

Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema calicreínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión

(Immunopathogenesis, potassium/sodium intake and kinin-kallikrein system in arterial hypertension. A review)

Buelvas-JimenezNeudo¹, Vielma-Guevara José Ramón^{2,3}✉

¹ Pharmacology Laboratory and Pulmonary Physiopathology. Valdivia, Chile.

²Unidad Educativa Privada Colegio “Antonio Rosmini”. Maracaibo, Venezuela.

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

Recibido: 20 de Junio del 2020.

Aceptado: 25 de Enero del 2021.

Publicadoonline: 16 de Abril del 2022.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0905-R

Resumen(español)

La hipertensión arterial representa uno de los principales factores que contribuyen a la morbimortalidad en todo el mundo, porque se asocia a las enfermedades cardiovasculares. La hipertensión afecta aproximadamente a 1,3 billones de personas en el mundo, con una tendencia al aumento en las tasas de prevalencia e incidencia. Menos de la mitad de las personas conocen su condición, y muchas otras son conscientes, pero o no son tratadas, o están tratadas inadecuadamente, aun cuando, el tratamiento reduce la carga de morbimortalidad. Los principales mecanismos fisiopatológicos incluyen: la elevada ingesta de sodio y baja de potasio, lo cual conlleva a la activación de las ramas innata y adaptativa del sistema inmune, incluyendo procesos de autoinmunidad, disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona, alteración del sistema de calicreínas-cininas, elevando las cifras de presión arterial en pacientes sensibles. Como condición inflamatoria crónica, la hipertensión puede ser tratada con inmunosupresores, de forma transitoria, como el micofenolato de mofetilo, entre otras drogas. De igual manera, el inflamasoma NLRP3 ha sido sugerido como alternativa terapéutica en enfermedad renal, hipertensión, fibrilación atrial, aterotrombosis, entre otras, y drogas como el inhibidor selectivo del inflamasoma NLRP3, designado como MCC950, podría ser utilizado con propósito de tratamiento en estas enfermedades. El objetivo de la presente revisión es destacar la inmunopatogénesis, ingesta de sodio y potasio, sistema calicreínas-cininas en el desarrollo de la hipertensión arterial.

Palabras clave(español)

Hipertensión arterial, autoinmunidad, sistema calicreínas-cininas, inflamasoma NLRP3, sodio, potasio

Abstract(english)

Hypertension represents one of the main factors that contribute to morbidity and mortality worldwide, because it is associated with cardiovascular diseases. Hypertension affects approximately 1.3 billion people worldwide, with a trend of

increasing prevalence and incidence rates. Fewer than half of the people are aware of their condition, and many others are aware, but either is not treated, or is inadequately treated, even though the treatment reduces the morbidity and mortality burden. The main pathophysiological mechanisms include: high sodium and low potassium intake, which leads to activation of the innate and adaptive branches of the immune system, including autoimmune processes, dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system, alteration of the kallikreins-kinins, raising blood pressure levels in sensitive salt patients. As a chronic inflammatory condition, hypertension can be temporarily treated with immunosuppressant, such as mycophenolate mofetil, among other drugs. Similarly, the NLRP3 inflammasome has been suggested as a therapeutic alternative in kidney disease, hypertension, atrial fibrillation, atherothrombosis, among others, and drugs such as the selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome, designated as MCC950, could be used for treatment purposes in these diseases. The objective of this review is to highlight immunopathogenesis, sodium and potassium intake, kallikrein-kinin system in the development of high blood pressure.

Keywords(english)

Hypertension, autoimmunity, kallikrein-kinin system, NLRP3 inflammasome, sodium, potassium

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es reconocida como un estado inflamatorio crónico, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias. La interleucina 6 (IL-6) es una de las que más se eleva en la hipertensión humana, y esto se ha visto reflejado en estudios con ratas Dahl sensibles a la sal, donde una alimentación elevada en NaCl, produce un incremento de IL-6 en riñones. La proteína inflamatoria de los macrófagos 2 (MIP-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), también se incrementan durante la HTA (1-6). Los mecanismos fisiopatológicos incluyen alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa, citocinas, linfocitos, macrófagos, inflammasoma NLRP3, como consecuencia de los hábitos de vida modernos: alto consumo de sal y baja ingesta de potasio. Esto conlleva a la disfunción de otros sistemas como el de calicreínas-cininas, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), generando incrementos de los valores de presión arterial en los pacientes (7). El objetivo principal de este trabajo es describir la inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio, alteración del sistema calicreínas-cininas en el desarrollo de la HTA.

Células T, citocinas y autoinmunidad

Existe un vínculo entre el consumo de sal y la autoinmunidad, al inducir células T colaboradoras 17 (Th17) (1, 4), al favorecer la diferenciación de los linfocitos T CD4+ al fenotipo Th17, todo esto a partir del estímulo desencadenado por la IL-23, cuyo efecto es inducido igualmente por sal. La relevancia clínica de la generación de células Th17, en este contexto, se demostró por el aumento de la encefalomielitis

autoinmune experimental. La elevación de IL-17, se encuentra vinculada a una mayor reabsorción renal de Na, asociado a una mayor actividad de transportadores renales para este catión. Es importante destacar que el efecto no se limita a la estirpe celular Th-17. La función de las células T en general, se ve afectada por la concentración del Na, su aumento en aproximadamente 40 mmol/L, aumenta la IL-2, generando una sobreexpresión y proliferación de las células T y suprimiendo en general la actividad antiinflamatoria (2, 4, 8). 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, por daño oxidativo a las membranas biológicas (9) y proteínas de estrés de 70 kDa (HSP70) (10-14).

Los resultados del grupo de Taylor y col., (2018) demuestran que la producción de autoanticuerpos por parte de las células plasmáticas, mecanísticamente contribuyen a la hipertensión en un modelo experimental de lupus eritematoso sistémico, independientemente del daño renal. Estos hallazgos sugieren un potencial papel de las inmunoglobulinas séricas en la hipertensión primaria (15).

Disfunción endotelial e hipertensión

El endotelio es la capa interna de los vasos sanguíneos. La disfunción endotelial es una característica y predictor para el compromiso cardiovascular o los eventos cardiovasculares adversos como en la enfermedad de arterias coronarias, diabetes mellitus, HTA e hipercolesterolemia. La pérdida de la adecuada función endotelial, puede conducir a edema tisular, inflamación crónica y la

formación de trombos (16). Existe una discusión sobre si la disfunción endotelial pudiese no ser la causa (primaria) de la hipertensión experimental; más bien, es consecuencia (secundaria) al aumento de la presión sanguínea. Claramente se establece que el mecanismo inicial de la disfunción endotelial se asocia a la carencia de los factores de relajación derivados del endotelio, como el óxido nítrico, principalmente y/o la acentuación de varios factores de constricción derivados del endotelio (17).

La disfunción o la disrupción endotelial juegan un papel clave en el inicio y progresión de la hipertensión pulmonar (18). Diferentes condiciones como la inflamación, la hipoxia, los incrementos de la presión y el flujo sanguíneo, el estrés oxidativo, pueden generar en principio disfunción endotelial. El daño vascular producto de los estímulos antes mencionados, pueden posteriormente generar disrupción de las células endoteliales y pérdida de caveolina-1 endotelial, o un segundo escenario de disfunción endotelial, sin disrupción de células epiteliales. Ambos procesos conducen a la activación de vías proliferativas, remodelamiento vascular e hipertensión pulmonar (19-20).

Disrupción endotelial. Las caveolas son un subgrupo de balsas lipídicas especializadas (vesículas de membranas plasmáticas cubiertas de proteínas no clatrinadas) de 50 a 100 nanómetros, enriquecidas en glicosfingolípidos, colesterol, esfingomiélin y con proteínas con anclas GPI, localizadas en una variedad de células, entre ellas, las células endoteliales. Cada célula endotelial posee de 5.000 a 10.000 caveolas. Estas estructuras funcionan como sensores de membrana plasmática y responden al estrés.

La caveolina 1 (21-22 kDa) es la principal proteína constituyente de las caveolas, y ayuda al mantenimiento de su conformación. Las células endoteliales poseen los mayores niveles de caveolina 1 (21). Uno de los principales mecanismos de la disrupción endotelial es la pérdida de caveolina-1, la cual ha sido reportada en diferentes modelos experimentales de hipertensión pulmonar (22-23). A esta pérdida, se le adicionan la activación recíproca de vías proliferativas y anti-apoptosis como las de PY-STAT3 y Bcl-xL, las cuales ocurren antes del establecimiento de la hipertensión pulmonar. La pérdida de otras proteínas de membrana como PECAM-1, Tie2, y la guanilato ciclasa soluble (α y β), ocurren en tanda, con la pérdida de caveolina-1, lo cual implica una amplia disrupción de la membrana plasmática endotelial (24-25).

Disfunción endotelial. Se ha podido demostrar que la integridad de las células endoteliales y la función de la caveolina-1 son factores importantes que determinan la reversibilidad o irreversibilidad de la hipertensión pulmonar (17). Tal afirmación, es consistente con los modelos experimentales de hipoxia en células endoteliales, donde la caveolina 1 y la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) forman un complejo, lo cual trae como consecuencia la disfunción de ambos factores. Este mecanismo no implica la disrupción de células endoteliales, ni la pérdida de caveolina-1 u otra proteína de membrana plasmática (20).

Deficiencia de magnesio, disfunción endotelial e hipertensión arterial

Desde el punto de vista nutricional, el magnesio (Mg) regula el recambio de la elastina y el colágeno en la pared de los vasos sanguíneos y la actividad de las metaloproteinasas de matriz; de igual forma, el Mg ayuda a proteger las fibras elásticas de la deposición del calcio y mantiene la elasticidad de los vasos sanguíneos. De acuerdo a su rol biológico, se le puede considerar como antagónico al calcio, y logra además balancear los efectos de las catecolaminas durante el estrés agudo o crónico. El déficit de magnesio en la dieta, puede estar relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperglicemia y cambios en el metabolismo de los lípidos. Debido a lo anterior, el adecuado manejo de la dieta del paciente hipertenso, con alimentos que garanticen el consumo de las concentraciones adecuadas del Mg, podría ser considerada como una estrategia válida para el control de la presión sanguínea (26).

Evidencias experimentales de la disfunción endotelial en modelos murinos y seres humanos

El efecto protector de la curcumina fue observado en un modelo animal de HTA inducida por cadmio (Cd), estrés oxidativo y disfunción endotelial. Para ello, ratones machos de la cepa ICR, fueron expuestos a 100 mg/L de Cd en el agua para consumo durante 8 semanas. Por su parte, la curcumina fue administrada intragástricamente a dos dosis distintas: 50 o 100 mg/Kg de peso. El Cd indujo hipertensión y un compromiso de la respuesta vascular a la fenilefrina, acetilcolina y nitropusiato de sodio. La curcumina redujo los efectos tóxicos del Cd y protegió de la disfunción vascular por incremento de la respuesta

vascular y por normalización de los valores de la presión sanguínea. El efecto protector vascular de la curcumina en roedores expuestos a Cd, estuvo asociado a la sobre-regulación de la proteína sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), la restauración de la relación glutatión reducido/glutatión oxidado, y la mejora del estrés oxidativo, como fue indicado por la reducción en la producción de superóxido en el tejido aórtico y reducción del malondialdehído plasmático, proteínas carboniladas en plasma y los niveles de nitrito/nitrato en la orina de los ratones. La curcumina también disminuyó la acumulación del Cd en la sangre y varios órganos, debido principalmente a su acción quelante y a su papel como antioxidante (27).

Disfunción endotelial y el factor 4 similar a Krüppel (KLF4)

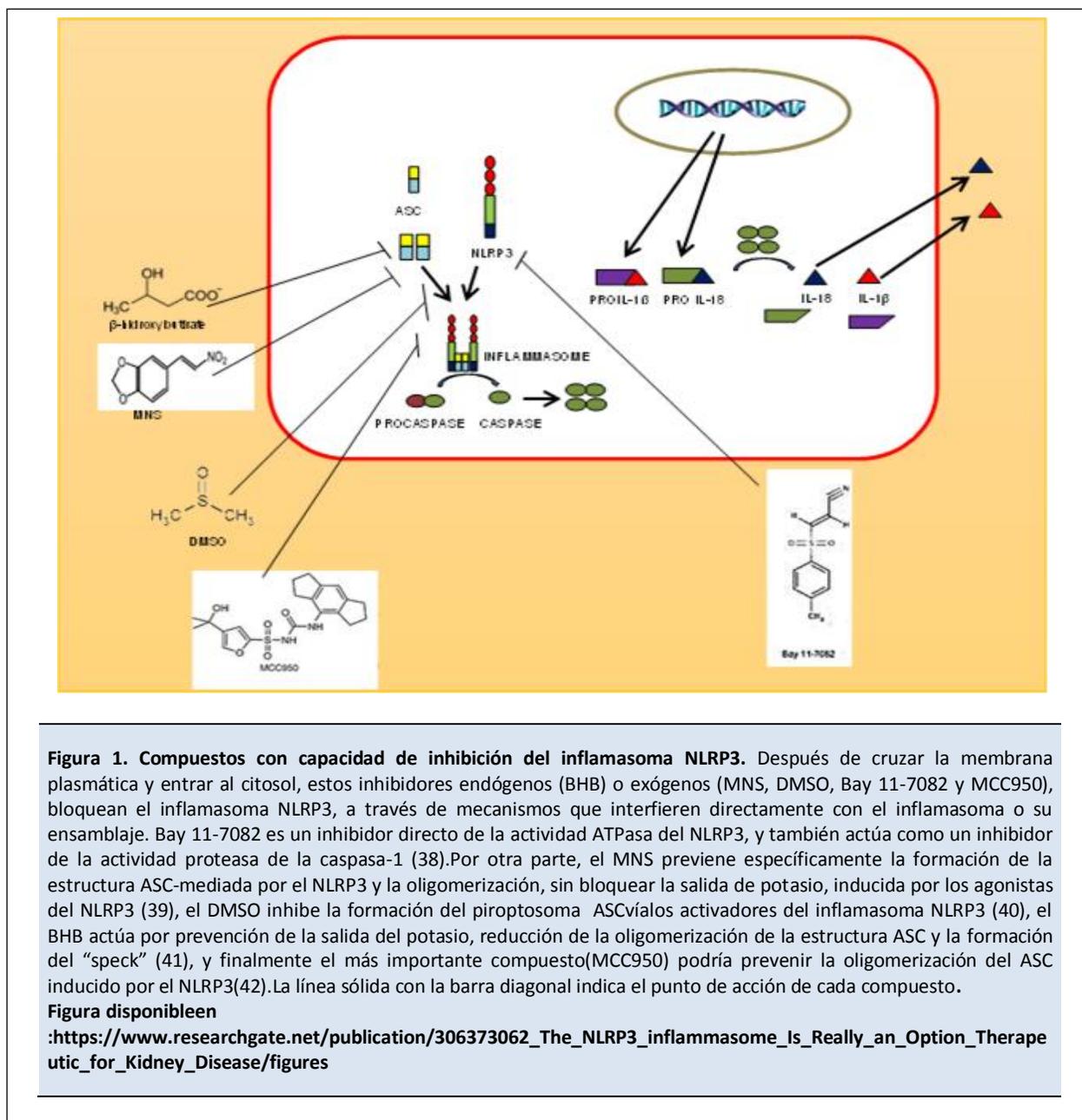
KLF4 es un factor de transcripción con dominios dedos de zinc conservados. Como un regulador esencial de la homeóstasis vascular, el KLF4, ejerce un efecto protector en las células endoteliales, incluyendo la regulación de la vasodilatación, inflamación, coagulación y el estrés oxidativo. En el año 2019, el grupo de Ban y col., demostraron que KLF4 puede sufrir S-nitrosilación en respuesta al estrés nitrosativo (producido por las especies reactivas derivadas del nitrógeno) en las células endoteliales, lo cual, genera una disminución en su localización nuclear con compromiso de su transactividad. Las técnicas de mutagénesis sitio-dirigida y la espectrometría de masas, revelaron que la S-nitrosilación modifica al KLF4 en el residuo de cisteína 437 de su secuencia (Cys437). Los estudios de funcionalidad, evidenciaron que el tratamiento con S-nitrosoglutatión comprometió la respuestavasodilatadora. En las células epiteliales, la endotelina 1, indujo la S-nitrosilación del KLF4, el cual fue revertido por un antagonista al receptor de endotelina, designado como bosentano. En el modelo de hipertensión arterial pulmonar en ratas-inducido por hipoxia, el KLF4 S-nitrosilado, estuvo significativamente incrementado en tejido pulmonar, con una disminución en su localización nuclear. Este grupo concluyó, que la S-nitrosilación es un nuevo mecanismo para la modificación postraducciona del KLF4 en las células epiteliales y que pudiese estar implicado en la patogénesis de la disfunción vascular y en enfermedades como la hipertensión pulmonar (28).

Disfunción endotelial en pacientes hipertensos

En población humana la aterosclerosis, la disfunción endotelial y la HTA están estrechamente relacionadas. En un estudio realizado en La Habana, Cuba, en 60 pacientes hipertensos de reciente diagnóstico sin lesión en órganos diana, y comparados con 60 personas no hipertensas, se pudo establecer que, en los hipertensos, el valor medio de diámetro basal de la arteria braquial fue 3,8 mm frente a 3,5 mm en los no hipertensos. Se evidenció correlación para el colesterol total, el colesterol-HDL, el grosor íntimo medio carotídeo, la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular global, con respecto al diámetro basal de la arteria braquial. Se concluyó que la determinación del diámetro basal de la arteria braquial mostró resultados promisorios como marcador de disfunción endotelial en la HTA (29).

El inflammasoma NLRP3 en la hipertensión arterial)

La figura 1 presenta las vías de activación del inflammasoma NLRP3. Existen evidencias de la activación del inflammasoma NLRP3 en la hipertensión inducida por sal (30) y en otros modelos de hipertensión experimental. En pacientes hipertensos, se han demostrado evidencias de activación de la inmunidad innata, incluyendo incrementos de los receptores similares a Toll (TLR) 2 y 4, en monocitos de sangre periférica (31) y aumento en los niveles plasmáticos de IL-1 β y de IL-18 (32-33). El inflammasoma NLRP3, la IL-1 β y 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 (30, 34). 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-ARN (35). 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 (36); en otro contexto, otros autores sugieren explorar opciones quimioterapéuticas independientes de la vía inflammasoma NLRP3 en enfermedad renal aguda (37). Este componente de la inmunidad innata, puede ser bloqueado por la acción de drogas de naturaleza endógenas o exógenas que



pueden actuar tanto en su proceso de ensamblaje, como en su activación directa (figura 1). Entre éstas podemos mencionar: Bay 11-7082 (38), 3, 4-methylenedioxy-β-nitrostyrene o MNS (39), el DMSO o dimetil-sulfóxido (40), β-hidroxi butirato (41) y el compuesto con los mejores valores de IC50 in vitro, MCC950, el cual puede inhibir la oligomerización del componente proteico ASC (el cual posee un dominio de reclutamiento para caspasas y un dominio pireno), e impedir la activación del inflamasoma NLRP3 (42).

Respuesta inmune adaptativa, microbiota intestinal y la HTA

Con respecto a las células presentadoras de antígenos (CPA), las células dendríticas, son capaces de interactuar con las altas concentraciones de Na. El catión gana acceso intracelular a través de las subunidades alfa y gamma del canal epitelial de sodio (ENAC) y el intercambiador Na⁺/H⁺, induciendo la activación de las células dendríticas, la producción de IL-1β, la producción de IL-17α, interferón gamma (IFN-γ) por parte de las células T, conduciendo en estos casos, a un estado de mayor inflamación, ya que esta ruta puede llevar a una mayor producción de macrófagos de tipo M1 (proinflamatorios). Otro

elemento celular que se ve afectado es el grupo de células T reguladoras (Tregs), las cuales también evidencian cambios progresivos durante una elevada ingesta de Na, cuya implicación clínica directa es la predisposición a un estado proinflamatorio, representado por el grupo Th17; una disminución de los estados anti-inflamatorios, dependiente de las células Tregs. Un equilibrio entre la reactividad de células T proinflamatorias y la supresión inflamatoria inducida por células Tregs, determina el desarrollo de HTA, como lo demuestra la mejora de la hipertensión, con la transferencia adoptiva de células Tregs, en varios modelos animales (1).

Múltiples evidencias podían ser citadas, para dar apoyo a esta aseveración, por ejemplo, en un estudio de 15 individuos voluntarios sanos, se determinó que con una dieta hipersódica, se observó una disminución inicial del grupo de células Th17 en los primeros 3 días, que luego aumentaron hasta el día 17. En contraposición, el grupo de células Tregs, tuvo un comportamiento inverso, disminuyendo su concentración durante el periodo de alta salinidad (43). La ingesta elevada de sal en ratones, reduce la carga bacteriana de *Lactobacillus murinus* en la microbiota intestinal y a su vez el tratamiento de estos mismos animales con *L. murinus*, suprime la exacerbación inducida por la sal, de la HTA, al modular las células Th17. En un estudio piloto en seres humanos, a través de un desafío moderado con alto contenido de sal, se verificó la reducción de la supervivencia intestinal de *Lactobacillus* spp., aumentando el número de células Th17, incrementándose así la PA (44).

Microbioma intestinal, ácidos grasos de cadena corta e HTA

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) constituyen la clase principal de productos del metabolismo bacteriano y son sintetizados principalmente en el colon humano, a partir de la fermentación bacteriana. Los SCFAs como el acetato, propionato y butirato reducen la activación endotelial, inducida por mediadores pro-inflamatorios, al menos en parte, por activación de los receptores acoplados a proteínas-G (GPRs): GPR41 y GPR43. En el trabajo de Robles-Vera y col., 2020 aortas de ratas y células endoteliales aórticas de ratas, fueron incubadas con 1 μ M de Angiotensina II (AngII) por 6 horas, en presencia o ausencia de SCFAs, a concentraciones de 5-10 mM. En células endoteliales de la aorta de ratas, la AngII redujo la producción de óxido nítrico (NO), estimulada

por el ionóforo de calcio A23187; incrementó las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS), ambos procesos dependientes de la NADPH oxidasa y de las mitocondrias; disminuyó la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP) en el sitio Ser239; redujo el nivel del ARNm de GPR41 y GPR43; y redujo la respuesta relajante dependiente del endotelio a la acetilcolina en la aorta. La coincubación con acetato y butirato, pero no con propionato, incrementó tanto la producción de NO y la pSER239-VASP, redujo la concentración intracelular de ROS y mejoró la respuesta de relajación a la acetilcolina. Los efectos benéficos del butirato fueron inhibidos por el antagonista del receptor GPR41, el β -hidroxibutirato, y por el antagonista al receptor GPR43, designado GLPG0794. El butirato inhibió la bajoregulación del GPR41 y GPR43 inducido por AngII, sin efecto alguno del acetato y propionato (45). Al constituir la AngII, el principal péptido del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y ser un estímulo fuerte para que la NADPH oxidasa produzca ROS en la pared vascular, lo cual genera estrés oxidativo vascular y disfunción endotelial. Así la exposición crónica a la AngII induce hipertensión y remodelamiento vascular (7, 46). En términos sencillos, estos autores sostienen que el acetato y el butirato mejoran la disfunción endotelial, inducida por la AngII, porque incrementan la biodisponibilidad del NO. El efecto protector del butirato parece estar relacionado a la activación de GPR41/43, mientras que el efecto del acetato fue independiente de los receptores antes señalados (45).

Hipertensión arterial e inmunidad celular

La respuesta inmunológica frente a la ingesta de Na, opera actuando sobre el sistema fagocítico mononuclear, resultando en una respuesta proinflamatoria que sigue acentuando aún más los procesos patológicos ya mencionados. En este caso, el exceso de sal, modifica el equilibrio entre los macrófagos proinflamatorios y anti-inflamatorios (macrófagos M1 y M2 respectivamente), todo esto sustentado en investigaciones en donde la lesión pulmonar inducida por el lipopolisacárido, ha puesto de manifiesto que el NaCl elevado, induce la formación de macrófagos M1 proinflamatorios y la supresión de los M2 antiinflamatorios (2). Otro dato importante es que la atenuación de los macrófagos M2 contribuye al desequilibrio inmunitario proinflamatorio.

En tres modelos murinos de hipertensión experimental (inducidas por AngII, éster de metilo nitroarginina-LNG designado como "L-NAME" y el

modelo de hipertensión sensible a la sal) se evidenció una acumulación de células mieloides periféricas con el fenotipo CD11+Gr1+ en sangre y bazo de ratones hipertensos. Estas células expresan marcadores de superficie y factores de transcripción asociados con inmadurez e inmunosupresión. De igual manera, estas producen peróxido de hidrógeno (H₂O₂) para suprimir la activación de las células T. Estas son características de un grupo celular denominado células supresoras, derivadas de la línea mieloides (MDCs). La depleción de MDCs hipertensivas incrementan la presión sanguínea y la inflamación renal. En contraposición, la transferencia adoptiva de MDCs del tipo salvaje hasta ratones hipertensos redujo la presión sanguínea, mientras la transferencia de MDCs deficientes de NADPH oxidasa-2 no lo hizo. Estos resultados permitieron inferir que la acumulación de MDCs es una característica de los modelos experimentales de hipertensión. Las MDCs limitan la inflamación y el incremento de la presión sanguínea a partir de la producción de H₂O₂ (47).

Otro grupo celular importante descrito es el correspondiente a las células linfoides innatas (ILCs), las cuales han evidenciado cumplir un papel en el inicio, regulación y resolución de la inflamación (48). Las ILCs son linfocitos innatos que carecen de los arreglos del receptor para antígeno. Las ILCs se agrupan de acuerdo a los marcadores de superficie, factores de transcripción, y citocinas efectoras, en tres diferentes grupos: ILCs 1, 2 y 3. El interferón- γ es producido por las ILCs 1, IL-5 e IL-13 por ILCs 2, y finalmente la IL-17A y/o la IL-22 por la ILC 3. Las células asesinas naturales (NK) pertenecen a las ILC 1 y son las únicas a las cuales se les ha descrito un papel en la hipertensión (49). El tratamiento con AngII, causó un reclutamiento de células NK en la pared aórtica, en ratones que carecieron de los genes T-Box 21 (Tbx21, caja T 21) o INF- γ . La depleción de células NK mediante el uso de anticuerpos anti-NK1.1, redujo la disfunción dependiente e independiente del endotelio, inducido por una infusión de AngII; sin embargo, éstas células parecen no jugar un papel importante en la elevación de la presión sanguínea dependiente del estímulo (AngII) (50).

Las células dendríticas (DCs) son células presentadoras de antígenos profesionales (APCs), caracterizadas por la expresión de CD11c (integrina α) las cuales activan linfocitos T vírgenes, orquestando la inmunidad adaptativa. Las DCs son particularmente abundantes en el riñón, formando una red celular confinada al intersticio de los túbulos renales (51). Mediante el uso de ratones transgénicos, el grupo de Hevia y col., en el año 2018, demostraron que las

APCs, son requeridas para el desarrollo de la hipertensión, y que la ablación/restitución de éstas, genera cambios rápidos en la presión sanguínea de ratones expuestos a AngII + dieta alta en NaCl. De igual manera, Las APCs fueron necesarias para la inducción de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y afectaron la modulación de la natriuresis y el transporte tubular de sodio. Consistente con la prevención de la hipertensión, la ablación de las APCs, también previno la hipertrofia cardíaca y la inducción de diversos marcadores de daño cardíaco y renal (52).

Inmunopatogénesis y el consumo de sodio ¿poco o mucho?

Teniendo en cuenta que los excesos de sal son negativos para nuestro organismo, se debe tener presente que una ingesta de Na muy baja, también puede ser proinflamatoria y contraproducente. Un estudio demostró que comparando los dos escenarios (uno con alta ingesta de Na = 160 mmol/día, y otro con baja ingesta de Na = 60 mmol/día), hubo una mayor concentración de proteína C reactiva, TNF- α e IL-6, activación del SRAA, y resistencia a la insulina, con dietas deficientes de Na (53-58). En 75 pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica y una dieta de restricción de sal durante un mes, se determinó el sodio y el potasio en orina de 24 horas, para verificar su ingesta de sal, seguido de un año y medio de seguimiento. La cuantificación del Na en la orina de 24 horas, ayuda a predecir el efecto antihipertensivo potencial de la reducción de la sal en la dieta de los sujetos con enfermedad renal crónica. La restricción de sal redujo la presión arterial, especialmente en pacientes con una ingesta diaria estimada de sodio > 150 mmol/día. La reducción de la ingesta de sodio sobre los 20 mmol/día, redujo tanto la presión arterial, como la proteinuria (59).

Citocinas y los riñones

Las citocinas también afectan la función tubular renal, al aumentar la síntesis local de angiotensinógeno y AngII, promoviendo la retención de Na y aumentar el volumen extracelular en la hipertensión (1). El medio inflamatorio propagado por la infiltración de células T en el riñón hipertensivo, puede alterar el manejo del Na y promover la lesión renal (53). Se han descubierto tres citocinas que poseen implicación en la disfunción renal hipertensiva, ellas son: la IL-17, IFN- γ y el TNF α . Este grupo de

citocinas es producido por grupos celulares como los linfocitos Th17 y por los linfocitos T CD4+ y T CD8+. Se ha visto que la deficiencia de IL-17A o IFN- γ , podría limitar la expresión de transportadores de Na en el túbulo proximal, favoreciendo la excreción de Na, disminuyendo la respuesta hipertensiva crónica. Para seguir reafirmando la participación de los linfocitos T, en la patogénesis de la hipertensión, existen múltiples ensayos realizados en animales que han revelado que, en estos modelos de hipertensión crónica, se manifiesta una mayor infiltración inmunitaria en la adventicia vascular y en el riñón (58, 60-61).

Además, en situaciones antagónicas como la de ratones con carencia de linfocitos T, se determinó la presencia de respuestas atenuadas a la hipertensión experimental, fenómeno que fue restaurado luego de la transferencia de células T, por lo que resulta meramente necesario reconocer y analizar la implicación de este grupo celular en la HTA y determinar como la expresión de transportadores de Na se ve alterada. La PA puede elevarse por vasoconstricción o aumentando el volumen circulante. Valiéndonos de la última condición, podemos decir que el exceso en la reabsorción de Na, actúa contrarrestando las respuestas natriuréticas, generando el proceso hipertensivo, y en este caso se induciría este mecanismo ante la presencia de la AngII, la cual es liberada localmente, tras la estimulación por las citocinas que secretan las células T (62-63).

Tras dos semanas de infusión de AngII, se produce activación de transportadores de Na distales (cotransportador cortical Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (NKCC), cotransportador NCC y ENaC) y la inhibición de los transportadores proximales (isoforma 3 del intercambiadora Na⁺/H⁺ (NHE3), isoforma 2 del transportador de Na⁺/fosfato (NaPi2), y NKCC medular) en ratas Sprague Dawley, por la producción de citocinas durante la hipertensión después de la infusión de AngII, demostrándose así la hipótesis, que el IFN- γ e IL-17A facilitan la estimulación por AngII en los transportadores distales o que previenen la depresión natriurética por presión de los transportadores proximales (58).

Otro de los hallazgos de este estudio es que la infusión por dos semanas de AngII, provocó hipertensión en ratones tipo salvaje (WT), al igual que en ratones que carecían de la producción de citocinas del tipo IFN- γ o IL-17A; sin embargo, los valores finales de PA fueron de 25 a 20 mmHg inferiores en el último grupo, en comparación con el primero. También se

evidenció una reducción del 30% de la respuesta natriurética en el grupo de ratones WT, pero en el segundo grupo, la disminución no fue significativa en comparación al control, además los ratones con ausencia en la producción de las citocinas ya citadas, excretaron un mayor porcentaje del Na, inyectado durante las 4 horas una vez iniciado el estudio (58).

Esta capacidad no se reflejó en diferencias significativas en la abundancia del transportador de Na al inicio del estudio, pero puede reflejar un menor potencial de inflamación en todo el animal. Otros datos basados en este estudio, permiten evidenciar como la comparación con ratones WT infundidos con AngII, y el genotipo IFN- γ knockout, mostró supresión proximal, en la rama gruesa de la porción ascendente del asa de Henle y de los transportadores en los túbulos contorneados distales; sin embargo, la PA durante la infusión de AngII se suprime en la misma medida tanto en los ratones IFN- γ knockout, como en los ratones IL-17A knockout, que respaldan la importancia y el potencial compensador de la respuesta presión-natriuresis en el túbulo proximal del riñón (58).

¿Cómo la dieta de potasio afecta el exceso de la volemia? Sistema calicreínas-cininas

El potasio (K) es un ion preponderantemente intracelular, involucrado en mantener los potenciales de membrana de los tejidos excitables, como los nervios y los músculos. Sus valores tienen un efecto en el mantenimiento de la volemia en los seres humanos y por lo tanto podría conllevar a ser participe en la génesis de un trastorno hipertensivo, ya que la mayor parte de su control se produce a nivel renal (64-67).

Existen datos generados a partir del estudio NHANES realizado en el periodo 2007-2008, en el cual se estimó que en los Estados Unidos tanto hombres como mujeres estaban consumiendo K por debajo de los niveles recomendados (4.700 mg/día), ubicándose la ingesta media en mujeres alrededor de 2.290 mg/día y en hombres en 3.026 mg/día (68), y correlacionar estos datos con el hecho de que una de las enfermedades más preponderantes en los Estados Unidos es la HTA, demuestra el vínculo de este electrolito con dicha condición. Así pues, se ha visto que ingerir dietas altas en K, se ha relacionado con una reducción en las cifras de PA, disminuyendo así el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares. La estrategia para aumentar la ingesta de K, es consumir

alimentos naturales, como frutas y verduras, en lugar de usar suplementos de K, dado que las fuentes naturales contienen una variedad de otros nutrientes beneficiosos, asegurando una mayor entrada celular de K a cambio de Na, además, también están desprovistos de los posibles efectos adversos de los aniones cloruro (69-75).

La concentración normal de K en el fluido extracelular es de 3,5-5,3 mEq/L, por lo que el estricto balance entre los aumentos y descensos, es absolutamente necesario, ya que variaciones extremas de estos rangos no son compatibles con la vida (68). Además, se ha demostrado que alrededor del 90% del K del organismo, es excretado por la vía urinaria, mientras que el otro 10% es excretado por el tracto gastrointestinal. Por tal motivo resulta necesario conocer el mecanismo de funcionamiento renal que permite esto.

El control de la secreción de K se produce en la nefrona distal sensible a aldosterona (ASDN), que involucra a la segunda porción del túbulo contorneado distal (DCT2), el túbulo de conexión (CNT) y el conducto colector cortical (CCD) (76). Su salida del intersticio arranca desde la membrana basolateral de las células en la ASDN, por medio de una bomba de Na-K-ATPasa. El K deja las células principales en la CNT y CCD, y por canales de K en el dominio apical de las células del DCT2. Este proceso es posible gracias a un gradiente electroquímico que facilita el movimiento de K, el cual se establece por la reabsorción de Na a través del canal ENaC, que crea un potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen (69).

Ante el aumento de la ingesta de K, se producirá un incremento de su concentración plasmática, lo que, a nivel suprarrenal, específicamente en su zona glomerular, se traducirá en una producción de aldosterona, la cual se secretará y ello lleva a un aumento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa de la membrana basolateral de las células de la ASDN, así como también se estimulará la expresión de canales ENaC, los cuales tienen como función reabsorber el Na (68-69).

Se debe tener presente que en la primera porción del DCT (DCT1) se expresan cotransportadores sodio-cloro sensible a tiazidas (NCC), los cuales se encuentran ubicados mucho antes que el DCT2, en donde encontramos a la ASDN, por lo que a nivel de DCT1 solo encontramos el NCC, el cual al estar activo, provoca una reabsorción de Na, que

evitará que en la ASDN se reabsorba el mismo, por acción de la aldosterona, no estableciéndose así el potencial eléctrico transepitelial- negativo en el lumen, que permitirá la salida de K, por lo que se establecerá una hipercalemia por reducción en su excreción (68-69).

Resulta interesante saber que el término paradoja de la aldosterona, hace referencia a que su secreción puede retener Na en situaciones de baja ingesta de NaCl o agotamiento del volumen intravascular, sin producir kaliuresis, o como hormona kaliuretica en situaciones de exceso de K (68, 76). Ante el incremento en los niveles de K, se estimula la secreción de aldosterona, lo que conlleva a la activación de una familia de quinasas, conocidas como quinasas sin lisina (WNK), las cuales presentan 4 dominios (WNK-1-WNK-4), teniendo en cuenta que las WNK-2 no se expresan en el riñón. La responsable de producir una acción kaliuretica por inhibición de la activación de NCC es la WNK-4, la cual por inactivación de la ruta SPAK/OSR1, lleva a que el canal NCC no se exprese y por lo tanto no haya reabsorción de Na en el DCT1. Se ha visto también, que la ruta de activación de WNK-4 en el DCT1, se encuentra muy vinculada con los niveles intracelulares de cloro (Cl), los cuales aumentan, ante elevaciones en la concentración plasmática de K, lo que induce la despolarización de las células principales del DCT1, provocando elevación del Cl y por lo tanto alterando la actividad de WNK-4, disminuyendo la actividad de la vía SPAK/OSR1, frenándose la expresión de NCC. Ante la ausencia de K, se ha evidenciado que los niveles de Cl disminuyen, por lo que WNK-4, se autofosforila y se inactiva, no pudiendo evitar el funcionamiento de la ruta SPAK/OSR1, y esto también está dado porque la actividad de WNK-1 y WNK-3 se acentúan en ausencia de WNK-4, expresándose así los canales NCC (76, 77).

Luego que el Na no es reabsorbido en el DCT1, el flujo avanza hacia el DCT2, en donde en presencia de la aldosterona se activan tres canales de gran importancia que van a permitir: primero, que el Na sea reabsorbido por ENaC, el cual aumenta su expresión en la porción apical ante la presencia de aldosterona, y segundo, la creación del potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen, que conllevará a que se expresen dos canales conocidos como canal de K de la médula renal externa (ROMK) activado por la reabsorción de Na y la creación del potencial eléctrico transepitelial-negativo en el lumen, por lo que dicho lumen se positivice, y los canales de alta conductancia a K (BK o Maxi-K) se activen por un aumento del flujo

luminal. Ante dicha situación el efecto kaliurético se enciende, aumentando la tasa de filtración glomerular. Por dichos motivos se ha resaltado como la dieta rica en K puede tener efectos beneficiosos a nivel de la PA (76, 78).

Otro punto importante que apoya aún más las propiedades modificantes de la volemia por una dieta rica en K, se encuentran en enterocitos por la detección de la ingesta de K, que también genera una modificación en su homeostasis, por la sola percepción de ello en el bazo. Ante una ingesta de alimentos ricos en K, se ha determinado que el efecto kaliurético se activa, bien sea por inhibición del NCC en DCT1, así como por un incremento a nivel de las células en los segmentos ASDN, en su región apical de canales como el ENaC y el Maxi-K. Esto se ha sugerido a partir de datos que mencionan la activación de la función renal excretora de K, independientemente de la concentración plasmática del mismo, o de la actividad mineralocorticoidea (68-69). Además, existen datos que sugieren que la activación del SRAA se da por disminución en los niveles de K (76, 79).

Los alimentos ricos en K, no solo tienen propiedades hipotensoras, por los grandes aportes de este electrolito al organismo. Dichos productos también aportan gran cantidad de iones precursores de bicarbonato, y su importancia radica en que aumentar los niveles de álcalis facilita la excreción renal de la carga de K, esto se explica por el hecho de que cuando los niveles de bicarbonato aumentan, el pH luminal es elevado, dicho estímulo provoca un aumento de ENaC, pero también, los aumentos del pH intracelular, incrementan la actividad de los canales ENaC, ROMK y Maxi-K. Por tanto, los efectos de un pH alcalino son procesos adicionales que favorecen la liberación de K luego de su ingestión (68, 80).

Sistema calicreínas-cininas

Los efectos hipotensores del K, siguen demostrándose en distintos experimentos: la alta ingesta de K, tanto en ratas hipertensas como en humanos, ha atenuado las lesiones de la insuficiencia renal, entre ellas la esclerosis glomerular y la dilatación tubular en ratas Dahl sensibles a la sal; a su vez, también previene el daño isquémico, reduce la lesión endotelial, el engrosamiento de la pared arterial y la mortalidad de los accidentes cerebrovasculares en ratas hipertensas. En este apartado, se desea evidenciar como los efectos del K, tienden a tener una

respuesta benéfica en los niveles de PA, a través del sistema calicreínas-cininas. Es necesario saber que el sistema calicreínas-cininas renal, está involucrado en el balance homeostático del agua y el Na. Dicho complejo enzimático es sintetizado en la nefrona distal, lugar en donde el K es secretado. Un estudio con microscopía electrónica, reveló que una dieta alta en K producía hipertrofia e hiperplasia de las células que contenían calicreína, incluida la hipertrofia de los componentes del complejo de Golgi y del retículo endoplásmico rugoso, y un gran número de vesículas de tipo secretor que contienen calicreína (81, 82).

Apoyados en estas teorías y en los hallazgos del siguiente estudio en donde se expuso el papel potencial del sistema calicreínas cininas en la reducción de la PA, luego de una ingesta de suplementos de K, se analizó la expresión de los componentes de dicho sistema, a partir de ratas espontáneamente hipertensas. Los resultados en esta investigación mostraron que la ingesta alta de K, provocó aumentos en la expresión de calicreína renal y en el receptor de bradicinina B2, así como también hubo aumentos en la excreción urinaria de cininas, GMPc y AMPc y además se demostró que la alta ingesta de K, atenuó el aumento de la PA en ratas espontáneamente hipertensas. Contrario a lo evidenciado en situaciones en las que ratas knockout para el gen que codifica para el receptor de bradicinina B2 (B2KO), muestran una conducta distinta tras la ingesta de Na. Luego de 8 semanas de ingerir una dieta hipersódica, la PA sistólica fue 15 mmHg más alta, en comparación con ratones sometidos a una dieta normal en Na, además se determinó que los ratones con delección del receptor B2KO desarrollaron hipertensión inducida por la sal mucho más rápido y tuvieron un punto de presión sanguínea final más elevado (83). Estos resultados demuestran no solo la importancia de una dieta hiperpotásica para evitar este tipo de trastornos, sino también la participación del sistema calicreína-cinina en la homeostasis de la PA. Es de resaltar también que este estudio, es el primero en demostrar aumentos tanto en la proteína de la calicreína renal y los niveles de ARNm después del suplemento de K.

Para finalmente dar a entender: ¿cómo la ingesta de K se ve involucrada en aumentos de los niveles de excreción urinaria de cininas, GMPc y AMPc? se planteó un esquema de acción para demostrar el efecto hipotensor del sistema, y los aumentos de los elementos y mediadores moleculares ya mencionados. Tras una ingesta de K, se produce un

aumento en los niveles de calicreína renal, que conllevan a una escisión del cininógeno, para producir aumentos en los niveles de cinina. La unión de la cinina al receptor de bradicinina B2 estimula a la fosfolipasa A2, con aumentos en la formación de prostaciclina. Dicha molécula se une a su receptor, para generar estimulación de la adenilato ciclasa, y así elevar los niveles de AMPc. En la orina, el aumento del AMPc, representan un posible mecanismo de regulación positiva de la expresión de la calicreína y del receptor B2 de bradicinina. La expresión de AMPc, también demostró estar implicada en incrementar los niveles de ARNm del receptor B2 de bradicinina y del tejido de calicreína en cultivos de células primarias del túbulo proximal renal de humanos(84).

Otra ruta alternativa, se da al momento de activarse el receptor B2 de bradicinina, el cual estimula a la fosfolipasa C, que lleva a la formación de NO. La elevación del NO estimula a la guanilato ciclasa para que se produzca GMPc, el cual poco a poco irá elevando sus niveles. En el estudio citado, se evidenció también que los aumentos en la cinina, tras la administración de K, resultan en aumentos a nivel urinario de GMPc. Por lo que GMPc y AMPc elevado, se correlaciona con relajación y un efecto antiproliferativo de células musculares lisas, lo cual es consistente con el efecto de reducción de la PA en ratas hipertensas, que fueron expuestas a una alta ingesta de K. En contraste, a lo desarrollado acá, se ha señalado que niveles reducidos de calicreína urinaria o renal, han estado presentes en ratas genéticamente hipertensas. Además, el mismo estudio expresó los efectos protectores contra la lesión renal dados por la ingesta de K. Por lo que resulta imperativo orientar el tratamiento de la HTA, no solo disminuyendo el consumo de NaCl, si no también aumentando el consumo de K (85-86).

Consideraciones finales y perspectivas

Existe un trabajo que señala: “la inmunidad no es causal de la hipertensión”, sino, un importante mecanismo secundario (87). La inmunidad aberrante, puede desencadenar la disfunción endotelial, pero casi nunca es la causa principal de HTA; pero, en la evolución de la HTA, no se requiere de un estado aberrante, más bien de estímulos que contribuyan a inducir rutas proinflamatorias y suprimir las antiinflamatorias, como lo es el consumo de sal; sin embargo, el mecanismo no solo se limitará a producir disfunción endotelial, la génesis de la hipertensión por

alteraciones inmunológicas, va más allá, desde alteraciones de transportadores de Na, infiltración linfocitaria al riñón, hasta la estimulación constante del SRAA (1-5, 7).

Con lo anteriormente mencionado, el mecanismo patogénico de inmunidad no está limitado solo a disfunción y a rigidez endotelial, ha resultado desafiante e innovador evidenciar como la constante reabsorción de Na, por activación de canales ubicados en el sistema tubular renal, estimulada por liberación de interleucinas, se encuentra estrechamente vinculada con el proceso patológico hipertensivo, la contribución de la inmunidad a la HTA, es conceptualmente similar a la hipertrofia y calcificación de la pared vascular inducida por HTA. Los avances en la investigación han descubierto, que el proceso se profundiza y cobra mayor protagonismo en la génesis de la hipertensión, simplemente se requieren de ciertos estímulos para lograr que el sistema inmunológico altere la homeostasis del manejo del sodio, y transforme al individuo en una persona hipertensa, sin siquiera serlo, con esto se quiere dejar en claro, que los mecanismos patogénicos no solo van orientados al sistema circulatorio. La alteración como se ha revelado abarca muchísimas otras rutas, y los desequilibrios implican estirpes celulares linfocitarias, macrófagos, células dendríticas y diversas interleucinas que, por el nivel de participación, se puede asegurar que el sistema inmunológico pasa de ser un participante secundario (87), a ser un protagonista. La respuesta inmune adaptativa, a través de las células T, también se han relacionado con la génesis de HTA y su daño a riñones, a la pared arterial y en el sistema nervioso central (como órganos diana), por lo que hablar de una participación secundaria, no sería adecuado.

Las perspectivas de lo presentado aquí, son mucho más amplias: La potencialidad prohipertensiva de la inflamación en estos órganos diana, ha sido demostrada en estudios en los cuales se ha reducido la inflamación con una variedad de tratamientos (micofenolato de mofetilo, por ejemplo), que son inmunosupresores, y resultan en la prevención o mejoría de la hipertensión en prácticamente todas las cepas hipertensas de ratas y ratones. Más aún, la inducción experimental de inflamación renal se asocia con aumento de la PA (88). Antes de finalizar, queremos destacar el papel de una subpoblación de células presentadoras de antígenos como macrófagos asociados a tumores (TAMs) que expresan una lectina del tipo C-específica para células dendríticas,

designadas como DC SING+. Estas subpoblaciones tienen una función inmunosupresora y de promoción de tumores y pueden servir como un indicador de pronóstico y blanco terapéutico en tumores de músculo (89). Estas células están implicadas en infecciones por algunos virus. Un análisis inmunohistoquímico de muestras de pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, mostró un aumento moderado y específico de sitio de células inflamatorias en el miocardio auricular de pacientes con fibrilación atrial en comparación con aquellos en ritmo sinusal, con población predominante de linaje monocito-macrófago. Estas células y sus productos de citocinas pueden influir en la remodelación auricular y

la persistencia de la fibrilación atrial (90). Los resultados del grupo de Perros y col., (2007) apoyan el concepto que las células dendríticas inmaduras se acumulan en los vasos pulmonares remodelados y, por lo tanto, podrían estar involucradas en la inmunopatología de la hipertensión pulmonar (91).

Conflictos de interes

Ninguno por declarar

Referencias

- 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](#)][[Google Scholar](#)]
- Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, Yerlikaya A, Sırıopol D, Covic A, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Kanbay M. Salt Intake and Immunity. *Hypertension* 2018; 72:19-23. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B. La participación de la inmunidad en la patogenia de la hipertensión arterial. *Nefrología* 2020; 40, 1. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)].
- Adrogué HJ, Madias NE. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. *Semin Nephrol* 2014; 34:257-72. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev* 2017; 97: 1127-64. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- 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](#)]
- Buelvas N, Vielma-Guevara JR. Hipertensión arterial: ingesta de sal y mecanismos de patogénesis. Una revisión. *Avan Biomed* 2020; 9: 16-29. [[Google Scholar](#)]
- Wolf VL, Ryan MJ. Autoimmune Disease-Associated Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2019; 21: 10. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- 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](#)]
- 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](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanasa MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 56-62. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Iturbe B, Lanasa 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](#)]
- 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](#)]
- 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](#)]
- Taylor EB, Barati MT, Powell DW, Turbeville HR, Ryan MJ. Plasma cell depletion attenuates hypertension in an experimental model of autoimmune disease. *Hypertension* 2018; 71 (4): 719-28. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, Aung LHH, Li PF, Yu T, Chu XM. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis* 2020; 11: 776. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Res Int* 2014; 598271. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Mathew R. Endothelial Dysfunction and Disruption in Pulmonary Hypertension. In *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*. DOI: 10.5772/intechopen.92177. 2020. [[Google Scholar](#)]
- Mathew R. Pathogenesis of pulmonary hypertension: A case for caveolin-1 and cell membrane integrity. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2014; 306: H15-25. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Mathew R. Cell-specific dual role of caveolin-1 in pulmonary hypertension. *Pulmonary Medicine*. 2011; 2011:573432. [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]
- Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23: 1161-8. [[Google Scholar](#)]

22. Jasmin JF, Mercier I, Hnasko R, Cheung MW, Tanowitz HB, Dupuis J, Lisanti, MP. Lung remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: Pathogenic role of reduced caveolin expression. *Cardiovascular Res* 2004;63: 747-55. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
23. Achcar RO, Demura Y, Rai PR, Taraseviciene-Stewart L, Kasper M, Voelkel NF, Cool CD. Loss of caveolin and heme oxygenase expression in severe pulmonary hypertension. *Chest*.2006; 129: 696-705. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
24. Huang J, Wolk JH, Gewitz MH, Mathew R. Progressive endothelial cell damage in an inflammatory model of pulmonary hypertension. *Exp Lung Res* 2010; 36: 57-66. [\[PubMed\]](#)
25. Mathew R, Huang J, Shah M, Patel K, Gewitz M, Sehgal PB. Disruption of endothelial-cell caveolin-1alpha/raft scaffolding during development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1499-506. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
26. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1724. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
27. Kukongviriyapan U, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Donpunha W, Sompamit K, Surawattawan P. Curcumin Protects against Cadmium-Induced Vascular Dysfunction, Hypertension and Tissue Cadmium Accumulation in Mice. *Nutrients* 2014; 6: 1194-208. [\[PubMed\]](#)
28. Ban Y, Liu Y, Li Y, Zhang Y, Xiao L, Gu Y, Chen S, Zhao B, Chen C, Wang, N. S-nitrosation impairs KLF4 activity and instigates endothelial dysfunction in pulmonaryarterial hypertension. *Redox Biology* 2019; 21: 101099. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
29. León-Álvarez JL, Guerra-Ibañez G, Yanes Quesada MA, Calderín-Bouza RO, Gutiérrez-Rojas A. Disfunción endotelial en hipertensos de reciente diagnóstico. *Rev Cubana Med* 2014; 53:[\[Google Scholar\]](#)
30. 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[\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#).
31. Marketou ME, Kontaraki JE, Zacharis EA, Kochiadakis GE, Giaouzaki A, ChlouverakisG, Vardas PE. TLR2 and TLR4 gene expression in peripheral monocytes in nondiabetic hypertensive patients: The effect of intensive blood pressure-lowering. *J Clin Hypertens* 2012;14:330-5. [\[PubMed\]](#)
32. Zirlik A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schönbeck U, Khera A, McGuire DK, Vega GL, Grundy S, Libby P, de Lemos JA. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: Results from the Dallas HeartStudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2043-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
33. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L, PRIME Study Group. PRIME Study Group Interleukin-18 and therisk of coronary heart disease in European men: TheProspective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-9. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
34. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: mecanismos de activación. *Invest Clin* 2015; 56: 74-99. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
35. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R. Regulación del inflammasoma: bioquímica y más allá de ella. *IATREIA*. 2015; 28: 170-80. [\[Google Scholar\]](#)
36. Buelvas-Jimenez N, Suárez-Useche R, Vielma-Guevara JR. NLRP3 inflammasome: A therapeutic option for kidney disease? *Rev Salud Pública* 2017; 19: 118-22. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
37. 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. [\[PubMed\]](#)
38. Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Wu J, Datta P, Solorzano L, Yu, JW, Meng R, Quong AA, Latz E, Scott CP, Alnemri ES. Anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay 11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome. *J Biol Chem* 2010; 285: 9792-802. [\[PubMed\]](#)
39. He Y, Varadarajan S, Muñoz-Planillo R, Burberry A, Nakamura Y, Núñez G. 3, 4-methylenedioxy-β-nitrostyrene inhibits NLRP3 inflammasome activation by blocking assembly of the inflammasome. *J Biol Chem* 2014; 289:1142-50. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
40. Ahn H, Kim J, Jeung EB, Lee GS. Dimethyl sulfoxide inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Immunobiology* 2014; 219:315-22. [\[PubMed\]](#) [
41. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, D'Agostino D, Planavsky N, Lupfer C, Kanneganti TD, Kang S, Horvath TL, Fahmy TM, Crawford PA, Biragyn A, Alnemri E, Dixit VD. The ketone metabolite β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 2015; 21: 263-69. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
42. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Taming the inflammasome. *Nat Med* 2015; 21: 213-215. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Luo T, Ji WJ, Yuan F, Guo ZZ, Li YX, Dong Y, Ma YQ, Zhou X, Li YM. Th17/Treg imbalance induced by dietary salt variation indicates inflammation of target organs in humans. *Sci Rep* 2016; 6: 26767. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
44. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, Haase S, Mähler A, András Balogh A, Markó L, Vvedenskaya O, Kleiner FH, Tsvetkov D, Klug L, Costea PI, Sunagawa S, Maier L, Rakova N, Valentin Schatz V, Neubert P, Frätzer C, Krannich A, Gollasch M, Grohme DA, Côte-Real BF, Gerlach RG, Basic M, Typas A, Wu C, Titze JM, Jantsch J, Boschmann M, Dechend R, Kleinewietfeld M, Kempa S, Bork P, Linker RA, Alm EJ, Müller DM. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017; 551: 585-9. [\[PubMed\]](#)
45. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Aguilera-Sánchez N, Redondo JM, Duarte J. Protective Effects of Short-Chain Fatty Acids on Endothelial Dysfunction Induced by Angiotensin II. *Front Physiol* 2020; 11: 277. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Cifuentes ME, Rey FE, Carretero OA, Pagano PJ. Upregulation of p67(phox) and gp91(phox) in aortas from angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2234-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Shah KH, Shi P, Giani JF, Janjulia T, Bernstein EA, Li Y, Zhao T, Harrison DG, Bernstein KE, Shen XZ. Myeloid Suppressor Cells Accumulate and Regulate

- Blood Pressure in Hypertension. *Circ Res* 2015; 117: 858-69. [\[PubMed\]](#)
48. Juelke K, Romagnani C. Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Curr Opin Immunol* 2015; 38: 75-85. [\[PubMed\]](#)
 49. Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Role of immune cells in hypertension. *British Journal of Pharmacology* 2019; 176: 1818-28. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 50. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, Karbach SH, Schmidgen MI, Brandt M, Knorr M, Hu H, Kröller-Schön S, Schönfelder T, Grabbe S, Oelze M, Daiber A, Münzel T, Becker C, Wenzel P. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- γ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1313-9. [\[PubMed\]](#)
 51. Krüger T, Benke D, Eitner F, Lang A, Wirtz M, Hamilton-Williams EE, Engel D, Giese B, Müller-Newen G, Floege J, Kurts C. Identification and functional characterization of dendritic cells in the healthy murine kidney and in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 613-21. [\[PubMed\]](#)
 52. Hevia D, Araos P, Prado C, Fuentes Luppichini E, Rojas M, Alzamora R, Flavia Cifuentes-Araneda F, Alexis A, Gonzalez AA, Amador CA, Pacheco R, Michea L. Myeloid CD11c+ Antigen-Presenting Cells Ablation Prevents Hypertension in Response to Angiotensin II Plus High-Salt Diet. *Hypertension* 2018; [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 53. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, Hypertension, and Immunity. *Annu Rev Physiol* 2018; 80: 283-307. [\[PubMed\]](#)
 54. Ardiles L, Mezzano S. [Role of the kidney in salt sensitive hypertension]. *Rev Med Chil* 2010; 138: 862-7. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 55. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología. S.A. Elsevier España. ISBN: 9788491130246. 1168 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
 56. Kanbay M, Aslan G, Afsar B, Dagele T, Siropol D, Kuwabara M, Incir S, Camkiran V, Rodriguez-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. [\[PubMed\]](#)
 57. de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 2454-66. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 58. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, Saleh MA, Kirabo A, Madhur MS, Delpire E, Harrison DG, McDonough AA. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- γ -/- and interleukin-17A-/- mice. *Hypertension* 2015; 65: 569-76. [\[PubMed\]](#)
 59. Koh KH, Wei-Soon LH, Jun L, Lui-Sian LN, Hui-Hong CT. Study of low salt diet in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Med J Malaysia* 2018; 73: 376-81. [\[PubMed\]](#)
 60. Zhang J, Patel MB, Griffiths R, Mao A, Song Y, Karlovich NS, Sparks MA, Jin H, Wu M, Lin EE, Crowley SD. Tumor necrosis factor- α produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 1275-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 61. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, Saleh MA, Itani H, Norlander AE, Wu J, Goldstein A, Arendshorst WJ, Madhur MS, Chen W, Li Cl, Shyr Y, Harrison DG. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension* 2014; 64:1108-15. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 62. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-60. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 63. Mattson DL, Lund H, Guo C, Rudemiller N, Geurts AM, Jacob H. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304: R407-14. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 64. Barret KE, Barman SM, Boltano S, Brooks HL. Ganong Fisiología Médica. McGraw-Hill Lange. ISBN: 9786071513656. 762 p. 2016. [\[Google Scholar\]](#)
 65. Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Medical, New York, NY, USA, 2008. [\[Google Scholar\]](#)
 66. Guyton AC, Coleman TG, Fourcade JC, Navar LG. Physiologic control of arterial pressure. *Bull N Y Acad Med* 1969; 45: 811-30. [\[Google Scholar\]](#)
 67. Guyton AC. Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252: 1813-6. [\[PubMed\]](#)
 68. Palmer BF, Clegg DJ. Are there benefits of a high potassium diet, even in the CKD patient? *Port J Nephrol Hypert* 2017; 31: 115-21. [\[Google Scholar\]](#)
 69. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 1-14. [\[PubMed\]](#)
 70. Elliot WJ. Systemic Hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 201-59. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 71. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1050-60. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 72. Palmer BF, Clegg DJ. Achieving the benefits of a high potassium, Paleolithic diet, without the toxicity. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:496-508. [\[PubMed\]](#)
 73. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, Siler DA, Park HJ, Fu Y, Cohen DM, Weinstein AM, Wang WH, Yang CL, Ellison DH. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab* 2015; 21:39-50. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 74. Wang WH. Basolateral Kir4.1 activity in the distal convoluted tubule regulates K+ secretion by determining NaCl cotransporter activity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25:429-35. [\[PubMed\]](#)
 75. Stanton BA. Renal potassium transport: morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 1989; 257: R989-97. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
 76. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal Potassium Physiology: Integration of the Renal Response to Dietary Potassium Depletion. *Kidney Int* 2018; 93:41-53. [\[PubMed\]](#)
 77. Mayan H, Vered I, Moullem M, Tzadok-Witkon M, Puzner R, Farfel Z. Pseudohypoaldosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3248-54. [\[PubMed\]](#)
 78. Bach I, Handel M, Sos J. Effect of nutritional sodium-potassium ratio on experimental renal and neurogenic hypertension in rats. *Magy Belorv Arch* 1955; 8: 108-11. [\[PubMed\]](#)

79. Buben JK. Epithelial Na⁺ channel (ENaC), hormones, and hypertension. *J Biol Chem* 2010; 285: 23527-31. [\[PubMed\]](#)
80. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-32. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
81. Katori M, Majima M. A Missing Link Between a High Salt Intake and Blood Pressure Increase. *J Pharmacol Sci* 2006; 100, 370-90. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
82. Katori M, Majima M. Renal (tissue) kallikrein-kinin system in the kidney and novel potential drugs for salt-sensitive hypertension. *Prog Drug Res.* 2014; 69: 59-109. [\[PubMed\]](#)
83. Majima M, Katori M. Effect of chronic blockade of the kallikrein-kinin system on the development of hypertension in rats. *Hypertension* 2001; 38: E21-3. [\[PubMed\]](#)
84. Rhaleb NE, Yang XP, Nanba M, Shesely EG, Carretero OA. Effect of Chronic Blockade of the Kallikrein-Kinin System on the Development of Hypertension in Rats. *Hypertension* 2001; 37:121-128. [\[PubMed\]](#)
85. Bönner G, Unger T, Rascher W, Speck G, Ganten D, Gross F. The renal kallikrein-kinin system in spontaneously hypertensive rats. *Agents Actions* 1984; 15: 111-8. [\[PubMed\]](#)
86. Majima M, Hayashi I, Fujita T, Ito H, Nakajima S, Katori M. Facilitation of renal kallikrein-kinin system prevents the development of hypertension by inhibition of sodium retention. *Immunopharmacology.* 1999; 44: 145-52. [\[PubMed\]](#)
87. Anders HJ, Baumann M, Tripepi G, Mallamaci F. Immunity in arterial hypertension: associations or causalities? *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1959-64. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
88. Abais-Battad JM, Dasinger JH, Fehrenbach DJ, Mattson DL. Novel adaptive and innate immunity targets in hypertension. *Pharmacol Res* 2017;120: 109-15. [\[PubMed\]](#)
89. Hu B, Wang Z, Zeng H, Qi Y, Chen Y, Wang T, Wang J, Chang Y, Bai Q, Xia Y, Wang Y, Liu L, Zhu Y, Dai B, Guo J, Xu L, Zhang W, Xu J. Blockade of DC-SIGN + Tumor-Associated Macrophages Reactivates Antitumor Immunity and Improves Immunotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer Res* 2020; 80: 1707-19. [\[PubMed\]](#)[\[Google Scholar\]](#)
90. Smorodinova N, Bláha M, Melenovský V, Rozsivalová K, Pridal J, Ďurišová M, Pirk J, Kautzner J, Kučera T. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. *PLoS One*; 12: e0172691. [\[PubMed\]](#)
91. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, Durand-Gasselín I, Mussot S, Mazmanian M, Hervé P, Emilie D, Simonneau G, Humbert M. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 462-8. [\[PubMed\]](#)

Como citar este artículo: Buelvas-Jimenez Neudo, Vielma-Guevara José Ramón. Inmunopatogénesis, ingesta de sodio/potasio y sistema caliceínas-cininas en hipertensión arterial. Una revisión. *AvanBiomed* 2020; 9: 43-57.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.