

**Los agentes
humorales en la
etiología de la
hipertensión esencial**

ARMANDO GOMEZ PUYOU *

LOS PACIENTES que presentan una elevación de la presión arterial pueden dividirse en dos grupos: unos en que la elevación de la presión se debe a una causa bien definida y que se encuentran dentro de un grupo que se ha llamado hipertensión secundaria y otros, los más frecuentes, cuya etiología de la hipertensión es desconocida; estos pertenecen a un grupo que se ha llamado hipertensión primaria o hipertensión esencial.

Se han realizado numerosos estudios sobre la etiología de la hipertensión esencial y hasta ahora estos parecen indicar que uno o varios agentes humorales son los responsables de este tipo de elevación de la presión arterial.

Este trabajo se limita a estudiar el papel que desempeñan estos agentes en la etiología de la hipertensión; ningún aspecto clínico será tratado y la mayor parte del mismo se limitará a presentar datos experimentales hechos por varios investigadores.

Se tratará el papel que juega el riñón en la hipertensión esencial; la renina, los factores medulares suprarrenales y simpáticos, las hormonas adrenocorticales y la enzima amino-oxidasa.

Las conclusiones que se han obtenido sobre la patogénesis de la hipertensión en el humano dependen de observaciones experimentales en animales; muchas personas niegan aún que exista alguna relación entre la hipertensión producida experimentalmente y la hipertensión esencial humana. Esto es injustificado ya que pocas de las enfermedades producidas experimentalmente en animales, se asemejan tanto a la hipertensión humana, tanto en sus características clínicas y hemodinámicas como patológicas.

* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. U.N.A.M.

PAPEL DEL RIÑÓN EN LA HIPERTENSIÓN

El concepto de que la hipertensión pueda ser de origen renal se acepta actualmente por la generalidad de los investigadores¹. Los puntos a discusión son: 1º la frecuencia con que la hipertensión es de origen renal y 2º que la hipertensión pueda tener un origen extrarenal. Cuando la hipertensión se produce por una pinza en la arteria renal con la extirpación del riñón contralateral, por la aplicación de una membrana de celofán alrededor del riñón o por alguna otra manipulación directa sobre el riñón, quedan pocas dudas sobre el origen de la hipertensión. En la misma forma, la hipertensión espontánea que ocurre en el humano acompañada de lesiones morfológicas renales, se acepta que es de origen renal. Sin embargo, en la mayor parte de los casos de hipertensión humana en que algunas veces no se ha logrado observar alguna evidencia morfológica de daño renal, existen dudas de que el riñón sea el directamente responsable de la hipertensión observada clínicamente. En la misma forma, muchos casos de hipertensión experimental, por ejemplo la producida por la administración de corticoides, no se acepta universalmente como hipertensión renal.

Una de las observaciones más frecuentes en personas que han muerto de hipertensión esencial, es la arteriosclerosis de las arteriolas glomerulares; este cambio en particular ha sido el que ha dado lugar a la teoría de que el riñón es el causante de la hipertensión esencial. La forma en que éste participaría, sería en la liberación de una substancia vasopresora.

Goldblatt² demostró que la constricción de las dos arterias renales, o de una arteria cuando el otro riñón era extirpado, producía una hipertensión persistente en el perro. Bajo la constricción de una sola arteria, con el otro riñón intacto se producía una hipertensión leve y transitoria. Se han obtenido resultados similares en el conejo. Esta hipertensión es semejante a la del hombre en su estabilidad, en una función renal generalmente normal, en el desarrollo de hipertrofia cardíaca y en la aparición de la llamada fase maligna de la enfermedad³

La hipertensión es probablemente de origen humoral ya que se produce en ausencia de las cadenas simpáticas paravertebrales y también por la constricción de una arteria renal y el trasplante subsecuente del riñón al cuello del animal. Esto sugiere que el riñón isquémico secreta la substancia vasopresora responsable de la hipertensión; a esta substancia se le ha llamado renina.

RENINA

Se ha logrado demostrar que esta substancia es una proteína con propiedades enzimáticas que tiene como substrato una alfa₂ globulina. Bajo la acción de la renina se forma un polipéptido de 10 aminoácidos llamado hipertensina 1, sobre este polipéptido actúa otra enzima que libera dos aminoácidos terminales para dar la hipertensina 2, que es la que ejerce el efecto vasoconstrictor directo.

Se ha observado que si se administra una solución de renina por vía intravenosa por goteo continuo a un conejo, se obtiene un aumento persistente en la presión arterial³. Bajo estas condiciones no se demuestra una diferencia en el título de renina en el plasma del conejo antes y después de la infusión de la misma. Esto demuestra cuál es la principal dificultad en el estudio del papel que desempeña la renina en la hipertensión humana: la de su cuantificación en pequeñas cantidades en el plasma de personas hipertensas. Muchas veces se ha tratado de demostrar renina en el hombre con resultados nulos.

Para tratar de resolver el problema de si la renina se encuentra presente o no en la sangre de los hipertensos, Wakerlin y col.⁴ utilizaron un procedimiento indirecto. Inyectaron renina de cerdo varias veces a perros con el objeto de provocar anticuerpos en perros contra la renina de cerdo. El resultado fue, que en perros con hipertensión experimental previa, hubo una disminución en la presión arterial cuando desarrollaban anticuerpos contra la renina de cerdo y mientras más alto era el nivel de anticuerpos, mucho mayor era la disminución en el nivel de la presión arterial. Además, se realizó otro tipo de experimento: si se producía un título alto de anti-renina antes de que se provocara isquemia renal por medio de la aplicación de una pinza en la arteria renal, la isquemia renal no causaba hipertensión. Este hallazgo sugiere que la renina desempeña un papel importante, aun cuando no se pueda detectar en la sangre.

FACTORES MEDULARES SUPRARRENALES Y SIMPÁTICOS

Se ha postulado, que en algunos períodos una sobreactividad simpática acompaña a la hipertensión esencial del hombre. La evidencia que existe a favor de ésto, son los efectos contrarios del stress psíquico sobre la presión arterial⁵ y el beneficio terapéutico obtenido por medidas que inhiben la actividad simpática; sin embargo, las observaciones experimentales sugieren que la actividad simpática, en los hipertensos

se encuentra dentro de límites normales. Esta evidencia proviene de tres tipos de estudios: uno sobre la excreción de catecolaminas, otro sobre el tono arteriolar y el tercero sobre los reflejos cardiovasculares en la hipertensión.

La excreción de norepinefrina, se ha demostrado que aumenta por el ejercicio físico, el trauma quirúrgico y el stress psicológico; en la misma forma, la excreción disminuye por el reposo en cama y el bloqueo ganglionar en la hipotensión ortostática idiopática⁶. No obstante, en la gran mayoría de los casos de hipertensión primaria, la excreción de catecolaminas se ha demostrado que está dentro de límites normales. Solamente en un 16.4 por ciento de los hipertensos se ha logrado demostrar un aumento en la excreción de catecolaminas. Hasta la fecha, no existen ningún dato sobre la excreción de catecolaminas en el período inicial de la hipertensión y tal vez en esta fase de la enfermedad pueda existir alguna elevación de éstas, pero en cuanto a la fase crónica se refiere, las catecolaminas parecen desempeñar un papel poco importante.

En cuanto a los estudios hechos sobre la resistencia periférica, parece ser que los hipertensos presentan aumento de la misma, en comparación con sujetos normales. Es posible obtener una disminución en la resistencia por medio de bloqueo ganglionar o por medio de calentamiento, lo cual sugiere que existe un componente neurógeno en la hipertensión, pero éste no es suficiente para explicar todo el fenómeno, ya que aún después de estas maniobras vasodilatadoras la resistencia se mantiene a un nivel más alto que el normal, lo cual sugiere que la hipertensión no es completamente neurogénica en su origen ni agudamente reversible.

El análisis de los reflejos cardiovasculares en la hipertensión es el tercer tipo de estudios sobre la actividad simpática. Las experiencias realizadas sobre el mecanismo del seno aórtico y carotídeo han demostrado que estos sistemas funcionan exactamente igual que el normal, es decir, tienden a disminuir cambios de la presión sanguínea en ambas direcciones⁸; sin embargo, en el hipertenso la resistencia a estos cambios tiende a mantener la presión a un nivel más alto. La tendencia de este mecanismo barorreceptor es la de adaptarse, en lugar de resistir cambios crónicos en la presión arterial y en esta forma puede ser uno de los mecanismos que tiende a mantener la hipertensión.

El que no se demuestre una alteración simpática en la hipertensión de ninguna forma excluye la participación de este sistema en la

patogénesis de esta enfermedad. La respuesta vascular adrenérgica es una función de la concentración de norepinefrina y el receptor. Aun cuando la concentración sea normal, suele obtenerse una alteración en la respuesta vascular si existe un aumento en la sensibilidad de los receptores. Algunos datos sugieren que puede existir una hipersensibilidad de los receptores en los hipertensos⁹. Por este hecho, la administración de agentes vasoconstrictores produce un aumento de la presión arterial más marcado en los hipertensos que en los normotensos; en algunos animales esta observación se ha demostrado antes de que ocurra la hipertensión y en otros solo se ha logrado demostrar después de que la hipertensión ya se ha establecido. En esta forma un árbol vascular hipersensible puede responder con una elevación de la presión arterial en respuesta a una cantidad de epinefrina que normalmente tendría un efecto nulo.

HORMONAS CORTICALES Y ELECTROLITOS

La relación entre la presión sanguínea y los electrolitos se ilustra por la siguiente observación: los pacientes con enfermedad de Addison suelen tener una presión arterial baja y los enfermos con síndrome de Cushing tienen una elevación de la presión arterial. Parece ser un hecho que la hipertensión del síndrome de Cushing se debe a las hormonas producidas por la corteza suprarrenal ya que por la extirpación del tumor o de la corteza hiperláscica, la presión arterial generalmente vuelve a límites normales. Ninguna de las hormonas secretadas por la corteza suprarrenal es directamente vasoconstrictora. Aunque la DOCA no aumenta la sensibilidad de los vasos sanguíneos a sustancias presoras como la adrenalina, la renina o la hipertensina, ésta es capaz de producir elevación de la presión arterial cuando se administra a animales adrenalectomizados¹⁰. La alteración principal del síndrome de Cushing es que el metabolismo de los esteroides está desviado hacia una sobreproducción de hidrocortisona,¹¹ la hidrocortisona al ser administrada a sujetos normales produce todas las características del síndrome, sin embargo la elevación de la presión arterial rara vez se produce. Ningún esteroide en particular, o alguna combinación de los mismos, se ha demostrado que sea responsable de la hipertensión del síndrome de Cushing, esto es cierto también para la aldosterona, que no parece ser un agente presor por sí misma. Cuando la aldosterona es administrada a animales adrenalectomizados la presión vuelve a niveles normales, pero no sube a niveles más altos cuando se continúa administrando.

Todo esto sugiere que el factor responsable de la hipertensión en el síndrome de Cushing es una interacción hormonal o una hormona aún no descubierta. En el síndrome adreno-genital, en el cual la corteza suprarrenal produce un exceso de hormonas androgénicas, la hipertensión no existe así es que lo más probable es que este esteroide no produzca la hipertensión.

La hormona esteroide hasta ahora más estudiada como agente hipertensor ha sido la DOCA. En la rata, la administración de dosis grandes de DOCA acompañada de NaCl al 1 por ciento como agua de beber es capaz de producir una hipertensión severa acompañada de nefrosclerosis maligna¹². El papel que juega el riñón en este tipo de hipertensión es hasta ahora en gran parte desconocido. En el síndrome de Cushing no se ha encontrado ninguna alteración en el riñón, a menos que la hipertensión haya llegado a su fase maligna, cuando los cambios entonces son considerados como secundarios a la hipertensión.

El mecanismo de acción de estos esteroides hasta ahora es desconocido. El hecho bien conocido de que producen alteraciones en el equilibrio del agua y los electrolitos llevó a la hipótesis de que el sodio y el agua estaban íntimamente relacionados con la hipertensión. Sin embargo, existen algunas condiciones en que se presenta retención de agua y sodio y no existe alteración de la presión arterial, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis. Por otro lado, esto ha conducido a pensar que la presión arterial está relacionada con la distribución intra y extracelular de sodio. Existen estudios en que se ha demostrado esta alteración en el músculo cardíaco; el mismo autor sugiere que este trastorno es capaz de producir vasoconstricción y en consecuencia elevación de la presión arterial¹³. Existen muchas teorías acerca del origen de la hipertensión y esta es otra más.

El papel que desempeñan los esteroides en la hipertensión es desconocido hasta el momento actual, sin embargo, se sabe que la adrenalectomía hace desaparecer la hipertensión y que para mantener una hipertensión renal experimental es necesaria la corteza suprarrenal. Los corticoides sin lugar a dudas son necesarios para el mantenimiento de la hipertensión; tienen tal vez lo que se llama una acción "permissiva".

MONOAMINO OXIDASA

La relación entre la enzima monoamino-oxidasa y el vasoespasmo generalizado encontrado en la hipertensión arterial, se ha estudiado

basándose en el hecho de que el riñón puede descarboxilar algunos amino ácidos dando lugar a grandes cantidades de aminas con propiedades presoras que podrían explicar la hipertensión, si al mismo tiempo la actividad de amino oxidasas estuviera deprimida. El hecho de que la actividad enzimática de la amino oxidasa esté deprimida en el riñón isquémico del hipertenso es factible ya que ésta es muy sensible a variaciones en la concentración de oxígeno. Recientemente se han descubierto numerosas aminas presoras como producto de la descarboxilación de los amino ácidos¹⁴.

Se han realizado algunos trabajos experimentales inyectando la amino-oxidasa con la esperanza de metabolizar las aminas presoras. La inyección de la enzima a perros hipertensos ocasiona una caída en la presión arterial que dura aproximadamente 24 horas; la enzima inactivada no produce ningún efecto, y la administración de dosis aún mayores ocasiona una hipertensión severa. No se han observado cambios sugestivos en la presión arterial cuando se administra la enzima en forma crónica. En seres humanos la enzima no se ha ensayado debido a que aún no se obtiene en forma completamente pura.

Existen además algunos indicios de que hay algún trastorno en el metabolismo de las aminas en los hipertensos; por ejemplo, se ha encontrado que de 16 extractos de personas normotensas, 4 no tenían aminas primaria, 4 tenían 1 microgramo, 6 tenían de 1.5 a 4 microgramos y solamente 2 tenían de 4 a 7 microgramos por ml. de sangre; de 42 hipertensos, 13 contenían más de 10, 7, de 4 a 10, 3 no tenían nada y el resto de 1 a 4 microgramos. La mayoría de los hipertensos tenían más aminas que la minoría de los normotensos. Sin embargo, lo más probable es que la presencia de estas aminas presoras, tenga poco que ver con la hipertensión esencial ya que se calcula que cantidades muchas veces mayores de las mencionadas son las que serían necesarias para mantener los niveles de la presión a niveles de hipertensión.

Otro dato en contra es el de que si la enzima fuera responsable de la hipertensión, los inhibidores de la enzima administrados a sujetos normotensos producirían elevaciones de la presión y no es así.

En resumen, se han realizado numerosos estudios sobre la etiología de la hipertensión, pero aun no son suficiente y no es aventurado afirmar que la etiología de la hipertensión esencial es hasta ahora desconocida.

REFERENCIAS

1. Grollman, A.: In *Hypertension: Humoral and Neurogenic Factors*. Ciba Foundation Symposium, J. & A. Churchill, Ltd., Londres. 1954.
2. Goldblatt, H.; Lynch, J.; Hanzal, R. F., y Summerville, W. W.: *J. Exp. Med.*, 59: 347 1934.
3. Pickering, G. W.; y Thompson, H. E.: *Biochemical Disorders in Human Disease*. J. & A. Churchill Ltd., Londres, 1957.
4. Wakerlin, G. E.: *En Hypertension, The First Hahneman Symposium on Hypertensive Disease*. W. B. Saunders Company, Filadelfia y Londres. 1959.
5. Wolf, S., Cardon, P. V., Shepard, E. M., y Wolff, H. G.: *En Life, Stress and Essential Hypertension*. Williams & Wilkins Co., Baltimore. 1955.
6. Von Euler, U. S.: *En Noradrenaline*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1956.
7. Mendlowitz, M., Torosdag, S. M., y Sharney.: 1. *J. Appl. Physiol.*, 10, 436, 1958.
8. Crout, R. J., en la misma referencia que en 4.
9. Conway, J.: *Circulation*, 17: 807, 1958.
10. Masson, G. M. C.: Page., I. II. y Corcoran, A. C., *Proc. Soc. Exp. Biol.* 73, 434, 1950.
11. Dorfman, R. I.: *Colloquia on Endocrinology*, 8, 112, 1955, London, Churchill.
12. Selye, H., *Brit. Med. J.*, 1, 203, 1950.
13. Ledingham, J. M.: *Clin. Sci.*, 12, 337, 1953.
14. Schroeder H. A.: *En la misma referencia que en 4.*