

Anomalías del transporte de sodio en la hipertensión arterial

A. Coca

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínico y Provincial. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Introducción

Se ha postulado que el progresivo incremento de las cifras de presión arterial que se observa con el aumento de edad en las poblaciones desarrolladas es un evento filogenético reciente, atribuible en gran parte al uso de sal como aditivo de los alimentos¹. Los sistemas metabólicos, enzimáticos y neurohumorales del homo sapiens han evolucionado durante los últimos 50.000 años hasta alcanzar su modo de operación actual, al tiempo que la alimentación ha pasado de estar constituida básicamente por frutos y vegetales, irregularmente complementados con carne, a la situación prácticamente opuesta². En los últimos 50.000 años, el desarrollo de la tecnología necesaria para la obtención de la sal común de las minas o del agua del mar ha permitido al ser humano la conservación de los diferentes alimentos en salazón. En aras a evitar el crecimiento bacteriano y fúngico, la conservación mediante sal común requiere de altas concentraciones de cloruro sódico por gramo de tejido. Probablemente, el paladar de las sucesivas generaciones se ha ido adaptando de manera progresiva a estas altas dosis y su resultado ha sido el uso de sal como apreciado condimento. Este hecho podría explicar el que el consumo habitual de cloruro sódico sea del orden de 10 a 30 veces superior a las necesidades fisiológicas del ser humano¹.

Ambard y Beaujard³ sugirieron, hace ya más de 80 años, que el excesivo consumo de sal en la dieta podía ser responsable del aumento de las cifras de presión arterial de algunos individuos. Ello supuso el inicio de un largo camino, la saga de la sal, que todavía hoy recorremos sin vislumbrar su final. Desde entonces, gran número de estudios epidemio-

lógicos^{4,6} experimentales⁸ y clínicos^{9,11} han dado soporte a las primeras observaciones y corroborado la inequívoca relación entre el consumo de sal y la hipertensión arterial (HTA) esencial.

No obstante, el intento de extrapolar conclusiones emergentes de datos epidemiológicos a experiencias individuales en la clínica ha generado innumerables controversias. Desde un punto de vista general, la hipótesis sal-hipertensión sostiene que la mayoría de los humanos son sensibles a la exposición a la sal. Sin embargo, únicamente algunos individuos responden con descensos de presión frente a la restricción salina, lo que sugiere una susceptibilidad individual a la sal¹² de modo similar a lo que sucede en el animal de experimentación⁸. Al igual que entre los hipertensos esenciales, la hipertensión inducida por excesiva ingesta de sal en la rata Sprague-Dawley es sólo parcialmente reversible cuando se administra una dieta estándar en sal y hasta el 40% de estas ratas no consiguen normalizar sus cifras de presión⁸. Los defensores entusiastas de la hipótesis sal-hipertensión han sugerido que incluso los casos de HTA esencial que no responden a la dieta hiposódica con descensos tensionales podrían haber sido inicialmente inducidos por exceso de sal en la dieta, análogamente a lo observado en la rata Sprague-Dawley. En cualquier caso, la sensibilidad a la sal no parece ser un atributo general, sino una característica individual.

Aproximación a los mecanismos moleculares del efecto presor del sodio

La evidencia epidemiológica, experimental y clínica ha supuesto el fundamento, justificación y punto de partida de toda la investigación encaminada a dilucidar los mecanismos presores del sodio. En este sentido, si bien aquélla se focalizó en un principio hacia el estudio del Na⁺ extracelular, los intentos de demostrar un aumento de su concentración plasmática que explicara satisfactoriamente la expansión del

Correspondencia: Dr. A. Coca.
Servicio de Medicina Interna General.
Hospital Clínico.
Villaruel, 170.
08036 Barcelona.

volumen del líquido extracelular (LEC) no aportaron los resultados esperados, lo que indujo a gran número de investigadores a profundizar en el conocimiento de su metabolismo celular, de sus movimientos a través de las membranas y de su relación con otros iones como un posible camino para la comprensión de la relación *sal-hipertensión* a nivel molecular.

Los investigadores tienen todavía planteados diversos interrogantes en el análisis de la relación *sal-hipertensión*: ¿Cómo ejerce el cloruro de sodio su efecto presor? ¿Afecta por igual a todos los hipertensos? ¿Existe una relación cuantitativa o cualitativa? ¿Existe un único o varios mecanismos presores? ¿Es el sodio el elemento determinante o se limita a ser un mensajero de otro ion? ¿Cuál es su célula o células diana? Aunque algunas de estas cuestiones han sido parcialmente aclaradas por la investigación biomédica de la última década, otras continúan siendo objeto de meras especulaciones.

La hipótesis de que la HTA esencial podía estar relacionada con alteraciones del contenido intracelular de Na^+ fue sugerida por vez primera por Tobian y Binion¹³ en 1952. En exámenes post-mortem, estos autores detectaron un aumento del contenido intracelular de Na^+ en las fibras musculares lisas de arteria renal procedente de individuos hipertensos esenciales. Desde entonces y hasta nuestros días se han confirmado algunos de los resultados iniciales y se han caracterizado diferentes anomalías genéticas de los sistemas enzimáticos que catalizan el transporte de Na^+ a través de las membranas celulares¹⁴. Asimismo, se ha podido detectar la presencia de sustancias plasmáticas circulantes capaces de modular la actividad de estos sistemas en los hipertensos esenciales¹⁴. A pesar de que la gran profusión de datos referidos en la literatura médica muestran en ocasiones resultados contradictorios, en la mayoría de los casos las anomalías descritas tienden a provocar aumentos en la concentración intracelular de Na^+ que podrían estar ligados a la etiopatogenia de la HTA esencial¹⁵.

Esta se trata de una entidad clínica mediada eminentemente por un aumento de las resistencias periféricas, lo que en gran medida es debido al aumento del tono de la fibra muscular lisa vascular. La dificultad que supone el acceso a estas fibras en los pacientes hipertensos, así como los problemas éticos que plantea, han condicionado la utilización de células hemáticas circulantes en la investigación clínica, especialmente hematíes, por su fácil obtención y manipulación. Aunque estas células no se hallan directamente implicadas en los mecanismos que regulan la presión arterial, su estudio debe considerarse como un modelo de lo que ocurre en otros lugares del organismo. Es de destacar al respecto que la mayoría

de los sistemas de transporte transmembranario de Na^+ son comunes a todas las células del organismo y que las alteraciones halladas en hematíes y leucocitos han podido reproducirse en fibras musculares lisas vasculares, células del túbulo renal y neuronas noradrenérgicas procedentes de animales de experimentación.

Cabe recordar que en los hematíes y demás células no epiteliales, la concentración intracelular de Na^+ está regulada fundamentalmente por dos grupos de sistemas de transporte: los responsables de su entrada en la célula y los determinantes de su extrusión al medio extracelular¹⁶⁻¹⁸. Por un lado, la difusión pasiva es responsable de un flujo neto de entrada de Na^+ al interior de la célula y de un flujo neto de salida de K^+ . Ambos iones se mueven a favor de gradiente electroquímico sin que se requiera, por tanto, consumo energético para su transporte. Además, hasta un 80% de la entrada de Na^+ a la célula puede estar mediado por el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y por el intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ dependiente de Na^+ , sistemas por otra parte implicados en la regulación del pH intracelular. El contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ intercambia, en condiciones fisiológicas, una molécula de Na^+ intracelular por otra extracelular sin generar, por tanto, cambios netos en la concentración de Na^+ a ambos lados de la membrana eritrocitaria. Sin embargo, dado que el Li^+ y probablemente el H^+ pueden sustituir al Na^+ en este sistema, un intercambio de Na^+ por H^+ mediado por el contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ podría ser el responsable de una parte de la reabsorción de Na^+ a nivel del túbulo contorneado proximal del riñón. En estas condiciones, la actividad del sistema generaría una ganancia neta de Na^+ por parte del organismo.

Frente a los diferentes mecanismos de entrada de Na^+ al interior de la célula, la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, sensible a la ouabaína y conocida como *bomba de sodio*, promueve un flujo neto de Na^+ al exterior de la célula mediante el intercambio de 3Na^+ por 2K^+ . Este sistema utiliza la energía procedente de la hidrólisis del ATP y genera un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana. Además, en la homeostasis del Na^+ interviene otro sistema de transporte, el co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, sensible a la furosemida y bumetanida, que es responsable de pequeños flujos acoplados de estos iones hacia el exterior de la célula. Este sistema actúa como mecanismo regulador de los pequeños desequilibrios iónicos que pudieran generarse como consecuencia de la acción de los demás sistemas y actúa como una *bomba de sodio de baja capacidad*. El perfecto equilibrio entre la acción de estos diferentes sistemas de transporte determina en todo momento la concentración intracelular de Na^+ (fig. 1).

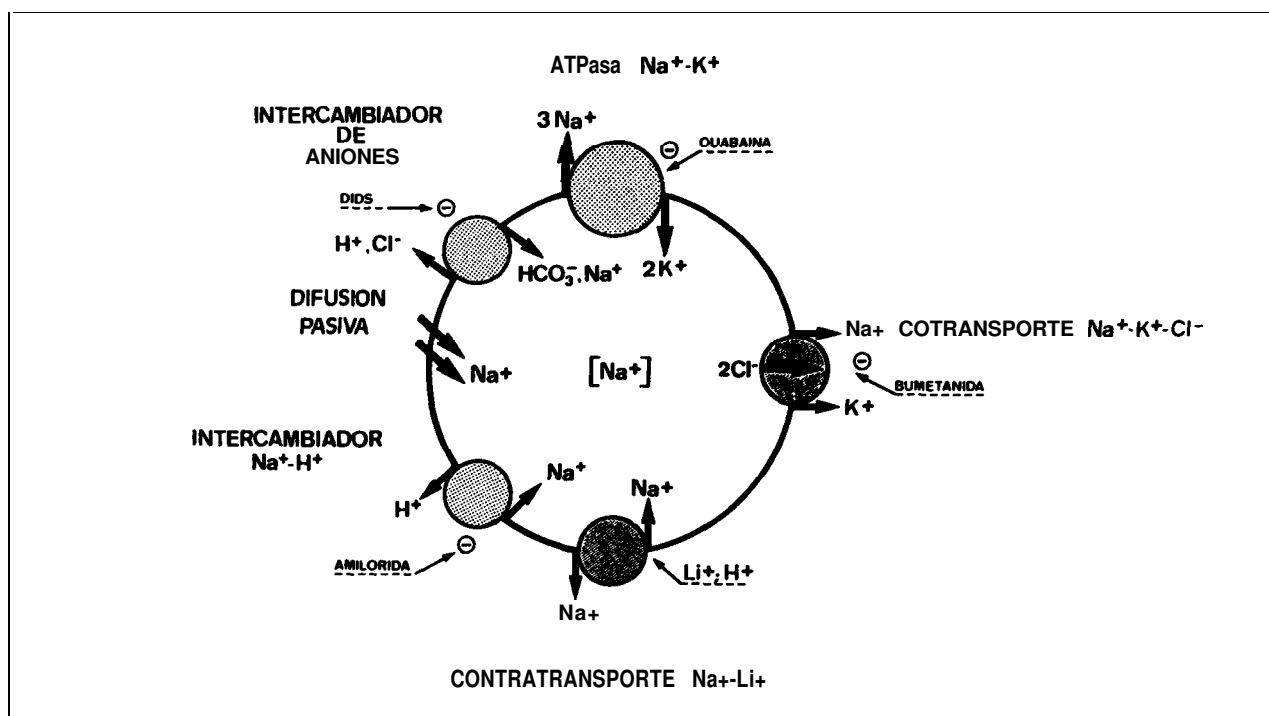


Fig. 1.—Principales sistemas de transporte de Na^+ en el hematíe. La ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ extruye Na^+ contra gradiente gracias a la energía que aporta la hidrólisis del ATP. Su acción genera un gradiente electroquímico a favor del cual penetra el Na^+ por difusión pasiva. Además, la entrada de Na^+ a la célula está mediada por el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y por el intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, Na^+ -dependiente, sistemas por otra parte implicados en la regulación del pH intracelular. El contratránporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ intercambia Na^+ intracelular por Na^+ extracelular. En este sistema, el Li^+ y probablemente el H^+ pueden sustituir al Na^+ . El cotránporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ extruye Na^+ en una cuantía notablemente inferior a la ATPasa y contribuye a regular la concentración de Na^+ intracelular.

Anomalías del metabolismo celular del Na^+ descritas en la hipertensión arterial esencial

Los estudios de transporte iónico en la HTA esencial se realizaron inicialmente utilizando técnicas sencillas de flujos transmembranarios y con la hipótesis de que se trataba de una entidad homogénea en la que era posible definir una única anomalía de transporte. Sin embargo, la heterogeneidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio, así como la distinta respuesta a los fármacos antihipertensivos y a las medidas dietéticas, hacían prever también una heterogeneidad molecular en la HTA esencial. De hecho, la pionera clasificación por el grupo de Laragh¹⁹ de los pacientes hipertensos en base a la actividad renina plasmática aparece como elemento precursor de la heterogeneidad posteriormente evidenciada en relación al metabolismo celular del Na^+ .

Las diferentes anomalías del metabolismo celular del Na^+ descritas en la HTA esencial hacen referencia tanto al aumento de su concentración intracelular como a trastornos de los diferentes sistemas de trans-

porte activo y pasivo de los que depende su movimiento a ambos lados de la membrana.

1) Aumento de la concentración intracelular de Na^+

En 1960, Losse y cols.²⁰ demostraron un aumento del contenido de Na^+ en eritrocitos de hipertensos esenciales. Desde entonces, numerosos autores han corroborado estos hallazgos tanto en pacientes hipertensos²¹⁻³⁶ como en ratas hipertensas espontáneas³⁷⁻⁴⁰. Particularmente, un estudio de Wessels y Zumkley³ en 300 pacientes afectados de HTAe demostró un incremento de la concentración intraeritrocitaria de Na^+ del 12% respecto a los individuos normotensos. Sin embargo, otros autores han hallado esta concentración normal⁴¹⁻⁵¹ o incluso disminuida^{52,53} aunque en muchos existe un subgrupo de hipertensos con una concentración superior a la del límite normal. De cualquier modo, la curva de distribución del Na^+ intraeritrocitario en la población hipertensa aparece sesgada hacia sus valores más altos⁵⁴.

Hallazgos similares han sido también descritos en leucocitos de hipertensos esenciales ⁵⁵⁻⁶⁴.

Algunos individuos normotensos con antecedentes de HTAe en familiares de primer grado han demostrado tener un contenido eritrocitario de Na⁺ superior al de aquellos con una historia familiar negativa ⁶⁵⁻⁶⁹. Ello sugiere que algunos cambios en el metabolismo celular del Na⁺ podrían ser detectables en una etapa prehipertensiva, aunque también podría ser indicativo de una falta de correlación entre la concentración intracelular de Na⁺ y la presión arterial ⁵⁹. Esto último vendría avalado por la presencia de alteraciones en la concentración intracelular de Na⁺ en otras enfermedades tales como algunas anemias hemolíticas o distrofias musculares ⁷⁰.

No obstante, la aparente disparidad de estos resultados entre los hipertensos esenciales puede no ser más que una traducción de la heterogeneidad de esta población ⁷¹. El que presenten un Na⁺ intracelular elevado, normal o bajo puede depender del tipo y cuantía de la anomalía de membrana responsable, así como de la eficacia de sus sistemas de compensación. En efecto, dado que el metabolismo celular del Na⁺ depende básicamente de sus sistemas de transporte transmembranoso, el aumento del contenido intracelular debe ser atribuido a alguna anomalía en estos sistemas ^{80, 81, 72}.

No existe una única alteración responsable del aumento de la concentración de Na⁺ intracelular y, eventualmente, de la presión arterial de toda la población hipertensa, como en algún tiempo se sugirió ^{46, 49, 73}. sino que existen subgrupos de esta heterogénea población caracterizados por diferentes anomalías de sus sistemas de transporte de sodio.

2) Aumento de la difusión pasiva de Na⁺

Mediante técnicas isotópicas, Wessels y cols. ⁸⁰ detectaron un aumento de la incorporación de ²²Na a hematíes procedentes de pacientes con hipertensión esencial. El aumento de este flujo les llevó a sospechar que el anormalmente elevado contenido eritrocitario de Na⁺ que presentaban estos pacientes era debido a un aumento de su entrada por difusión pasiva. No obstante, en las condiciones experimentales por ellos utilizadas, la intrusión de ²²Na podía ser mediada en parte por el cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻, contratransporte Na⁺-Li⁺, intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ dependiente de Na⁺, intercambiador Na⁺-H⁺ y, quizás, algún otro sistema todavía no conocido. En efecto, Garay y cols. ⁷⁴ observaron que la extrusión de Na⁺ en hematíes incubados en un medio rico en sacarosa y Mg²⁺ que contenía ouabaína y bumetanida, sustancias que inhiben respectivamente la ATPasa Na⁺-K⁺ y el cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻, mostraba las propiedades

cinéticas de la difusión pasiva, es decir, una dependencia lineal respecto al contenido intraeritrocitario de Na⁺ e independencia de la concentración interna y externa de K⁺. En un trabajo posterior, Garay y Nazaret ⁷⁵ demostraron la existencia de un aumento de este flujo de salida de Na⁺ por difusión pasiva en algunos hipertensos esenciales y consiguieron caracterizar un subgrupo de pacientes cuyos valores de difusión pasiva eran claramente superiores a los límites más altos de la normalidad. El defecto de permeabilidad pasiva que presentaban los hematíes de estos pacientes ha sido definido como anomalía Leak (+).

El aumento de la difusión pasiva ha sido confirmado también por Wessels y Zumkley ⁷⁶, así como por nuestro grupo ^{77, 78}. Esta anomalía puede ser detectada entre el 1 y el 12% de los hipertensos esenciales de nuestro medio ⁷⁸. El que en estos pacientes la concentración intracelular de Na⁺ sea normal o esté elevada puede depender de la existencia y magnitud de un aumento simultáneo de las velocidades de extrusión de Na⁺ por parte de la ATPasa Na⁺-K⁺ y del cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻, que actúan como sistemas compensadores.

No obstante, tal como se observa en la figura 2, es probable que estos sistemas sólo sean capaces de compensar la anomalía de la difusión pasiva en condiciones basales, es decir, con una dieta pobre en sodio. Por el contrario, frente a una sobrecarga salina capaz de inducir la liberación de factores natriuréticos «ouabaína-like» o «bumetanida-like» en respuesta a la expansión del volumen del LEC, los bloqueos de la bomba de Na⁺ de la membrana basolateral del túbulo renal y del cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ de la membrana apical condicionarían el aumento de la natriuresis al impedir su reabsorción. Simultáneamente, el bloqueo de estos sistemas en la fibra muscular lisa arteriolar determinaría un aumento de su contenido intracelular de Na⁺ ^{14,15}.

3) Anomalías de la ATPasa Na⁺-K⁺

La bomba de sodio se halla presente en virtualmente todas las membranas del organismo y el flujo de Na⁺ de ella dependiente puede variar tanto por la acción de sustancias moduladoras de su actividad como por modificaciones en el número de unidades proteicas de bomba de la membrana celular. En la hipertensión arterial esencial y en las ratas hipertensas espontáneas se han descrito resultados tan diversos como su estimulación ⁷⁹⁻⁸⁶ inhibición ^{63,87-93} o normalidad ^{50, 94-96} así como la presencia de sustancias plasmáticas circulantes con capacidad inhibitoria ^{60 97-100}

No obstante, hallazgos aparentemente tan dispares pueden reconciliarse y dar lugar a conclusiones lógicas. Por ejemplo, si un inhibidor circulante de la

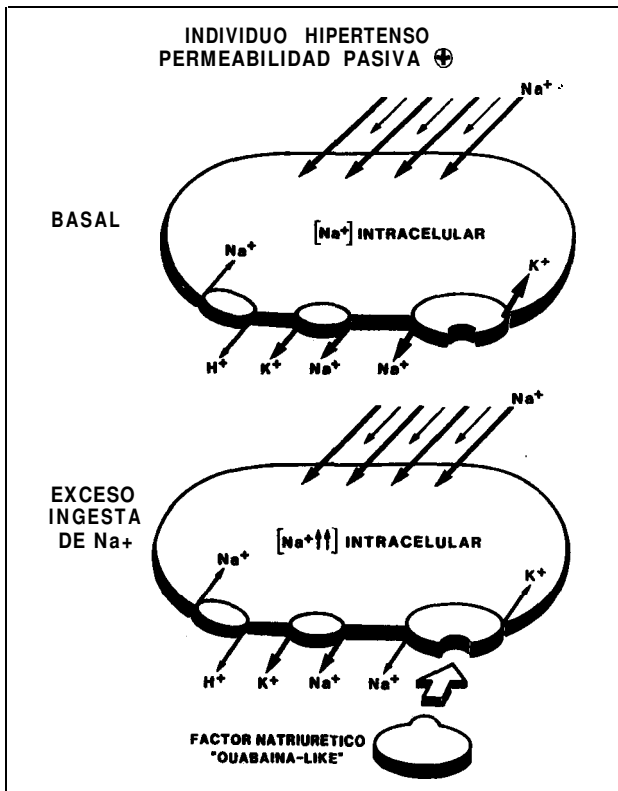


Fig. 2.—El exceso de Na⁺ que penetra en la célula por aumento de la difusión pasiva en los hipertensos con la anomalía estable "Leak (+)" es compensado, en situación basal, por la ATPasa Na⁺ K⁺ y cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻. Sin embargo, cuando se produce una sobrecarga salina y la consecuente liberación de factor natriurético "ouabaina-like", el bloqueo de la bomba de sodio (anomalía adquirida "Bomba (-) V (-)") determina que el cotransporte no sea capaz de regular el exceso de Na⁺ intracelular. El resultado final es un aumento de su concentración citosólica.

ATPasa Na⁺-K⁺ juega un papel primordial en la HTA esencial o experimental, las observaciones que demuestran aumento o disminución del flujo dependiente de la ATPasa pueden explicarse en base a pequeñas diferencias en las condiciones experimentales. Con la ATPasa parcialmente inhibida por el factor «ouabaina-like» puede anticiparse que existirá un aumento compensador en el número de unidades proteicas de ATPasa Na⁺-K⁺ por superficie de membrana, tal como se observa durante el tratamiento crónico con digitálicos ^{101, 102}.

Bajo estas circunstancias, las células de los pacientes o de los animales de experimentación pueden mostrar una actividad ATPasa normal, aumentada o disminuida dependiendo de que el inhibidor se disocie de las bombas durante la manipulación experi-

mental, de que haya existido un cambio previo en la concentración intracelular de Na⁺ como resultado de la inhibición o de que se produzca un aumento compensador en el número de unidades de bomba. En este sentido, Walter y Distler ⁴⁸ observaron que el flujo absoluto de Na⁺ dependiente de la ATPasa no difiere entre la población de hipertensos esenciales y normotensos. No obstante, dado que los primeros presentan un aumento de la concentración de Na⁺ intracelular, el flujo sensible a la ouabaina corregido para esta concentración es notablemente inferior en los hipertensos.

El intento de identificar una sustancia natriurética «ouabaina-like» y su implicación en la génesis de la HTA esencial ha sido un hecho constante en la literatura médica. En los últimos años ha existido un renovado interés por el aislamiento y caracterización de inhibidores circulantes de la ATPasa Na⁺-K⁺, que ha culminado con la reciente purificación e identificación estructural, mediante espectrometría de masa, de una sustancia endógena presente en el plasma humano a niveles subnanomolares, que se fija a los receptores de los glicósidos digitálicos con alto grado de afinidad y es indistinguible de la ouabaina, desde el punto de vista estructural, biológico e inmunológico ¹⁰³. Esta sustancia «ouabaina-like» humana inhibe la ATPasa Na⁺-K⁺ y la entrada de ⁸⁶Rb⁺ a la célula, presentando un efecto cardiotónico cuantitativamente similar al de la ouabaina comercial. El que las mayores concentraciones de esta sustancia hayan sido detectadas en las suprenales sugiere que estas glándulas y no el hipotálamo son la fuente del compuesto circulante ¹⁰³.

Al estudiar dos grupos de individuos normotensos, unos con historia familiar de HTA y otros sin ella, Milner y cols. ¹⁰⁴ demostraron una disminución del flujo de Na⁺ sensible a la ouabaina en los primeros. Tras 7 días de tratamiento diurético, aquél aumentaba hasta hacerse normal, mientras que en el grupo de sujetos sin antecedentes familiares de HTA permanecía inmodificado. Estos hallazgos son consistentes con la idea de que, en el estado prehipertensivo, los individuos susceptibles al sodio requerirían niveles anormalmente elevados de un inhibidor de la ATPasa Na⁺-K⁺ para excretar la sobrecarga salina. En el estado prehipertensivo, los reflejos cardiovasculares prevendrían el aumento del tono vascular y el exceso de hormona circulante contribuiría a mantener el balance sódico a nivel renal ⁷². El tratamiento con diuréticos, capaz de promover una pérdida de Na⁺ y agua y, por tanto, una contracción del LEC, supondría la desaparición del estímulo para la secreción de la sustancia natriurética. Ello explicaría el aumento del flujo de Na⁺ sensible a la ouabaina y la disminución del Na⁺ intracelular **que se observa en los hematíes de pacientes hipertensos o de sus hijos normotensos cuando son sometidos a tratamiento diurético** ⁵⁸.

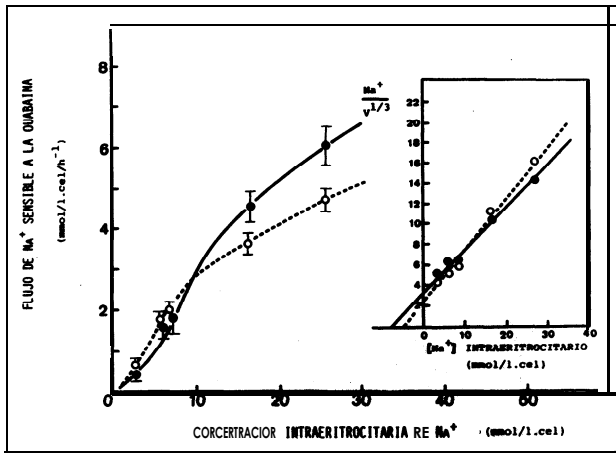


Fig. 3.-Estimulación del flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa Na^+K^+ por el Na^+ intracelular. El desplazamiento a la derecha de esta curva sigmoide en los hipertensos con la anomalía estable «Bomba (-) R (-)» (trazo continuo) es expresión de una disminución de la afinidad aparente de la bomba para el Na^+ intracelular. Este defecto funcional, parcialmente compensado por un aumento de su velocidad máxima (anomalía de compensación «Bomba (+) V (+)»), implica la necesidad de mayores cifras de Na^+ intracelular para conseguir el mismo nivel de estimulación que los individuos normales (trazo discontinuo). En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes.

En un impecable estudio de las propiedades cinéticas de la ATPasa Na^+K^+ en una población de hipertensos esenciales, Díez y cols.¹⁰⁵ consiguieron caracterizar un subgrupo de pacientes que, de manera estable, presentaban una disminución de la afinidad aparente de la ATPasa Na^+K^+ para el Na^+ intracelular. En la mayoría de los hipertensos con este defecto, definido como anomalía *bomba (-)*, la velocidad máxima de la ATPasa Na^+K^+ puede hallarse aumentada como mecanismo compensador (anomalía *bomba (+)*). Estos resultados son similares a los observados por nuestro grupo¹⁰⁶ y sugieren que entre el 8 y 25 % de los hipertensos esenciales presentan una anomalía intrínseca de la bomba de Na^+ que no depende de la presencia de un inhibidor circulante. Esta anomalía implica la necesidad de mayores cifras de Na^+ intracelular para conseguir el mismo nivel de estimulación que un individuo normal (fig. 3).

En condiciones basales, la concentración de Na^+ intracelular puede mantenerse normal o elevada dependiendo de la eficacia de los mecanismos compensadores. En efecto, el incremento del número de unidades proteicas de la ATPasa Na^+K^+ por unidad de superficie, o de la velocidad de translocación del Na^+ en sus loci de fijación a la proteína transportadora (anomalía *bomba (+)*), o el aumento de la velocidad máxima del cotransporte $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$ (anomalía

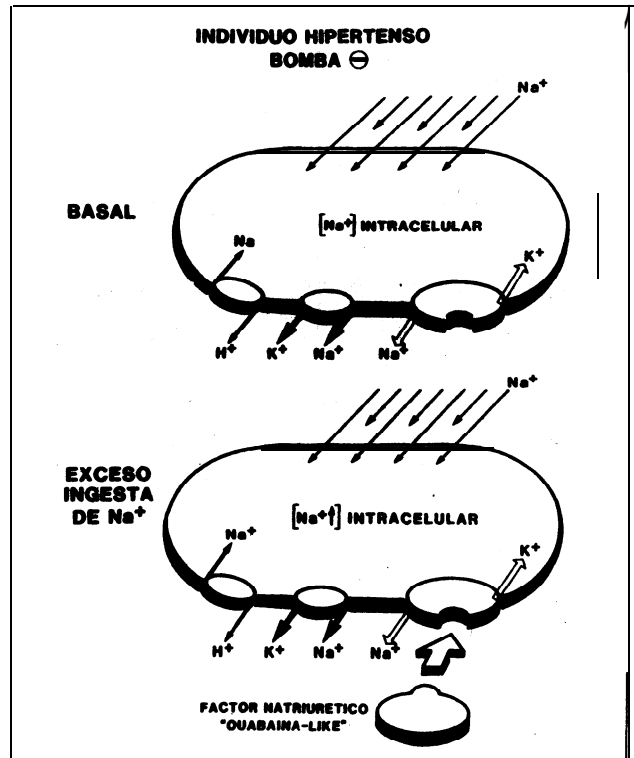


Fig. 4.-El defecto funcional de la ATPasa Na^+K^+ en los hipertensos con la anomalía estable «Bomba (-) R (-)» puede ser compensado, en situación basal, por un aumento de la velocidad del cotransporte $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$ (anomalía de compensación «Co (+) V (+)») y por el propio aumento de la velocidad máxima de la Bomba (anomalía de compensación «Bomba (+) V (+)»). Sin embargo, cuando se produce una sobrecarga salina y la consecuente liberación de factor natriurético «ouabaina-like», y también probablemente «bumetanida-like», el bloqueo de la Bomba de sodio (anomalía adquirida «Bomba (-) V (-)») determina que el cotransporte no sea suficiente para regular el exceso de Na^+ . El resultado final es un aumento de su concentración intracelular.

Co (+)), pueden compensar el defecto de la afinidad de la bomba para el Na^+ intracelular^{105,106}. Sin embargo, tal como se observa en la figura 4, en una situación de sobrecarga salina crónica con liberación de factor natriurético «ouabaina-like», y tal vez de «bumetanida-like», el bloqueo de estos sistemas en las células musculares lisas arteriolares podría determinar la incapacidad de extrudir el exceso de Na^+ y el consecuente incremento de su concentración intracelular^{14,15}.

4) Anomalías del cotransporte $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$

En 1979, Garay y Meyer⁴⁶ pudieron demostrar un descenso de la actividad de este sistema en hipertensos esenciales. Estos hallazgos fueron confirmados

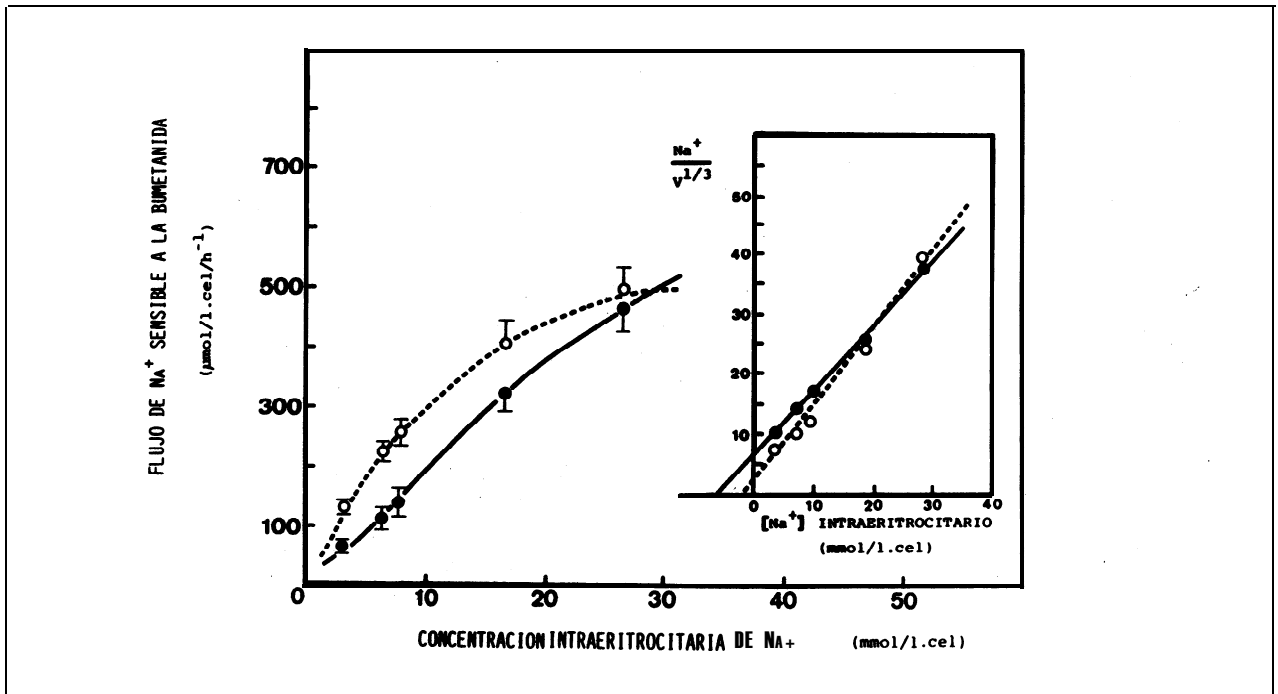


Fig. 5.-Estimulación del flujo de Na^+ dependiente del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$ por el Na^+ intracelular. El desplazamiento a la derecha de esta curva sigmoide en los hipertensos con la anomalía estable "Co (-) R (-)" (trazo continuo) es expresión, al igual que en el caso de la bomba de sodio, de una disminución de la afinidad aparente del cotransporte para el Na^+ intracelular. Este defecto funcional implica la necesidad de mayores cifras de Na^+ intracelular para conseguir el mismo nivel de estimulación que los individuos normales (trazo discontinuo). En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la turba mediante un gráfico de Hanes.

por los mismos autores, tanto al estudiar la actividad en condiciones basales como en eritrocitos sometidos a una sobrecarga salina ^{75, 107, 108}.

Desde entonces se han llevado a cabo gran número de estudios sobre la actividad del cotransporte en hipertensos. En la mayoría de los casos, el flujo de Na^+ dependiente de este sistema se ha medido a una concentración intracelular determinada, sea la fisiológica o tras someter los hematíes a una sobrecarga salina, con resultados dispares. Mientras que algunos autores han demostrado una disminución de la extrusión de Na^+ dependiente del cotransporte, tanto en hipertensos esenciales como en ratas hipertensas espontáneas ^{44, 45, 68, 72, 95, 109-119}, otros no han observado diferencias significativas ^{54, 71, 120-126} o han constatado un aumento ¹²⁷. Asimismo, existen marcadas diferencias raciales y parece evidente que en la raza negra se distribuye el mayor porcentaje de individuos con un cotransporte anormalmente bajo ^{114, 115, 118}. De todo ello parece deducirse que la población hipertensa es heterogénea respecto al cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$.

Garay y cols. ¹²⁸ llevaron a cabo un estudio de las características cinéticas del cotransporte en una población de hipertensos esenciales. Midiendo el flujo de Na^+ sensible a la furosemida a diferentes concen-

traciones intraeritrocitarias del catión, pudieron demostrar la existencia de un subgrupo de pacientes con una anomalía del cotransporte, consistente en una disminución de la afinidad aparente del sistema para el Na^+ intracelular. Esta anomalía estable fue definida como anomalía Co (-) y se detecta entre el 18 y 39% de los pacientes ¹²⁹. Al igual que la anomalía bomba (-) determina una dificultad en la extrusión de Na^+ , pues se requieren mayores concentraciones intracelulares del catión para conseguir el mismo nivel de estimulación que un individuo normal (fig. 5). En los hipertensos con la anomalía Co (-), la velocidad máxima del sistema puede estar aumentada (anomalía Co (+)) como mecanismo compensador, ser normal o estar disminuida. La disparidad en los hallazgos observados por los diferentes autores podría depender de que el sistema haya sido estudiado a la concentración fisiológica de Na^+ o en células sometidas a una sobrecarga máxima de este ion.

Tal como se observa en la figura 6, los hipertensos con la anomalía Co (-) pueden presentar los mismos problemas que los pacientes con anomalía Leak (+) en el control del Na^+ intracelular frente a una sobrecarga salina, tanto en las fibras musculares lisas arteriales como en las neuronas noradrenérgicas ^{14, 15}.

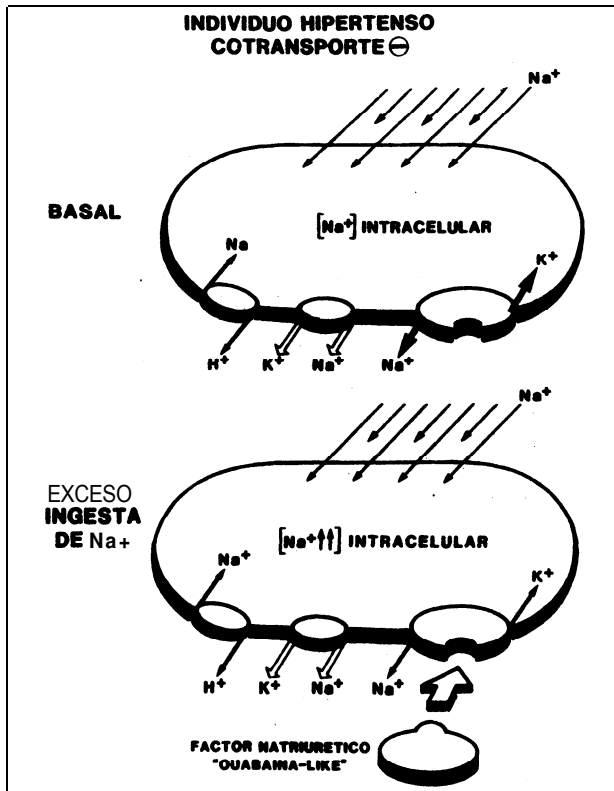


Fig. 6.--El defecto funcional del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$ en los hipertensos con la anomalía estable "Co (-) R (-)" es compensado, en situación basal, por la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (anomalía de compensación "Bomba (+) V (+)"). Sin embargo, cuando se produce una sobrecarga salina y la consecuente liberación de factor natriurético "ouabaina-like", el bloqueo de la bomba de sodio (anomalía adquirida "Bomba (-) V (-)") impide regular el exceso de Na^+ intracelular. El resultado final es un aumento de su concentración.

5) Anomalías del contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$

En 1980, Canessa y cols.⁴¹ demostraron un aumento de la actividad del contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ en los pacientes afectados de HTA esencial. En este trabajo los hematíes eran incubados en un medio isotónico rico en Li^+ , con lo que se conseguía sobrecargar a los hematíes con este ion y determinar posteriormente el flujo de salida de Li^+ en un medio extracelular rico en Na^+ . Otros autores¹²⁰ han determinado el contrantransporte como el flujo de entrada de Li^+ inhibido por la floreftina, o bien como el flujo de salida de Na^+ estimulado por el Li^+ extracelular¹³⁰.

La mayoría de investigadores han corroborado el aumento de la velocidad máxima de este sistema en la población de HTA esenciales^{41, 44, 71, 95, 127, 131-137}, así como en individuos normotensos con historia familiar de HTA^{138, 139}. La proporción de hipertensos que presenta esta anomalía, definida como anomalía *contra (+)*, es extremadamente variable y viene in-

fluenciada por la raza, la edad y la existencia de historia familiar de HTA^{115, 117, 140, 141}. En nuestro medio es la anomalía más frecuente y afecta entre el 26 y 49% de los hipertensos esenciales^{142, 143}.

Los estudios simultáneos del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$ y el contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$, tales como los de Dagher y Canessa¹¹⁷ y los de Garay y cols.^{76, 128}, demuestran que en la población de hipertensos existen dos subgrupos bien diferenciados: unos que presentan una anomalía del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$, caracterizada por la disminución de la afinidad aparente del sistema transportador para el Na^+ intracelular (anomalía Co (-)), en los que la velocidad máxima del contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ es normal, y otros cuyo cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$ es normal, que presentan un aumento de la velocidad máxima del contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ («anomalía *contra (+)*»).

Aunque el intercambio de Na^+ por Li^+ no parece estar en relación directa con los procesos implicados en la regulación del sodio intracelular, se ha postulado que el contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ podría ser un modo de operación del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ¹⁴¹, capaz de intercambiar 1Na^+ del filtrado por 1H^+ intracelular a nivel del túbulo contorneado proximal del riñón¹⁴⁴. Es ésta una hipótesis especialmente atractiva, puesto que el aumento de la velocidad máxima del contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ podría suponer un incremento de la reabsorción tubular de Na^+ y, por tanto, un mecanismo directamente implicado en la sensibilidad a la sal de algunos hipertensos. En este sentido, la observación por Weder¹³¹ de una correlación inversa entre la actividad del contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ eritrocitario y el aclaramiento renal de litio, que es una medida indirecta de la reabsorción tubular de Na^+ , apoya esta hipótesis. Esta alteración podría representar la supuesta anomalía renal genética que ha sido implicada desde hace tiempo en la etiopatogenia de la HTA esencial^{14, 15}. Sin embargo, dada la distinta sensibilidad de los intercambiadores a la amilorida, otros autores¹⁴⁵ han apuntado la posibilidad de que el contrantransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ y el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ sean dos proteínas transportadoras distintas.

6) Anomalías del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$

Livne y cols.¹⁴⁶ describieron en 1987 la existencia de un aumento de la actividad del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ tras sobrecarga ácida en plaquetas de hipertensos esenciales, hallazgos que fueron confirmados posteriormente por otros autores en el mismo modelo celular^{147, 148}. La actividad del intercambiador plaquetar se correlaciona con las cifras de presión arterial diastólica y su hiperactividad se ha detectado en hipertensos de diversas razas, concretamente en los de

raza blanca y negra ¹⁴⁷, al contrario de lo que sucede con la hiperactivación del intercambiador Na^+/Li^+ eritrocitario, prácticamente inexistente entre los hipertensos de raza negra ^{115, 127, 140, 141}. Asimismo, es interesante la observación de que los fibroblastos de normotensos de raza negra presentan una mayor actividad del intercambiador al compararlos con normotensos caucásicos, aunque sin relación con la presencia de predisposición familiar ¹⁴⁹.

El aumento de la actividad del intercambiador medido como flujo de entrada de Na^+ sensible a la amilorida ¹⁵⁰ o como flujo de entrada de H^+ sensible a su derivado etil-isopropil-amilorida ¹⁵¹, el compuesto que más específicamente lo inhibe, también se ha observado en leucocitos ^{150, 151} y células musculares estriadas ¹⁵² de hipertensos esenciales.

También en el modelo celular eritrocitario se ha detectado la hiperactivación del intercambiador Na^+/H^+ en hipertensos esenciales, con una prevalencia variable entre el 20 y 80% de los pacientes según diferentes investigadores ¹⁵³⁻¹⁵⁶. Existe cierta discrepancia en cuanto a la posible coincidencia de esta anomalía, definida como anomalía *Protón (+)*, y la anomalía *Contra (+)* en un mismo paciente. Mientras el grupo de Postnov ^{155, 156} observa una hiperactivación simultánea en hematíes de alrededor del 70% de los hipertensos esenciales, en un reciente estudio de Canessa y cols. ¹⁵³ un 21% de los hipertensos presentan la anomalía *Protón (+)* como única alteración de los sistemas eritrocitarios de transporte de Na^+ . La prevalencia de la anomalía *Protón (+)* eritrocitaria entre los hipertensos esenciales de nuestro medio es del 60% ¹⁵⁴. Estos pacientes representan un subgrupo de hipertensos con características clínicas y biológicas bien definidas, tales como un mayor índice de masa ventricular izquierda, la tendencia a presentar valores más elevados de glucemia basal y un particular perfil lipídico caracterizado por cifras superiores de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos ¹⁵⁴. No se sabe con certeza si la hiperactividad del intercambiador está genéticamente determinada o es un epifenómeno en el curso de la enfermedad hipertensiva, aunque algunas observaciones recientes sugieren la última posibilidad ¹⁵⁷. En cualquier caso, sea primaria o secundaria a la actividad de la proteinkinasa c, la hiperactividad del intercambiador Na^+/H^+ aparece como un marcador biológico de los hipertensos esenciales con hipertrofia ventricular izquierda, probablemente implicado en la patogenia del crecimiento miocárdico.

7) Anomalías del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$

Recientemente, Díez y cols. ¹⁵⁸ han observado que la actividad eritrocitaria del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$

dependiente del Na^+ está anormalmente elevada en un subgrupo de hipertensos esenciales, que supone el 23% del total de los pacientes. Esta alteración del transporte transmembranario de sodio, que ha sido definida como *anomalía Anión (+)*, permanece estable a lo largo de la evolución de la enfermedad. Al analizar las posibles características diferenciales de los pacientes portadores de esta anomalía respecto a los hipertensos con una actividad normal del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, estos mismos autores ¹⁵⁹ observan una frecuencia superior de historia familiar de hipertensión, así como niveles inferiores de HDL-colesterol y superiores de aldosterona plasmática en los pacientes con la anomalía *Anión (+)* eritrocitaria, sugiriendo que estos individuos pueden representar un subgrupo particular entre los hipertensos esenciales.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hiperactividad de este sistema en las células del túbulo renal y en las células musculares lisas arteriolas podría modificar las cifras de presión arterial. En efecto, el aumento de la reabsorción tubular proximal de bicarbonato mediada por el intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ condicionaría un aumento paralelo de la reabsorción de Na^+ de estos pacientes. Tal vez este fenómeno no es cuantitativamente importante en los individuos sometidos a dietas normo o hiposódicas, pero puede adquirir enorme relevancia en individuos con una excesiva ingesta de sal. En este sentido, la anomalía *Anión (+)* podría ser el sustrato molecular de la sensibilidad a la sal de al menos un subgrupo de hipertensos esenciales ¹⁶⁰.

En las arteriolas de resistencia, la regulación del pH intracelular depende de la acción combinada del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ dependiente del Na^+ y del intercambiador Na^+/H^+ , capaces de extraer el exceso de H^+ al actuar en paralelo ¹⁶¹. De este modo, la hiperactividad del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en las células musculares lisas arteriolas de este subgrupo de hipertensos podría condicionar directamente un aumento de la concentración intracelular de Na^+ y modificaciones del pH intracelular relacionadas con el control del tono vasomotor y con los fenómenos de crecimiento celular ^{162, 163}.

Clasificación de las anomalías del metabolismo celular del Na^+ en la hipertensión arterial esencial desde el punto de vista patogénico

En aras a una mejor y más sencilla comprensión de las diferentes anomalías del metabolismo celular del sodio descritas en la hipertensión arterial esencial, Garay ¹⁶⁴ ha propuesto una clasificación en la que se combinan criterios de índole patogénica y criterios de orden cinético.

a) Criterio patogenético

De acuerdo a su significado fisiopatológico, las diferentes anomalías pueden ser clasificadas en tres categorías:

- **Anomalías estables:** se trata de defectos que preceden al desarrollo de la hipertensión arterial y no son modificados por la historia natural del proceso hipertensivo, aunque sí pueden serlo por el tratamiento antihipertensivo. Estas anomalías se detectan en los hipertensos adultos con la enfermedad ya establecida y en algunos de sus hijos normotensos, lo que sugiere su origen genético. Asimismo, tales anomalías pueden ser también detectadas a lo largo de toda la vida en algunas cepas de ratas hipertensas espontáneas.

- **Anomalías compensadoras:** se trata de aumentos de la actividad de algunas proteínas transportadoras de la membrana eritrocitaria, que se desarrollan como un mecanismo de compensación de los efectos deletéreos sobre el Na^+ intracelular que las anomalías estables provocan. El resultado de tal fenómeno compensador puede ser la prevención de aumentos transitorios o permanentes del contenido intraeritrocitario de sodio.

- **Anomalías adquiridas:** se trata de alteraciones de transporte inducidas directa o indirectamente por el aumento de las cifras de presión arterial.

b) Criterio cinético

Dependiendo del comportamiento y respuesta de los diferentes sistemas de transporte frente a los incrementos del contenido intraeritrocitario de Na^+ , estos defectos pueden ser clasificados en:

- **Anomalías de regulación (R):** se caracterizan desde el punto de vista cinético por presentar una disminución de la afinidad aparente de la proteína transportadora para el Na^+ intracelular. Garay¹⁶⁴ sugiere el calificativo de anomalías R (-) para expresar el descenso de afinidad por el sustrato (Na^+ intracelular) y, por tanto, de la capacidad reguladora de la proteína.

- **Anomalías de translocación (V):** se caracterizan por cambios en la velocidad de translocación de los iones transportados a ambos lados de la membrana. Esta modificación de la velocidad de intercambio se analiza determinando la velocidad máxima ($V_{\text{máx}}$) del sistema. Para ello se estudian los flujos transmembranarios a concentraciones intracelulares del catión capaces de saturar los loci de fijación de la proteína transportadora. Los aumentos de la velocidad máxima (anomalías V (+)) o los descensos de la misma (anomalías V (-)) pueden obedecer a modificaciones de la velocidad de translocación de cada unidad de transporte o a cambios cuantitativos en el

Tabla I. Clasificación de las anomalías de los sistemas de transporte de sodio detectadas en hemáties de hipertensos esenciales

Anomalías estables
<i>Anomalías de regulación: R (-)</i>
Bomba (-): disminución de la afinidad aparente de la $\text{ATPase Na}^+\text{-K}^+$ para el Na^+ intracelular.
CO (-): disminución de la afinidad aparente del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ para el Na^+ intracelular.
<i>Anomalías de translocación: V (+)</i>
Co (+): aumento de la velocidad máxima del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$.
Contra (+): aumento de la velocidad máxima del contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$.
Protón (+): aumento de la velocidad máxima del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$.
Anión (+): aumento de la velocidad máxima del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$; Na^+ -dependiente.
Leak (+): aumento de la permeabilidad pasiva al Na^+ .
Anomalías compensadoras
<i>Anomalías de translocación: V (+)</i>
Bomba (+): aumento de la velocidad máxima de la $\text{ATPase Na}^+\text{-K}^+$.
Co (+): aumento de la velocidad máxima del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$.
Anomalías adquiridas
<i>Anomalías de translocación: V (-)</i>
Bomba (-): disminución de la velocidad máxima de la $\text{ATPase Na}^+\text{-K}^+$.
Co (-): disminución de la velocidad máxima del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$.

número de unidades de proteína transportadora por superficie de membrana.

En la tabla I se exponen diferentes anomalías del transporte de sodio y su clasificación en base a criterios fisiopatológicos y cinéticos. De este modo, de las 6 anomalías estables, dos son de regulación (anomalías estables R (-)) y las cuatro restantes de translocación con aumento de su velocidad (anomalías estables V (+)). Las dos anomalías compensadoras son también de translocación con aumento de la velocidad de intercambio (anomalías compensadoras V (+)). Finalmente, las dos anomalías adquiridas son de translocación, aunque, a diferencia de las anteriores, suponen una disminución de la velocidad de intercambio (anomalías adquiridas V (-)). Estas últimas han sido detectadas en hipertensos esenciales y animales de experimentación tras ser sometidos a sobrecargas salinas^{165 166} y reflejan la actuación de sustancias plasmáticas «ouabaina-like» y «bumetanida-like» capaces de inhibir la velocidad máxima de la bomba de sodio y del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ respectivamente.

Relación entre el aumento de la concentración intracelular de Na^+ y el tono vascular

Hemos revisado la existencia de diversas anomalías del transporte transmembranario de Na^+ que, en conjunto, tienden a aumentar su concentración intracelular o a provocar una expansión del LEC. En cualquier caso, esto último supone un estímulo para la secreción de un inhibidor circulante de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y probablemente del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}$, por lo que el resultado final será también el aumento de la concentración intracelular de Na^+ .

El aumento del tono vascular dependiente del incremento de la concentración intracelular de Na^+ es el punto clave que permite relacionar las alteraciones del transporte iónico con la etiopatogenia de la HTA esencial. Hasta el momento, varias hipótesis han tratado de explicar esta relación.

En 1960¹⁶⁷, Tobian sugirió que el aumento del Na^+ intracelular podía promover una sobrecarga acuosa en la pared vascular, dando lugar, por este mecanismo, a un aumento del tono y de la resistencia periférica. No obstante, el aumento en el contenido de agua no ha podido ser nunca demostrado en estudios *in vivo*¹⁶⁸. En este sentido, algunos experimentos realizados en perros tratados crónicamente con glucósidos digitálicos han permitido constatar un mínimo aumento del contenido acuoso, alrededor del 6% en arteria mesentérica, pero no el desarrollo de HTA¹⁶⁹.

La ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ es electrogénica, por lo que su inhibición puede resultar en una despolarización de la membrana celular capaz de producir un aumento de la contractilidad de la pared vascular, sea de forma directa o indirecta. Un mecanismo directo es difícilmente aceptable, dado que existe un considerable retraso en la observación de cambios contráctiles cuando se añade, a arterias o venas aisladas, una concentración de ouabáina suficiente para inhibir la ATPasa^{170,171}. Indirectamente, la inhibición de la ATPasa podría dar lugar a un aumento de la sensibilidad a las sustancias vasoconstrictoras, especialmente a las catecolaminas¹⁷². Algunos estudios sugieren que la concentración intracelular de Na^+ puede regular la unión de los receptores adrenérgicos de la membrana con sus agonistas. En este sentido, existe la evidencia de una interacción entre la adrenalina y los receptores α_2 de las plaquetas. Cuando aumenta la concentración plaquetaria de Na^+ se produce un aumento en la respuesta mediada por su agonista, que en este caso se traduce en una mayor agregabilidad plaquetaria^{173,174}.

La existencia de un mecanismo de intercambio de Na^+ por Ca^{2+} es bien conocida. Este contratransporte, que no poseen los hematíes humanos¹⁷⁵, ha sido caracterizado en otras células directamente relacionadas con el control de la presión arterial, como pue-

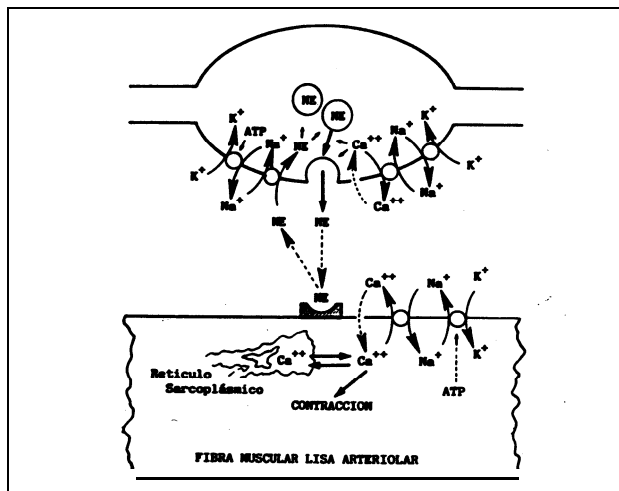


Fig. 7.-Relación entre la liberación neuronal de noradrenalina (NE) y la activación de la entrada de Ca^{2+} mediada por NE en la fibra muscular lisa. El Ca^{2+} intraneuronal provoca la fusión de los gránulos de depósito y la liberación de NE a la sinapsis, que activa receptores específicos que controlan tanto la entrada de Ca^{2+} en la fibra muscular como la liberación del Ca^{2+} acumulado en el retículo sarcoplásmico. El aumento de Ca^{2+} intracelular inicia la contracción muscular. El Ca^{2+} citosólico es secuestrado por el retículo y bombeado al exterior por el contratransporte $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$. La recuperación de NE por la neurona es debida a un cotransporte $\text{Na}^+\text{-NE}$, con lo que se almacena de nuevo en forma de gránulos. Tanto en la neurona noradrenérgica como en la fibra muscular, el gradiente electroquímico de Na^+ necesario para el cotransporte $\text{Na}^+\text{-NE}$, y contratransporte $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ se obtiene de la actividad de la bomba de sodio. Si ésta es anómala no se producen los fenómenos de recuperación descritos y se acumula NE en la sinapsis y Ca^{2+} libre citosólico.

den ser las neuronas noradrenérgicas, las fibras musculares lisas vasculares o las células de los túbulos renales¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

Según Blaustein^{177,178,180-182}, este mecanismo puede jugar un papel relevante en la patogenia de la HTA esencial (fig. 7). El aumento del Na^+ intracelular en las fibras musculares lisas arteriolares y neuronas noradrenérgicas puede dar lugar a: 1) Despolarización de la membrana citoplasmática y apertura de los canales de Ca^{2+} potencial-dependientes. 2) Aumento de la recaptación de noradrenalina en las terminaciones noradrenérgicas presinápticas por parte del contratransporte $\text{Na}^+\text{-noradrenalina}$, con la consiguiente apertura de los canales de Ca^{2+} receptor-dependientes. 3) Aumento de la entrada de Ca^{2+} por el contratransporte $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$. La consecuencia final en todos los supuestos sería la entrada de Ca^{2+} y el consiguiente-

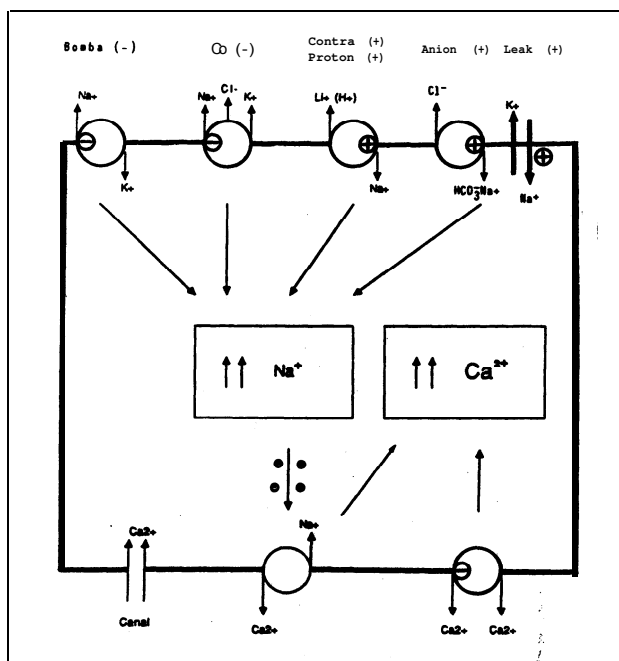


Fig. 8-Relaciones entre los sistemas de transporte de Na^+ y de Ca^{2+} . El aumento en el contenido intracelular de Na^+ derivado de las anomalías en sus sistemas de transporte es capaz de impedir la extrusión normal de Ca^{2+} , vía el cotransporte $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$, con lo que se produce un aumento en el contenido intracelular de este último. Por su parte, una anomalía en la ATPasa $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ podría provocar el mismo resultado final.

te aumento de su concentración libre citosólica. La demostración de una correlación directa entre el contenido de Ca^{2+} plaquetario y la presión arterial¹⁸³ supone un firme soporte a la hipótesis de Blaustein.

En resumen, la evidencia acumulada en los últimos años parece indicar que en la etiopatogenia de la HTA esencial están imbricados diversos factores genéticos y ambientales. Por un lado, anomalías estables del metabolismo celular del Na^+ y, más concretamente, de los sistemas que regulan su transporte a través de las membranas celulares, que parecen corresponder a defectos genéticos. En segundo lugar, un aumento de la reabsorción renal de Na^+ , capaz de provocar una expansión del LEC y la consecuente liberación de una o varias sustancias natriuréticas con capacidad inhibitoria de la ATPasa Na^+-K^+ o del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$. Finalmente, un desencadenante ambiental representado por el excesivo consumo de sal en la dieta. Estos tres factores se complementarían para provocar, dependiendo de la capacidad de compensación de los propios sistemas de transporte, un aumento en el contenido intracelular de Na^+ y, consecuentemente, de Ca^{2+} li-

bre citosólico, responsable final del aumento del tono vascular y de las resistencias periféricas (fig. 8).

Consideraciones finales

Con independencia de la implicación de las diferentes anomalías del transporte de sodio en la etiopatogenia de la hipertensión arterial, así como con las particulares manifestaciones clínicas, bioquímicas y hormonales de algunos de los subgrupos de hipertensos caracterizados por alguno de estos defectos, la perspectiva de que puedan servir como predictores de la eficacia de la respuesta terapéutica es particularmente atractiva.

En este sentido existen algunas aportaciones recientes que sugieren tal posibilidad y estimulan la investigación de este aspecto concreto. El grupo de Garay¹⁸⁴ ha demostrado que la respuesta terapéutica al captopril y a la hidroclorotiazida está en relación a la presencia o ausencia de anomalías estables del metabolismo del sodio. Los hipertensos esenciales sin anomalías estables de los sistemas de transporte de Na^+ tienden a normalizar su presión en monoterapia con alguno de los dos fármacos, mientras que los pacientes con anomalías estables de regulación (anomalías R (-)) responden parcialmente a la monoterapia y requieren con mayor frecuencia la asociación del inhibidor de la enzima de conversión con el diurético tiazídico. Por su parte, los hipertensos que presentan anomalías de translocación con aumento de la velocidad de transporte de Na^+ (anomalías V (+)) son resistentes a la monoterapia y sólo responden moderadamente a aquella asociación farmacológica.

Al estudiar la respuesta a la cicletanina, el mismo grupo anterior¹⁸⁵ ha podido constatar una superior eficacia antihipertensiva en los hipertensos con anomalías eritrocitarias estables de regulación (anomalías estables R (-)) cuando se comparan con los pacientes afectados de anomalías estables de translocación con aumento de la velocidad de transporte de Na^+ (anomalías estables V(+)).

Sánchez y cols.¹⁸⁶ han observado recientemente que el tratamiento con enalapril de un grupo de hipertensos esenciales caracterizado por una anomalía estable de regulación del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ (anomalía estable Co(-) R(-)) induce un aumento de la actividad de este sistema y de la bomba de sodio, al tiempo que reduce el contenido intraeritrocitario de Na^+ y las cifras de presión arterial. Por tanto, se puede especular que en los hipertensos con anomalías estables de regulación del sodio intracelular (anomalía bomba (-) R (-) y anomalía Co (-) R (-)), el tratamiento con enalapril puede inducir anomalías compensadoras (anomalía bomba (+) V (+) y anomalía Co

(+) V (+)) capaces de contrabalancear la anomalía primitiva y normalizar el contenido iónico intracelular y las cifras de presión arterial.

Se ha sugerido también que la inhibición del intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Na^+ -dependiente por la xipamida, un diurético de reconocido efecto antihipertensivo, podría ser el mecanismo farmacológico responsable del descenso de las cifras de presión ¹⁸⁷. En este contexto, la xipamida podría ser la droga de elección en los hipertensos caracterizados por anomalías de este intercambiador (anomalía estable Anión (+) V (+)).

Aunque se trata de resultados preliminares que deben ser confirmados por otros grupos, los datos actuales permiten sugerir que la sensibilidad de los hipertensos a los distintos fármacos hipotensores puede ser predecible por técnicas de laboratorio. Cabe esperar que en los albores del siglo XXI podamos disponer de pruebas sencillas de laboratorio que, utilizando modelos celulares accesibles en la clínica diaria, definan el tipo y cuantía de las anomalías de transporte iónico transmembranario. Ello debe facilitar no sólo la inclusión de estos pacientes en diagnósticos clínicos concretos de hipertensión arterial secundaria a la anomalía..., sino también la individualización del tratamiento antihipertensivo.

Agradecimientos

A Ricardo P. Garay (INSERM U7/CNRS LA 318, Hôpital Necker, París). Sus comentarios y opiniones personales sobre la relación entre el metabolismo del Na^+ y la hipertensión arterial esencial han sido de una inestimable ayuda para la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Beard TC: A salt-hypertension hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 16 (suppl 7):35-38, 1990.
2. Blackburn H y Prineas R: Diet and hypertension: anthropology, epidemiology and public health implications. En: Paoletti R ed. *Progress in biochemical pharmacology*, vol. 9. Basel: Karger, 31-79, 1983.
3. Ambar L y Beaujard E: Causes de l'hypertension artérielle. *Arch Gen Med* 1:520-533, 1904.
4. Page LB: Epidemiologic evidence on the etiology of human hypertension and its possible prevention. *Am Heart J* 91:527-534, 1976.
5. Hunt JC: Sodium intake and hypertension: a cause for concern. *Ann Intern Med* 98:724-728, 1983.
6. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 297:319-328, 1988.
7. Grollman A, Harrison TR y Williams JR: Effect of various sterol derivatives on blood pressure of rat. *J Pharmacol Exp Ther* 69:149-155, 1940.
8. Dahl LK: Effects of chronic excess salt feeding. Induction of self-sustained hypertension in rats. *J Exp Med* 114:231-236, 1961;
9. Medical Research Council: The rice diet in the treatment of hypertension. *Lancet* 2:509-513, 1950.
10. Hatch FT, Wertheim AR, Eurman GH y cols.: Effects of diet in essential hypertension. III. Alterations in sodium chloride, protein and fat intake. *Am J Med* 17:499-513, 1954.
11. Morgan TO y Myers JB: Hypertension treated by sodium restriction. *Med J Aust* 2:396-397, 1981.
12. Luff FC, Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC y Skrabal F: Genetic influences on the response to dietary salt reduction, acute salt loading or salt depletion in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (suppl. 13):549-555, 1988.
13. Tobian L y Binion JT: Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 5:754-758, 1952.
14. Garay RP: Na^+ transport, natriuretic hormones and primary hypertension. *J Hypertension* 4 (Suppl. 5):S216-S218, 1986.
15. Garay R, Rosati C y Meyer P: Na^+ transport in primary hypertension. *Ann NY Acad Sci* 488:187-195, 1986.
16. Garay RP y Dagher G: Erythrocyte Na^+ and K^+ transport systems in essential hypertension. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 69-76, 1980.
17. Frelin C, Vigne P y Lazdunski M: The role of the Na^+ - H^+ exchange system in cardiac cells in relation to the control of the internal Na^+ concentration. *J Biol Chem* 259:8880-8885, 1984.
18. Gunn RB, Fröhlich O, King PA y Shoemaker DG: Anion transport. En: Agre P y Parker JC, eds. *Red blood cell membranes. Structure. Function. Clinical implications*. Marcel Dekker, New York, 563, 1989.
19. Laragh J: Personal views on the mechanisms of hypertension. En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. *Hypertension*. New York: McGraw-Hill Book Company, 615-631, 1983.
20. Losse H, Wehmeyer H y Wessels F: Der Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. *Klin Wochenschr* 38:393-395, 1960.
21. Wessels FG, Junge-Hulsing G y Losse M: Untersuchungen zur Natrium permeabilität der Erythrozyten bei Hypertonikern und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung. *Z Kreislauff* 56:374-380, 1967.
22. Aderounmu A y Salako LA: Abnormal cation composition and transport in erythrocytes from hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 9:369-375, 1979.
23. Clarkson EM, Mac Gregor GA y De Wardener HE: Observations using red cells on the natriuretic properties of plasma from normotensive and hypertensive individuals, and of the low molecular weight natriuretic substance obtained from human urine. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 95-97, 1980.
24. Clegg G, Davidson C y Morgan DB: The heterogeneity of essential hypertension. Relation between lithium efflux and sodium content of erythrocytes and a family history of hypertension. *Lancet* 2:891-894, 1982.
25. D'Amico G: Red cell Na and K in congestive heart failure, essential hypertension and myocardial infarction. *Am J Med Sci* 2:156-161, 1958.
26. Gessler Von U: Intra- und extra-zelluläre Elektrolytveränderungen bei essentieller Hypertonie von und NaCl Behandlung. *Z Kreislauff* 51:177-184, 1962.
27. Losse H, Zidek W, Zumkley H, Wessels F y Vetter H: Intracellular Na^+ as a genetic marker of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3. 627-640, 1981.

28. Montanri A, Borghi L, Canali M y cols.: Altered sodium efflux in red blood cells from essential hypertensive subjects. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 135-144 1980.
29. Walter U y Distler A: Effects of ouabain and furosemide and ATPase activity and sodium transport in erythrocytes of normotensives and patients with essential hypertension. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 170-181, 1980.
30. Wessels F, Zumkley H. Untersuchungen über den Einfluss des intra- und extrazellulären Elektrolytstoff-Wechsels auf die Gefäß-Breagibilität. *Z Kreislauff* 59:427-438, 1970.
31. Wessels F y Zumkley H: Sodium metabolism of RBC in hypertensive patients. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 59-68, 1980.
32. Wessels F, Zumkley H y Losse H: Untersuchungen zur Frage des Zusammenhangs zwischen Kationenpermeabilität der Erythrozyten und Hochdruckdisposition. *Z Kreislauff* 59:415-426, 1970.
33. Zidek W, Vetter H, Dorst KG, Zumkley H y Losse H: Intracellular Na^+ + Ca^{++} activities in essential hypertension. *Res Exp Med (Berl)* 181:221-225, 1982.
34. Ericsson F: Effect of nifedipine on cellular electrolytes in fourteen patients with untreated primary hypertension. *Acta Med Scand* 218:69-72, 1985.
35. De Cree J, Leempoels J, Demoen B y Verhaegen H: Ketanserin and red blood cell sodium content in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (Suppl. 7): S41-S43, 1985.
36. Zidek W, Losse H, Lange-Asschenfeldt H y Vetter H: Intracellular chloride in essential hypertension. *Clin Sci* 68:45-47, 1985.
37. Berglund G, Sigstrom C, Lundins S, Karlberg BF y Herlitz H: Intraerythrocyte sodium and (Na^+ , K^+ -activated)-ATPase concentration and urinary aldosterone excretion spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci* 60:229-241, 1981.
38. Postnov YV, Orlov SN, Gulak P y Schevchenko AS: Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium, potassium in spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Arch* 365: 257-265, 1976.
39. Guthe CC, Harris AL, Thio B, Moreland RS y Bohr DF: Red blood cell sodium in the DOCA hypertensive pig. *Hypertension* 5 (Suppl. V):V105-V109, 1983.
40. Spieker C, Zidek W, Lange-Asschenfeldt H, Losse H, Vetter H. Essential hypertension versus secondary hypertension: discrimination by intracellular electrolytes. *Klin Wochenschr* 63 (suppl. III):20-22, 1985.
41. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM y Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 302:772-776, 1980.
42. Ben-Ishay D, Aviram A y Viskoper P: Increased erythrocyte sodium efflux in genetic hypertension. *Experientia* 31:660-662, 1975.
43. De Mendonça M, Garay RP, Ben-Ishay D y Meyer P: Abnormal erythrocytes cation transport in primary hypertension. *Hypertension* 3 (Suppl. 1):1179-1184, 1981.
44. Cusi D, Barlassina C, Ferrandi N, Lupi P, Ferrari P y Bianchi G: Familial aggregation of cation transport abnormalities and essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:871-884, 1981.
45. Davidson JS, Opie LH y Keding B: Sodium-potassium cotransport activity as genetic marker in essential hypertension. *Br Med J* 284:539-541, 1982.
46. Garay RP y Meyer P: A new test showing abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. *Lancet* 1:349-353, 1979.
47. Swarts HGP, Bonting SL, De Pont JJHM y cols.: Cation fluxes and (Na^{++} K^+)-activated ATPase activity in erythrocytes of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:831-849, 1981.
48. Walter U y Distler A: Abnormal sodium efflux in erythrocytes of patients with essential hypertension. *Hypertension* 4:205-210, 1982.
49. Coca A, Vives JL, Mariné M, Ingelmo M y Balcells A: Alteración de los flujos catiónicos transmembranosos en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 83:397-403, 1984.
50. Bramley PM, Pauling JM y Millar JA: Intracellular cations and transmembrane cation transport in essential hypertension: the importance of controlled clinical observations. *J Hypertens* 4:589-596, 1986.
51. Kawarabayashi T, Kanayama Y, Takeuchi K y cols.: Decreased water and potassium content in erythrocytes in essential hypertension. *Hypertension* 8:618-624, 1986.
52. Wessels F y Samizadeh A: Sodium metabolism of RBC, aorta, heart and skeletal muscle in spontaneously hypertensive rat. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 111-115, 1980.
53. Simon G y Conklin DJ: In vivo erythrocyte sodium concentration in human hypertension is reduced, not increased. *J Hypertens* 4:71-75, 1986.
54. Birks RJ y Langlois S: Ouabain-insensitive net sodium influx in erythrocytes of normotensive and essential hypertensive humans. *Proc R Soc Lond (Biol)* 216:5369, 1982.
55. Edmondson RPS, Thomas RD, Hilton PJ, Patrick J y Jones NF: Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential hypertension. *Lancet* 1:1003-1005, 1975.
56. Araoye MA, Khatri IM, Yao LL y Fries ED: Leucocyte intracellular cations in hypertension: effect of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 96:731-738, 1978.
57. Ambrosioni E, Costa FV, Montebugnoli L, Tartagni F y Magnani B: Increased intralymphocytic sodium content in essential hypertension: an index of impaired Na^+ cellular metabolism. *Clin Sci* 61:181-186, 1981.
58. Poston L, Sewell RB, Wilkinson SP y cols.: Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br Med J* 282:847-849, 1981.
59. Heagerty AM, Milner M, Bing RF, Thurston H y Swales JD: Leucocyte membrane sodium transport in normotensive populations: dissociation of abnormalities of sodium efflux from raised blood-pressure. *Lancet* 2:894-896, 1982.
60. Chien Y y Zhao G: Abnormal leucocyte sodium transport in Chinese patients with essential hypertension and their normotensive offsprings. *Clin Exp Hypertens* 6:2279-2296, 1984.
61. Boon NA, Harper C, Aronson JK y Grahame-Smith DG: Cation transport functions in vitro in patients with untreated essential hypertension: a comparison of erythrocytes and leucocytes. *Clin Sci* 68:511-515, 1985.
62. Furspan PB y Bohr BF: Lymphocyte abnormalities in three types of hypertension in the rat. *Hypertension* 7:860-866, 1985.
63. Gray HH, Johnson VE, Poston L y Hilton PJ: Sodium transport by leucocytes and erythrocytes in hypertensive subjects and their normotensive relatives. *J Hypertens* 2 (Suppl. 3):467-469, 1984.
64. Ambrosioni E, Costa FV, Montebugnoli L y cols.: Intralymphocytic sodium concentration: a sensitive index to identify young subjects at risk of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:675-691, 1981.
65. Gudmundsson O, Herlitz H, Jonsson O, Hedner T, Andersson O y Berglund G: Blood pressure and intra-erythrocyte sodium during normal and high salt intake in middle-aged men: relationship to family history of hypertension, and neurogenic and hormonal variables. *Clin Sci* 66:427-433, 1984.

66. Tochikubo O, Sasaki O, Umemura S, Goto E, Fujishima S y Kaneko Y: Cation imbalance in erythrocytes, serum and 24-hour urine from patients with essential hypertension and adolescents with high blood pressure. *Jpn Circ J* 46:512-522, 1982.
67. M'Buyamba-Kabangu JR, Lijnen P, Fagard R y Amery A: Intracellular sodium concentration in black families with and without hypertension. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 8:437-442, 1986.
68. Lijnen P, M'Buyamba-Kabangu JR, Fagard R, Groeseneken DR, Staessen JA y Amery AK: Intracellular concentration and transmembrane fluxes of sodium and potassium in erythrocytes of white normal male subjects with and without a family history of hypertension. *J Hypertens* 2:25-30, 1984.
69. Nelson D y Henningsen NC: Erythrocyte contents of electrolytes (Na, K, Mg, Zn) in healthy male controls and offspring to established hypertensive patients: a follow-up study. *Scand J Clin Lab Invest* 43:317-322, 1983.
70. Parker JC y Berkowitz LR: Physiologically instructive genetic variants involving the human red cell membrane. *Physiol Rev* 63:261-313, 1983.
71. Canessa M, Bize I, Solomon H y cols.: Na countertransport and cotransport in human red cells: function, dysfunction and genes in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:783-795, 1981.
72. Blaustein MP: Sodium transport and hypertension. **Where are we going?** *Hypertension* 6:445-453, 1984.
73. Garay RP, Elghozi JL, Dagher G y Meyer P: Laboratory distinction between essential and secondary hypertension by measurement of erythrocyte cation fluxes. *N Engl J Med* 302:769-771, 1980.
74. Garay RP, Adragna N, Canessa M y Tosteson DC: Outward sodium and potassium cotransport in human red cells. *J Membrane Biol* 62:169-174, 1981.
75. Garay RP y Nazaret C: Na⁺ leak in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Clin Sci* 69:613-624, 1985.
76. Wessels F y Zumkley H: New aspects concerning the sodium influx into red cells in essential hypertension. *Klin Wochenschr* 63 (Suppl. III):38-41, 1985.
77. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Vives JL, Ingelmo M y Urbano-Márquez A: Actividad de los sistemas de transporte transmembranoso de Na⁺ (ATPasa Na⁺-K⁺, Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻, Contratransporte Na⁺-Li⁺ y difusión pasiva de Na⁺) en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 90:186-189, 1988.
78. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT y Urbano-Márquez A: Abnormal sodium leak in erythrocytes from a group of essential hypertensive patients. *Klin Wochenschr* 67:7, 1989.
79. Brock TA, Smith JB y Overbeck HW: Relationship of vascular sodium-potassium pump activity to intracellular sodium in hypertensive rats. *Hypertension* 4 (Suppl. II):II43-II48, 1982.
80. Clough DL, Pamnani MB, Huot SJ y Haddy FJ: Myocardial (Na⁺, K⁺)-ATPase activity in Dahl-sensitive and resistant rats. *Clin Exp Hypertens* 7:573-584, 1985.
81. David-Duflho M, Devynck MA, Beugras JP y Meyer P: Quantitative changes in cardiac Na⁺, K⁺-adenosine triphosphatase of spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:273-280, 1984.
82. Nielsen JR, Pedersen KE, Johansen T y Klitgaard NA: Ouabain-binding and rubidium-uptake in lymphocytes of normal and borderline hypertensive subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 43:393-399, 1983.
83. Wambach G y Helber A: Na-K-ATPase in erythrocyte ghosts is not a marker for primary hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:663-673, 1981.
84. Woods KL, Beevers DG y West MJ: Racial differences in red cell cation transport and their relationship to essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:655-662, 1981.
85. Morgan T, Myers J y Fitzgibbon W: Sodium intake, blood pressure and red cell sodium efflux. *Clin Exp Hypertens* 3:641-653, 1981.
86. Woods KL, Beevers DG y West M: Familial abnormality of erythrocyte cation transport in essential hypertension. *Br Med J* 282:1186-1188, 1981.
87. Huot SJ, Pamnani MB, Clough DL y cols.: Sodium-potassium pump activity in reduced renal-mass hypertension. *Hypertension* 5 (Suppl. 1):194-100, 1983.
88. Clough DL, Pamnani MB y Haddy FJ: Myocardial Na, K-ATPase activity in rats with steroid and spontaneous hypertension. *J Hypertens* 2:141-147, 1984.
89. Clough DL, Huot SJ, Pamnani MB y Haddy FJ: Decreased myocardial Na⁺, K⁺ ATPase activity in rats with reduced renal mass-saline hypertension. *J Hypertens* 3:583-589, 1985.
90. Lin SJ, Hong CY, Chiang BN y Wei YH: Activities of transport adenosine triphosphatases in erythrocyte membranes of healthy and hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 7:1151-1163, 1985.
91. Lee SW, Schwartz A, Adams RJ y cols.: Decrease in Na⁺, K⁺-ATPase activity and [³H] ouabain binding sites in sarcolemma prepared from hearts of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 5:682-688, 1983.
92. Poston L, Jones RB, Richardson PJ y Hilton PJ: The effect of antihypertensive therapy on abnormal leucocyte sodium transport in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:693-701, 1981.
93. Hilton PJ: Factors influencing leucocyte sodium transport in hypertension. *Klin Wochenschr* 63 (Suppl. III):49-51, 1985.
94. Swarts HGP, Bonting SL, De Pont JJHM, Schuurmans Stekhoven FMAH, Thien TA y Van't Laar A: Cation fluxes and Na⁺-K⁺-activated ATPase activity in erythrocytes of patients with essential hypertension. *Hypertension* 3:641-649, 1981.
95. Smith JB, Ash KO, Hunt SC y cols.: Three red cell sodium transport systems in hypertensive and normotensive Utah adults. *Hypertension* 6:159-166, 1984.
96. Aalkjaer C, Kjeldsen K, Norgaard A, Clausen T, Mulvany MJ: Ouabain binding and Na⁺ content in resistance vessels and skeletal muscles of spontaneously hypertensive rats and K⁺-depleted rats. *Hypertension* 7:277-286, 1985.
97. De Wardener HE y MacGregor GA: The natriuretic hormone and its possible relationship to hypertension. En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. *Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. New York, McGraw Hill 84-95, 1983.
98. De Wardener HE y MacGregor GA: The role of a circulatory inhibitor of Na⁺-K⁺-ATPase in essential hypertension. *Am J Nephrol* 3:88-91, 1983.
99. De Wardener HE y MacGregor GA: The relation of a circulating sodium transport inhibitor (the natriuretic hormone?) to hypertension. *Medicine (Baltimore)* 62:310-326, 1983.
100. Hamlyn JM, Ringel R, Sehaeffer J y cols.: A circulating inhibitor of (Na⁺ K)-ATPase associated with essential hypertension. *Nature* 300:650-652, 1982.
101. Cumberbatch M, Zarcian K, Davidson C, Morgan DB y Swaminathan R: The early and late effects of digoxin treatment on the sodium transport, sodium content and Na⁺-K⁺-ATPase of erythrocytes. *Br J Clin Pharmacol* 11:565-570, 1981.
102. Whittaker J, Hawkins M y Swaminathan R: Changes in erythrocyte sodium, sodium transport and ³H-ouabain binding capacity during digoxin administration in the pig. *Life Sci* 32:747-754, 1983.
103. Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S, DuCharme DW, Harris DW, Mandel F, Mathews WR y Ludens JH: Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 88:6259-6263, 1991.
104. Milner M, Heagerty AM, Bing RF, Thurston H y Swales JD: Changes in leucocyte sodium transport in normotensive rela-

- fives of hypertensive subjects. Dissociation from blood pressure. *Hypertension* 6:369-373, 1984.
105. Díez J, Hannaert P y Garay R: A kinetic study of the Na⁺, K⁺-pump in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Am J Physiol* 252:H 1-H6, 1987.
 106. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT y Urbano-Márquez A: Abnormal Na⁺-K⁺ ATPase kinetics in a subset of essential hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 18:337-342, 1988.
 107. Garay RP, Dagher G, Pernellet MG, Devynck MA y Meyer P: Inherited defect in a Na⁺, K⁺-co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature* 284:281-283, 1980.
 108. Meyer P, Garay RP, Nazaret C y cols.: Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. *Br Med J* 282:1114-1117, 1981.
 109. Ghione S, Buzzigoli G, Bartolini V, Balzan S y Donato L: Comparison of outward and inward Na⁺/K⁺ cotransport-mediated fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. Preliminary results. *Clin Exp Hypertens* 3:809-814, 1981.
 110. Montanari A, Sani E, Schianchi P, Simoni I, Borghi L y Novarini A: Furosemide-sensitive sodium movements in lymphocytes from essential hypertensives. *Klin Wochenschr* 63 (Suppl. 11r):23-25, 1985.
 111. De Mendonça M, Grichois ML, Toumi K y cols.: Furosemide and bumetanide-sensitive Na⁺ fluxes in erythrocytes from genetically hypertensive rats (SHR). *Clin Exp Hypertens* 3:885-895, 1981.
 112. Montanari A, Simoni I, Schianchi P, Borghetti A y Novarini A: Ouabain-resistant, furosemide-sensitive sodium efflux in human lymphocytes: a comparison of normotensive and hypertensive subjects. *Clin Sci* 67:407-411, 1984.
 113. Montanari A, Sani E, Canali M y cols.: Low sodium cotransport in red cells with physiological internal sodium concentration in essential hypertension. *Hypertension* 6:826-831, 1984.
 114. Tuck ML, Gross C, Maxwell MH, Brickman AS, Krasnoshtein G y Mayes D: Erythrocyte Na, K⁺ cotransport and Na⁺, K⁺ pump in black and caucasian hypertensive patients. *Hypertension* 6:536-544, 1984.
 115. Canessa M, Spalvins A, Adragna N y Falkner B: Red cell sodium countertransport in normotensive and hypertensive blacks. *Hypertension* 6:344-351, 1984.
 116. Bin Talib HK, Chipperfield AR y Semple PF: Potassium influx into erythrocytes in essential hypertension. *J Hypertens* 2:405-409, 1984.
 117. Dagher G y Canessa M: The Li-Na exchange in red cells of essential hypertensive patients with low Na-K cotransport. *J Hypertens* 2:195-201, 1984.
 118. Garay RP, Nazaret C, Dagher G, Bertrand E y Meyer P: A genetic approach to the geography of hypertension: examination of Na⁺-K⁺ cotransport in Ivory Coast africans. *Clin Exp Hypertens* 3:861-870, 1981.
 119. Garay RP, Hannaert P, Dagher G, Nazaret C, Maridonneau I y Meyer P: Abnormal erythrocyte Na⁺ K⁺ cotransport system, a proposed genetic marker of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 3:851-859, 1981.
 120. Duhm J, Goebel B, Lorenz R y Weber P: Sodium-lithium exchange and sodium-potassium cotransport in human erythrocytes. Part 2: A simple uptake test applied to normotensive and essential hypertensive individuals. *Hypertension* 4:477-482, 1982.
 121. Weder AB, Torretti BA y Julius S: Racial differences in erythrocyte cation transport. *Hypertension* 6:115-123, 1984.
 122. Stessman J, Mekler J, Sharon R y Ben-Ishay D: Erythrocyte Na⁺, K⁺ cotransport and blood pressure in identical twins. *Clin Exp Hypertens* 5:493-499, 1983.
 123. Krzesinski JM y Rorive GL: The erythrocyte sodium-potassium cotransport in hypertensive patients: advantages and limitations. *Clin Exp Hypertens* 7:553-572, 1985.
 124. De Zeeuw D, Jilderda JF y Tepper T: Erythrocyte sodium-potassium co-transport in hypertension. *Proc EDTA* 20:507-513, 1983.
 125. Wiley JS, Clarke DA, Bonacquisti LA, Scarlett JD, Harrap SB y Doyle AE: Erythrocyte cation cotransport and countertransport in essential hypertension. *Hypertension* 6:360-368, 1984.
 126. Ringel RE, Hamlyn JM, Schaeffer J y cols.: Red cell cotransport activity and sodium content in black men. Relationship to essential hypertension. *Hypertension* 6:724-730, 1984.
 127. Adragna NC, Canessa ML, Solomon H, Slater E y Tosteson DC: Red cell lithium-sodium countertransport and sodium-potassium cotransport in patients with essential hypertension. *Hypertension* 4:795-804, 1982.
 128. Garay RP, Nazaret C, Hannaert P y Price M: Abnormal Na⁺, K⁺ cotransport function in a group of patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 13:311-320, 1983.
 129. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT y Urbano-Márquez A: Outward Na⁺-K⁺ cotransport function in erythrocytes from essential hypertensives. *J Hum Hypertens* 3:1-8, 1989.
 130. Hannaert PA y Garay RP: A kinetic analysis of Na-Li countertransport in human red blood cells. *J Gen Physiol* 87:353-368, 1986.
 131. Weder AB: Red-cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *N Engl J Med* 314:198-201, 1986.
 132. Trevisan M, Ostrow D, Cooper R y cols.: Abnormal red blood cell ion transport and hypertension. The people's gas company study. *Hypertension* 5:363-367, 1983.
 133. Brugnara C, Corrocher R, Foroni L, Steinmayr L, Bonfanti F y De Sandre G: Lithium-sodium countertransport in erythrocytes of normal and hypertensive subjects. Relationship with age and plasma renin activity. *Hypertension* 5:529-534, 1983.
 134. Cooper R, LeGrady D, Nanas S y cols.: Increased sodium-lithium countertransport in college students with elevated blood pressure. *J Am Med Assoc* 249:1030-1034, 1983.
 135. Norling LL, Goldring D, Hernández A, Robson AM y Landt M: Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of children and adolescents with hypertension. *Dev Pharmacol Ther* 9:231-240, 1986.
 136. Levy R, Paran E, Keynan A y Livne A: Essential hypertension: improved differentiation by the temperature dependence of Li efflux in erythrocytes. *Hypertension* 5:821-827, 1983.
 137. Cooper R, Trevisan M, Ostrow D, Sempes C y Stamler J: Blood pressure and sodium lithium countertransport: findings in population-based surveys. *J Hypertens* 2:467-471, 1984.
 138. Woods JW, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Watson BS y Namboodiri K: Increased red-cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med* 306:593-595, 1982.
 139. Williams RR, Hunt SC, Kuida H, Smith JB y Ash KO: Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 118:338-344, 1983.
 140. Canessa M: The polymorphism of red cell Na and K transport in essential hypertension: findings, controversies, and perspectives. *Prog Clin Biol Res* 159:293-315, 1984.
 141. Canessa M, Brugnara C y Escobales N: The Li⁺-Na⁺ exchanger and Na⁺-K⁺-Cl cotransport systems in essential hypertension. *Hypertension* 10 (suppl. 1):4-10, 1987.
 142. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT y Urbano-Márquez A: Na⁺-Li⁺ countertransport in essential hypertension. *J Hypertens* 6:931-937, 1988.
 143. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Ingelmo M y Urbano-Márquez A: Clinical profiles and erythrocyte Na⁺ transport of four major types of essential hypertension in Spain. *Kidney Int* 36:114-119, 1989.
 144. Aronson PS: Red-cell sodium-lithium countertransport and essential hypertension. *N Engl J Med* 307:317, 1982.

145. Kahn AM: Difference between human red blood cell Na-Li countertransport and renal Na-H exchange. *Hypertension* 9:7-12, 1987.
146. Livne H, Balfe JW, Veitch R, Márquez-julio A, Grinstein S y Rothstein A: Increased platelet Na-H exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. *Lancet* i:533-536, 1987.
147. Schmouder RL y Weder AB: Platelet sodium-proton exchange is increased in essential hypertension. *J Hypertens* 7:325-330, 1989.
148. Rooskopf D, Morgenstern E, Scholz W, Osswald U y Siffert W: Rapid determination of the elevated Na⁺-H⁺ exchange in platelets of patients with essential hypertension using an optical swelling assay. *J Hypertens* 9:231-238, 1991.
149. Hatori N, Gardner JP, Tomorani H, Fine BP y Aviv A: Na⁺-H⁺ antiport activity in skin fibroblasts from blacks and whites. *Hypertension* 15:140-145, 1990.
150. Ng LI, Harker M y Abel ED: Mechanisms of leucocyte sodium influx in essential hypertension. *Clin Sci* 75:521-526, 1988.
151. Ng LI, Dudley C, Bomford J y Hawley D: Leucocyte intracellular pH and Na⁺/H⁺ antiport activity in human hypertension. *J Hypertens* 7:471-475, 1989.
152. Dundley CRK: Evidence for abnormal Na⁺/H⁺ antiport activity detected by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy in exercising skeletal muscle of patients with essential hypertension. *Clin Sci* 79:491-497, 1990.
153. Canessa M, Morgan K, Goldszer R, Moore TJ y Spalvins A: Kinetic abnormalities of the red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive patients. *Hypertension* 17:340-348, 1991.
154. De la Sierra A, Coca A, Paré JC y cols.: Clinical profiles of essential hypertensives based on their ion transport abnormalities: preliminary results. *J Hypertens* 1991 (en prensa).
155. Postnov YV, Kravtsov GM, Orlov SN, Pokudin NI, Postnov IY y Kotelevitsen YV: Effect of protein kinase C activation on cytoskeleton and cation transport in human erythrocytes. Reproduction of some membrane abnormalities revealed in essential hypertension. *Hypertension* 12:267-273, 1988.
156. Orlov SN, Postnov IY, Pokudin NI, Kurharenko VY y Postnov YV: Na⁺-H⁺ exchange and other ion-transport systems in erythrocytes of essential hypertensives and spontaneously hypertensive rats: a comparative analysis. *J Hypertens* 7:781-788, 1989.
157. Esparza N: Estudio de la actividad de los mecanismos reguladores del pH intracelular en eritrocitos de sujetos sanos. Influencia de la historia familiar de hipertensión arterial. Tesis doctoral. Universidad de Navarra. Pamplona, 1-21 4, 1991.
158. Díez J, Arrázola A, Castiella J, Iñigo B y Cía P: Increased activity of the Na⁺-dependent Cl⁻/HCO₃⁻ anion exchanger. A new abnormality of red blood cell Na⁺ transport in essential hypertension. *Am J Hypertens* 4:95A, 1991.
159. Díez J, Arrázola A, Castiella J, Iñigo B y Cía P: Increased activity of the Na⁺-dependent Cl⁻/HCO₃⁻ anion exchanger in red cells of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991 (en prensa).
160. Weinberger MH, Miller JZ, Luff FC, Grim CE y Fineberg NS: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 8 (Suppl. II):127-131, 1986.
161. Aalkjaer C y Cragoe EJ Jr: Intracellular pH regulation in resting and contracting segments of rat mesenteric resistance vessels. *J Physiol (London)* 402:391-410, 1988.
162. Moolenaar WH, Yarden Y, De Laat SW y Schlessinger J: Epidermal growth factor induces electrically silent Na⁺ influx in human fibroblasts. *J Biol Chem* 257:8502-8506, 1982.
163. Pouyssegur J, Chambard JC, Franchi A, Paris S y Van Obberghen-Schilling E: Growth factor activation of an amiloride sensitive Na⁺/H⁺ exchange system in quiescent fibroblasts: coupling to ribosomal protein S6 phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 79:3935-3939, 1982.
164. Garay R: Typology of Na⁺ transport abnormalities in erythrocytes from essential hypertensive patients. A first step towards the diagnosis and specific treatment of different forms of primary hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 4:373-378, 1990.
165. DeWardener HE y Clarkson EM: Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 65:658-759, 1985.
166. Dagher G, Brossard M, Féray JC y Garay R: Modulation of erythrocyte Na transport pathway(s) by excess Na intake. *Life Sciences* 37:243-253, 1985.
167. Tobian L: Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells, and hypertension. *Physiol Rev* 40:280-312, 1960.
168. Haddy F, Pamnani M y Clough D: The sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. *Clin Exp Hypertens* 13:295-336, 1978.
169. Overbeck HW, Pamnani MB y Ku DD: Arterial wall «waterlogging» accompanying chronic digoxin treatment in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 164:401-404, 1980.
170. Mikkelsen E, Andersson KE y Pedersen OL: Effects of digoxin on isolated human mesenteric vessels. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 45:25-31, 1979.
171. Mikkelsen E, Andersson KE y Pedersen OL: Effects of digoxin on isolated human peripheral arteries and veins. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 45:249-256, 1979.
172. Insel PA y Motulsky HJ: A hypothesis linking intracellular sodium, membrane receptors, and hypertension. *Life Sci* 34:1009-1013, 1984.
173. Connolly TM y Lumbird LE: The influence of Na⁺ on the α₂-adrenergic receptor system of human platelets. A method for removal of extraplatelet Na⁺. Effect of Na⁺ removal on aggregation, secretion and cAMP accumulation. *J Biol Chem* 258:3907-3912, 1983.
174. Motulsky HJ y Insel PA: The influence of Na⁺ on the α₂-adrenergic receptor system of human platelets. Role for intraplatelet sodium in receptor binding. *J Biol Chem* 258:3913-3919, 1983.
175. Schatzmann HJ: The plasma membrane calcium pump of erythrocytes and other animal cells. En: Carafoli E, ed. *Membrane transport of calcium*. London, Academic Press 41-108, 1982.
176. Reuter H, Blaustein MP y Hausler G: Na-Ca exchange and tension development in arterial smooth muscle. *Phil Trans R Soc Lond* 265:87-94, 1973.
177. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232:C165-C173, 1977.
178. Blaustein MP: The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 70:32-82, 1974.
179. Taylor A: Role of cytosolic calcium and Na-Ca exchange in regulation of transepithelial sodium and water absorption. En: Schultz SG, ed. *Ion transport in epithelia*. New York, Raven Press 233-259, 1981.
180. Blaustein MP: The role of Na-Ca exchange in the regulation of tone in vascular smooth muscle. En: Casteels R, Godfraind T, Ruegg JC, eds. *Excitation-contraction coupling in smooth muscle*. Amsterdam, Elsevier 101-108, 1977.
181. Blaustein MP y Kracke MJ: Sodium ions, calcium transport, and the control of vascular tone. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 24-30, 1980.
182. Ashida T y Blaustein MP: Regulation of cell calcium and contractility in arterial smooth muscle: Role of Na/Ca.

- Exchange, a link between sodium and contractility. *J Hypertension* 4 (Suppl. 6):S331-S333, 1986
183. Erne P, Bolli P, Burgisser E y Buhler FK: Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect of anti hypertensive therapy. *N Engl J Med* 310:1084-1088, 1984.
184. Senn N, Ollivier JP, Abitbol JP y Garay R: Effect antihypertenseur du captopril, de l'hydrochlorotiazide, seuls ou en association, chez différentes catégories de malades hypertendus essentiels. *Arch Malad Coeuret Vaisseaux* 81 (Suppl. HTA):155-158, 1988.
185. Garay R, Nazaret C, Hannaert P, Deschamps de Paillette E, Juin G y Braquet P: Correlation between blood pressure and stimulation of K⁺ fluxes in essential hypertensive patients treated for two years with Cicletanine. *J Hypertension* 4 (Suppl. 5):S208-209, 1986
186. Sánchez KA, Giménez MI, Gilbert BH, Giannone C, Marco E y Ramírez A: Recovery of erythrocyte Na⁺-K⁺-Cl cotransport activity by enalapril. *Hypertension* 17:334-339, 1991 .
187. Díez J: Diuretics and transmembrane ionic exchanges: structure-activity relations and clinical applications. *Am J Cardiol* 65:55H, 1990.