



ORIGINALES

Perfil hormonal y participación del óxido nítrico en la hipertensión arterial esencial «sal sensible» y «sal resistente»

P. Gómez-Fernández, V. G. Moreno*, M. Cornejo, J. C. Vargas, C. García-Barroso*, G. Velasco y M. Almaraz

Servicio de Nefrología y *Unidad de factores de riesgo cardiovascular. Hospital General el SAS. Jerez. Departamento de Química Analítica. Facultad de Ciencias. Universidad de Cádiz.

RESUMEN

Se desconoce la causa de la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial (HTA). Dada la importancia del óxido nítrico (ON) en el manejo renal de Na^+ , es posible que existan diferencias en la generación de ON entre enfermos con HTA sensible a la sal (SS) e HTA resistente a la sal (SR). En el presente trabajo estudiamos el perfil hormonal y la participación del ON en 25 enfermos con HTA esencial que fueron clasificados como SS o SR por los cambios de la presión arterial media (PAM) de 24 horas, registrada por Spacelabs, en una dieta de 20 mEq/d de Na^+ durante 5 días (fase hiposódica) y una dieta de 200 mEq/d de Na^+ (fase hipersódica).

En 13 enfermos la variación de la PAM fue < 10 mmHg (SR) y en 12 fue ≥ 10 mmHg (SS). En todos los grupos hubo gran adherencia a la dieta demostrada por la natriuresis e ingesta proteica. No existieron diferencias en el filtrado glomerular (FG) entre los grupos con HTA. Los niveles de uricemia, triglicéridos e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) fueron mayores en el grupo SS que en SR y en controles sanos (C). Los niveles de actividad renina y aldosterona en la fase hiposódica fueron significativamente inferiores en los enfermos SS que en SR y en C. La variación porcentual de estas hormonas a la ingesta de sal fue inferior en los enfermos con HTA SS. No se observaron diferencias significativas en los valores de catecolaminas ni en las variaciones de éstas a los cambios de la ingesta de sal entre los diferentes grupos. Todos los enfermos presentaron, en la fase hiposódica, un descenso normal de la PAM nocturna. En la fase hipersódica, sin embargo, el descenso fue significativamente inferior en el grupo SS. Tras la sobrecarga de sodio se observó un aumento significativo de la excreción urinaria de metabolitos de ON, nitratos y nitritos (NOx), en C (24 ± 2 vs 16 ± 3), y en SR (38 ± 9 vs 18 ± 2 mg/g creat.). Los NOx no se modificaron en los enfermos SS. Se objetivó una correlación inversa entre ΔNOx y

Recibido: 15-III-2000.

En versión definitiva: 20-VI-2000.

Aceptado: 21-VI-2000.

Correspondencia: Dr. Pablo Gómez-Fernández

Servicio de Nefrología

Hospital del SAS

Ctra. Circunvalación, s/n

11407 Jerez (Cádiz)

Δ PAM ($r: -0,50, p < 0,01$). El análisis de regresión logística reveló que la falta de incremento de la excreción de NOx era un factor de riesgo para la sensibilidad a la sal.

Nuestros resultados demuestran que en los enfermos con HTA SS, comparados con los SR, hay una mayor supresión del sistema renina-aldosterona que es menos modificable con los cambios de ingesta de sal, y una pérdida del ritmo circadiano de la PA inducida por alta ingesta de Na^+ . Las alteraciones encontradas en el comportamiento de los metabolitos del ON y sus relaciones con la PA suscitan la importancia de aquel en la génesis de la sensibilidad a la sal.

Palabras clave: **Función endotelial. Hipertensión arterial. Óxido nítrico. Sensibilidad a la sal.**

HORMONAL PROFILE AND ROLE OF NITRIC OXIDE IN SALT-SENSITIVE AND SALT-RESISTANT ESSENTIAL HYPERTENSION

SUMMARY

Recent studies have shown that cardiovascular events and end-organ damage occur more frequently in patients with salt-sensitive essential hypertension (SH) than in salt-resistant essential hypertension (RH). Nitric oxide (NO) plays an important role in regulating the pressure-natriuresis relationship. Therefore impaired NO synthesis may produce or aggravate salt-sensitive hypertension. This study was conducted to determine the hormonal levels and nitric oxide metabolites in hypertensive patients. 25 patients underwent salt sensitivity testing. 24 h ambulatory blood pressure was recorded after a 5-day period on low salt diet (20 mEq/d) and after a 5-day period on a high salt diet (200 mEq/d). Subjects showing ≥ 10 mmHg increase in mean BP when changing from low to high dietary salt intake were classified as salt sensitive and as salt resistant when the BP changes were < 10 mmHg. Based on BP recordings 13 patients were characterised as white coat hypertension (WC), 13 patients as salt resistant (SR) and 12 as salt sensitive (SS). A significant relationship was seen between plasma glucose-insulin concentration and body mass index. The ventricular mass index was similar in SS and SR patients. The plasma uric acid, triglycerides and PAI-I were elevated in SS compared with SR, and control group (C). During low sodium intake, plasma renin and aldosterone were decreased in SS compared with SR, and C. No differences in plasma catecholamines or their changes with intake sodium modifications were seen among the patients. During high sodium intake urinary NO excretion increased in SR (38 ± 9 vs 18 ± 2 mg/g creat), and C (24 ± 2 vs 16 ± 3 mg/g creat) ($p < 0.01$) but not in SS patients (21 ± 3 vs 26 ± 4 mg/g creat). The NO excretion changes showed negative correlation with BP changes ($r = 0.49, p < 0.01$). During low sodium intake, SR and SS patients showed a normal nocturnal decrease of BP (dippers). During high sodium intake SS patients became non-dippers. Our results showed that patients with salt sensitive hypertension displayed a suppressed renin-aldosterone system, an attenuated nocturnal decline in blood pressure on high-salt diet and an impairment of endothelial function. The relationship between urinary nitrate excretion and arterial pressure suggest that the salt sensitivity of arterial pressure may be related to blunted generation of endogenous nitric oxide.

Key words: **Endothelial function. Hypertension. Nitric oxide. Salt sensitivity.**

INTRODUCCIÓN

Pese a que la restricción de la ingesta de sodio es la medida dietética más comúnmente prescrita para el control de la hipertensión arterial (HTA), la importancia relativa de la sal en el desarrollo de HTA es tema de debate^{1,2}. Diversos estudios epidemiológicos y de intervención demuestran una relación directa entre consumo de sodio y cifras de presión arterial (PA)^{3,4}, sin embargo, la respuesta de ésta a las variaciones de la ingesta de sodio no es homogénea.

En base a la diferente respuesta de la PA a las variaciones de la ingesta de sodio, los individuos hipertensos han sido clasificados como «sal sensibles» (SS) o «sal resistentes» (SR)^{5,6}. Aunque esta clasificación de los hipertensos es motivo de discusión, hay estudios que demuestran diferentes perfil hemodinámico y neurohormonal entre ambos grupos y, lo que es más importante, hay diferencias en el daño orgánico y en la morbi-mortalidad cardiovascular entre los enfermos SS y SR⁷⁻¹².

La causa de la sensibilidad a la sal es desconocida. Dado el papel preeminente del riñón en el manejo de sodio a través de la curva presión natriuresis, muchos estudios se han polarizado en alteraciones hemodinámicas intraglomerulares y múltiples factores hormonales que, actuando en la hemodinámica renal y/o reabsorción-secreción tubular de sodio desplazarían la curva presión-natriuresis, dificultando la eliminación de una sobrecarga salina y promoviendo elevación de la PA⁶.

Estudios experimentales recientes implican al óxido nítrico (ON) en el manejo renal de sodio y en la sensibilidad a la sal en la HTA¹³⁻¹⁵.

En algunos estudios en HTA esencial en humanos, se ha mostrado, mediante cambios en el flujo del antebrazo a inhibidores de la ONS y cuantificación de nitratos tras administración de L-(¹⁵N)₂arginina, una disminución de la producción de ON^{16,17}. Los efectos vasodilatadores renales y el aumento del GMP-c tras administración de L-arginina son menores en los enfermos con HTA esencial «sal sensibles» que en los «sal resistentes»¹⁸. Estos datos sugieren que en humanos el ON participa en el efecto presor de la sal.

En el presente trabajo se hace un estudio comparativo del perfil hormonal y la participación el ON entre enfermos con HTA «sal sensible» y «sal resistente».

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos 25 enfermos, 12 mujeres y 13 hombres, con un edad de 45 ± 2 años, diagnosticados

de HTA esencial (PAD: 90-110 mmHg y PAS < 180 mmHg), en dos tomas realizadas en consulta, sin terapia antihipertensiva previa o después de 30 días de suspensión de medicación antihipertensiva).

Se realizó un estudio basal consistente en hemograma, parámetros de función endotelial (von Willebrand (vW), PAI-I) y determinaciones bioquímicas séricas y urinarias, incluyendo entre otros, iones, perfil lipídico, glucosa/insulina, ácido úrico y FG por aclaramiento de creatinina.

Tras el estudio basal, se prescribía durante 5 días, una dieta estándar con un contenido bajo en Na⁺ (20 mEq/d) (fase hiposódica) y agua comercializada libre de nitritos y nitratos. En el último día, se realizaba monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), se determinaban en orina de 24 horas iones, urea, creatinina y metabolitos de ON (nitratos y nitritos) (NOx), y en sangre, iones, creatinina, catecolaminas, actividad renina y aldosterona. Finalizada esta fase se prescribía, durante otros 5 días, la misma dieta adicionándole sodio (200 mEq/d) (fase hipersódica), realizándose, tras este período, los mismos estudios que en la fase previa. Se solicitaba al enfermo que hiciese la misma actividad física en ambas fases. Como controles de función renal, función endotelial, catecolaminas, renina-aldosterona y ONx, se usaron 8 sujetos normotensos, 4 hombres y 4 mujeres, de una edad de 34 ± 4 años a los que se prescribió una dieta idéntica a la de los enfermos.

La MAPA se realizó usando un Spacelab modelo 90217 programándose una lectura cada 20' en el período diurno (7-22 h) y cada 30' en el período nocturno (22-7 h). Sólo se admitieron aquellos registros con > 80% de lecturas válidas. Para la determinación de la respuesta de la PA a los cambios de ingesta de Na⁺ se examinó la PAM del período de 24 horas de cada fase ($PAM = (PAS - PAD/3) + PAD$). La diferencia de la PAM diurna y nocturna en cada fase se usó para determinación del ritmo nictemeral de la PA.

Se consideraron sal sensibles aquellos enfermos en los que la diferencia de PAM entre ambas fases fue ≥ 10 mmHg y/o en los que el índice de sal sensibilidad (ISS) ($ISS = \Delta PAM / \Delta Na + orina$) fue $\geq 0,05$ mmHg/mEq¹⁹. Cuando la diferencia de PAM fue < 10 y/o el ISS < 0,05 mmHg/mEq, el enfermo fue catalogado como sal resistente.

La ingesta proteica se calculó a partir de la urea urinaria según la fórmula: $6,25 \times (urea\ orina\ (g/24\ h)/2,14) + (0,031 \times peso)$.

Los factores vW y PAI-I y la insulina se determinaron por ELISA, la actividad renina, aldosterona y catecolaminas por RIA, y los nitratos y nitritos (ONx) por electroforesis capilar. Las muestras de orina eran

analizadas en un sistema de electroforesis capilar con capilares de sílice fundido con un diámetro interno de 75 µm. Las muestras eran inyectadas por electromigración durante 20 segundos a -6kV y analizadas a un potencial aplicado negativo de 300Vcm⁻¹. Los datos se obtuvieron a un tiempo de respuesta de 0,1 segundos.

El análisis de las diferencias de medias de datos pareados y no pareados se hizo los test de Wilcoxon, Mann-Whitney y análisis de varianza (ANOVA) con la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples. La comparación de variables cualitativas se hizo mediante el χ^2 . El análisis del efecto de una variable determinada se hizo por el análisis de la covarianza. La asociación de variables cuantitativas se estudió por regresión lineal y la asociación de una variable cualitativa (sal sensibilidad) con otras variables (edad, delta, NOx, delta hormonas) mediante regresión logística. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Los resultados se expresan como media \pm error estándar ($x \pm ES$).

RESULTADOS

En 12 enfermos la diferencia de PAM entre la fase hiposódica fue $10,4 \pm 1$ mmHg y fueron catalogados como sal sensibles. En 13 enfermos la PAM no se modificó significativamente con las variaciones de la ingesta de sodio y fueron catalogados como sal resistentes (tabla I). El ISS fue significativamente más elevado en el grupo SS que en SR. La adherencia a la dieta de todos los grupos en cada una de las fases se evidenció por la baja excreción de Na⁺ urinario en la fase hiposódica y su alta excreción en la fase hipersódica. La ingesta proteica fue similar en las dos fases (tabla I). La excreción de Na⁺ e ingesta

proteica del grupo control en la fase hiposódica (23 ± 5 mEq/24 h y 55 ± 2 g/d) y en la fase hipersódica (182 ± 29 mEq/24 h y 56 ± 3 g/d) fueron similares a los observados en los enfermos. Mientras que en el grupo SS se comprobó un aumento significativo del peso en la fase hipersódica, éste no se modificó en los SR (tabla I).

La edad de los enfermos con HTA SS fue mayor que la de SR y el grupo control (tabla II). En la fase basal, no existieron diferencias entre los grupos de enfermos en la función renal, natriuresis, ni IMC. El IMC de los enfermos fue mayor que el del grupo control (tabla II). Los enfermos presentaron niveles de insulina e insulina/glucosa superior a los de los controles, objetivándose una correlación significativa entre éste último y el IMC. No existieron diferencias en el tabaquismo entre los grupos. La presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular fue mayor en los enfermos que en los controles (χ^2 , $p < 0,05$). Los valores de ácido úrico, triglicéridos y PAI-I fueron significativamente mayores en los enfermos SS. El nivel de HDL-colesterol de los SS fue inferior al del grupo control (tabla III). En la tabla IV se reflejan los valores hormonales en las dos fases del estudio. En todos los grupos se observó una disminución de la actividad renina y de la aldosterona tras la ingesta de sal. Los enfermos SS, en la fase hiposódica, tenían valores de estas dos hormonas inferiores a los de los otros grupos. La variación porcentual de la actividad renina y aldosterona tras la ingesta de sal fue significativamente inferior en los enfermos SS. Se observó una correlación inversa entre variación de aldosterona y variación de PAM ($r: -0,57$, $p < 0,01$). No existieron diferencias significativas en los valores de catecolaminas ni en las variaciones de éstas con la ingesta de sal entre los diferentes grupos.

Tabla I. Valores de natriuresis, ingesta proteica, presión arterial y peso en la fase de depleción (Na⁺ bajo) y repleción salina (Na⁺ alto) en los enfermos con HTA sal resistente (SR) y sal sensible (SS) ($x \pm ES$).

	SR		SS			
	Na ⁺ bajo	Na ⁺ alto	Na ⁺ bajo	Na ⁺ alto		
Na ⁺ orina (mEq/24 h)	42 (5)	$p < 0,001$	209 (22)	35 (6)	$p < 0,001$	167 (18)
Ingesta proteica (g/24 h)	55 (2)	ns	57 (2)	56 (1)	ns	55 (1)
PAS (mmHg)	134 (1)	ns	135 (1)	127 (4)	$p < 0,001$	141 (6)
PAD (mmHg)	87 (2)	ns	85 (1)	86 (3)	$p < 0,001$	95 (2)*
PAM (mmHg)	103 (1)	ns	102 (1)	100 (2)	$p < 0,01$	110 (3)*
Δ PAM (mmHg)		$1,3 \pm 0,9$			$10,4 \pm 1*$	
ISS (mmHg/mEq)		$-0,02 \pm 0,01$			$0,11 \pm 0,01*$	
Peso (kg)	89 (8)	ns	89 (8)	80 (5)	$p < 0,01$	81 (5)

Δ PAM: variación de presión arterial media; ISS: índice de sal sensibilidad; * $p < 0,01$ vs SR.

Tabla II. Características demográficas, presión arterial casual y función renal basal de los controles (C) y enfermos con hipertensión arterial (HTA) sal resistente (SR) y sal sensible (SS) ($x \pm ES$).

	C (n: 8)	SR (n: 13)	SS (n: 12)
Edad (años)	34 (4)	39 (4)	50 (3)
IMC (kg/m ²)	26 (1)	31 (2)	30 (1)
Duración conocida de HTA (meses)		27 (6)	22 (5)
PAS casual (mmHg)	115 (5)	151 (3)	155 (8)
PAD casual (mmHg)	77 (2)	99 (2)	99(2)
PAM casual (mmHg)	89 (2)	116 (1)	118 (3)
FG (ml/min/1,73 m ²)	97 (3)	97 (4)	101 (4)
Na ⁺ orina (mEq/24 h)	191 (39)	207 (23)	188 (21)

IMC: índice masa corporal; FG: filtrado glomerular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media.

En todos los grupos se evidenció un descenso significativo de la PAM nocturna en las dos fases del estudio. Sin embargo, en la fase hipersódica la variación de la PAM diurna-nocturna fue significativamente inferior en los enfermos SS (fig. 1).

En todos los grupos estudiados, excepto en los SS, se evidenció un aumento significativo de la excreción de NOx en la fase hipersódica. Así, la variación porcentual de la excreción de NOx fue inferior en el grupo SS (fig. 2) ($p < 0,01$). Se evidenció una correlación inversa significativa entre la variación porcentual de la excreción de

Tabla III. Metabolismo hidrocarbonado, perfil lipídico y parámetros de función endotelial en los controles (C) y en los enfermos con HTA sal resistente (SR) y sal sensible (SS) ($x \pm ES$).

	C	SR	SS
Glucosa (mg/dl)	94 (3)	100 (5)	103 (4)
Insulina (mU/l)	5 (0,5)	12 (3)	11 (1)
Insul./glucosa (mU/mg)	0,06 (0,004)	0,12 (0,03)	0,11 (0,01)
Ac. úrico (mg/dl)	4,6 (0,3)	4,9 (0,4)	5,8 (0,3)
Colesterol (mg/dl)	179 (15)	191 (9)	200 (12)
Triglicéridos (mg/dl)	69 (11)	78 (5)	122 (7)
LDL-colesterol (mg/dl)	113 (20)	124 (9)	132 (9)
HDL-colesterol (mg/dl)	59 (3)	51 (3)	46 (3)
Fibrinógeno (mg/dl)	282 (10)	343 (28)	340(12)
VW (%)	121 (16)	94 (11)	111 (10)
PAI-I (U.I.)	16 (2)	19 (2)	27 (2)

PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno; VW: von Willebrand.

NOx y la variación de PAM ($r: -0,49, p < 0,01$) (fig. 2).

La regresión logística evidenció que la edad y la falta de variación de aldosterona con los cambios de ingesta de sodio eran factores de riesgo para la sensibilidad a la sal (razón de predominio estandarizada 3,13 y 9,22, respectivamente) mientras que el aumento de NOx con la ingesta de sal era un factor protector (razón de predominio 0,062).

Tabla IV. Valores hormonales y de metabolitos de óxido nítrico (NOx) en la fase de depleción (Na⁺ bajo) y sobrecarga salina (Na⁺ alto) en los controles (C), enfermos con HTA sal resistente (SR) y sal sensible (SS) ($x \pm ES$).

	Controles		SR		SS	
	Na ⁺ bajo	Na ⁺ alto	Na ⁺ bajo	Na ⁺ alto	Na ⁺ bajo	Na ⁺ alto
Renina (ng/ml/h)	1,7 (0,2)	0,11 (0,007)	1,5 (0,2)	0,17 (0,03)	0,5 (0,09)*	0,18 (0,05)
Aldosterona (pg/ml)	244 (45)	73 (14)	280 (40)	58 (9)	168 (13)**	121 (18)**
Dopamina (pg/ml)	47 (5)	52 (8)	49 (6)	55 (6)	59 (7)	51 (6)
Adrenalina (pg/ml)	83 (10)	58 (9)	86 (7)	56 (7)	85 (16)	69 (9)
Noradrenalina (pg/ml)	264 (42)	161 (21)	318 (38)	188 (30)	242 (15)	188 (18)
NOx (mg/g creat)	16 (3)	24 (2)	18 (2)	38 (9)	26 (4)	21 (3)

*: $p < 0,01$ frente a C y SR; **: $p < 0,05$ frente a C y SR.

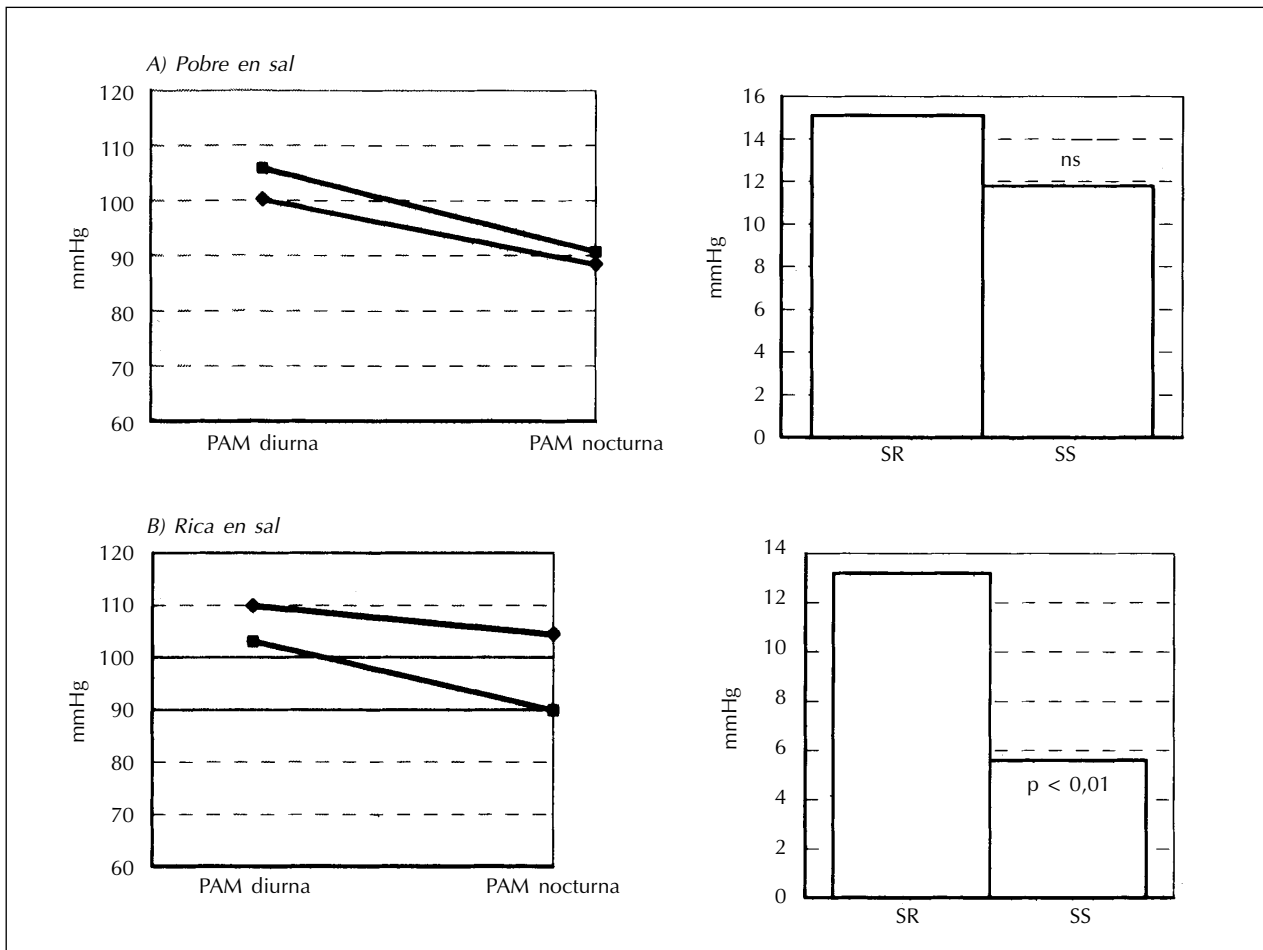


Fig. 1.—Valores medios de la presión arterial media (PAM) diurna y nocturna, y variación día-noche de la PAM en la fase sin sal (A) y con sal (B) en los enfermos con HTA sal resistente (SR, ■) y sal sensible (SS, ◆).

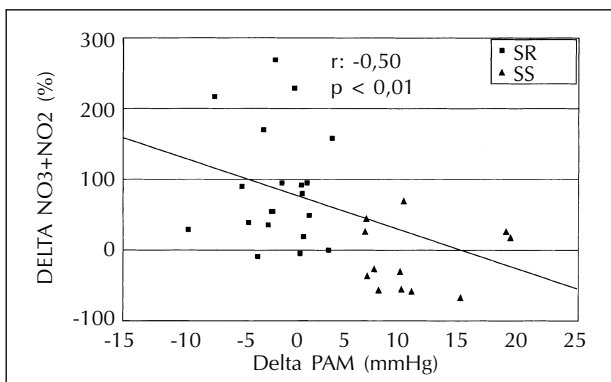


Fig. 2.—Correlación entre la variación de metabolitos de óxido nítrico (NOx) y de la presión arterial media (PAM). (Se incluyen 6 enfermos con HTA de bata blanca que eran sal resistentes.)

DISCUSIÓN

Pese a que existe debate sobre el papel de la sal en la patogénesis de la HTA, hay datos que prueban que la importancia de la sensibilidad a la sal trasciende el mero interés conceptual para adquirir relevancia biológica¹⁰⁻¹².

El estudio de la sensibilidad a la sal es laborioso y difícil por el rigor dietético que exige una prueba cuya reproducibilidad es controvertida²⁰. En nuestro trabajo, la adherencia a la dieta en ambas fases se refleja por la natriuresis que se modificó según la ingesta de sal en cada fase, y por la ingesta proteica que se mantuvo inalterada. Por otra parte, la utilización de la MAPA, al evitar la variabilidad inherente a la toma casual de la PA, confiere mayor rigor metodológico al estudio. Como criterio comple-

mentario de sensibilidad a la sal usamos el propuesto por Kimura y Brenner¹⁹, el ISS, que es la inversa de la pendiente de la curva presión-natriuresis.

Estudios previos han demostrado el predominio en los hipertensos sal sensibles de ciertas características demográficas y hormonales⁶. En nuestro estudio los enfermos SS tenían mayor edad que los SR. Si bien en la regresión logística, la edad era la única variable demográfica relacionada con la sensibilidad a la sal, la eliminación de la influencia de la edad (análisis de covarianza) no evitó que la variación de la PAM fuese significativamente mayor en el grupo SS.

Se ha comprobado que los enfermos SS, en situación de sobrecarga de sal, eliminan menos Na⁺ que los SR²¹. En el presente trabajo, la menor natriuresis de los SS en la fase rica en sodio y el incremento de peso observado en ellos tras la sobrecarga de sodio, a diferencia de lo observado en los SR, refleja algún tipo de alteración de la eliminación renal de Na⁺. Se han descrito múltiples alteraciones fisiopatológicas que podrían contribuir a este hecho. En enfermos SS se observa una incapacidad de aumentar, o una disminución del flujo plasmático renal tras la sobrecarga de sodio con estabilidad del FG y, consecuentemente, incremento de la fracción de filtración⁷. En nuestro estudio, el FG fue similar en los SR y SS. La única diferencia a nivel renal fue una mayor uricemia en el grupo SS cuya causa no está clara. Recientemente se ha propuesto que algunas formas de HTA sal sensible pueden ser el resultado de lesiones microvasculares²². Así, la isquemia renal y el daño tubular, además de empeorar la curva presión-natriuresis, produciría hipoxia tisular local lo que disminuiría el aclaramiento de ácido úrico (lactato) y aumentaría su generación.

Al igual que lo observado por otros autores^{23,24}, nuestros enfermos SS presentaron una actividad renina y una concentración de aldosterona, en dieta hiposódica, mucho menor que los SR, y una menor modificación de éstas a la sobrecarga de sodio. Pese a que la actividad de este sistema disminuye con la edad, la diferencia persistió una vez anulado el efecto de la misma. La causa de estas diferencias hormonales se desconoce. Teóricamente podría atribuirse a una menor producción de renina secundaria a mayor daño del aparato yuxtglomerular en los enfermos SS o a alguna anomalía de los mecanismos que intervienen en su secreción. Una alteración de la sensibilidad del mecanismo de retroregulación túbulo-glomerular en el que interviene, entre otros, el ON, podría producir una disminución de la renina. Se desconoce el significado y la relevancia que estas alteraciones pueden ejercer en la sensibilidad a la sal. Una falta de supresión de la aldosterona en presencia de ingesta elevada de sodio puede condi-

cionar retención salina y aumento de PA. De hecho, en nuestro estudio, observamos que entre todas las modificaciones hormonales, únicamente la poca variación de aldosterona era un factor de riesgo para la sensibilidad a la sal. En otro orden, podría considerarse que los niveles de renina y aldosterona en fase hipersódica son inadecuadamente elevados para el grado de volemia, y que la falta de respuesta de aquéllas a los cambios de volemia tiene un papel permisivo en el descenso de la PA observado en dieta hiposódica en los enfermos SS.

Algunos estudios han implicado al sistema nervioso simpático en la sensibilidad a la sal de la HTA. Se han descrito diversas alteraciones. Los enfermos SS pueden presentar mayores niveles de noradrenalina, mayor sensibilidad a la noradrenalina, un aumento paradójico de noradrenalina con la ingesta de Na, o una disminución de la dopamina que, contrariamente a la noradrenalina, tiene efecto natriurético^{6,9,24,25}. Estos hallazgos, sin embargo, no han sido confirmados por otros investigadores^{23,26}. Nosotros no hemos observado diferencias significativas en los niveles de adrenalina ni noradrenalina entre los enfermos SS y SR, ni en la dirección del cambio de aquéllas a la ingesta de sal. La ausencia de correlación entre cambios de catecolaminas y de PA, y su falta de asociación con la sensibilidad a la sal en la regresión logística, no implican a la actividad del sistema nervioso simpático, determinada por estos medios, en el efecto presor de la sal.

Dado el efecto antinatriurético de la insulina, la asociación de obesidad con hiperinsulinemia y el predominio de HTA sal sensible en enfermos obesos, se ha sugerido un posible papel de la insulina en la sensibilidad a la sal²⁷. Mientras algunos estudios han referido una asociación entre resistencia a la insulina e HTA sal sensible^{28,29}, otros no han confirmado este hecho³⁰. Es posible que estas diferencias radiquen en la existencia de covariables como peso y edad que pueden confundir la asociación. En nuestro estudio no se objetivó ninguna relación entre la sensibilidad a la sal y la insulinemia. La única variable relacionada con la insulinemia fue el IMC. Así el papel de la insulina en la sensibilidad a la sal no está establecido.

El ON es un factor producido entre otros por el endotelio por acción de diversas isoformas de óxido nítrico sintasa (ONS) a partir del aminoácido L-arginina. Puesto que el ON produce vasodilatación renal, interviene en el mecanismo de retroregulación túbulo-glomerular y tiene efectos natriuréticos, podría participar en el efecto presor de la sal¹³. Estudios experimentales en animales han sugerido un papel del ON en la HTA «sal sensible»¹³⁻¹⁵. En enfermos con HTA se ha demostrado un defecto de va-

sodilatación ON dependiente y una disminución de la excreción de metabolitos de ON^{16,17}. En enfermos con HTA «sal sensible», comparados con los SR, la administración de L-arginina promueve menor descenso de PA y menor aumento de flujo plasmático renal³¹. Todos estos datos señalan una participación del ON en la génesis de la HTA «sal sensible». Nuestros resultados evidencian que los enfermos SS no presentan el incremento normal de NOx que se evidencia en los controles y en los hipertensos SR cuando se aumenta la ingesta de sal. Dado que la función renal tras la ingesta de sal fue similar entre los grupos, excluimos la participación de cambios del manejo renal de NOx en las diferencias observadas. La utilización de NOx como expresión de la síntesis de ON endógeno puede tener limitaciones debido a la influencia de la dieta y el ejercicio físico³². Sin embargo, teniendo en cuenta que la dieta (incluida el agua) y la actividad física en nuestro grupo de enfermos se mantenía constante y controlada, se puede asumir que las variaciones de NOx reflejan los cambios en la generación endógena de ON. La relevancia de este hecho se refleja en la correlación observada entre variaciones de la eliminación de NOx y la variación de la PAM con la ingesta de sal. Por otra parte, la regresión logística evidenció que la incapacidad de aumentar la excreción urinaria de NOx es un factor de riesgo de «sensibilidad a la sal». Estudios experimentales y en humanos demuestran que en la HTA puede existir un aumento de la generación de radicales libres (anión superóxido) que reaccionando con ON genera peroxinitrito, disminuyendo la bioactividad del ON³³. No disponemos de los resultados de marcadores de oxidación lipídica y estrés oxidativo en el presente estudio por lo que no podemos valorar la participación de este fenómeno en la sensibilidad a la sal. Sin embargo, dado que el peroxinitrito es metabolizado a nitratos, la falta de incremento observado en los enfermos SS podría revelar un defecto de síntesis de ON en dieta hipersódica. Se ha demostrado que las ratas SR tienen una retroregulación al alza de la actividad de la ONS endotelial, fenómeno que no se observa en las ratas SS³⁴. Una investigación reciente objetiva que tanto enfermos hipertensos SR como SS presentan disminución de los niveles plasmáticos de NOx tras ingesta de Na⁺³⁵. Así, podría especularse, ante nuestros hallazgos de NOx urinarios, que, para una natriuresis adecuada, puede ser importante la participación de la síntesis renal de ON por la ONS renal (predominantemente ONS neuronal). Los mayores niveles de PAI-I en los hipertensos SS observados en el presente trabajo favorecería también la existencia de mayor daño endotelial en la HTA «sal sensible». Son necesarias

posteriores investigaciones para aclarar si a más daño endotelial (disminución de ON y aumento de PAI-I) mayor sensibilidad a la sal, o si la existencia de sensibilidad a la sal (por otros factores) promueve mayor daño endotelial.

Desconocemos la causa de la pérdida del ritmo nictemeral inducida por la sal en el grupo SS, hecho comprobado por otros³⁶. La correlación directa entre diferencia PAM diurna-PAM nocturna y variación de NOx ($r: 0,60, p < 0,01$) sugiere un papel del ON en el mantenimiento del ritmo día-noche de la PA. Otros autores atribuyen el efecto del Na⁺ sobre el ritmo nictemeral en los hipertensos SS a pérdida del ritmo circadiano de la secreción de catecolaminas durante alta ingesta de Na⁺³⁷, hecho no estudiado por nosotros.

En resumen, nuestra investigación evidencia que los enfermos hipertensos SS, comparados con los SR, tienen un sistema renina-aldosterona más suprimido y con menor respuesta a los cambios de ingesta de Na⁺, y una pérdida del ritmo circadiano de la PA en situación de alta ingesta de sal. La falta de incremento de metabolitos urinarios de ON ante la sobrecarga salina en los enfermos SS y su relación con los cambios de presión arterial suscitan la posibilidad de una participación del ON en la génesis de la «sensibilidad a la sal».

BIBLIOGRAFÍA

1. Muntzel M, Drueke T: A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. *Am J Hypertens* 5: 1S-42S, 1992.
2. Dustan HP, Kirk KA: Corcoran lecture: the case for and against salt in hypertension. *Hypertension* 13: 696-705, 1989.
3. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M: Intersalt revisited: further analysis of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Br Med J* 312: 1249-1253, 1996.
4. McGregor GA, Best FE, Cam JM, Markandu ND, Elder DM, Sagnella GA, Squires M: Double-blind randomized cross over trial of moderate sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1: 351-354, 1982.
5. Weinberger MH: Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 27 (part 2): 481-490, 1996.
6. Campese VM: Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 23: 531-550, 1994.
7. Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R: Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 18: 805-812, 1991.
8. Koolen MI, Bussenmcker-Verduyn E, der Boer E, van Bummelen P: Clinical, biochemical and haemodynamic correlates of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hypertens* 1 (Supl. 2): 21-23, 1983.
9. Campese VM, Romoff MS, Levitan J, Saglikes Y, Fredier R, Massry SG: Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 21: 371-378, 1982.

10. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM: Microalbuminuria in salt-sensitivity patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 23: 195-199, 1994.
11. De la Sierra A, Lluch MM, Pare JC, Coca A, Aguilera MT, Azqueta M, Urbano-Márquez A: Increased left ventricular mass in salt-sensitive hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 10: 795-799, 1996.
12. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kurosa S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 350: 1734-1737, 1997.
13. Ito S: Nitric oxide in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 23-30, 1995.
14. Mattson DL, Roman RJ, Cowley AW JR: Role of nitric oxide in renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension* 19: 766-769, 1992.
15. Chen PY, Sanders PW: Role of nitric oxide synthesis in salt sensitive hypertension in Dahl-Rapp rats. *Hypertension* 22: 812-818, 1993.
16. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 323: 22-27, 1990.
17. Forte P, Copland M, Smith LM, Sutherland J, Benjamin N: Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 349: 837-842, 1997.
18. Higashi Y, Oshima T, Watanabe M, Matsuura H, Kajiyama G: Renal response to L-arginine in salt sensitive patients with essential hypertension. *Hypertension* 27: 643-648, 1996.
19. Kimura G, Brenner BM: A method for distinguishing salt-sensitive from non salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 341-349, 1993.
20. Gerds E, Lund-Johansen P, Omvik P: Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 13: 375-384, 1999.
21. Dustan HP, Valdés G, Bravo E, Tarazi RC: Excessive sodium retention as a characteristic of salt-sensitive hypertension. *Am J Med Sci* 292: 67-74, 1986.
22. Johnson RJ, Schreiner GF: Hypothesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Kidney Int* 52: 1169-1179, 1997.
23. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8 (Supl. II): 127-134, 1986.
24. De la Sierra A, Lluch MM, Coca A, Aguilera MT, Giner V, Bragulat E, Urbano-Márquez A: Fluid, ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. *Clin Sci* 2: 155-161, 1996.
25. Gill JR, Grossman E, Goldstein DS: High urinary dopa and low urinary dopamine-to-dopa ratio in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 18: 614-621, 1991.
26. Gerds E, Myking OL, Omvik P: Salt sensitive essential hypertension evaluated by 24 hours ambulatory blood pressure. *Blood Pressure* 3: 375-380, 1994.
27. Rocchini AP: The relationship of sodium sensitivity to insulin resistance. *Am J Med Sci* 307 (Supl. I): S75-S80, 1994.
28. Zavaroni I, Coruzzi P, Bonini L, Mossini GL, Gasparini P, Fantuzzi M, Reaven GM: Association between salt sensitivity and insulin concentration in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 8: 855-858, 1995.
29. Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX: Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens* 4: 397-402, 1998.
30. Egan BM, Stepniakowski K, Nazzaro P: Insulin levels are similar in obese salt-sensitive and salt-resistant hypertensive subjects. *Hypertension* 23 (Supl. I): 11-17, 1994.
31. Campese VM, Amar M, Anjali C, Medhat T, Wurgaft A: Effect of L-arginine on systemic and renal haemodynamics in salt-sensitive patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 8: 527-532, 1997.
32. Baylis C, Vallance P: Measurement of nitrite and nitrate levels in plasma and urine: what does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide system? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 59-62, 1998.
33. Kitiyakara C, Wilcox CS: Antioxidants for hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 531-538, 1998.
34. Hayakawa H, Raij L: The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 29: 235-241, 1997.
35. Campese VM, Tawadrous M, Bigazzi R, Biamchi S, Mann AS, Oparil S, Raij L: Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension* 3: 335-340, 1996.
36. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Nakano Y, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G: Nocturnal decline in blood pressure in attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2 (pt 1): 163-167, 1997.
37. Okoguchi T, Osanai T, Kimura M, Takahashi K, Okumura K: Significance of sympathetic nervous system in sodium-induced nocturnal hypertension. *J Hypertens* 7: 947-957, 1999.