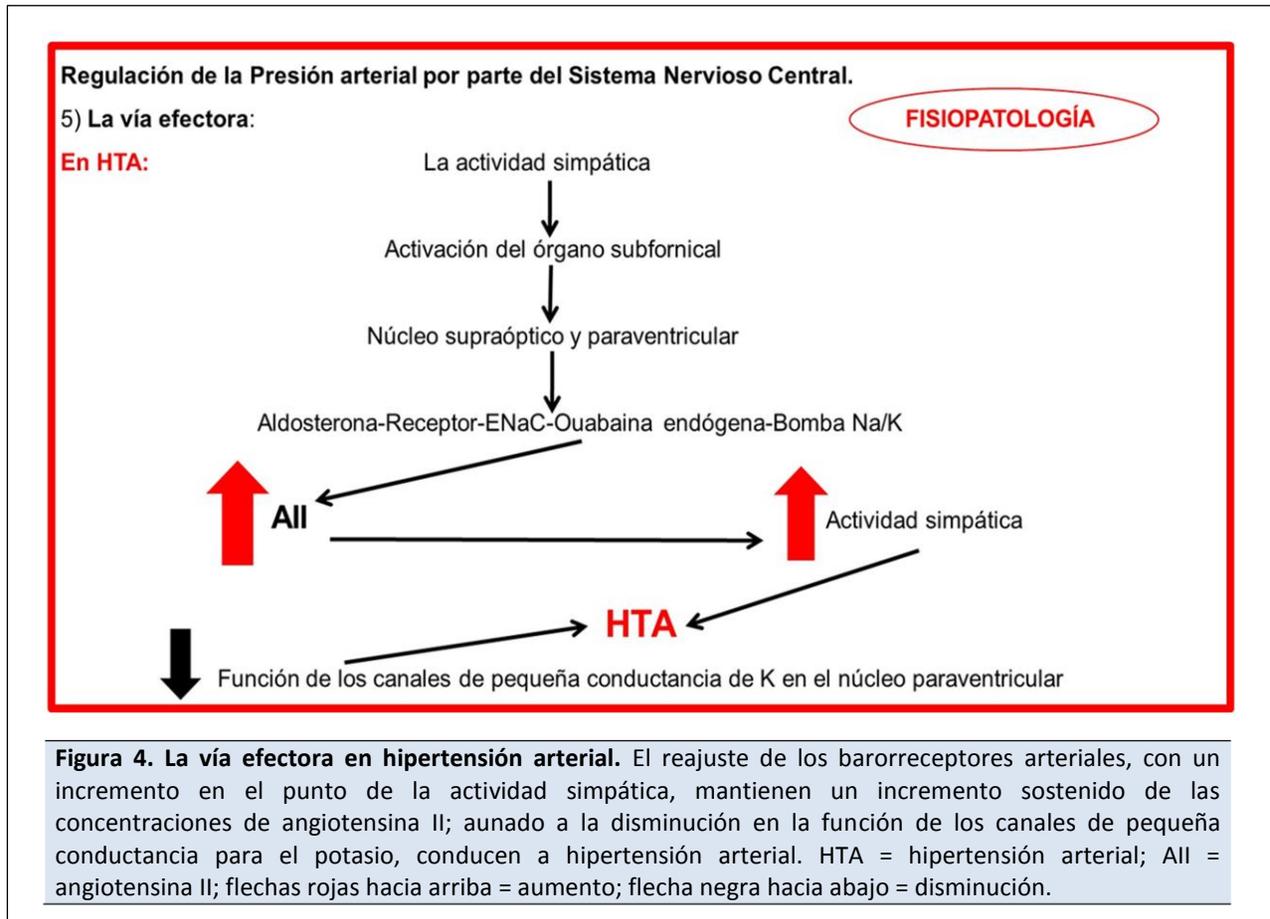
La respuesta vasopresora inicial a incrementos de los niveles de Na en plasma y LCR, dependen de la presencia de All en el órgano subfornical y de la activación de vías simpático-excitadoras angiotensinérgicas que se extienden hacia los núcleos paraventriculares, núcleos del tronco encefálico y neuronas preganglionares espinales (39).

Mantener una alta actividad simpática necesita de la activación del órgano subfornical, para activar otras vías que abarcan al núcleo supraóptico y paraventricular, produciéndose una cascada de señalización de aldosterona-receptor-canal epitelial de sodio-ouabaina endógena- bomba de Na, aumentándose y perpetuándose así la liberación de All (figura 4), lo que eleva la actividad simpática y la HTA (40). Se ha encontrado que un componente que contribuye con la HTA, está dado por una función reducida de los canales de pequeña conductancia de K

en el núcleo paraventricular, contribuyendo a la simpático-excitación (4, 40) (figura 4).

La alimentación rica en K y la infusión central de K, estimulan a la bomba Na/K y también aumenta la probabilidad de mantener en un estado abierto a los canales de K, que alejan el potencial de membrana del umbral de disparo, por lo que disminuye la excitabilidad neuronal. De hecho, la administración de K, podría contrarrestar la función reducida de los canales de K de pequeña conductancia, contribuyendo así a la disminución de la PA, evidenciándose la gran importancia que tiene una dieta rica en Na, en la génesis de un estado de excitación, que conlleva a una sobreestimulación del SNS, para establecer un estado de HTA (40).

En este proceso también participan los riñones, los cuales ejercen múltiples funciones tales como la excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas, regulan el equilibrio hidroelectrolítico y el equilibrio ácido básico, secretan, metabolizan y excretan hormonas, desempeñan funciones gluconeogénicas y regulan la PA, por medio de cambios en el volumen de líquido corporal y a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esta última función permite explicar cómo su adecuado funcionamiento,



contribuye a controlar la PA y como la dieta rica en sal en algunos individuos, ha llevado a pensar la existencia de una población de hipertensos conocidos como hipertensos-sal sensibles (41-42).

Antes de desarrollar lo relativo al SRAA, queremos esbozar brevemente la participación de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa en el desarrollo de HTA, estableciendo un estado inflamatorio crónico (43). La autoinmunidad posee bases experimentales sólidas en el desarrollo de la hipertensión. Los principales autoantígenos implicados son las proteínas modificadas por la generación de isoketales, que resultan de la peroxidación de lípidos (44) y las proteínas de estrés de 70 kDa (HSP70) (45-47).

El inflammasoma NLRP3, la IL-1 β y a la IL-18, están implicados en el desarrollo y evolución de enfermedades tales como: HTA, aterosclerosis, diabetes tipo II, gota, malaria, entre otras, y se han sugerido como un blanco quimioterapéutico para la prevención de estas patologías (48-49). En la modulación de la actividad del inflammasoma NLRP3 participan mecanismos como: los polimorfismos en los genes codificadores de las proteínas del inflammasoma,

la ubiquitinación, la regulación redox, la concentración de ATP y la señalización paracrina, mediante factores de transcripción e interleucinas, mecanismos epigenéticos, como la metilación y la expresión de micro-RNA (50). En este sentido, se propone estudiar nuevas terapias que se centren en la eliminación o inhibición de los componentes del inflammasoma NLRP3, de manera individual y conjunta, como opción de tratamiento en enfermedad renal (51); en otro contexto, otros autores sugieren explorar opciones quimioterapéuticas independientes de la vía inflammasoma NLRP3 en enfermedad renal aguda (52).

El sistema SRAA desempeña un rol importante en la regulación de la PA, es clave en el daño a órganos diana, los eventos cardiovasculares y del avance de la enfermedad renal, regula las resistencias vasculares periféricas de forma directa por medio de los efectos de la AII y el volumen intravascular de forma indirecta a través de los efectos de la AII y de la aldosterona. En este sistema la renina, se sintetiza y almacena como prorenina (inactiva) en las células yuxtglomerulares, estas a su vez, son miocitos lisos modificados ubicados en las paredes de las arteriolas aferentes, inmediatamente proximales a

los glomérulos renales; su liberación se da cuando la PA desciende demasiado, cuando la concentración de Na desciende (señal de macula densa), o cuando la estimulación nerviosa aumenta, elevando la PA (53-55) (figura 5).

La renina actúa sobre su sustrato el angiotensinógeno (α -2-globulina), para liberar un péptido de 10 aminoácidos: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu, la Angiotensina I (AI) con propiedades vasoconstrictoras discretas, insuficientes para provocar cambios significativos en la función circulatoria (27, 53-54); la renina se mantiene en la sangre durante 30 minutos hasta 1 hora, donde sigue provocando la formación de más AI, segundos después, se escinden otros 2 aminoácidos a partir de la AI para obtener el péptido de 8 aminoácidos: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe, la AII. Esta catálisis se da en los pulmones, cuando el flujo sanguíneo atraviesa los pequeños vasos, por acción de la enzima convertidora de Angiotensina (ACE), que se localiza en el endotelio de los vasos pulmonares en mayor cantidad, también se puede ubicar en riñón, formándose AII localmente (53-54) (Fig. 5).

La AII es una sustancia vasoconstrictora muy potente (27, 53); sin embargo, persiste en sangre solo 1-2 minutos, porque muchas angiotensinasas la inactivan. En sangre, tiene dos efectos que generan la elevación de la PA:

A) Vasoconstricción de muchas zonas del organismo. Se produce rápidamente, es más intensa en las arteriolas y de menor intensidad en las venas. La respuesta presora de las arteriolas incrementa la resistencia periférica total, con lo que se eleva la PA. La constricción leve de las venas, favorece el incremento del retorno de sangre venosa hacia el corazón, con lo que se facilita la función de bomba cardíaca contra una presión en aumento (53-54).

B) Descenso de la excreción de sal y agua, aumentando lentamente el volumen de líquido extracelular, a su vez habrá un incremento de la PA, que se irá reflejando al cabo de horas e incluso días. Dicho efecto es menos agudo, ya que se ejerce a largo plazo, pero llega a ser mucho más potente que el efecto vasoconstrictor. Esto se puede explicar por dos vías adicionales: La primera a través de la acción directa de la AII en los riñones, produce contracción de las arteriolas renales, reduciéndose la presión hidrostática de los capilares peritubulares, lo que aumenta la reabsorción tubular neta, en especial en los túbulos proximales, luego al reducir el flujo sanguíneo, aumenta la fracción de filtración en el glomérulo y también la concentración de proteínas y la

presión coloidosmótica en los capilares peritubulares, esto a su vez, incrementa la fuerza de reabsorción en los capilares peritubulares y la reabsorción tubular de Na y agua. A su vez, la AII estimula directamente la reabsorción de Na en los túbulos proximales, asas de Henle, túbulos distales y colectores, al estimular la bomba ATPasa Na/K, en la membrana basocelular de la célula epitelial tubular, o estimular el intercambio de Na por hidrógeno en la membrana luminal y por último estimular el cotransporte de bicarbonato-Na en la membrana basolateral (27, 33, 39, 53-55).

La segunda de forma indirecta a través de la AII, la cual provoca la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales. Dicha molécula es el principal mineralocorticoide secretado por estas glándulas, aumentando la reabsorción tubular renal de Na y agua en los túbulos renales, con lo que aumenta el Na en el líquido extracelular, y la secreción de K. Este aumento de Na, provoca a su vez la retención hídrica, aumentando el volumen del líquido extracelular, provocando secundariamente una elevación de la PA a largo plazo (27, 53-54).

Mecanismo de control a la acción de la Angiotensina II

El SRAA juega un papel muy importante en diversos procesos fisiopatológicos, y la AII constituye uno de los mediadores mejor conocidos y caracterizados. No obstante, existen otros péptidos biológicamente activos producidos por este sistema, como la angiotensina 1-7 (A1-7), la cual es un heptapéptido, formado por acción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, acrónimo del inglés). La A1-7 actúa a través de los receptores ATR1, ATR2 y el receptor Mas. En el riñón, esta molécula posee acción vasodilatadora, disminuye la fibrosis, disminuye la hipertrofia, es antiproliferativa, regula el balance hidroelectrolítico, lo cual lo realiza mediante la modulación de la excreción renal de Na, tanto en los segmentos proximales como distales de la nefrona. Es tal su importancia, que en conjunto al receptor Mas, ACE2 y la A1-7, han sido sugeridas como blancos de acción potenciales, para el tratamiento de la enfermedad renal (56).

En un estudio realizado en México, se pudo observar que en la muestra analizada de 45 pacientes con estenosis aórtica de importante repercusión hemodinámica y con características de adecuada función contráctil del ventrículo izquierdo, el estrés condicionado al miocardio, parece modificar el grado de activación de los elementos tisulares del SRAA, de tal manera que es capaz de modificar las

concentraciones urinarias de AII y Ang1-7. Esto en comparación con 21 sujetos voluntarios y clínicamente sanos desde el punto de vista cardiovascular (57). La A1-7 se puede obtener a partir de la AII, por la acción de varias enzimas como la ACE2, angiotensinasa C y prolil endopeptidasa. La conversión de otro de los péptidos bioactivos del SRAA, la A1-9 hasta A1-7 se realiza por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y la neprilisina, previo paso de la ACE2, que cataliza la hidrólisis de la AI para formar A1-9. Sin embargo, la ACE2 es más afín por la AII que por la AI. Por otra parte, se puede obtener A1-7 directamente de la AI, mediante la neprilisina, la prolil endopeptidasa o la timet oligopeptidasa. La A1-7 puede actuar a través de sus receptores: el receptor Mas, ATR1 y ATR2, mediando sus acciones biológicas, opuestas a las de la AII (56).

La hipótesis del rol patogénico del riñón en el desarrollo de la hipertensión arterial fue aceptada tras los experimentos de transmisión de HTA, desde animales genéticamente hipertensos y sal-sensibles a sus controles normotensos, mediante un trasplante renal (10). Estos animales, al igual que muchos sujetos hipertensos, adolecían de un defecto en la excreción de la sal, una de las funciones renales más importantes y es por ello que surgen distintas hipótesis que establecían la relación riñón-hipertensión, dada por la observación de una reducción de la PA, frente a una disminución en la ingesta de sal, y a ello se sumó la frecuente presencia de HTA en la enfermedad renal crónica (6,10, 29).

Por otro lado, las personas normotensas pueden ingerir una dieta alta en NaCl, sin tener cambios significativos en su PA. Estos hechos sugieren que la hipertensión en muchos individuos podría implicar un defecto en la excreción renal de Na, vínculo que tuvo su ratificación con la descripción del fenómeno de natriuresis por presión (10, 41). Guyton a principios de la década de los 70, estableció la existencia de diferencias en la relación de la PA y la excreción urinaria de Na, la denominada curva de presión-natriuresis entre los normotensos y los hipertensos (58).

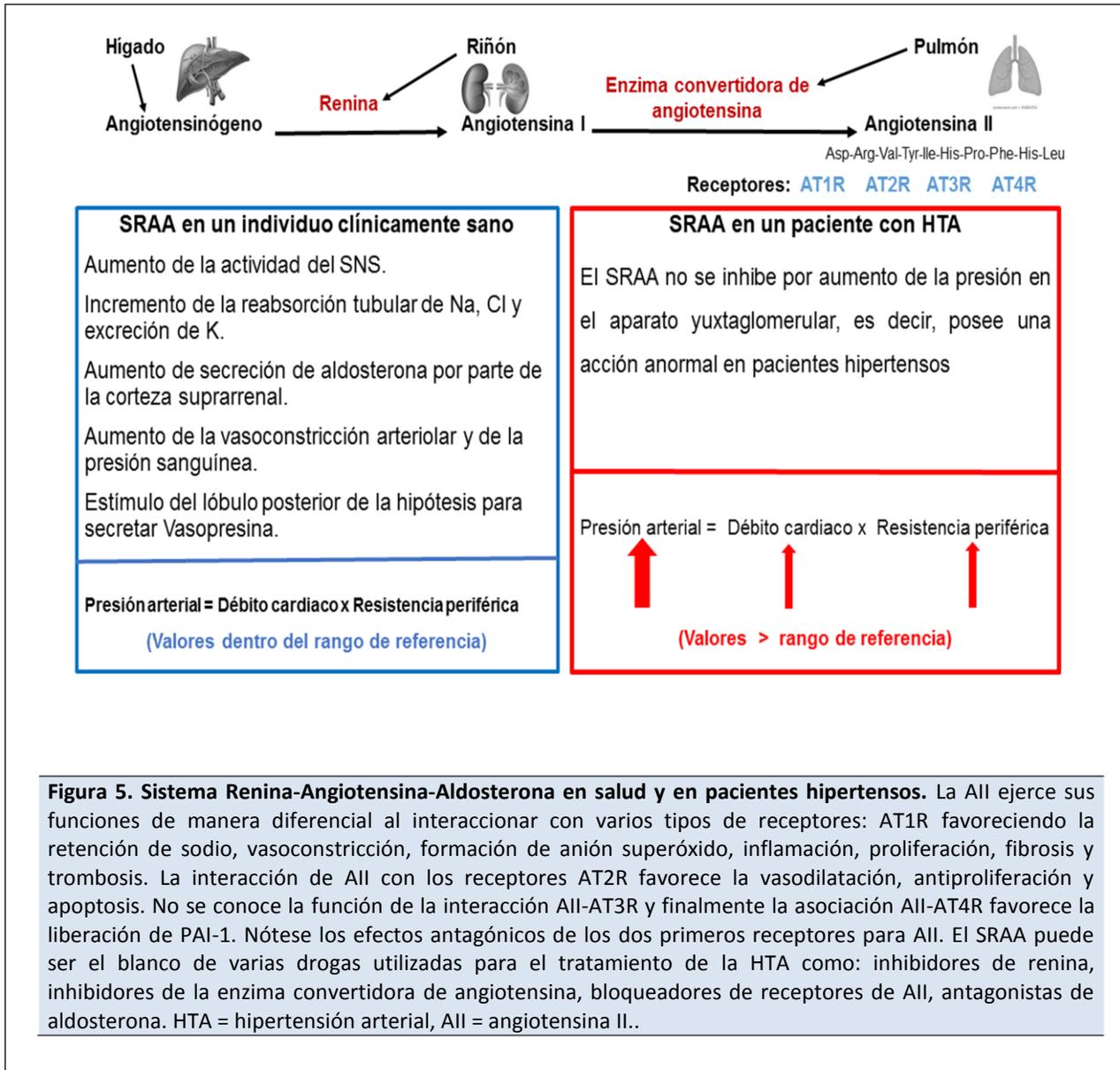
Esta teoría plantea que en los normotensos el aumento de la PA genera una elevación de la excreción urinaria de Na (fenómeno presión-natriuresis, que permite la normalización de la PA). En los hipertensos, este efecto se ve modificado; se produce un reajuste de la curva con desplazamiento hacia la derecha, de forma que para excretar la misma cantidad de Na, se necesitan cifras más elevadas de PA. Por lo tanto, la hipertensión solo puede desarrollarse cuando la relación de presión natriurética está desplazada (58).

Estudios posteriores de trasplante renal han respaldado esta hipótesis e indican que alguna forma de disfunción en la reabsorción renal de Na, subyace al desarrollo de hipertensión en seres humanos y animales de experimentación (10, 37). Puede existir una desviación de toda la curva hacia la derecha o disminución de la pendiente, según el tipo de alteración renal que, a su vez, es reflejada por la diferente sensibilidad al Na (37, 41). En los pacientes sensibles al Na, el aplanamiento de la curva se produce por un descenso de la ultrafiltración glomerular o por el aumento de la reabsorción proximal de Na, a través de procesos humorales o genéticos y por la adquisición de un daño túbulo intersticial.

En el individuo existen factores que actúan como mecanismos de reajuste de la relación presión-natriuresis: el SRAA, la actividad del SNS, el factor natriurético auricular, los metabolitos del ácido araquidónico y el óxido nítrico intrarrenal (41). El elemento central de nuestra revisión, el SRAA, posee una acción anormal en la hipertensión, no se inhibe por el aumento de presión en el aparato yuxtglomerular (Fig. 5). Esto lleva al descenso de la capacidad de la excreción renal de Na y desvía la curva hacia la derecha. La principal acción ejecutada por la AII es la reabsorción tubular de Na, por un efecto directo sobre el transporte de membrana. El bloqueo del SRAA desplazará de nuevo la curva hacia la normalidad: La excreción renal de Na se elevará con niveles más bajos de PA, manteniendo así el balance de Na, sin expansión de la volemia (41-42).

¿Cuáles son los mecanismos involucrados en este defecto?

El riñón tiene la capacidad de generar una gran cantidad de sustancias vasoactivas, incluyendo al SRAA, calicreína-cininas, prostaglandinas y óxido nítrico, los cuales pueden afectar el manejo renal de Na, el tono vascular y finalmente, la PA. Por lo tanto, el riñón podría ocasionar HTA, cada vez que se alteren los mecanismos involucrados en el balance de Na. Un primer hecho destacable, tanto en pacientes hipertensos esenciales como en los modelos experimentales de sal-sensibilidad, es un aumento del grosor de la pared de la arteriola aferente (4, 10, 37). Esta lesión vascular se asocia con una vasoconstricción cortical, reduciendo el flujo plasmático renal, la velocidad de filtración glomerular y el coeficiente de ultrafiltración, teniendo como resultado directo una reducción en la filtración de Na, e indirectamente un



aumento en la reabsorción tubular del mismo (4, 10, 37).

En la historia natural de la patología hipertensiva esencial, se puede reconocer en algunos individuos un periodo inicial en la que la persona presenta alzas tensionales transitorias y episódicas, que dependen de la hiperactividad del sistema nervioso y del SRAA, antes de recaer en la hipertensión sostenida. Es así que por la acción de la norepinefrina y de la All, pueden generarse transiciones desde ese periodo episódico a una hipertensión persistente y sal-sensible (10, 32, 41).

Los modelos animales de sal-sensibilidad expresan una leve afección tubulointerstitial demostrado por un infiltrado de linfocitos y macrófagos, pérdida de la integridad de los capilares peritubulares, aumento en la expresión y actividad del SRAA intrarenal, estrés oxidativo y la remodelación estructural de la pared de la arteriola aferente. Este daño tubulointerstitial es producido por alteraciones en el flujo y presión capilar peritubular, ya que la mayor parte de la transmisión glomerular del trastorno hipertensivo sistémico que ocurre en las fases precoces de la hipertensión esencial son disminuidas por la vasoconstricción de la arteriola aferente, desencadenando su hipertrofia e isquemia anterógrada; sin embargo, este mecanismo de

protección es finalmente superado, transmitiéndose el estrés tensional al glomérulo y a la vasculatura posglomerular, especialmente en la región yuxtamedular, donde los capilares peritubulares reclutan miofibroblastos creándose un nuevo sitio de resistencia vascular intrarenal (4, 10).

El daño endotelial producido por la hipertensión capilar peritubular puede generar que la producción de moléculas vasoactivas se vea afectada, y a su vez puede ocasionar la pérdida de la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) potenciando la isquemia local. Es así como es posible ver en las biopsias de pacientes hipertensos esenciales la reducción significativa en el número de capilares peritubulares, tal como se ve en los modelos animales (10).

Todo lo expuesto, propicia a una alteración del balance glomérulo-tubular, cuya función exagerada, se da debido a la activación de mediadores vasoconstrictores y a la reducción de vasodilatadores en el tejido isquémico, alterando el tono de la arteriola aferente y el control tubular del Na. Se ha determinado, la participación de las células inmunocompetentes que constituyen parte del infiltrado tubulointersticial y son productoras de Ang II y activadoras de estrés oxidativo. Estas células serían también mediadoras del estado sal-retenedor, a tal punto que su reducción mediante drogas inmunosupresoras como el micofenolato de mofetil, puede mejorar significativamente la sal-sensibilidad en modelos experimentales (4, 10, 32).

Manejo del sodio por el riñón como mecanismo regulador de la volemia

El Na es el ion más abundante en el compartimiento extracelular (94%), la concentración plasmática es regulada dentro de límites estrechos 140 -145 mEq/L y cuya osmolaridad es de 298mOsm/L. El Na junto con sus aniones asociados (bicarbonato y cloro) son los principales determinantes del movimiento de líquido a través de la membrana celular. Múltiples mecanismos controlan la cantidad de Na y agua que excretan los riñones (27, 33, 39), dos sistemas fundamentales están implicados en la regulación de la concentración de Na y agua y la osmolaridad del líquido extracelular:

1. Sistema de retroalimentación osmorreceptor vasopresina:

Un aumento de la osmolaridad hace que se retraigan las células osmorreceptoras localizadas en la región anterior del hipotálamo, cerca de los núcleos supraópticos, la retracción de las células

osmorreceptoras desencadena su activación y el envío de señales a otras neuronas presentes en los núcleos supraópticos, que después transmiten estas señales a través del tallo de la hipófisis, hasta el lóbulo posterior de la hipófisis, dichos potenciales de acción, estimulan la liberación de vasopresina, que esta almacenada en las vesículas secretoras en las terminaciones nerviosas, la vasopresina entra en el torrente sanguíneo y es transportada a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua en la parte final de los túbulos distales, colectores corticales y colectores medulares. La mayor permeabilidad al agua en la parte distal de la nefrona aumenta la reabsorción de agua y provoca la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada (59-60).

De este modo se conserva el agua en el organismo mientras el Na y otros solutos continúan excretándose en la orina, esto diluye los solutos en el líquido extracelular lo que corrige el líquido extracelular, excesivamente concentrado inicialmente, se produce la secuencia opuesta de acontecimientos cuando el líquido extracelular es hipoosmótico (27, 33, 39).

2. Mecanismo de la sed:

Para minimizar la pérdida de líquido durante las deficiencias de agua, el riñón cuenta con el sistema osmorreceptor-vasopresina, pero también es necesaria una ingestión adecuada de líquidos para equilibrar cualquier pérdida de estos, que tenga lugar mediante la sudoración, respiración o a través del aparato digestivo, con el fin de mantener un control preciso de la osmolaridad y concentración de Na en el líquido extracelular (27).

Los centros de la sed se localizan en la misma zona a largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo, que favorece la liberación de vasopresina y otra pequeña zona anterolateral en el núcleo preóptico, que cuando se estimula con una corriente eléctrica, estimula a que el individuo beba de inmediato agua y mientras dure el estímulo, las neuronas responden a las inyecciones de soluciones hipertónicas de sal, estimulando la búsqueda de agua, funcionando como osmorreceptores, para activar el mecanismo de la sed, de la misma forma que los osmorreceptores estimulan la liberación de vasopresina (59-60), un aspecto importante a destacar, son los diferentes estímulos de la sed:

a) Aumento de la osmolaridad del líquido extracelular que provoca una deshidratación intracelular en los centros de la sed, lo que estimula la sensación de sed, ayudando a diluir los líquidos extracelulares y normalizando la osmolaridad (27, 33, 39).

b) Reducción del volumen de líquido extracelular y disminución de la PA a través de una vía independiente (27, 33, 39). Por ejemplo, por la pérdida de sangre a través de una hemorragia, se estimula la sed, así no cambie la osmolaridad plasmática, se liberarán impulsos neuronales procedentes de baroreceptores cardiopulmonares y arteriales sistémicos a la circulación.

c) Papel de la AII, porque actúa sobre el órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina termina, estas regiones están fuera de la barrera hematoencefálica, por lo que la angiotensina difunde. Debido a que la AII también es estimulada por factores asociados a la hipovolemia y la PA baja, su función sobre la sed contribuye a reponer el volumen sanguíneo y la PA hasta valores normales. En este sentido, los mecanismos osmorreceptores-vasopresina y la sed trabajan en paralelo para regular de forma precisa la osmolaridad y las concentraciones de Na del líquido extracelular a pesar de desafíos deshidratadores constantes (27, 53).

Mecanismo de apetito por sal para el control de la concentración de sodio y el volumen del líquido extracelular

El mantenimiento del volumen y la concentración de Na del líquido extracelular exigen un

equilibrio entre la excreción del catión y de su ingestión (27, 33, 39). Los dos principales estímulos que se cree aumentan en general el apetito por la sal son:

1. La disminución de la concentración de Na en el líquido extracelular,
2. La caída del volumen sanguíneo o de la PA, asociada a una insuficiencia circulatoria.

Estos son los mismos estímulos que desencadenan la sed. El mecanismo del apetito por la sal es análogo al del mecanismo de la sed, al parecer participan algunos centros neuronales de la región anteroventral del tercer ventrículo del encéfalo, porque los daños en esa zona ocasionan simultáneamente daños a la sed y al apetito por la sal, en modelos animales. Los reflejos circulatorios que se activan por la PA baja o por la disminución de la volemia, alteran tanto la sed como el apetito por la sal (27, 33, 39).

Conflictos de interes

Ninguno por declarar

Referencias

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18014. [\[PubMed\]](#)
2. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin North Am* 1997; 81: 1077-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Rodríguez-Iturbe B. La participación de la inmunidad en la patogenia de la hipertensión arterial. *Nefrología* 2020. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Adrogue HJ, Madias NE. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. *Semin Nephrol* 2014; 34:257-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, Yerlikaya A, Siriopol D, Covic A, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Kanbay M. Salt Intake and Immunity. *Hypertension* 2018; 72:19-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of renal microvascular disease and interstitial inflammation in salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33: 975-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Rodríguez-Iturbe B, Franco M, Tapia E, Quiroz Y, Johnson RJ. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 96-103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev* 2017; 97: 1127-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Ardiles L, Mezzano S. [Role of the kidney in salt sensitive hypertension]. *Rev Med Chil* 2010; 138: 862-7. [\[PubMed\]](#)
10. Ardiles LG, Poblete H, Ortiz M, Elgueta S, Cusumano AM, Vukusich A, Mezzano S. The health system in Chile: the nephrologist perspective. *J Nephrol* 2011; 24: 149-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Ardiles L, Mezzano S. [Diabetic renal disease: The World Kidney Day in Chile]. *Rev Med Chil* 2010; 138: 397-400. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Ardiles L, Cardenas A, Burgos ME, Droguett A, Ehrenfeld P, Carpio D, Mezzano S, Figueroa CD. Antihypertensive and renoprotective effect of the kinin pathway activated by potassium in a model of salt sensitivity following overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F1399-410. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Libre Rodríguez J, Laucerique Pardo T, Noriega Fernández L, Guerra Hernández M. Prevalencia de hipertensión arterial, adhesión al tratamiento y su control en adultos mayores. *Revista Cubana de Medicina* 2011; 50: 242-51. [\[Google Scholar\]](#)

14. González-Rodríguez R, Martínez-Cruz M, Castillo-Silva D, Rodríguez-Márquez O, Hernández-Valdés J. Caracterización clínico-epidemiológica de la hipertensión arterial en adultos mayores. *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2017. [\[Google Scholar\]](#)
15. Hechavarria Torres M, Fernández Álvarez N, Betancourt Llopiz I. Caracterización de pacientes con hipertensión arterial en un área rural de Santiago de Cuba. *MEDISAN* 2014; 18: 521-7. [\[Google Scholar\]](#)
16. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, García-Robles R, Tamargo J, Rey-Calero J. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Gebreselassie KZ, Padyab M. Epidemiology of Hypertension Stages in Two Countries in Sub-Sahara Africa: Factors Associated with Hypertension Stages. *Int J Hypertension* 2015; 2015: 959256. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. de Lena SM, Cingolani HE, Almirón MA, Cheverría RF. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en una Población Rural Bonaerense. *Medicina (B Aires)* 1995; 55: 225-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Carbajal H, Salazar M, Riondet B, Rodrigo HF, Quaini SM, Rechifort V, Aizpurua M, Echeverría RF. Variables asociadas a la hipertensión arterial en una región de la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 801-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Ferrari FD, Fontela Mj, Lorenzo DS, Ortiz-Pereyra I, Martínez VH. Prevalencia de hipertensión arterial en la población de San Javier, Misiones. *Cienc salud (Ciudad Autónoma B. Aires)* 2015; 5: 12-6. [\[Google Scholar\]](#)
21. Coghlan E, Bella Quero L, Schwab M, Pellegrini D, Trimarchi H. Prevalencia de hipertensión arterial en una comunidad aborigen del norte argentino. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2005; 65: 108-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Augusti R. Epidemiología de la hipertensión arterial en el Perú. *Acta Med Per* 2006; 23: 69-75. [\[Google Scholar\]](#)
23. Guerrero-Romero JF, Rodríguez-Morán M. Prevalencia de hipertensión arterial y factores asociados en la población rural marginada. *Salud Publica Mex* 1998; 40: 339-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Rajati F, Hamzeh B, Pasdar Y, Safari R, Moradinazar M, Shakiba E, Bazargan-Hejazi S, Karim H, Najafi F. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension and their determinants: Results from the first cohort of non-communicable diseases in a Kurdish settlement. *Nature Scientific Reports* 2019; 9: 12409. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Mendoza Fonseca NL, Serrano Borrego Y, Forment Poutou Z, Cuten Lobaina, I, Campo Cuevas N. Caracterización clínico-epidemiológica de hipertensión arterial en Venezuela. *Revista Información Científica* 2015; 92: 729-44. [\[Google Scholar\]](#)
26. Kuwabara M, Hisatome I Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, Nakagawa T, Andres-Hernando A, Sato Y, Jensen T, Garcia G, Rodríguez-Iturbe B, Ohno ML, Lanaspá MA, Johnson RJ. Uric Acid is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension from Prehypertension: A 5-year Japanese Cohort Study. *Hypertension* 2018; 71: 78-86. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Hall JE. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología*. S.A. Elsevier España. ISBN: 9788491130246. 1168 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
28. Kanbay M, Aslan G, Afsar B, Dagele T, Siritopol D, Kuwabara M, Incir S, Camkiran V, Rodríguez-Iturbe B, Lanaspá MA, Covic A, Johnson RJ. Acute effects of salt on blood pressure are mediated by serum osmolality. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1447-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 2454-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int* 2012; 81: 407-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Frithiof R, Xing T, McKinley MJ, May CN, Ramchandra R. Intracarotid hypertonic sodium chloride differentially modulates sympathetic nerve activity to the heart and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 316-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Barret KE, Barman SM, Boltano S, Brooks HL. *Ganong Fisiología Médica*. McGraw-Hill Lange. ISBN: 9786071513656. 762 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
34. Seller H. Carl Ludwig and the localization of the medullary vasomotor center: Old and new concepts of the generation of sympathetic tone. *Pflug Arch Eur J Physiol* 1996; 432: R94-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Zoccal DB, Machado BH. Coupling between respiratory and sympathetic activities as a novel mechanism underpinning neurogenic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 229-36. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep Apnea, Hypertension and the Sympathetic Nervous System in the Adult Population. *J Clin Med* 2020; 9: 591. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Rodríguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiologic mechanisms of salt sensitive hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 655-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Guyton AC. Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill Medical, New York, NY, USA, 2008. [\[Google Scholar\]](#)
40. Capasso G, Cantone A, Evangelista C, Zacchia M, Trepiccione F, Acone D, Rizzo M. Channels, carriers, and pumps in the pathogenesis of sodium-sensitive hypertension. *Semin Nephrol* 2005; 25: 419-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Maicas Bellido C, Lázaro Fernández E, Alcalá López J, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión esencial. *Monocardio* 2003; V: 141-60. [\[Google Scholar\]](#)
42. Elliot WJ. Systemic Hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 201-59. [\[PubMed\]](#)
43. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanaspá MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 56-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Kirabo A, Fontana V, de Faria AP, Loperena R, Galindo CL, Wu J. DC isoketal-modified proteins activate T cells and

- promote hypertension. *J Clin Invest*. 2014; 124: 4642-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Rodríguez-Iturbe B, Lanaspá MA, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1829-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 46. Parra G, Quiroz Y, Salazar J, Bravo Y, Pons H, Chavez M, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Experimental induction of salt-sensitive hypertension is associated with lymphocyte proliferative response to HSP70. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: S55-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 47. Pons H, Ferrebuz A, Quiroz Y, Romero-Vasquez F, Parra G, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Immune reactivity to heat shock protein 70 expressed in the kidney is cause of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F289-99. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 48. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clin* 2015; 56: 74-99. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 49. Liu D, Zeng X, Li X, Mehta JL, Wang X. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Basic Res Cardiol* 2017; 113: 5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 50. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R. Regulación del inflammasoma: bioquímica y más allá de ella. *IATREIA*. 2015; 28: 170-80. [\[Google Scholar\]](#)
 51. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R, Vielma-Guevara JR. NLRP3 inflammasome: A therapeutic option for kidney disease? *Rev Salud Pública* 2017; 19: 118-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 52. Kim S-M, Kim YG, Kim D-J, Park SH, Jeong K-H, Lee YH, Lim SJ, Lee S-H, Moon J-Y. Inflammasome-Independent Role of NLRP3 Mediates Mitochondrial Regulation in Renal Injury. *Front Immunol* 2018; 9: 2563. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 53. Almeida LF, Tofteng SS, Madsen K, Jensen BL. Role of the renin-angiotensin system in kidney development and programming of adult blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2020; 134: 641-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 54. Azushima K, Morisawa N, Tamura K, Nishiyama A. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 22 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 55. Lu CC, Hu ZB, Wang R, Hong ZH, Lu J, Chen PP, Zhang JX, Li XQ, Yuan BY, Huang SJ, Ruan XZ, Liu BC, Ma KL. Gut microbiota dysbiosis-induced activation of the intrarenal renin-angiotensin system is involved in kidney injuries in rat diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin* 2020; doi: 10.1038/s41401-019-0326-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 56. Figueira L, Villalobos J, Colina VL. Sistema Renina Angiotensina Renal: El papel de la Angiotensina 1-7 y la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 en el riñón. *Vitae* 2009; 38: 1-15. [\[Google Scholar\]](#)
 57. López-de la Vega C, Rosas-Peralta M, Lomelí-Estrada C, Pastelín-Hernández G, del Valle-Mondragón L. Niveles urinarios de angiotensina-(1-7) y angiotensina II en pacientes con estenosis aórtica de importante repercusión hemodinámica. *Arch Cardiol Mex* 2011; 81: 292-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 58. Guyton AC, Coleman TG, Fourcade JC, Navar LG. Physiologic control of arterial pressure. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45: 811-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 59. Gonzalez AA, Salinas-Parra N, Cifuentes-Araneda F, Reyes-Martinez C. Vasopressin actions in the kidney renin angiotensin system and its role in hypertension and renal disease. *Vitam Horm* 2020; 113: 217-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 60. Sandgren JA, Linggongoro DW, Zhang SY, Sapouckey SA, Claffin KE, Pearson NA, Leiding MR, Pierce GL, Santillan MK, Gibson-Corley KN, Sigmund CD, Grobe JL. Angiotensin AT1A receptors expressed in vasopressin-producing cells of the supraoptic nucleus contribute to osmotic control of vasopressin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 314: R770-80. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Buelvas Neudo J, Vielma-Guevara JR. Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión. *Avan Biomed* 2020; X: XX-XX.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.