



Editorial

La participación de la inmunidad en la patogenia de la hipertensión arterial

The participation of immunity in the pathogenesis of arterial hypertension

Bernardo Rodríguez-Iturbe^{a,b}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^b Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)-Zulia, Maracaibo, Venezuela

Las investigaciones que han llevado a la demostración de la participación del sistema inmunitario en la patogenia de la hipertensión arterial son relativamente recientes. La asociación de aumento de la presión arterial con enfermedad renal fue reportada en 1879¹ y las primeras descripciones de la autoinmunidad como generadora de estados mórbidos aparecieron en 1904 cuando la descripción de autoanticuerpos causantes de anemia hemolítica en la criohemoglobinuria paroxística² pusieron fin al postulado reinante de Paul Erlich que establecía que el organismo no se dañaba a sí mismo (*horror autotoxicus*)³.

Observaciones pioneras sobre la participación del timo en modelos experimentales de hipertensión comenzaron a aparecer a finales del siglo pasado⁴, pero ha sido en las últimas décadas cuando un número creciente de investigaciones⁵ han llevado a establecer en forma inequívoca el papel crítico de la autoinmunidad en el mecanismo etiopatogénico complejo que resulta en la elevación de la presión arterial⁶⁻⁸.

La inflamación como manifestación de reactividad inmune en la hipertensión arterial

Está bien establecido que la inflamación en el riñón, en la pared arterial y en el sistema nervioso central favorece el desarrollo y aumenta la severidad de la hipertensión. 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

inmunosupresores que 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 presión arterial⁷.

La inflamación renal induce hipertensión como resultado de la reducción de la natriuresis por presión, que es la respuesta de adaptación renal a un balance positivo de sodio⁹. La reducción de la respuesta natriurética mediada por aumento de la presión de perfusión renal que es causada por la inflamación tubulointersticial resulta de la generación de estrés oxidativo con reducción de óxido nítrico, aumento de la actividad de angiotensina y efectos profibróticos con pérdidas de capilares peritubulares. En la pared arterial, la inflamación aumenta localmente la generación de especies reactivas de oxígeno, incrementa el tono vasoconstrictor y suprime la respuesta de vasodilatación endotelial. En el sistema nervioso central, la inflamación en áreas aledañas al tercer ventrículo favorece la migración linfocitaria a la pared arterial (causante de la inflamación vascular) y estimula la actividad del sistema nervioso simpático que conlleva no solo incremento del tono vasoconstrictor, del gasto cardíaco y de la reabsorción tubular de sodio sino que, además, induce la estimulación de varios aspectos del sistema inmunitario⁷.

La participación de los linfocitos en la patogenia de la hipertensión arterial

El papel de los linfocitos en la patogenia de la hipertensión fue inicialmente encontrada en experimentos pioneros de Svendsen⁴, quien demostró que el ratón desnudo (atímico) no

Correo electrónico: brodrigueziturbe@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.04.006>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

desarrollaba la hipertensión dependiente de sal en el modelo DOCA (desoxicorticosterona)-sal. La capacidad de desarrollo de hipertensión en esta fase del modelo experimental se recobraba con la transferencia de linfocitos. El papel desempeñado por los linfocitos T y B en la patogenia de la hipertensión fue definitivamente demostrado en ratones con deficiencias genéticas de linfocitos. Guzik et al.¹⁰ demostraron que la hipertensión inducida por angiotensina II estaba suprimida en ratones Rag 1 -/-, carentes de linfocitos, y que la respuesta a la angiotensina era restaurada con la transferencia adoptiva de linfocitos T. Igual resistencia a la hipertensión fue demostrada en ratas Dahl nulas para Rag 1.¹¹ El papel de los linfocitos B fue demostrado por Chan et al.¹², quienes usaron ratones BAFFR -/- (deficientes en *B cell activation factor-receptor*).

Inmunidad innata, adquirida y autoinmunidad en hipertensión arterial

La inmunidad innata, la inmunidad adquirida y la autoinmunidad desempeñan un papel importante en la hipertensión arterial. Existen evidencias de la activación del inflammasoma NLRP3 en la hipertensión inducida por sal¹³ 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 toll-like (TLR) 2 y 4 en monocitos de sangre periférica¹⁴ y aumento en los niveles plasmáticos de IL-1β y de IL-18^{15,16}.

Todos los aspectos de la activación de la inmunidad adquirida se han demostrado en modelos experimentales de hipertensión, incluyendo antígenos incorporados en células presentadoras de antígeno *in situ* y en circulación¹⁷, coestimulación¹⁸ y generación de células T de memoria inmune¹⁹. En pacientes con hipertensión esencial se han detectado anticuerpos circulantes dirigidos a antígenos de potencial patogénico^{20,21}.

La activación del sistema inmunitario puede ocurrir por mecanismos dependientes del aumento del sodio y por la generación de autoantígenos. Si bien el paciente hipertenso no tiene hipernatremia, incrementos de la concentración de sodio dentro de un rango que no exceda niveles fisiológicos es capaz de polarizar las células T indiferenciadas hacia la generación de células IL-17 mediante la activación del la SGK1 (*serum and glucocorticoid regulated kinase 1*)^{22,23}. La generación de IL-17 favorece la autoinmunidad, la inflamación y la sobreexpresión del cotransportador Na-K-2CL (NaKCCl)²⁴. La importancia de la generación de IL-17 por aumento de la concentración de sodio debe considerarse en el contexto de incrementos crónicos leves en la concentración de sodio sérico (≥ 3 mMol/L) que estimulan el sistema nervioso central y aumentan la presión arterial²⁵. Por otra parte, sobrecargas de sodio causan concentraciones altas de sodio en el tejido subcutáneo ligadas a glucosaminoglicanos. Este aumento tisular de sodio, sin repercusión sistémica, induce estimulación de TonEBP (*tonicity-responsive enhancer binding protein*) que incrementa la infiltración de macrófagos con generación de VEGF-C (*vascular endothelial growth factor-C*) y aumento de la red linfática subcutánea²⁶. Los niveles de sodio subcutáneo en estas condiciones están dentro del rango en que pudieran favorecer la generación de IL-17^{22,23}.

Los autoantígenos que con base en evidencias experimentales están siendo objeto de estudios en humanos son proteínas modificadas por la generación de isoketales que resultan de la peroxidación de lípidos¹⁷ y proteínas de estrés 70 (HSP70)²⁷. La participación de esta última puede ser inducida por sobreexpresión y movilización al espacio extracelular o bien al ejercer su función de protección y transporte de antígenos al complejo mayor de histocompatibilidad de las células presentadoras de antígeno²⁸.

Una mirada hacia el futuro

La posibilidad de suprimir o evitar elementos desencadenantes de la reactividad inmune con el propósito de prevenir o tratar la hipertensión arterial está sujeta a la identificación de factores que seguramente son múltiples y variables en diferentes poblaciones, en grupos de edades distintos y en ambos sexos. La evaluación de antígenos potenciales y su generación patofisiológica ocupan buena parte de las investigaciones actuales sobre la patogenia inmune de la hipertensión y prometen resultados en un futuro no distante. Por otra parte, la posibilidad de que un tratamiento inmunosupresor sea una opción terapéutica válida en hipertensión severa resistente al tratamiento debe ser explorada. Varios estudios han demostrado niveles altos de citocinas circulantes en pacientes hipertensos y, recientemente, Chen et al.²⁹ evaluaron un número considerable de pacientes con insuficiencia renal que tenían hipertensión resistente y encontraron aumento importante de TNFα y de IL-6 y reducción de los niveles de TGFβ. En estudios de 6 a 7 años de seguimiento estos pacientes tenían un incremento de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Como ha sido señalado en un editorial reciente³⁰, estos resultados abren la posibilidad de usar tratamientos anti-IL-6 o anti-TNFα en pacientes con hipertensión severa y resistente. Existe un reporte anecdótico de un curso corto de tratamiento con micofenolato mofetil que resultó en la conversión de una hipertensión severa resistente al tratamiento de un paciente en hipertensión de fácil control³¹. Son necesarios estudios minuciosos que puedan clarificar las características clínicas y los valores de citocinas que permitan predecir un potencial resultado beneficioso de la inmunosupresión transitoria en la hipertensión esencial.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahomed FA. On chronic Bright's disease and its essential symptoms. *Lancet*. 1879;I:399-401.
2. Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Münch med Wochenschr*. 1904;51:1590-601.
3. Ehrlich P, Morgenroth J. *Berlin klin Wochenschr*. 1901; 38 251-257 [reproducida en inglés en Ehrlich P]. *The Collected Papers of Paul Erlich*. 1957;note 2(II):253. Pergamon Press NY.
4. Svendsen UG. Studies elucidating the importance of thymus on the degree of increased blood pressure and vascular

- disease in renal hypertensive mice. A comparison of the disease in nude and haired littermates. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1975;83:568-72.
5. Ryan MJ. Immune mechanisms in hypertension. En: Granger ND, Granger J, editores. En: *Colloquium Series on Integrated system Physiology*. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences; 2013. p. 33-44.
 6. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med*. 2018;215:21-33.
 7. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev*. 2017;97:1127-64.
 8. Abais-Battad JM, Dasinger JH, Fehrenbach DJ, Mattson DL. Novel adaptive and innate immunity targets in hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;120:109-15.
 9. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med*. 1972;52:584-94, 1972.
 10. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204:2449-60.
 11. 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.
 12. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep H, et al. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2015;66:1023-33.
 13. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s00395-017-0663-9>. Print 2018.
 14. Marketou ME, Kontaraki JE, Zacharis EA, Kochiadakis GE, Giaouzi A, Chlouverakis G, et al. 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.
 15. Zirikli A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schönbeck U, Khera A, et al. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: Results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2043-9.
 16. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, et al. PRIME Study Group Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003;108:2453-9.
 17. 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.
 18. Vinh A, Chen W, Blinder Y, Weiss D, Taylor WR, Goronzy JJ, et al. Inhibition and genetic ablation of the B7/CD28 T-cell costimulation axis prevents experimental hypertension. *Circulation*. 2010;122:2529-37.
 19. Itani HA, Xiao L, Saleh MA, Wu J, Pilkinton MA, Dale BL, et al. CD70 exacerbates blood pressure elevation and renal damage in response to repeated hypertensive stimuli. *Circ Res*. 2016;118:1233-43.
 20. Pockley AG, de Faire U, Kiessling R, Lemne C, Thulin T, Frostegård J. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:1815-20.
 21. Wu T, Ma J, Chen S, Sun Y, Xiao C, Gao Y, et al. Association of plasma antibodies against the inducible Hsp70 with hypertension and harsh working conditions. *Cell Stress Chaperones*. 2001;6:394-401.
 22. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013;496:513-7.
 23. Kleiweietfeld M, Manzel A, Titz J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496:518-22.
 24. Norlander AE, Saleh MA, Pandey AK, Itani HA, Wu J, Xiao L. A salt-sensing kinase in T lymphocytes SGK1, drives hypertension and hypertensive end-organ damage. *JCI Insight*. 2017;2:e92801, <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.92801>.
 25. O'Dounaughy TL, Brooks VL. Deoxycorticosterone acetate-salt rats: Hypertension and sympathoexcitation driven by increased NaCl levels. *Hypertension*. 2006;47:680-5.
 26. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, Jantsch J, Kopp C, Karlsen TV, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest*. 2013;123:2803-15.
 27. Pons H, Ferrebus A, Quiroz Y, Romero-Vasquez F, Parra G, Johnson RJ, et al. 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.
 28. Rodriguez-Iturbe B, Lanasa M, Johnson RJ. The role of autoimmune reactivity induced by heat shock protein 70 in the pathogenesis of essential hypertension. *Brit J Pharmacol*. 2018;(in press). DOI:10.1111/bph.14334.
 29. Chen J, Bundy JD, Hamm Hsu CY, Lash J, Miller ER 3rd. Inflammation and apparent treatment resistant-hypertension in patients with chronic kidney disease: The results from the CRIC study. *Hypertension*. 2019;73:785-93.
 30. Barbaro NR, Harrison DG. Markers or makers: Inflammatory cytokines in treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2019;73:767-9.
 31. Rodriguez-Iturbe B. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 2016;67:477-83.