



Dr. Luis Hernán Zárate

E d i t o r

# Sodio & Potasio

## En Busca del Equilibrio

Su adecuado balance ha demostrado importantes reducciones de eventos cardiovasculares a nivel mundial.

# FUNDACIÓN CHILENA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

## MISIÓN

La Fundación promueve y contribuye a la toma de conciencia de la comunidad, en relación a la Hipertensión y a los riesgos cardiovasculares asociados, a través de su detección y seguimiento, en el ámbito de la salud, trabajo y educación.

## Directorio

Presidente Honorario:	Dr. Héctor Croxatto Rezzio
Presidente Ejecutivo:	Dr. Luis Hernán Zárate Méndez
Vicepresidente:	Dr. Walter Passalacqua Rivanera
Secretaria:	Dra. Olga Sánchez Frayssinet
Tesorero:	Dr. Gerardo Cuevas Chávez
Director:	Dra. Edda Lagomarsino Ferrari
Director:	Dr. Oscar Román Alemany
Director:	Dr. Carlos Saieh Andonie
Director:	Dr. Rafael Méndez Mella
Director:	Dr. Sebastián Illanes López
Director:	Dra. Paola Varleta Olivares



*Dr. Héctor Croxatto Rezzio*  
*Fundador*



Dr Luis Hernán Zárate

---

E d i t o r

# Sodio & Potasio

**En Busca del Equilibrio**



## ÍNDICE

<b>Prólogo</b>	7
<b>Capítulo 1</b>	9
Intercambio Sodio-Potasio: ATPasa Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> Sal sensibilidad: Concepto y factores dependientes <i>M. Carolina Achondo C.</i>	
<b>Capítulo 2</b>	22
Rol protector del potasio <i>Dr. Luis H. Zárate M., y M. Carolina Achondo C.</i>	
<b>Capítulo 3</b>	29
Hiperkalemia <i>Dr. Luis H. Zárate M., y Dra. Carolina Zárate P.</i>	
<b>Capítulo 4</b>	34
Efectos deletéreos del consumo de la sal independientes del aumento de la Presión Arterial <i>Dr. Luis H. Zárate M., y Dra. Carolina Zárate P.</i>	
<b>Capítulo 5</b>	42
Hipertensión Arterial y la importancia del consumo de sal en pediatría <i>Dr. Carlos Saieh A., y Dra. Edda Lagomarsino F.</i>	
<b>Capítulo 6</b>	47
Sal y Tercera Edad <i>Dr. Augusto Brizzolara</i>	
<b>Capítulo 7</b>	52
Hipertensión Arterial y Obesidad <i>Dr. Alex Valenzuela</i>	
<b>Capítulo 8</b>	60
Sodio, potasio, riñón e Hipertensión Arterial <i>Dr. Carlos Zehnder B.</i>	
<b>Capítulo 9</b>	70
Manejo renal de la sal de la dieta <i>Dr. Jorge Morales</i>	
<b>Capítulo 10</b>	76
Trials of Hypertension Prevention (TOHP I y TOHP II)	

<b>Capítulo 11</b>	79
<b>Políticas internacionales</b> <i>Cristián Marcó E.</i>	
<b>Contenido de potasio de los alimentos</b>	87

**Sodio & Potasio: En busca del equilibrio**

**Editor Científico:** Dr. Luis H. Zárata M.

**Producción y Diseño:** Puente 2 Editores & Creativos

Ricardo Matte Pérez 0160, Providencia, Santiago.

Tel/Fax (56-2) 378 3833 E-mail info@puente2.com

**Impreso por** Salviat Impresores

**Tiraje** 7000 ejemplares

## Prólogo

Las enfermedades cardiovasculares y otras patologías relacionadas reconocen una serie de factores de riesgo que, si bien no son causales, presentan una serie de características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y de interrelación terapéutica que determinan su pronóstico y resolución clínica. Para el internista, el pediatra, el cardiólogo y aun el que maneja la hipertensión arterial, lo primero que se explora y reconoce como factores de riesgo son el cigarrillo, la diabetes, la obesidad, el colesterol y el sedentarismo. Pero cuando el paciente les pregunta sobre el consumo de sal, recién la recuerdan como factor de riesgo y responden "coma sin sal", sin explicarle cómo se hace tal indicación y por qué debe incorporarla como una restricción en su dieta habitual.

En verdad, desde los primeros estudios sobre la patología de la insuficiencia cardíaca, de algunas nefropatías y de la hipertensión arterial, se reconoció que restringiendo su ingesta mejoraban los síntomas, la congestión visceral y se reducía la hipertensión arterial. Tal medida se mantuvo por algunos años, en los que se reconoció la habitual resistencia de los pacientes para cumplirla. Pero cuando aparecieron los fármacos diuréticos y algunos antihipertensivos que aumentaban la diuresis, la indicación sin sal quedó postergada, relativizada y aun obsoleta para muchos clínicos.

Esta situación se mantuvo por varios años, a pesar de evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas que demostraban la importancia patogenética de la sal o mejor del Na<sup>+</sup>, sobre la hipertensión arterial. En efecto, estudios poblacionales demostraron en la década del '60 que ciudades con bajo contenido de sal en su dieta desarrollaban menos casos de hipertensión arterial. Concomitantemente, los médicos dedicados al manejo de la hipertensión esencial comprobaron que genéticamente algunas etnias presentaban mayor incidencia de la enfermedad, como era el caso de los americanos de color en relación con los blancos y aun aquellos respondían mejor a una reducción de la sal, mientras que otros no lo hacían. Se conoció así la condición sodio sensible y sodio resistente para los hipertensos.

No cabe duda de que el principal mecanismo que regula el metabolismo del sodio se asienta en el riñón. Éste mantiene una concentración plasmática de sodio constante, de acuerdo a las necesidades hemodinámicas que permitan una perfusión óptima de los tejidos. Para eso, el riñón regula el volumen de líquidos extracelulares y contribuye a mantener un balance adecuado de Na<sup>+</sup> intra y extracelular.

Sin embargo, el intercambio iónico a través de la membrana celular en los diversos tejidos no reconoce sólo al Na<sup>+</sup>, sino que también el K<sup>+</sup> tiene una importancia crucial. Su concentración intracelular y plasmática debe mantenerse en niveles fisiológicos adecuados. Este nuevo actor se ha demostrado indispensable en la regulación de la circulación y de la presión arterial en particular. Esto es así a tal extremo que niveles plasmáticos reducidos de K<sup>+</sup> pueden causar hipertensión arterial, como es el caso del hiperaldosteronismo primario y la suplementación del catión permite reducir la hipertensión en un número significativo de pacientes.

Un adecuado balance en la ingesta de sodio y potasio ha demostrado importantes reducciones de eventos cardiovasculares a nivel mundial. La OMS acogiendo esta evidencia emitió, en el año 2006, un valioso documento que proporciona los antecedentes que respaldan y propician una progresiva reducción del cloruro de sodio y un incremento en la ingesta de potasio.

Los escritos de este libro tienen el propósito de entregar a los médicos de nuestro

continente los antecedentes recopilados por diferentes especialistas para informarlos y motivarlos a difundir la necesidad de procurar este importante cambio en nuestra alimentación.

Estaremos dando los primeros pasos en procura de un desaceleramiento en la progresión de la prevalencia de la hipertensión arterial, primera causa de muerte a nivel mundial.



# Capítulo 1

## Intercambio Sodio-Potasio: ATPasa $\text{Na}^+/\text{K}^+$

### Sal sensibilidad: Concepto y factores dependientes

*M. Carolina Achondo C.*

*Biólogo, Universidad de Concepción.*

## Intercambio Sodio-Potasio: ATPasa $\text{Na}^+/\text{K}^+$

Una de las estructuras fundamentales de la biología celular es la membrana que la separa del entorno, la cual juega un rol selectivo con las moléculas que ingresan y que son secretadas. Dentro de las miles de moléculas que tienen relación con el funcionamiento óptimo de la célula, las proteínas son predominantemente negativas. El ión que las neutraliza es el ión potasio, permeable a la membrana celular, cuya concentración es mucho mayor en el intracelular, llegando a valores aproximados de  $150\text{mmol/L}^{(1)}$ .

Sin embargo, la maquinaria celular debe mantener una homeostasis que se debe, entre otras variables, a un complejo equilibrio de iones generando un gradiente electroquímico donde el sodio y el potasio juegan un rol fundamental.

Se postuló un mecanismo para que pudiese explicar este flujo donde investigadores como Jens Skou, ganaron el Premio Nobel el año 1997 por la identificación de una proteína con funciones enzimáticas denominada ATPasa que podía transportar iones sodio desde el interior de la célula intercambiando potasio del extracelular<sup>(2)</sup>.

La bomba sodio potasio ATPasa es un complejo enzimático ubicado en la membrana celular, el cual convierte la energía química del ATP para ayudar al traslado de los iones a través de un gradiente electroquímica. Además, su rol fundamental es mantener altas concentraciones de potasio intracelular y bajas de sodio<sup>(3)</sup>. Esta bomba mantiene el gradiente de sodio entre los compartimientos extra e intracelulares en varios tejidos influyendo en el volumen celular, procesos de absorción en el riñón o en el intestino y excitabilidad en el músculo<sup>(4)</sup>.

El proceso de mantenimiento de las concentraciones de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  ha sido denominado como un "ciclo fútil" que consiste en el transporte cíclico de iones sodios donde la energía residual (liberada en forma de calor) ocurre en todas las células del organismo jugando un rol significativo en la termogénesis y la regulación del balance energético<sup>(5)</sup>.

Sin embargo, nuestro interés se focaliza en la función de esta bomba a nivel renal, donde su distribución es heterogénea, presentándose la mayor concentración en la zona del túbulo proximal, donde el volumen de sal y agua es reabsorbido. La región distal del nefrón es la responsable de ajustar la reabsorción final del ión sodio junto con la aldosterona, hormona que juega un papel dominante en la regulación de este sitio a través del control del acceso al sodio hacia el sitio intracelular a través de la bomba<sup>(6)</sup>.

La regulación de la bomba ATPasa es de un nivel altamente complejo. Algunos datos sugieren que los cambios intracelulares de Na y la cantidad de ATP que proviene de la glicólisis están estrechamente relacionados<sup>(7)</sup>.

Así es que esta maquinaria enzimática maneja la reabsorción de sodio en el riñón y se postula un mecanismo potencial por el cual puede contribuir a la hipertensión en caso de que exista una alteración. (Figura 1).

Figura 1

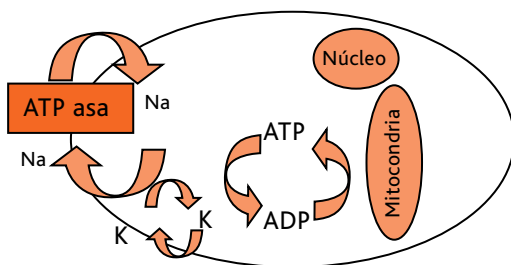


Figura 1. Mecanismo de acción de ATPasa Sodio-Potasio.

Modificado de Iannello S. et al. *Obesity reviews* 2007; 8: 231-251

## Sal sensibilidad: Concepto y factores dependientes

Las alteraciones en la regulación del sodio y del volumen de líquidos extracelulares ejercen efectos heterogéneos en hipertensos y normotensos. Así, al analizar las respuestas individuales se observa que en algunos individuos la presión arterial responde a los cambios de sodio ("sal sensibles"), mientras que otros no ("sal resistente"). Kawasaki, en el año 1978, definió a los sujetos sal sensibles como aquellos que aumentaban en más de un 10% sus niveles de presión arterial al pasar de una dieta pobre en sal (9mmol/24 horas) a una rica en sal (249mmol/24 horas)<sup>(8)</sup>. En un comienzo se estudió en hipertensos, más tarde también se demostró en normotensos, por lo tanto es un rasgo poblacional, donde los individuos pueden ser clasificados independiente de su presión arterial.

Para explicar este fenómeno de *sal sensibilidad*, se consideran factores asociados, como los de tipo demográfico, genético y fisiológico.

Entre los factores demográficos, Weiberger y colaboradores<sup>(9)</sup> han descrito que la raza negra muestra una frecuencia mucho mayor de sal sensibilidad que los blancos. Se observaron 73% de hipertensos negros versus un 56% de hipertensos blancos, sin

embargo, en la población normotensa la frecuencia de este estado fue similar entre ambos grupos, lo que ha sido avalado por otras investigaciones donde la frecuencia de sal sensibilidad en la raza ha sido similar<sup>(10,11)</sup>.

Además de la diferencia que existe entre las distintas razas, la edad también está dentro de los factores demográficos, encontrándose una alta prevalencia en ancianos. En normotensos se asocia un incremento de la presión arterial con la edad significativamente mayor al observado en los "sal resistentes", lo que sugiere que el aumento tensional con la edad podría ser un reflejo de la sensibilidad a la sal, específicamente sobre los 45 años<sup>(12,13)</sup>.

En cuanto al sexo, hay algunos investigadores que no han visto diferencias, sin embargo, un estudio realizado en mujeres japonesas postmenopáusicas mostró que la sensibilidad a la sal se correlaciona de forma inversa con los niveles circulantes de hormonas sexuales femeninas. Los niveles circulantes de prolactina, estrógenos y progesterona eran significativamente menores en mujeres hipertensas que en las normotensas. Estos datos infieren que el descenso en los niveles circulantes de hormonas sexuales y un significativo aumento de la sensibilidad a la sal podrían ser importantes en la génesis de la hipertensión arterial en la menopausia<sup>(14)</sup>.

Con respecto a los factores genéticos, existen argumentos que los avalan de forma consistente. Se demostró que individuos sal sensibles poseen un genotipo homocigoto mayor de la haptoglobina 1-1 en comparación al genotipo haptoglobina 2-2<sup>(15)</sup>. Por otro lado, otras investigaciones han encontrado una mutación quimérica para individuos sal sensibles, en gen de la enzima  $1\beta$ -hidroxilasa/aldosterona (hipertensión glucocorticoide remediable); además, se ha descrito la mutación para sujetos sal sensibles de la sub-unidad  $\beta$  del canal de sodio epitelial (Síndrome de Liddle's)<sup>(16,17)</sup>.

Por otra parte, Poch y colaboradores, analizaron 8 polimorfismos en 6 genes relacionados con el sistema renina angiotensina aldosterona en humanos y su relación con sal sensibilidad. Ellos estudiaron entre otros polimorfismos, el de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenada tipo 2 (11 $\beta$  HSD2) (G534A), concluyendo que la respuesta de la presión arterial a la alta ingesta de sal fue diferente en los genotipos ECA (I/D) y 11 $\beta$  HSD2 G534A, sugiriendo que aquellos polimorfismos pueden ser útiles como marcadores genéticos potenciales en la condición de sal sensibilidad<sup>(18)</sup>.

En relación con los factores fisiológicos a la condición de sal sensibilidad, existen una serie de variables a considerar, lo que hace pensar en lo complejo de la fisiopatología de este condición.

## Función renal

Existen evidencias que indican una disfunción y/o alteración renal en los individuos hipertensos sal sensibles. Campese y colaboradores publicaron un estudio donde analizaron la respuesta a la presión arterial en dietas con alta y baja ingesta de sal, demostrando que los individuos de raza negra sal sensibles tuvieron una respuesta disminuída en el flujo sanguíneo renal a la dieta alta en sal, en cambio el grupo resistente a la sal, que incluyó individuos blancos y algunos negros, mostraron un aumento en el flujo sanguíneo renal.

Otros hallazgos son los encontrados por científicos italianos en pacientes hiper-

tenso sometidos a dieta altas y bajas en sal, donde la excreción de albúmina fue mucho mayor en sujetos sal sensibles, no observándose diferencias en la tasa de filtración glomerular, flujo sanguíneo renal o fracción de filtración entre los dos grupos en el período de baja ingesta de sal. Sin embargo, en la dieta con alto contenido de sal, el flujo sanguíneo renal disminuyó, la fracción de filtración y la presión intraglomerular aumentó en los individuos sal sensibles. Con estos resultados, los investigadores de ambos estudios concluyen que es un parámetro indicador que los individuos sal sensibles tengan este aumento de presión capilar glomerular en una ingesta rica en sal<sup>(19,20)</sup>.

Algunos investigadores han sugerido que la alteración en el área de superficie glomerular o en la densidad de glomérulos puede ser responsable de la hipertensión sal sensible<sup>(21,22)</sup>.

## Sistema Renina Angiotensina

En animales y en humanos se ha demostrado que el Sistema Renina Angiotensina es una de las tantas piezas claves vinculada con sal sensibilidad.

Diferentes investigadores han demostrado en animales experimentales que la administración crónica de angiotensina II resulta en una hipertensión sal dependiente<sup>(23)</sup>. Franco y colaboradores tuvieron la experiencia de demostrar en un modelo en ratas sobre el papel de la administración crónica de angiotensina II en la hipertensión sal sensible, la cual induce a daño renal. La administración de Ang II durante dos semanas produjo hipertensión con daño microvascular y túbulointersticial. Este estudio demostró además que los niveles intrarrenales de angiotensina II pueden tener un rol en mantener la vasoconstricción cortical y la retención de sodio<sup>(24)</sup>.

Por otra parte, estudios realizados con normotensos jóvenes con historia familiar de hipertensión mostraron una supresión de la producción de aldosterona en respuesta a una carga de sal y una hiper respuesta prolongada a la secreción de aldosterona en respuesta a angiotensina II<sup>(24)</sup>.

## Péptido Natriurético Atrial (PNA)

Este péptido es un regulador importante del volumen de sodio y de agua, lo que lo hace un candidato responsable de los cambios que puede tener la presión arterial<sup>(9)</sup>.

Esta molécula interactúa con receptores específicos de la vasculatura y del riñón, produciendo un descenso de la presión y un aumento de la excreción de sodio<sup>(25)</sup>. Una reducción de la secreción de este factor produce una retención de sodio en la hipertensión sal sensible. Esta afirmación está avalada por estudios que mostraron una interrupción de los genes pro péptido natriurético atrial en ratones, provocando una hipertensión sal sensible<sup>(26)</sup>.

Sin embargo, existe una controversia en el contenido de este factor en las condiciones de sal sensibilidad. Algunos investigadores como Sagnella y colaboradores han descrito un aumento de PNA plasmático durante una ingesta alta de sodio en pacientes con hipertensión esencial, sin embargo, análisis realizados por Gerds y colaboradores han descritos niveles más bajos en hipertensos sal sensibles que aquellos que no poseen esta condición<sup>(27,28)</sup>.

La discrepancia encontrada en la literatura puede deberse a la metodología utili-

zada para medir la concentración de este péptido, diferencias en las edades de los pacientes, la ingesta de sodio en la dieta, presencia de disfunción ventricular y, por último, diferencias genéticas en las poblaciones estudiadas.

### Sistema Nervioso Simpático

Una gran cantidad de evidencias sugieren que la retención de sodio y la hipertensión sal sensible puede ser dependiente del aumento en la actividad del sistema nervioso simpático o en el aumento en la razón de la secreción de norepinefrina-dopamina<sup>(29)</sup>.

Ya en el año 1982, Weiberger y colaboradores ya habían evaluado la relación entre la dopamina y el sistema noradrenérgico en la alteración del balance de sodio y agua en hombres normotensos e hipertensos. Ellos midieron DOPAC urinario (ácido dihidroxifenilacético, el metabolito urinario principal de la dopamina) y norepinefrina después de períodos de baja y alta ingesta de sal (10 mmol/d y 800 nmol/d respectivamente). Esta razón la denominaron "índice natriurético", donde éste fue dos veces mayor con alta ingesta de sal en hombres normotensos<sup>(30)</sup>.

Así, otros investigadores también confirmaron de alguna forma la experiencia anterior, como Gill y colaboradores en 1991 que publicaron un trabajo donde demostraron un descenso de dopamina y un aumento en la excreción de norepinefrina en pacientes sal sensibles. También observaron que los pacientes sal sensibles tuvieron una exagerada respuesta a la excreción urinaria de dopa después de una carga de sal, lo que fue interesante ya que este autor pudo sugerir que la razón baja de dopamina-dopa podía ser utilizada como marcador para sal sensibilidad<sup>(31)</sup>.

### Óxido Nítrico y Endotelina

Estudios en pacientes con hipertensión esencial han demostrado que con alta ingesta de sal y/o sal sensibles son asociados con una disfunción endotelial<sup>(25,32)</sup>. Existen evidencias en la disfunción endotelial presentadas por Bragulat y colaboradores que analizaron a pacientes hipertensos sal sensibles. Ellos evaluaron la vasodilatación endotelio-dependiente y la excreción urinaria de nitratos encontrándose con resultados interesantes ya que sólo los pacientes sal sensibles sometidos a una sobrecarga de sal tuvieron un descenso significativo en la excreción de nitratos, sugiriéndose una estrecha relación entre el óxido nítrico y la patogénesis de la hipertensión sal sensible. Por otro lado, también encontraron un trastorno en la vasodilatación endotelio-dependiente y una baja respuesta a L-NMMA, (un inhibidor de la óxido nítrico sintasa endotelial) esto como respuesta a la baja disponibilidad de óxido nítrico en pacientes con hipertensión sal sensible. Estos hallazgos concluyeron que la vía L-Arginina/óxido nítrico está relacionada con la hipertensión sal sensible en humanos<sup>(33)</sup>.

La actividad de la NO sintasa es mucho mayor en la médula renal, donde las altas concentraciones de óxido nítrico inducen un aumento del flujo sanguíneo y un ascenso en la presión hidrostática intersticial renal. Esto contribuye a una regulación importante en la regulación de la excreción de sodio renal y la presión inducida por la natriuresis. Además, el óxido nítrico facilita la filtración glomerular y participa en el mantenimiento de la tasa constante de filtración glomerular.

Frente a todas estas funciones fisiológicas, una deficiencia o inhibición de la NO

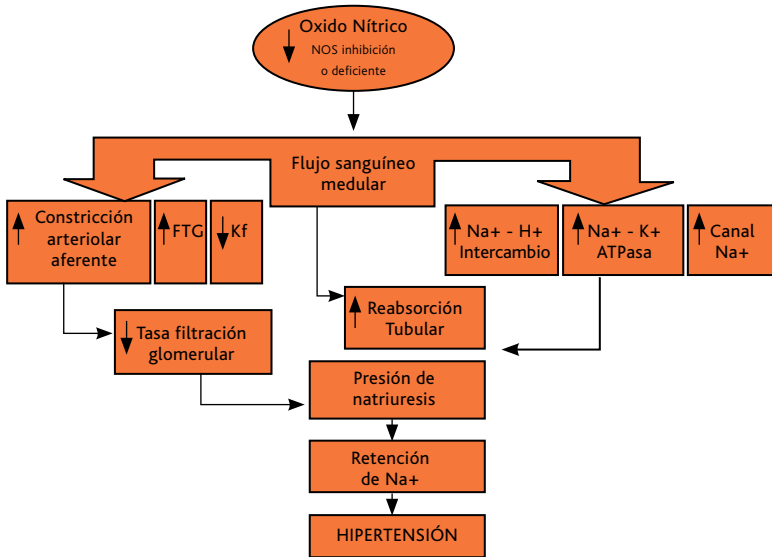
sin-tasa en la médula renal se puede traducir en una hipertensión. Esta deficiencia parece contribuir a un factor en el desarrollo de una hipertensión sal sensible en las ratas DAHL. El mecanismo asociado a esta hipertensión se puede entender entre la presión de natriuresis y la retención de sodio, como también en cambios en la ingesta de sal y la vasoconstricción<sup>(34)</sup>.

En relación con la endotelina, péptido que posee una poderosa acción vasoconstrictora, ha demostrado tener un papel importante sobre la presión arterial y la hipertrofia vascular en la hipertensión sal dependiente en modelos experimentales como ratas DAHL<sup>(35)</sup>.

Un dato interesante fue el que arrojó la investigación de Hoffman y colaboradores, donde encontraron una mayor excreción de endotelina urinaria en individuos sal sensibles en comparación con sal resistentes. Datos que revelan consistencia, ya que otro grupo analizó a pacientes hipertensos sal sensibles donde disminuyeron la concentración de la ingesta de sal, éstos presentaron aumento de los niveles de endotelina plasmática, probablemente vía estimulación de catecolaminas<sup>(36)</sup>.

Figura 2

Mecanismo de hipertensión por inhibición o deficiencias de óxido nítrico sintasa. FTG: feedback túbulo-glomerular.



Adaptado de Ai-Ping Zou. *Current Hypertension Reports* 1999;1:178-186.

## Insulina

La alta cantidad de sal en la dieta no sólo aumenta la presión arterial, sino que también disminuye la sensibilidad a la insulina, posiblemente a través de una sobreproducción de estres oxidativo<sup>(37)</sup>. Datos epidemiológicos muestran que la prevalen-

cia de diabetes aumenta en las personas que consumen altas cantidades de sal<sup>(38)</sup>. Se ha descrito que la ingesta de un suplemento de potasio en pacientes hipertensos sal sensibles, produce una reducción de la presión arterial y mejoría de la sensibilidad a la insulina dependiente de sal a través de la inhibición de especies reactivas al oxígeno<sup>(37,39,40)</sup>.

En una publicación de Matsui y colaboradores se demuestra que en modelos de ratas DAHL sal sensibles, una alta ingesta de sal aumenta la producción de especies reactivas al oxígeno en el corazón, induciendo a una disfunción diastólica que es revertida con un suplemento de potasio a través de la inhibición de EROS<sup>(41)</sup>.

Integrando la fisiopatología de la sal sensibilidad y la resistencia a la insulina se puede decir que la sal en la dieta y la liberación de angiotensina II desde la grasa visceral puede inducir resistencia a la insulina en el músculo y en el tejido adiposo por la sobreproducción de EROS. Hiperinsulinemia y aumento de angiotensina II inducen al aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, resultando una hipertensión sal sensible<sup>(42)</sup>.

Con respecto a la acción renal que puede tener la insulina, un grupo de investigadores mostró que la insulina induce a una retención de sodio renal por aumento de su reabsorción en la zona distal del túbulo.

Otros datos han demostrado que la alta ingesta de sal reduce la sensibilidad a la insulina en sujetos normotensos jóvenes con una predisposición genética a desarrollar hipertensión pero no así en los sujetos sal resistentes<sup>(43,44)</sup>.

## Receptores adrenérgicos

Feldman y colaboradores han demostrado en pacientes hipertensos que la actividad de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos desciende en respuesta a los cambios en el balance de sodio<sup>(45)</sup>. Otros investigadores han aportado con el estudio de los receptores alfa y su sobreregulación y la baja regulación de los receptores beta en la condición de altas ingesta de sal. La hipótesis de ellos se basa en que el aumento de la razón receptores alfa2/ beta2 durante una dieta alta en sal podría contribuir a vasoconstricción y a un aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Para comprobar su hipótesis, este grupo de investigadores cultivó fibroblastos de 20 hombres normotensos en base a que sus presiones respondían a las alteraciones de la ingesta de sodio en la dieta. Encontraron que los sujetos sal sensibles tenían reducido el número de receptores beta2 en sus fibroblastos<sup>(46,47)</sup>.

## Transporte de iones

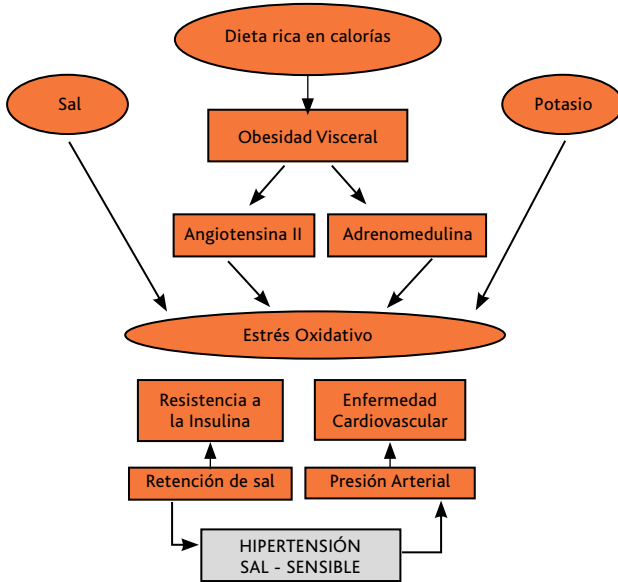
El aumento de la concentración intracelular de sodio ha sido descrita en eritrocitos, leucocitos y linfocitos en pacientes hipertensos.

Se hace importante reconocer que no sólo el ión sodio es responsable de la hipertensión sal sensible como ha sido demostrado en estudios animales y en humanos<sup>(48,49,50)</sup>. Se ha descubierto que durante la ingesta de sodio aumenta la concentración de calcio en los linfocitos en pacientes hipertensos sal sensibles no así en los sal resistentes<sup>(51)</sup>.

Como se sabe, la bomba  $\text{Na}^+ \text{K}^+$  ATPasa mantiene estos iones a través de la membrana celular a través de un activo transporte electrogénico que es inhibido

Figura 3

**Factores que influncian la sensibilidad a la insulina.**



Adaptado de Toshiro Fujita. *Renin Report* 2006;5:181-83.

por un glicósido cardíaco, la ouabaina. Esta hormona puede aumentar la natriuresis y reestablecer el balance sódico; también puede provocar acumulación de sodio y calcio en las células musculares lisas, aumentando la contractilidad. Se ha descrito una relación entre hipertensos sal sensibles y este inhibidor de la bomba, donde los valores son mucho más altos<sup>(52,53)</sup>. Resnick ha reportado que sujetos sal sensibles tienen un aumento de calcio libre citosólico y un descenso en el magnesio libre; además, la sensibilidad a la sal es dependiente de la concentración extracelular de calcio mientras que la sal resistencia es influenciada tanto por la renina y como por el calcio intracelular<sup>(54)</sup>.

### Kaliceréinas

En el riñón la actividad local del sistema kaliceréina-kininas influye en el flujo sanguíneo de la región y en la excreción del sodio. Numerosos estudios en humanos han descrito que la excreción urinaria de kaliceréinas es aumentada en una baja ingesta de sal.<sup>(55,56,57,58,59)</sup>.

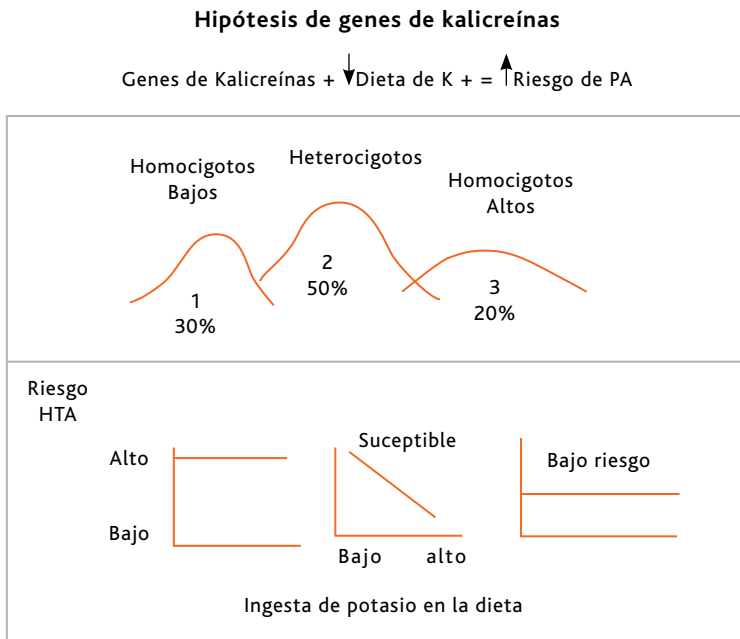
En 1998 Hilgenfeldt publica que mientras existe una alta excreción de kaliceréinas en una dieta baja en sal en individuos sanos, las concentraciones de kaliceréinas plasmáticas y de bradiquinina (medida por el metabolito estable BK1-5), se ven aumentadas durante una alta ingesta de sal. Este estudio confirma el diferencial que existe entre la ingesta de sal en el sistema kaliceréina-kinina renal como en circulación y



el aumento de péptido bradiquina circulante en respuesta a la alta ingesta de sal es dañado en sujetos con hipertensión.<sup>(59)</sup> Es interesante acotar que la actividad de la Enzima Convertidora de Angiotensina II es aumentada en una condición de alta ingesta de sal en pacientes hipertensos, lo que podría explicar una alta degradación de bradiquina y la pérdida de su acción en sujetos hipertensos<sup>(60)</sup>.

Existe un aspecto interesante de describir que tiene relación entre la interacción del genotipo de las kalicreínas urinarias y la ingesta de potasio en el grado de hipertensión. William y colaboradores postularon la hipótesis de que la baja excreción de las kalicreínas urinarias tiene relación con un "homocigoto bajo (kalicreína)", los que a su vez son asociados a un alto riesgo de hipertensión arterial. Sin embargo, "homocigoto alto (kalicreína)" es asociado a un bajo riesgo de hipertensión a pesar de ingerir potasio. Aproximadamente la mitad de la población es heterocigota para el genotipo kalicreína, los que pueden tener alta o baja susceptibilidad a la hipertensión, dependiendo de la baja o alta ingesta de potasio, respectivamente<sup>(61)</sup>. (Figura 4)

Figura 4



Adaptado de Williams E. et al. *Genetics basis of familial dyslipidemia and hipertensión; 15 years results from UTA. Am. J. Hypertension* 1993;6:319S-327S (59).

Pero no sólo el riñón se ve afectado por esta influencia de sodio. Existen investigaciones que han mostrado cambios celulares morfológicos sensibles a los cambios de concentración de este ión. Como se sabe, el balance de sodio y agua está regulado por la aldosterona. Esta hormona es conocida por su función controladora en la actividad de los canales epiteliales de sodio (ENaC) en el conducto colector renal. Actúa además en los ENaC del endotelio, provocando un aumento del volumen<sup>(62,63)</sup> y

rígidez celular<sup>(64,65)</sup> y una alteración en la producción de óxido nítrico<sup>(66,67)</sup>. Recientemente se ha sugerido que el sodio plasmático juega un rol importante en el control de la presión arterial ya que se ha encontrado un pequeño aumento de éste (1-3Mm) en individuos con hipertensión<sup>(68,69)</sup>. Como los ENaC se expresan en las células endoteliales en respuesta a aldosterona, estos canales podrían actuar como un nexo funcional entre el plasma y la célula endotelial. Es así que al bloquear estos canales se evitaría la acción de la aldosterona en aumentar el volumen y rígidez celular, lo que sugiere que el control del flujo de sodio en la zona apical de la membrana controlaría todos estos cambios.

En base a estos antecedentes, el grupo de Oberleithner publicó en el año 2007 la influencia de los pequeños cambios de sodio plasmático en la célula endotelial. Mediante una técnica especializada para visualizar rigidez, ellos comprobaron que en cultivos de células endoteliales humanas que contenían aldosterona en el medio, respondieron a una mayor rigidez y aumento de volumen. Sin embargo, en los cultivos donde se depleta la aldosterona, los aumentos en la concentración de sodio no tuvieron cambios en los parámetros mencionados. Además en presencia de aldosterona y alta concentración de sodio, la producción de óxido nítrico decayó notablemente<sup>(70)</sup>.

Recientemente se ha descubierto que el control del sodio intracelular esta relacionado con la apertura de los ENaC<sup>(71)</sup>. Así, este mecanismo podría limitar la entrada de sodio en las células que son blanco a la aldosterona y, de esa forma, controlar la rígidez celular.

Es así que con cambios alrededor de 5Mm, lo que es considerado un rango fisiológico, puede causar una rígidez de alrededor de 10%. Es posible que manteniendo la concentración plasmática de sodio y aldosterona en bajos rangos fisiológicos podría ayudar a mantener una PA y evitar un daño vascular y a órganos blanco<sup>(72)</sup>.

Existe un concepto, presentado por Titze y colaboradores, que trabajaron con un modelo de ratas que muestra un hecho interesante en osmosensibilidad y ión sodio. Ellos compararon ratas con DOCA (acetato de deoxicorticosterona) y ratas DOCA con ovariectomía. Se describe que DOCA disminuye la excreción renal de sodio y aumenta el Na<sup>+</sup> total del cuerpo y el volumen total, lo que se define como un prototipo de modelo sal sensible.

En ratas DOCA con ovariectomía se encontró que se reduce osmóticamente la capacidad de almacén de sodio, lo que aumenta el volumen de retención y podría explicar el aumento de presión arterial en un modelo de hipertensión postmenopáusicas sal sensible<sup>(73)</sup>.

Al finalizar este capítulo, nos queda la sensación de la complejidad de la fisiopatología de la sal sensibilidad y de lo mucho que falta aún por dilucidar respecto a cuáles son los mecanismos celulares y moleculares que acompañan a esta condición.

## Bibliografía:

1. Comprehensive Hypertension. Gregory YH Lip and John E. Hall. Chapter 20 Sodium Pumps. 2007.
2. Jens Christian Skou awarded the Nobel prize in chemistry for the identification of the Na<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-pump. Acta Physiol Scand. 1998 May;163(1):1-2.
3. Skou JC. Enzymatic basis for active transport of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> across cell membrane. Physiol Rev 1965;45:596-617.

4. Schwartz A. et al. The sodium potassium adenosine triphosphate pharmacological, physiological and biochemical aspect. *Pharm Rev* 1975;27:3-314.
5. Ianello S. et al. Animal and human tissue Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP in normal and insulin-resistant states:regulation behaviour and interpretative hypothesis on NEFA effects. *Obesity Review* 2007;8:231-251.
6. Booth RE. et al. Aldosterona. *Adv.Physiol. Ed.* 2002;26:8-20.
7. Wang Y. et al. ETA receptor blockade prevents renal dysfunction in salt sensitive hypertension induced by sensory denervation. *Am Physiol. Heart Cir.Physiol* 2005;289:H2005-H2111.
8. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med.* 1978;64:193-198.
9. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension.* 1986;8 (suppl II):112-113-134.
10. Sullivan JM. Salt sensitivity definition, conception, methodology and long- term issues. *Hypertension* 1991;17:(Suppl I):1-61-168.
11. Falkner B. et al.Interaction of sodium sensitivity and stress in young adults. *Hypertension* 1991;17 (Suppl I):162-165.
12. Weiberger MH. Finerberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure age and pressure change over time. *Hypertension* 1991;18:67-71.
13. Overlack A. et al. Age is major determinant of the divergent blood pressure responses to varying salt intake in essential hypertension. *Am. J. Hypertension* 1995;8:829-836.
14. Calhoun DA; Oparil S. High Blood Pressure in woman. *Inter.J. Fertil Womens Med* 1997;42:198-205.
15. Weinberger MH. Et al. Sodium Sentivity and resistance of blood pressure are associated with different haptoglobin phenotypes. *Hypertension* 1987;10:443-446.
16. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich G, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11  $\beta$ -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355:262-265.
17. Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelso-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, Gill JRJ. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the  $\beta$  subunit of the epithelial sodium channel. *Cell.* 1994;79:407-414.
18. Poch E. et al. Molecular basis of Salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterona system gene polymorphism. *Hypertension* 2001;38(5);1204-1209.
19. Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension.* 1991;18:805-812.
20. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. *Hypertension.* 1994; 23:195-199.
21. Brenner BM, Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19(suppl 6):S1-S7.
22. Kimura G, Frem GJ, Brenner BM. Renal mechanisms of salt sensitivity in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1994;3:1-12.
23. Osborn J. et al Responsiveness vs basal activity of plasma AngII as a determinat of arterial pressure SALT sensitivity. *Am. J.Physiol Heart Cir. Physiol* 2003; 285; H2142-H2149.
24. Franco M. et al. Angiotensin II; Interstitial Inflammation and the pathogenesis of salt sensitive hypertension. *Am.J. Physiol Renal Physiol* 2006;291:F1281-F1287.
25. Campese Vito. et al. Salt Intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension* 1996;28:335-340.
26. John SWM. et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt sensitive hypertension .*Science* 1995;267:679-681.
27. Sagnella et al.Atrial natriuretic peptides in esessential hypertension basal plasma levels and relationship to sodium balance.*Can.J. Physiol Pharmacol* 1991;69;1592-1600.

28. Gerdt S. et al. Salt sensitive essential hypertension evaluated by 24 hours ambulatory blood pressure. *Blood Pressure* 1994;3:375-380.
29. Gill JR. et al. Plasma and urinary catecholamines in salt sensitive idiopathic hypertension. *Hypertension* 1988;11:312-318.
30. Weiberger MH. et al. The role of the sympathetic nervous system in the modulation of sodium excretion. *Clin Exp. Hypertension* 1982;A(4-5):719-735.
31. Gill JR. et al. High urinary dopa and low urinary dopamine to dopa in salt sensitive hypertension. *Hypertension* 1991;18:614-621.
32. Myoshi A. et al. Impairment of the endothelial function in salt-sensitive hypertension in humans. *Am. J. Hypertension* 1997;10:1083-1090.
33. Bragulat E. et al. Endothelial Dysfunction in salt-sensitive essential Hypertension. *Hypertension* 2001;37 (Part I):444-448.
34. Ai-Ping Z. et al. Role of Nitric oxide in control of renal function and salt sensitivity. *Current Hypertension Reports* 1999;178-186.
35. D'Vascio LV. et al. Structure and function of small arteries in salt-induced hypertension; effects of chronic endothelin subtype A-receptor blockade. *Hypertension* 1997;30:905-911.
36. Hoffman A. et al. Urinary excretion rate of endothelin 1 in patients with essential hypertension and salt sensitivity. *Kidney International* 1994;45:556-560.
37. Ogihara T. et al. High-salt diet enhances insulin, signalling, and induces insulin resistance. In Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2002;40:83-89.
38. Hu G. et al. Urinary sodium and potassium excretion and the risk of type 2 diabetes; a prospective study in Finland. *Diabetologia* 2005;1477-1483.
39. Fujita T. et al. Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium loaded hypertensives. *Hypertension* 1984;6:184-192.
40. Fujita T. Natriuretic and antihypertensive effects of potassium in DOCA-SALT Hypertension rats. *Kidney Inter.* 1983;24:731-9.
41. Matsui H. et al. Protective effect of potassium against the hypertensive cardiac dysfunction associated with reactive oxygen species reduction. *Hypertension* 2006;48:225-231.
42. Fujita T. Spotlight on Renin. *Renin Report* 2006;181-183.
43. Teer Maaten JC. et al. Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlation with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;(10):2357-63.
44. Sharma AM. Insulin resistance in young salt sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993;21:273-279.
45. Feldman RD, Lawton WJ, McArdle WL. Low sodium diet corrects the defect in lymphocyte beta-adrenergic responsiveness in hypertensive subjects. *J Clin Invest.* 1987;79:647-652.
46. Skrabal F, Kotanko P, Luft FC. Inverse regulation of alpha-2 and beta-2 adrenoceptors in salt-sensitive hypertension: an hypothesis. *Life Sci.* 1989;45:2061-2076.
47. Kotanko P, Hoglinger O, Skrabal F. Beta 2-adrenoceptor density in fibroblast culture correlates with human NaCl sensitivity. *Am J Physiol.* 1992;263(part 1):C623-C627.
48. Whitescarver SA, Ott CE, Jackson BA, Guthrie GP Jr, Kotchen TA. Salt-sensitive hypertension: contribution of chloride. *Science.* 1984;223:1430-1432.
49. Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC Jr. 'Salt-sensitive' essential hypertension in men. *N Engl J Med.* 1987;317:1043-1048.
50. Luft FC, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J Hypertens.* 1990;8:663-670.
51. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Parise M, Karubian F, Massry SG, Campese VM. Effect of dietary sodium intake on intracellular calcium in lymphocytes of salt-sensitive hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1992;5:536-541.

52. Campese V. Salt Sensitivity. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531-550.
53. Nishio I. et al. Relationship adenosine triphosphate inhibitor in salt-sensitive patients with essential hypertension. *J. Hypertension* 1988;6 (Suppl4):S216-S218.
54. Resnick LM. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am J Med.* 1992;93:115-205.
55. Margoulis HS. Et al. Urinary kallikrein excretion in normal man. Relationships to sodium intake and sodium-retaining steroids. *Cir. Res.* 1974;35:812-819.
56. Levy SB. et al. Urinary kallikrein and plasma rennin activity as determinants of renal blood flow. The influence of race and dietary sodium uptake. *J. Clin Invest.* 1977;60:129-138.
57. O'Connor Response of the renal kallikrein-kinin system, intravascular volume, and renal hemodynamics to sodium restriction and diuretics treatment in essential hypertension. *Hypertension* 1982;4:1172-1178.
58. Hughes GS. et al. Gender differences of human tissue kallikrein and an erythrocyte kallikrein-like enzyme in essential hypertension *J. Lab Clin. Med.* 1988;112:612-618.
59. Higenfeldt U. et al. Low salt diet downregulates plasma but not tissue kallikrein-kinin system. *Am. J. Physiol* 1998;275:F88-F93.
60. Murphey L.J. et al. Loss of Sodium Modulation of Plasma Kinins in Human Hypertension. *J. Pharmacol Exp. Therap.* 2004;308:1046 -1052.
61. Williams RR. Et al. Genetic basis of familial dyslipidemia and Hypertension; 15 years results from Utah. *Am. J. Hypertension* 1993;6: 319S-327S.
62. Oberleithner H. et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004;43:952-956.
63. Chen W. Et al. *Vascular Pharmacology* 2004;40 :269-277.
64. Oberleithner H. et al. Differential action of steroid hormones on human endothelium *J. Cell Sci.* 2006;119:1926-1932.
65. Safar ME. Et al. Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Hypertension* 2005; 23 :673-681.
66. Nagata D. et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006;48:165-171.
67. Duffy SJ. et al. Low renin hypertension with relative aldosterone excess is associated with impaired NO mediated vasodilation. *Hypertension* 2005 ;46 :707-713.
68. He FJ. et al. Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005;45 :98-102.
69. de Wardener HE. et al. Plasma sodium and Hypertension. *Kindney Internat.* 2004;66:2454-2466.
70. Oberleithner H. Et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduce nitric oxide release. *PNAS* 2007;104 (41): 16281-16286.
71. Anantharam Open probability of the epithelial sodium channel is regulated by intracellular sodium. *A.J. Physiol* 2006;574:333-347.
72. Gordon RD. et al. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research. *Trends Endocr.* 2005;16:108-113.
73. Titzte J. et al. Extrarenal Na<sup>+</sup> Balance, Volume, and Blood Pressure Homeostasis in Intact and Ovariectomized Deoxycorticosterone-Acetate Salt Rats. *Hypertension* 2006;47:1101-1107.

# Capítulo 2

## Rol protector del potasio

*Dr. Luis H. Zárate M<sup>(\*)</sup>, y M. Carolina Achondo C<sup>(\*\*)</sup>.*

*(\*) Cardiólogo. Presidente de la Fundación Chilena de Hipertensión Arterial.*

*(\*\*) Biólogo, Universidad de Concepción.*

### Introducción

El sodio, principal catión extracelular, ha sido siempre considerado esencial en la aparición y mantención de la hipertensión. Numerosos estudios observacionales, intervencionales y experimentales en animales y humanos, lo han demostrado categóricamente<sup>(1,2)</sup>. Por contraste, el potasio, principal catión intracelular, ha sido subestimado en la patogenia de la hipertensión arterial. Sin embargo, numerosas evidencias indican que el déficit de potasio tiene un rol crítico en la hipertensión arterial y en sus trastornos estructurales<sup>(3,4)</sup>. En este capítulo examinaremos la importancia de la interdependencia del sodio y el potasio en sus efectos estructurales y metabólicos.

El análisis de las acciones aisladas de estos cationes no reflejan la importancia de sus efectos recíprocos.

### Balace del potasio

El potasio es el principal catión intracelular, donde alcanza concentraciones cercanas a 150 mmol/L, siendo su concentración en el plasma de entre 3,5 a 5 mmol/L. Por lo tanto, la cantidad de K<sup>+</sup> en el líquido extracelular es de entre 30 a 70 mmol, representando un 2% del potasio corporal total (2.500 a 4.500 mmol). El cociente de la concentración de potasio entre el intra y extra celular es de 38:1, se mantiene gracias al potencial de membrana en reposo y resulta esencial para la normalidad de la función neuromuscular. La bomba basolateral de ATPasa de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> transporta activamente al K<sup>+</sup> al interior de la célula y al Na<sup>+</sup> fuera de ella, en una proporción 2:3, y la difusión pasiva del K<sup>+</sup> hacia afuera es el factor cuantitativamente más importante para generar el potencial de membrana en reposo. La actividad electrogénica de la bomba de ATPasa de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> se puede estimular aumentando la concentración de Na<sup>+</sup> intracelular y se puede inhibir cuando se induce intoxicación digitálica o en presencia de enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca o renal.

En el régimen de alimentación occidental, la persona ingiere entre 40 y 120 mmol/día de K<sup>+</sup>, es decir, 1 mmol/kg/día aproximadamente, siendo absorbido el 90% por el tubo digestivo. Para mantener un equilibrio constante es preciso que la ingestión y la eliminación sean iguales. En el comienzo, los mecanismos compensadores del riñón y la eliminación urinaria después, impiden que la concentración

plasmática del  $K^+$  se duplique como pasaría si este catión fuera ingerido con la dieta y permaneciera en el compartimiento extracelular. Es así como la mayor parte del potasio que se absorbe inmediatamente después de las comidas, luego de elevar su concentración en el plasma, penetra en la células, paso facilitado por la liberación de insulina y por los niveles basales de catecolaminas. Al final, el exceso de  $K^+$  se elimina por la orina.

En la insuficiencia renal crónica, las pérdidas de  $K^+$  por las heces pueden aumentar desde 10 a 40% (del potasio ingerido).

### Eliminación de potasio

El riñón es la principal vía para eliminar el exceso de  $K^+$  de los alimentos. La cantidad de  $K^+$  filtrado es de 720 mmol/día, 10 a 20 veces mayor que la cantidad de  $K^+$  del extracelular. El 90% del total filtrado se reabsorbe en el tubulo contorneado proximal y en el asa de Henle. Por lo tanto, la cantidad de  $K^+$  que llega a la nefrona distal se aproxima a la cantidad ingerida. En último término se produce secreción o resorción del  $K^+$  según exista exceso o disminución de  $K^+$ , respectivamente. La célula principal es la encargada de la secreción de potasio en el último tramo del tubulo contorneado. Prácticamente toda la regulación de la eliminación del  $K^+$  por los riñones y del balance del potasio corporal total se produce en la nefrona distal. La secreción de potasio está regulada por dos estímulos fisiológicos: la aldosterona y la hipokalemia.

La aldosterona es secretada por las células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal cuando aumenta el nivel de la angiotensina II o cuando hay hiperkalemia.

La concentración del potasio en el plasma afecta directamente la secreción de  $K^+$ , independientemente de la acción de la aldosterona. Como la eliminación equivale al producto de la concentración multiplicada por el volumen, el aumento del flujo en la nefrona distal puede aumentar considerablemente la eliminación urinaria del  $K^+$ . Por último, en la reducción severa de  $K^+$  se reduce la secreción de este catión, y su resorción es regulada en los conductos colectores.

### Ión potasio ( $K^+$ ): Aspectos celulares y clínicos

Las funciones biológicas de este ión son múltiples, siendo co-factor de numerosas enzimas, participando en la secreción de insulina, en el metabolismo de los carbohidratos y en la síntesis de proteínas. Además, la razón  $K^+$  intracelular/ $K^+$  extracelular es el principal factor determinante en la excitabilidad muscular y neuronal. Si este balance es perturbado, se pueden desarrollar diversas patologías<sup>(5)</sup>. En poblaciones aisladas con predominio de alimentos naturales, ricas en frutas y verduras la ingesta individual de potasio excede los 150 mmol por día y aportes de sodio de sólo 20 a 40 mmol diario, siendo la relación de potasio-sodio mayor de 3 con prevalencias de hipertensión menores de 3%<sup>(6)</sup>. Por contraste, poblaciones industrializadas con consumo de alimentos predominantemente procesados, ingieren entre 30 y 70 mmol de potasio diario y entre 100-400 mmol de sodio por día, con una relación de potasio-sodio menor de 0,4 con elevadas y crecientes prevalencias de hipertensión arterial<sup>(7)</sup>.

En estudios clínicos, una dieta baja en potasio (10 a 16 mmol por día en personas

con dieta habitual de sodio de entre 120 y 200 mmol por día, produce retención de sodio y elevación de la presión arterial, con un aumento promedio de 6 mmHg de presión arterial sistólica y 4 mmHg en la presión diastólica en personas normotensas, siendo levemente mayor en personas hipertensas<sup>(8)</sup>.

La sal sensibilidad, definida como un aumento de la presión arterial en respuesta a una mayor ingesta de cloruro de sodio, se presenta en normotensos e hipertensos. La población normotensa sal sensible aparece como etapa precursora de hipertensión arterial. El mayor aporte de potasio ejerce un poderoso efecto inhibitorio dosis dependiente de la sensibilidad al sodio. Con una dieta que fue baja en potasio 30 mmol por día, 79% de normotensos afroamericanos y 36% de normotensos caucásicos tenían sal sensibilidad. La suplementación de 90 mmol de bicarbonato de potasio por día redujo la sal sensibilidad en sólo un 20% de afroamericanos. Esta reducción se observó con un aporte de tan sólo 40 mmol de bicarbonato de potasio en caucásicos<sup>(9)</sup>. Por lo tanto, un aporte de potasio puede reducir o abolir la sal sensibilidad.

En el estudio INTERSALT, que incluyó a 10.079 personas de 32 países, se observó que la relación potasio-sodio urinaria tuvo una significativa e inversa relación con la presión arterial, siendo esta relación de mayor poder estadístico que la excreción aislada de sodio y potasio<sup>(10)</sup>.

La restricción de potasio causa un déficit del potasio celular que hace necesaria la incorporación de sodio para mantener su tonicidad y volumen. El aumento del sodio celular tiene efectos deletéreos inmediatos y a largo plazo.

Se ha descrito en animales y personas hipertensas un exceso de sodio y un déficit de potasio<sup>(11)</sup>. El sodio intercambiable, medido por técnicas de dilución isotópica, está aumentada en hipertensos y se correlaciona positivamente con los niveles de presión arterial, siendo esta correlación mayor en personas de la tercera edad. Inversamente, el potasio intercambiable medido por iguales técnicas se correlaciona negativamente con la presión arterial en hipertensos esenciales<sup>(12)</sup>.

El potasio del músculo esquelético está disminuido en hipertensos no tratados, pero el potasio plasmático, generalmente un indicador de baja confiabilidad, está en rangos habitualmente normales<sup>(13)</sup>. Las presiones sistólica y diastólica se relacionan negativamente con el potasio muscular en normotensos e hipertensos<sup>(14)</sup>.

La reabsorción del sodio filtrado por los túbulos renales está aumentado en los hipertensos esenciales teniendo un rol importante el intercambiador sodio-hidrónico tipo 3, que se encuentra en el túbulo proximal y en la porción gruesa del asa ascendente de Henle, donde aproximadamente el 90% del sodio es reabsorbido.

La actividad de este transportador está aumentado en ratas hipertensas<sup>(15)</sup>. Se ha observado que la depleción de potasio aumenta la actividad del sistema renina angiotensina y del sistema simpático, siendo a su vez estos sistemas estimulantes de este transportador<sup>(16)</sup>.

La relación entre el sodio y el potasio en hipertensión, como el efecto de éste en la natriuresis, hipertensión sal sensible y la glucoregulación han sido de gran interés por la comunidad científica<sup>(17)</sup>.

En el contexto de la protección ejercida por el potasio existen antecedentes interesantes, como las publicadas por el grupo de McCabe el año 1994, donde demostraron que el aumento de potasio dentro de los rangos fisiológicos, puede disminuir



la tasa de formación de radicales libres en células vasculares. Lo mismo ocurrió con macrófagos humanos, donde el aumento del potasio intracelular disminuyó la formación de aniones superóxidos<sup>(18)</sup>.

Si consideramos los efectos de la relación potasio-sodio en la pared arterial, se observa que la retención de sodio y el déficit de potasio inhiben la bomba sodio potasio ATPasa de las células musculares lisas arteriales y arteriolas, aumentando la concentración de sodio y reduciendo la concentración de potasio intracelular. El aumento del sodio intracelular estimula el intercambiador de sodio calcio tipo 1 en la membrana celular, ingresando calcio a la célula.

Un déficit de potasio inhibe los canales de potasio en la membrana celular induciendo depolarización de la membrana. Esta depolarización promueve una mayor alza del calcio intracelular a través de los canales de calcio voltaje dependiente y de la liberación del calcio del retículo sarcoplasmático. Esta mayor presencia de calcio incrementa la contracción de la musculatura lisa<sup>(19)</sup>. El aumento de potasio por su cuenta produce el efecto inverso, es decir, a través de la hiperpolarización de la membrana crea las condiciones para reducir el sodio y el calcio intracelular, con vasodilatación dependiente del endotelio<sup>(20)</sup>.

### Efectos cerebrales

La administración de solución salina hipertónica intraventricular aumenta la presión arterial, teniendo la administración de potasio efectos opuestos<sup>(21)</sup>. Si se hace una infusión intraventricular de aldosterona a dosis no presoras se reduce el potasio en el líquido cefalorraquídeo y aumenta la presión arterial. La administración de potasio o prorenona, un antagonista de los mineralocorticoides, a través de la misma vía previene la reducción de potasio en el líquido cefalorraquídeo y el efecto presor de la aldosterona<sup>(22,23)</sup>.

El efecto favorable de pequeñas dosis de espironolactona en insuficiencia cardíaca e hipertensión puede depender de su acción central, minimizando la reducción de potasio extracelular en el cerebro y, por lo tanto, modulando descargas simpáticas<sup>(24)</sup>.

Las acciones centrales de cambios en la concentración de sodio y potasio en el líquido cefalorraquídeo y un exceso de sodio y un déficit de potasio corporal son probablemente mediados por cambios en la actividad de la bomba de sodio neuronal y del sistema renina angiotensina del cerebro<sup>(25)</sup>. Estos cambios incrementan el tono simpático, lo cual potencia el efecto presor<sup>(26)</sup>.

### Efectos metabólicos

La depleción de potasio inhibe la secreción de insulina y está asociada con intolerancia a la glucosa. La administración de potasio aumenta la secreción de insulina a través del cambio del potencial de membrana de las células beta del páncreas<sup>(27)</sup>. La insulina tiene un efecto vasodilatador en el músculo esquelético mediado por la liberación de óxido nítrico<sup>(28)</sup>, este efecto se reduce en hipertensión arterial<sup>(29)</sup>.

Diversos investigadores han podido aportar una serie de estudios en relación con los beneficios del ión potasio. Es así que se ha determinado que este ión puede proteger a normotensos asiáticos del aumento de la dimetil arginina asimétrica, un

competidor endógeno de la óxido nítrico sintasa y además un potente vasoconstrictor<sup>(30,31)</sup>. Una alta ingesta de potasio en la dieta reduce la presión arterial y aumenta la biodisponibilidad de óxido nítrico en normotensos asiáticos sensibles a la sal, no así a los no sensibles<sup>(32)</sup>.

Relacionado con la presión arterial es importante destacar el fenómeno de natriuresis, donde el K<sup>+</sup> posee un importante rol. Cambios en la ingesta de potasio provoca una notable alteración en el balance del sodio<sup>(33,34,35,36)</sup>. La retención de sodio, una característica de la depleción del potasio, aumenta la presión arterial por: aumento del volumen del fluido extracelular; alterando la relación entre presión-natriuresis; aumento de la concentración del sodio intracelular y por estimulación de la liberación de inhibidores de la ATPasa Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Estudios han demostrado que el aumento de potasio en la dieta tiene un efecto en la mayor excreción de sodio<sup>(37)</sup>, lo que indica que el potasio por mecanismos aún no determinados incide en las moléculas que tienen relación con la regulación del sodio, como prostaglandinas, kininas y dopamina<sup>(38)</sup>. (Tabla 1)

Tabla 1

### Mecanismos del ión Potasio que inducen cambios en la presión arterial

#### Excreción de Sodio

*Depleción K<sup>+</sup>*: ↓ Excreción Na

*Suplemento K<sup>+</sup>*: ↑ Excreción Na

#### Hormonas vasoactivas:

*Actividad plasmática de renina*: Respuesta variable en humanos.

*Catecolaminas*: Cambios determinados por alteración en el balance de sodio.

#### Respuesta vascular alterada hacia hormonas vasoactivas

*Suplemento K<sup>+</sup>*: Baja respuesta presora de angiotensina II y norepinefrina.

#### Efecto vascular directo

*Hipokalemia*: Vasoconstrictor.

*Hiperkalemia*: Vasodilatador.

#### Metabolismo iónico divalente alterado

*Depleción K<sup>+</sup>*: ↑ Excreción urinaria de calcio.

*Suplemento K<sup>+</sup>*: ↓ Excreción urinaria de calcio.

*Adaptado de Krishna G. Gomal. Effects of Potassium Intake on Blood Pressure.*

*J. Am. Soc. Nephrol 1990;1:43-52.*

Otro de los aspectos destacados del potasio es su efecto protector vascular cerebral. El primer reporte lo realizaron Khaw y Barrett-Connor<sup>(39)</sup>. Ellos demostraron que aumentando 10 mmol de potasio en la dieta, la reducción de muertes por infartos cerebrales fue reducida en un 40% sobre 859 pacientes (hombres y mujeres).

Diversos estudios prospectivos epidemiológicos han mostrado un aumento en el consumo de frutas y vegetales y la protección contra los infartos cerebrales<sup>(40,41)</sup>. Esta

relación inversa entre muertes por infartos cerebrales y consumo alto de potasio ha sido confirmada en estudios tanto en humanos como en animales<sup>(42)</sup>.

### Proyecciones preventivas y terapéuticas

Siendo los riñones diseñados para conservar sodio y excretar potasio, de acuerdo a las necesidades impuestas por la alimentación ancestral, rica en potasio y pobre en sodio en una relación mayor de 10, podemos comprender su incapacidad para enfrentar la inversión total en la relación de estos cationes en la alimentación moderna.

La respuesta lógica, respaldada por toda la información existente, es propiciar “una vuelta al pasado” que permita reducir las respuestas neurohormonales inducidas por la alimentación actual, las que tienen un fuerte impacto a través del aumento.

### Bibliografía

1. Williams GH, Hollenberg NK. Non-modulating hypertension: a subset of sodium sensitive hypertension. *Hypertension* 1991; 17: Suppl 1: 181-185.
2. Iwamoto T, Kita S. Hypertension, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase. *Kidney Inter.* 2006; 69:2148-54.
3. Whelton PK. Potassium and blood pressure. In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension primer* 3<sup>rd</sup> ed Dallas: American Heart Association/Council on High Blood Pressure Research, 2003; 280-2.
4. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulphate. Washington, Dc: National Academies Press, 2005.
5. Jo Ringer and Ivette Barlett. The significance of potassium. *The Pharmaceutical Journal* 2007; 278: 497-500.
6. Elliot P. Salt and Blood pressure In: Izzo JL Jr, Black HR, eds. *Hypertension primer* 3<sup>rd</sup> ed Dallas: American Heart Association/Council on High Blood Pressure Research, 2003; 277-9.
7. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulphate. Washington, Dc: National Academies Press, 2005.
8. Krishna GG, Miller E, Kappor S. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl. J. Med* 1989; 3: 20: 1177-82.
9. Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33:18-23.
10. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 319-28.
11. Kaplan NM, Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Kaplan's clinical Hypertension*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins, 2006: 50-12.
12. Lever AP, Beretta-Piccoli C, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Robertson JIS. Sodium and potassium in essential hypertension. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 1981; 283: 463-8.
13. Ericsson R. Potassium in skeletal muscle in untreated primary hypertension and in chronic renal failure, studied by X-Ray fluorescence technique. *Acta Med. Scand* 1984; 4:215: 225-30.
14. Rubenowitz E, Landin K, Wihelmsen L. Skeletal muscle magnesium by gender and hypertensive status. *Scand J. Clin Lab Invest* 1998; 58: 47-54.
15. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular disease. *Physiol. Rev* 2005; 85: 679-715.
16. Soleimani M, Bergman JA, Hosford MA, McKinney Td. Potassium depletion increases luminal Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange and basolateral Na<sup>+</sup>:CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>:HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransport in rat renal cortex. *J. Clin Invest* 1990; 86:1076-83.

17. Antonio Delgado-Almeida. Assessing cell K Physiology in hypertensive patients. *Am. J. Hypertension* 2006; 19: 432-436.
18. Mc Cabe et al. Potassium inhibits free radicals formation. *Hypertension* 1994; 24: 77-82.
19. Iwamoto T. Vascular Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> exchange implications for the pathogenesis and therapy salt dependent hypertension. *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R536-R545.
20. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Peletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am. J. Physiol Regul Comp Physiol* 2006;290:R546-R552.
21. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal, salt handling, blood pressure and cardiovascular disease. *Physiol. Rev* 2005; 85: 679-715.
22. Gómez-Sánchez EP. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* 1986; 118: 819-23.
23. Atarashi K, Matsuoka H, Takagi M, et al. Effects of intracerebroventricular infusion of aldosterone on blood pressure and sodium and potassium concentrations in cerebral spinal fluid in rats. *Clin Exp. Hypertens A*. 1988; 10: Suppl1: 317-22.
24. Pitt B, Zannad P, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. England J. Med* 199; 341: 709-17.
25. Lichtstein D, Rosen H. Endogenous digitalis-like Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>ATPase inhibitors, and brain function. *Neurochem Res*. 2001; 26:971-8.
26. Buckley JP. The central effects of the renin-angiotensin system. *Clin Exp. Hypertens A* 1988;10:1-16.
27. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effects of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29: 498-502.
28. Dluhy RG, Axelrod L, Williams GH. Serum immunoreactive insulin and growth hormone response to potassium infusion in normal man. *J. Appl Physiol* 1972; 33: 22-6.
29. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin mediated vasodilation: impairment with increase blood pressure and body mass. *Lancet* 1993; 342: 707-9.
30. Mac Allister R. et al. Nitric Oxide in essential and renal Hypertension. *J Am. Soc. Nephrol* 1994 ;5 :1057-1065.
31. Surdacki A. et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J. Cardio. Pharmacology* 1999; 33: 652-658.
32. Fang Y. et al. Salt loading on plasma Asymmetrical Dimethylarginine and the protective role of potassium supplement in normotensive salt-sensitive Asians. *Hypertension* 2006; 48: 726-729.
33. Lennon EJ, Lemann J. Jr. The effect of potassium deficient diet on the pattern recovery from metabolic acidosis. *Clin. Science* 1968; 34: 365-378.
34. G. Gopal Krishna. Effect of Potassium intake on blood pressure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990; 1: 43-52.
35. G. Gopal Krishna and Shiv C. Kapoor. Potassium supplementation ameliorates mineralocorticoid-induced sodium retention. *Kidney Intern.* 1993; 43:1097-1103.
36. KT Khaw and E. Connor-Barret. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12 -year prospective population study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 235-240.
37. Gillman MW. et al. Protective effects of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273: 1113-1117.
38. Joshipura KJ. Et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke *JAMA*; 1999; 282:1233-1239.
39. HE. Feng and G.A. McGregor. Beneficial effects of potassium. *BMJ*; 2001; 323: 497-501.
40. JW Conn. Hypertension, the potassium ion impaired carbohydrate tolerance. *N. Engl. Med.* 1965;273;1135-1143.
41. Andersson OK. Et al. Metabolic adverse effects on thiazide diuretics: the importance of normokalemia.
42. Rowe JW. Et al. Effects of experimental potassium deficiency in glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29; 29(6):498-502.

# Capítulo 3

## Hiperkalemia

*Dr. Luis H. Zárate M<sup>(\*)</sup>, y Dra. Carolina Zárate P<sup>(\*\*)</sup>.*

*(\*)Cardiólogo. Presidente de la Fundación Chilena de Hipertensión Arterial.*

*(\*\*)Médico Cirujano, Universidad de los Andes. Alumna de Magíster en Neurociencias, Universidad de Chile.*

### Introducción

El rol protector del potasio ha sido enfatizado en anteriores capítulos, siendo recomendada una relación potasio/sodio en valores superiores a 1 ó 1,5. La relación actual es cercana a 0,35 con un promedio de ingesta nacional de cloruro de sodio de entre 10 y 12 gramos.

Al promover la mayor ingesta de potasio, de preferencia a través de frutas y verduras y eventualmente mediante sustitutos de la sal en forma de cloruro de potasio, surge de manera razonable la interrogante a cerca del riesgo de la hiperkalemia. Es por esto que hemos considerado necesario revisar el tema a modo de ofrecer una visión práctica para el médico en general de las condiciones que pueden tener un mayor riesgo.

Para estos fines haremos inicialmente una revisión de la homeostasia del potasio.

### Regulación de los niveles de potasio sérico

La concentración de potasio sérico está determinada por la relación entre el potasio ingerido, la distribución del potasio entre los compartimentos intra y extracelulares y la excreción renal de potasio. En sujetos sanos el potasio de la dieta es fundamentalmente excretado por la orina, proceso dependiente de las células principales del túbulo colector cortical. Este fenómeno es estimulado por tres factores: nivel de potasio sérico, alza de la concentración de aldosterona plasmática y aumento de la entrega de sodio y agua en el túbulo distal<sup>(1)</sup>. La aldosterona estimula la reabsorción del sodio al aumentar el número de canales de sodio abiertos en la membrana luminal de los túbulos. Esta pérdida de cationes determina una mayor electronegatividad del lumen tubular, lo que favorece la secreción del potasio a través de los canales de potasio en la membrana luminal.

La ingesta de una carga de potasio conduce inicialmente a una captación de la mayoría del exceso de potasio por las células, un proceso que es facilitado por acción de la insulina y de los receptores beta 2 adrenérgicos, a través de un aumento de la actividad de la bomba sodio potasio ATPasa en la membrana celular<sup>(2)</sup>. Luego se produce la excreción del exceso de potasio por la orina. La mayor parte de la carga

de potasio se elimina en seis u ocho horas.

La captación celular de una carga aguda de potasio puede reducirse significativamente en la insuficiencia renal avanzada debido a una reducción de la actividad de la bomba sodio potasio ATPasa en el músculo esquelético: ciertas toxinas urémicas pueden reducir la transcripción del mRNA para la isoformas alfa 1 de la citada bomba<sup>(3,4)</sup>.

## Adaptación potásica

La hiperkalemia es muy infrecuente en personas sanas, puesto que la adaptación celular y urinaria previene la acumulación significativa del potasio en el líquido extracelular. Además, la eficiencia del manejo mejora si el aumento del potasio es gradual, permitiendo una reducción del daño. Este fenómeno llamado adaptación celular es principalmente debido a una excreción urinaria de potasio más rápida. Este proceso se ilustró en un estudio en humanos donde se evaluó la respuesta que tenía el aumentar el potasio desde 100 hasta 400 meq/día<sup>(5)</sup>. En este estudio la excreción de potasio aumentó el segundo día, aumento mediado por la elevación de aldosterona y de la concentración de potasio sérico (desde 3,8 a 4,8 meq/L).

En el día 20 la excreción de potasio se mantenía elevada, pero los niveles de aldosterona habían retornado a valores cercanos al basal y la concentración de potasio sérico cayó a 4,2 meq/L.

El aumento de la eficiencia de la excreción de potasio fue mediada por aumento de la actividad de la bomba sodio potasio ATPasa en las células del túbulo colector, por lo tanto, aumentó la captación de potasio.

De esto, podemos concluir que:

- El aumento de la ingesta de potasio no es habitualmente causa de hiperkalemia, salvo en pacientes con trastornos en su excreción renal o en sobrecargas agudas por administración endovenosa de penicilina potásica o administración de transfusiones de sangre.
- La salida de potasio desde el compartimento intracelular puede causar una elevación transitoria de potasio sérico.
- La hiperkalemia persistente requiere de una alteración de la excreción urinaria, lo que puede vincularse a una reducción de la acción de la aldosterona y/o del flujo de sodio y agua en el segmento tubular distal.

## Aumento de la salida del potasio celular

### Pseudohiperkalemia

La pseudohiperkalemia se produce por la elevación del potasio sérico debido a un movimiento del potasio desde las células durante o después de la toma de muestra. La causa más frecuente es una hemolisis por la punción venosa, con característica coloración rosada o rojiza del suero. Puede también producirse por enfriamiento o almacenaje prolongado de la muestra<sup>(6)</sup>.

El potasio sale de los glóbulos blancos y de las plaquetas después de la formación del coágulo, por lo tanto, la concentración del potasio en el suero es mayor a la del

plasma entre 0,1 a 0,5 meq/L<sup>(7)</sup>.

Se debe sospechar pseudohiperkalemia si no hay causas aparentes de su elevación, repitiendo el examen sin torniquete en la vena punción.

### **Acidosis metabólica**

En la acidosis metabólica el exceso de iones de hidrógeno puede producir una salida del potasio al líquido extracelular. Este desplazamiento se produce por la necesidad de mantener la electroneutralidad. Este fenómeno es menos probable en cetoacidosis y acidosis láctica.

### **Deficiencia de insulina, hiperglicemia e hiperosmolaridad**

La insulina induce la entrada del potasio a la célula, por lo tanto, la ingesta de glucosa que estimula la secreción de insulina, reduce el alza de la concentración de potasio inducida por ingesta asociada de potasio<sup>(8)</sup>.

Por otra parte la combinación de déficit de insulina y la hiperosmolaridad inducida por la hiperglicemia frecuentemente induce una hiperkalemia en diabetes mal controlada, aún cuando el paciente pueda estar depletado de potasio por pérdida aumentada en orina.

### **Aumento del catabolismo tisular**

Cualquier causa de destrucción tisular produce liberación de potasio hacia el líquido extracelular, pudiendo agravarse la hiperkalemia por una insuficiencia renal asociada. Es el caso de traumatismos, uso de citotóxicos o radiaciones (pacientes con leucemias o linfomas)<sup>(9)</sup>.

### **Bloqueo beta adrenérgicos**

El uso de beta bloqueadores no selectivos interfiere con los receptores beta 2 adrenérgicos, que facilitan el ingreso del potasio a la célula, especialmente después de ingestas de este catión. El efecto asociado es de pequeña magnitud en personas sanas (menos de 0.5 meq/L). Este efecto se atenúa al usar beta bloqueadores beta 1 selectivos<sup>(10)</sup>.

### **Ejercicio**

Durante el ejercicio habitualmente se libera potasio, que tiene localmente un efecto vasodilatador, aumentando la perfusión tisular y la llegada de sustratos energéticos.

El aumento de los niveles de potasio está relacionado con la intensidad del ejercicio.

El alza inicial regresa después de algunos minutos y es típicamente seguida de hipokalemia de rebote que pudiera ser arritmogénica en pacientes susceptibles. Estas fluctuaciones del potasio son de menor grado en personas con un adecuado acondi-

cionamiento físico<sup>(11)</sup>.

### **Reducción de la excreción urinaria de potasio**

Esta condición se relaciona con una menor actividad de aldosterona o una reducción en el aporte de sodio y agua a nivel del nefrón distal<sup>(1)</sup>.

### **Hipoaldosteronismo**

El hipoadosteronismo hiporrenémico es un síndrome caracterizado por normovolemia o aumento del volumen extra celular. Suele observarse en la insuficiencia renal leve, la nefropatía diabética o la nefropatía túbulo intersticial. Por regla general, la magnitud de la hiperkalemia es leve si no hay ingesta excesiva de potasio ni insuficiencia renal.

El déficit de aldosterona puede además presentarse en la enfermedad de Addison o por defecto congénito de enzimas suprarrenales.

Entre los fármacos habitualmente inductores de dicha condición tenemos espironolactona, antiinflamatorios no esteroideos, heparina, ciclosporina, trimetoprim amilorida y triamterene. El aumento de la concentración de potasio estimula directamente su secreción, compensando parcialmente el déficit de aldosterona. El efecto neto es habitualmente muy modesto en pacientes con función renal normal, pero puede ser importante en presencia de insuficiencia de dicho órgano.

### **Insuficiencia renal**

La hiperkalemia generalmente se desarrolla en pacientes oligúricos o en aquellos que presentan condiciones adicionales, ingesta excesiva de potasio, hipoadosteronismo o ayunos prologados con bajos niveles de insulina o uso asociado de beta bloqueadores.

El impedimento de la captación celular de potasio también puede contribuir al desarrollo de la hiperkalemia en insuficiencia renal avanzada, motivada por efecto de toxinas urémicas que reducen la actividad de la sodio potasio ATPasa a nivel del músculo esquelético.

### **Depleción del volumen circulante efectivo**

En pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y nefropatía perdedora de sal, se reduce el flujo de sodio y agua a nivel distal tubular<sup>(12)</sup>.



## Patologías y polifarmacia

En pacientes con insuficiencia cardíaca severa el uso de moduladores del sistema renina angiotensina aldosterona (combinaciones de inhibidores de enzima convertidora, y/o bloqueadores de los receptores de angiotensina I y/o espironolactona) pueden gatillar alzas significativas<sup>(13)</sup>.

## Impedimentos selectivos de la secreción de potasio

Esta condición se ha descrito en pacientes con rechazo agudo de trasplante, nefritis lúpica y en pacientes tratados con ciclosporina<sup>(14,15)</sup>.

## Bibliografía

1. Rose,BD, Post,TW. Clinical Physiology of Acid- Base and Electrolyte Disorders. 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 383-396,898-910
2. Clausen,T, Everst, ME. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989;35:1
3. Gonick,HC, Kleeman, CR. Functional impairment in chronic renal disease. III Studies of potassium excretion. *Am J Med Sci* 1971;261:281
4. Allon,M, Takeshian,A. Effect of insulin-plus- glucose infusion with or without epinephrine on fasting hyperkalemia. *Kidney Int* 1993;43:212
5. Rabelink,TJ, Koomans, HA. Early and late adjustment to potassium loading in humans. *Kidney Int* 1990;38:942
6. Smellie,WS. Spurious hyperkalemia. *BMJ* 2007 ;334:693
7. Graber,M Subramani,K, Copish,D. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am J Kidney Dis*1988;12:116
8. Allon,M,Dansby, L, Shanklin,N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1993;94:475
9. Schaller,MD, Fischer,Ap Hyperkalemia: A prognostic factor during acute severe hypothermia. *JAMA*1990;264:1842
10. Caqstellino, Pbia,M. Adrenergic modulation of potassium metabolism in uremia. *Kidney Int*1990;37:793
11. Thomson, A, Kelly,DT. Exercise stress-induced changes in systemic arterial potassium in angina pectoris. *Am J Cardiol*1989;63:1435
12. Chakko,SC, Frutchey,J. Life-threatening hyperkalemia in severe heart failure. *Am Heart J* 1989;117:1083
13. Schepkens,H, Vanholder,R. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone:an analysis of 25 cases. *Am J Med*2001;110:438
14. DeFronzo,RA, GoldbergM Investigation into mechanisms of hyperkalemia following renal transplantation. *Kidney Int* 1977;11:357
15. DeFronzo, RA; Cooke, CR, Goldberg, M. Impaired renal tubular potassium secretion in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1977;86:268

# Capítulo 4

## Efectos deletéreos de la sal independientes del aumento de la Presión Arterial

*Dr. Luis H. Zárate M<sup>(\*)</sup>, y Dra. Carolina Zárate P<sup>(\*\*)</sup>.*

*(\*) Cardiólogo. Presidente de la Fundación Chilena de Hipertensión Arterial.*

*(\*\*) Médico Cirujano, Universidad de los Andes. Alumna de Magíster en Neurociencias, Universidad de Chile.*

Además de su demostrado efecto presor, el cloruro de sodio induce cambios funcionales y estructurales que contribuyen a aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, renales, óseos y neoplásicos.

En este capítulo daremos los antecedentes que revelan el rol patogénico del abuso en la ingesta de sal, alertando al cuerpo médico de la real dimensión del problema, procurando comprometer su participación en un rol educativo eficiente de la comunidad.

### Efectos cardiovasculares en el corazón

Se ha observado en humanos una relación directa entre la masa ventricular izquierda y la morbilidad y mortalidad cardiovascular independiente de la presión arterial<sup>(1)</sup>.

En sujetos normotensos la masa ventricular izquierda y la disfunción diastólica se correlacionan positivamente con la excreción urinaria.

A través de estudios con monitoreo de presión arterial de 24 hrs., se ha establecido una mayor relación de la excreción urinaria de sodio con la masa ventricular que con la presión arterial<sup>(2)</sup>.

A nivel experimental, se observó que una elevada ingesta de sal aumenta la masa ventricular izquierda, tanto en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) como en ratas control, Wistar-Kyoto (WKY), que mantenían presión arterial normal<sup>(3)</sup>. Además del aumento de masa ventricular en estas ratas, aumenta el mRNA de la enzima de conversión y el contenido de colágeno. Hay un marcado aumento de la fibrosis intersticial intramiocárdica en el ventrículo izquierdo y en las arterias y arteriolas intramiocárdicas. También se observa una sobre expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF-Beta), de gran actividad profibrótica<sup>(4)</sup>. En ratas con mayor riesgo de accidente vascular cerebral, se ha demostrado un aumento de la expresión cardíaca de genes transcritores de endotelina 1 en ausencia de cambios en la presión arterial<sup>(5)</sup>. El aumento de la masa ventrículo puede reducirse al bajar el aporte de sal<sup>(6)</sup>.

## A nivel vascular

Un aumento en la ingesta de sodio, tanto en humanos como en animales de experimentación, produce un aumento de la rigidez de las arterias de conducción y de resistencia, observándose en ambos fenómenos de remodelación<sup>(7)</sup>.

El aumento de la rigidez de arterias de conducción, medidas a través de un aumento en la velocidad de las ondas reflejas<sup>(8)</sup> o por el aumento de la presión de pulso<sup>(9)</sup> es un fuerte predictor independiente de riesgo cardiovascular. Tobian fue el primero en demostrar en diferentes modelos experimentales en ratas que la ingesta elevada de sal induce alteraciones estructurales vasculares en cerebro y riñones, independientemente de la presión arterial<sup>(10)</sup>.

Recientes estudios en humanos han demostrado que una moderada reducción en la ingesta de sal produce una disminución de la rigidez de la pared arterial, independiente de la presión<sup>(11)</sup>.

Los cambios estructurales en arterias coronarias intramiocárdicas inducidos por alta ingesta de sal se asocian a un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno<sup>(12)</sup>, lo cual reduce el efecto vasodilatador y antiplaquetario del óxido nítrico<sup>(13)</sup>.

Un alza en la ingesta de sodio se asocia con niveles levemente aumentados de sodio en plasma, condición frecuentemente observada en hipertensos esenciales. Una reciente publicación revela que este pequeño aumento del sodio induce una leve rigidez de la membrana plasmática del endotelio que incide en una reducción en la producción de óxido nítrico por las fuerzas de cizallamiento (shear stress) que recordemos constituyen un importante mecanismo de estímulo en la vasodilatación dependiente del óxido nítrico.

## Insuficiencia cardíaca

En personas de tercera edad se suele observar la aparición de disfunción diastólica, lo cual precede habitualmente a la disfunción sistólica y es una consecuencia del depósito de colágeno y fibrosis del ventrículo, alteración favorecida por aumento de la ingesta de sal. Además el compromiso vascular cardíaco contribuye a la falla funcional a través de una reducción de la reserva del flujo coronario<sup>(14)</sup>.

La función miocárdica es adicionalmente alterada por el aumento en el débito cardíaco, que resulta en parte por el alza de la presión auricular derecha inducida por la sal.

Figura 1

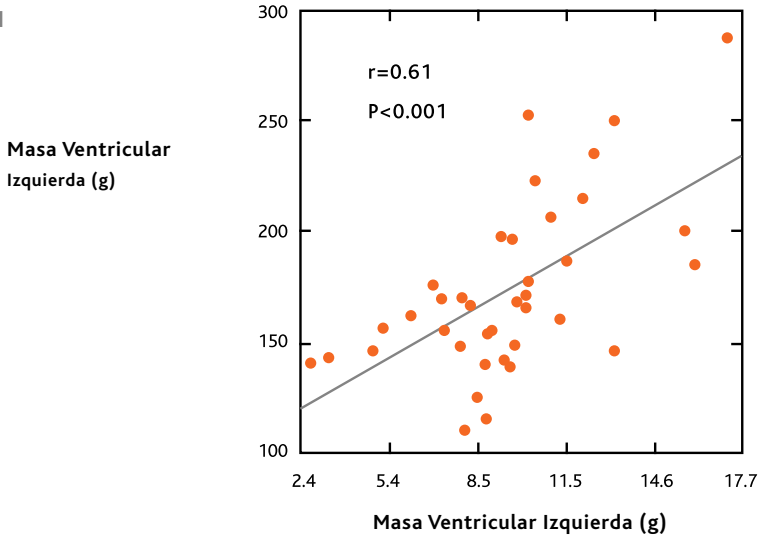


Figura 1. Correlación entre la ingesta de sal y la masa ventricular Izquierda en sujetos con presión arterial sistólica >121mmHg (Adaptado de Kupari P, Virolainen J. Circulation 1994;89:1041-1050) Extraído de Wardener HE y MacGregor GA. J. Hypertension 2002;16:213-223.

Figura 2

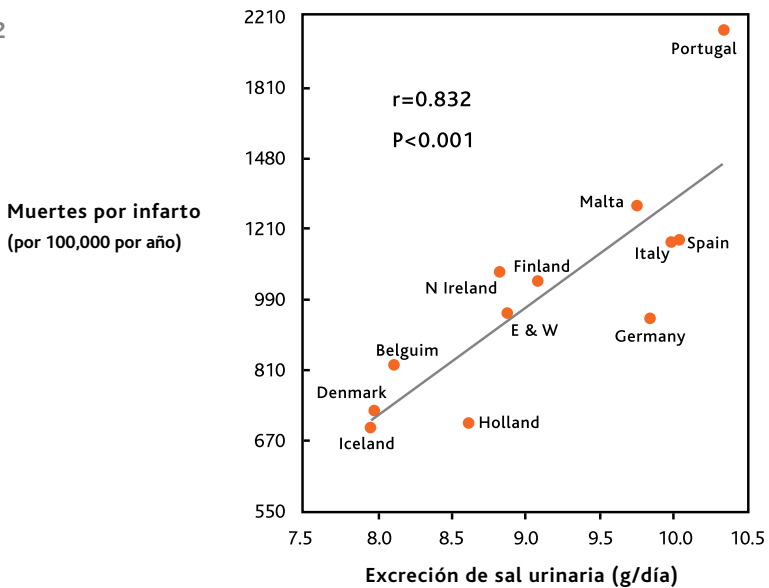


Figura 2. Correlación entre la excreción urinaria de sal y muertes por infarto en 12 países europeos. (Adaptado de Perry IJ y Beepers DG. J Hum Hypertens 1992;6:23-25) Extraído de Wardener HE y MacGregor GA. J. Hypertension 2002;16:213-223.

## Accidente vascular cerebral

A mayor ingesta de sal, mayor incidencia de accidentes vasculares cerebrales (AVC). El estudio INTERSALT demostró una significativa relación entre la ingesta de sal y la mortalidad por AVC en hombres y en la relación sodio-potasio en mujeres<sup>(15)</sup>.

Estos hallazgos son similares a los datos de 12 países europeos en los cuales la excreción de sodio no se relacionó con la presión arterial sistólica, pero fue significativamente relacionada con mortalidad por AVC<sup>(16)</sup>.

En ratas Tobian ha demostrado el efecto de la sal en AVC, independientemente de la presión arterial.

Los mecanismos responsables por la asociación entre la ingesta de sal y AVC parecen ser, en parte, dependientes de cambios estructurales y funcionales de la vasculatura y de la mayor reactividad plaquetaria.

## Plaquetas

En un estudio en hombres sanos, la agregación plaquetaria inducida con adenosina 5 difosfato fue significativamente mayor en presencia de ingesta de sal aumentada<sup>(17)</sup>.

En forma semejante, se observó en mujeres que un cambio de ingesta de sal desde 10 a 200mmol/d estaba asociado con incremento de la agregación plaquetaria<sup>(18)</sup>.

## Función renal

El aumento de la ingesta de sal desde un 1 a un 8% desde los 7 días a 16 semanas aumenta la presión arterial, el tamaño y peso renal en ratas sal sensibles y ratas resistentes<sup>(19)</sup> y en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y en sus controles (WKY).

El efecto fue mayor en las ratas sal sensibles y en las SHR. Los riñones se hipertrofiaron y desarrollaron fibrosis glomerular e intersticial.

En las ratas SHR hubo además un aumento de la excreción urinaria de albúmina.

En pacientes con hipertensión arterial un incremento en la ingesta de sal aumenta la velocidad de filtración glomerular, la resistencia vascular, la presión capilar intraglomerular y la excreción de proteínas<sup>(20)</sup>. Hoy en día se considera que los cambios intersticiales son la consecuencia de un aumento de las proteínas filtradas que sobrepasan la capacidad de reabsorción de los túbulos proximales<sup>(21)</sup>. El exceso de proteína filtrada es reabsorbida por los túbulos proximales, siendo degradada por los lisosomas. El producto intracelular de esta degradación y un aumento intrarenal de angiotensina II, activan los genes responsables de una excesiva producción de sustancias vasoactivas e inflamatorias, cuando dichas sustancias alcanzan el espacio intersticial producen infiltrados focales de células inflamatorias con aumento del depósito de colágeno, matriz y tejido fibroso<sup>(22)</sup>.

En pacientes con enfermedad renal progresiva con dietas conteniendo 100 mmol de sodio/día, se observa una menor excreción de proteína y un descenso más gradual de filtración glomerular que en aquellos con ingesta de 200 mmol/d<sup>(23)</sup>.

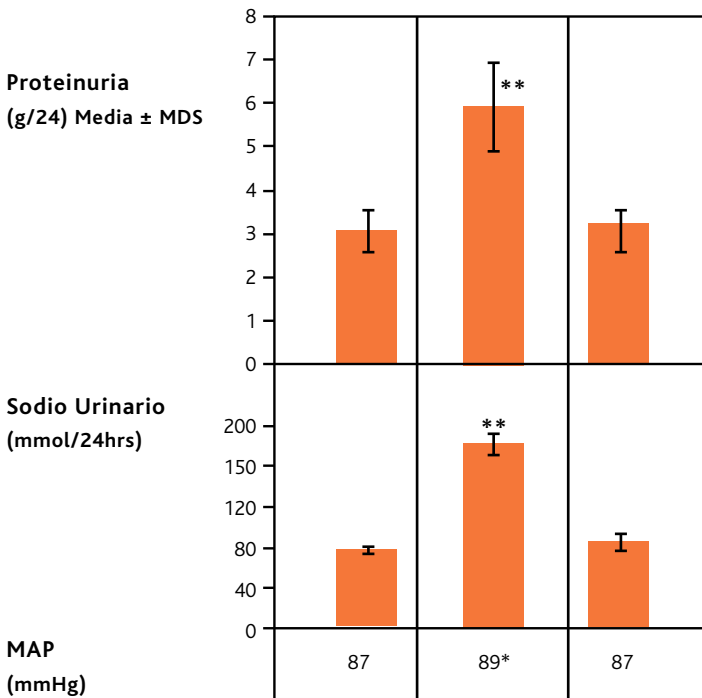
## Efectos no cardiovasculares

### Densidad ósea y litiasis renal

La excreción urinaria de sodio, por lo tanto su ingesta, determina la pérdida de calcio por la orina<sup>(24)</sup>. Una elevada dieta de sal conduce a una excreción aumentada de calcio urinario que, a largo plazo, es obtenido del tejido óseo.

En 410 hombres sanos y en 476 mujeres sanas con edad entre 20 y 79 años, se observó que a mayor ingesta de sodio, mayor es la pérdida urinaria de calcio y de hidroxiprolina<sup>(25)</sup>. Un aumento en la dieta de 100 mmol/d se asocia con una excreción de calcio de 0,6-1 mmol.

Figura 3



\* P < 0,05    \*\* P < 0,01    comparado a sal control + lisinopril

Figura 3. Efecto del ascenso de la excreción de sodio urinario en la proteinuria de nueve pacientes que estaban con lisinopril, cuya media de proteinuria antes de la administración de lisinopril fue de 6,4 g/día; el lisinopril fue administrado en los tres periodos consecutivos de observación. El cambio de excreción urinaria de sodio no fue acompañado de un cambio significativo en la presión arterial. Adaptado de Wardener HE y GA MacGregor. J. Hypertension 2002; 16:213-223.

En adultos mayores sanos, un aumento en la ingesta de sal entre 2-10 días aumentó la excreción de calcio, hidroxiprolina, AMP cíclico y osteocalcina<sup>(26)</sup>. Este aumento de sal en la dieta y su consecuente mayor excreción de calcio estimula un aumento en 1,25 (OH)2 D3, lo cual aparece mediado por un alza de la hormona paratiroidea.

Es posible que la relación entre la excreción urinaria de sodio y la densidad ósea sea más significativa en hipertensos que en personas con presión normal. Para una excreción dada de sal en pacientes con hipertensión arterial se observa una mayor excreción de calcio, hidroxiprolina y AMP cíclico que en controles normotensos<sup>(27)</sup>.

### Carcinoma gástrico

De todos los factores relacionados con cáncer gástrico, el segundo tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial, el más potente es aquél que se relaciona con la ingesta de sal<sup>(28)</sup>. Muestras de orina de 24 hrs., en 39 poblaciones de 24 países del estudio INTERSALT, estandarizadas por edad y sexo en edades comprendidas entre 20 y 49 años, muestran una poderosa correlación de los niveles de ingesta de sal con la mortalidad nacional por cáncer gástrico en hombres y mujeres (Figura 4).

Se ha demostrado en humanos y animales de experimentación que una dieta rica en sal produce gastritis y cuando coexiste con otras condiciones carcinogénicas se potencia el efecto.

Ha quedado demostrado que la dieta rica en sal facilita la colonización gástrica del *helicobacter pylori*, uno de los promotores de malignidad<sup>(29)</sup>.

Figura 4

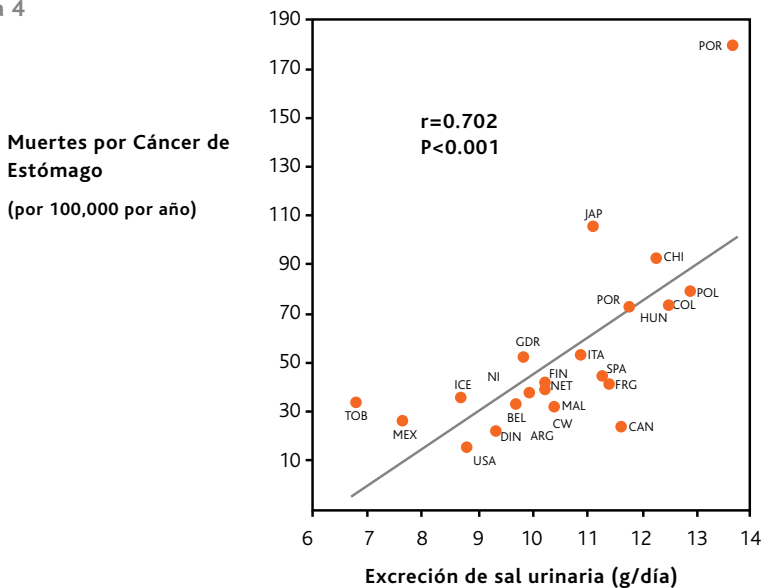


Figura 4. La relación entre excreción urinaria y cáncer de estómago (Adaptado de Joossens JB, Hill MJ, Elliot P. Int. J. Epidemiol 1996; 25:494-504). Extraído de Wardener HE y MacGregor GA J. Hypertension 2002; 16:213-223.

## Bibliografia

1. Langenfeld MR., Schmieder RE. Salt and left ventricular hypertrophy: what are the links? *J.Human Hypertens* 1995;9:909-916.
2. Schmieder RE, Beil AH. Salt intake and cardiac hypertrophy. In: Laragh JH, Brenner MD (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press: New York 1995,pp 1327-1333.
3. Frolich ED, Chien Y, Sesoko S, in Pegram BL. Relationship and cardiac mass in SHR &WKY rats. *Am J. Physiol* 1993;264: R30-R34.
4. Yu HCM et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998;98:2621-2628.
5. Feron O, Salomone S, Godfraind T. Influence of salt loading on the cardiac and renal preproendothelin-1 mRNA expression in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Biochem. Biophys Res Commun* 1995;209:161-166.
6. Ferrara LA et al. Left ventricular mass reduction during salt depletion in arterial hypertension. *Hypertension* 1984;6:755-759.
7. Du Cailar et al. Sodium and left ventricular mass in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J, Physiol* 1992;263:H177-H181.
8. Blacher J. et al. Aortic Pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-1117.
9. Antikainen RL et al. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middle aged men and women is explained by high systolic pressure. *J Hypertension* 200;18:417-424.
10. Tobian L. Salt and hypertension. Lesson from animal models that relate to human hypertension. *Hypertension* 1991;17:52-58.
11. Avolio AP, et al. Effects of aging on arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;6:166-169.
12. Lenda DM et al. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium depend dilation in rats fed high salt. *Am J.Physiol* 200;279:H7-H14.
13. Boegehold MA. Effect of dietary salt on arteriolar nitric oxide in striated muscle of normotensive rats. *Am J. Physiol* 1993;264: H1810-H1816.
14. Marcus ML et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl, J. Med.*1982;307:1362-1367.
15. Xie JX. et al. The relationship between urinary cations obtained from INTERSALT study and cerebrovascular mortality. *J. Hum Hypertension* 1992;6:17-21.
16. Perry JJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Human Hypertens* 1992;6:23-25.
17. Gow IF et al. The sensitivity of human blood platelets to the aggregating agent ADP during different dietary sodium intakes in healthy men. *Eur J. Clin Pharmacol* 1992;43:635-638.
18. Gow IF et al. High sodium intake increases platelet aggregation in normales females. *J Hyperten Suppl* 1987;5:S243-S246.
19. McCornick CP et al. Differential effect of dietary salt on renal growth in Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension* 1989;13:122-127.
20. Campese VM et al. Abnormal renal hemodynamics in black salt sensitive patients with hypertension. *Hypertension* 1991;18:805-812.
21. Remuzzi G. Tullio B. Mechanisms of disease: pathophysiology of progressive nephropathies. *N. Engl. J Med* 1998;339:1448-1456.
22. Ruggenti P, Remuzzi G. The role of protein traffic in the progression of renal diseases. *Annu Rev Med* 2000;51:315-327.
23. Cianciaruso B et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:296-301.
24. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium and bone loss. *J Bone Min Ref* 1996;11:731-736.
25. Itoh R, Suyama Y. Sodium excretion in relation to calcium and hidroxyproline excretion in healthy Japanese population. *Am J.Clin Nutr.*1996;63:735-740



26. Goulding A et al Sodium and osteoporosis. In:Truswell AS, Walqvist ML (eds).Recent Advances in Clinical Nutrition. John Libbey: London 1986 pp 99-108.
27. MacGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link on osteoporosis. *J Hypertens* 1993;11:781-785.
28. Joossens JV et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. Int J. Epidemiol* 1996;25:494-504.
29. Fox JG et al. High –salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Research* 1999;59:4823-4828.

# Capítulo 5

## Hipertensión Arterial y la importancia del consumo de sal en pediatría

*Dr. Carlos Saieh A<sup>(\*)</sup>, y Dra. Edda Lagomarsino F<sup>(\*\*)</sup>.*

*(\*) Nefrólogo. Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.*

*(\*) Nefróloga. Hospital Clínico PUC.*

La hipertensión arterial es una patología subdiagnosticada en los niños, con una prevalencia de alrededor de un 2 a 3 %<sup>(1,2)</sup>. A la luz de los conocimientos actuales se puede asegurar que la presión elevada tiene sus inicios en la niñez y, en algunos casos, incluso en la vida intrauterina, con tendencia a la perpetuación de los niveles de PA en el tiempo, es decir, que aquellos sujetos con valores de presión altos, tendrán en la edad adulta mayor riesgo de ser hipertensos que los niños con valores en los percentiles bajo 90<sup>(3)</sup>.

La presión arterial en los niños sigue un patrón que se mantiene hasta la tercera o cuarta década de la vida, lo que sugiere que el valor de la presión en los primeros años de vida es un indicador de riesgo de ser hipertenso en la vida adulta, y que una correcta intervención en los estilos de vida puede llevar a una reducción de la incidencia de hipertensión<sup>(4,5)</sup>.

En la edad pediátrica hay suficiente experiencia como para insistir en que la prevención debe comenzar desde los primeros meses de vida con indicaciones de alimentación saludable y control anual de peso, talla y PA, por lo menos desde los tres años de edad<sup>(2)</sup>. Los estilos de vida saludables que han demostrado ser eficaces en reducir los niveles de presión arterial son los siguientes:

1. Actividad física aeróbica en forma regular, mínimo tres veces por semana.
2. Mantenimiento del peso corporal en rangos normales (índice de masa corporal entre 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>).
3. Evitar o limitar, en los adolescentes, el consumo de alcohol a no más de 30 ml y 15 ml de etanol al día.
4. Reducir el consumo de sodio en la dieta a no más de 2,3 g de sodio o 5,8 g de cloruro de sodio.
5. Mantener una ingesta adecuada de potasio en la dieta, aproximadamente de entre 5 a 6 g.
6. Consumir una alimentación con bajo contenido en grasa total y especialmente en grasas saturadas.

En nuestro país, en un estudio realizado con la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB), se encontró que, por ejemplo, el servicio de almuerzo que entregan de 650 Kcal aporta una ingesta de sal de  $5,26 \pm 1,54$  g. Entonces si se extrapola a una dieta de 1.500 Kcal se da a cada niño un régimen de alrededor de 11 g de sal por día<sup>(6)</sup>.

A pesar de estar ampliamente acreditado el efecto de la sal sobre la presión arterial, se asume que este efecto es reversible. Sin embargo, Tekol, basado en estudios realizados en animales de experimentación, a quienes se les produjo hipertensión mediada por sal, demuestra que hay efectos reversibles e irreversibles. Estos últimos se manifiestan porque la presión no vuelve a los valores iniciales una vez suspendida la sal. La evidencia actual indica que este fenómeno se puede producir en etapas de la vida intrauterina, durante el amamantamiento y en el periodo prepuberal. No hay investigaciones en humanos disponibles al respecto, pero basados en esta hipótesis, si se quiere disminuir la hipertensión en la población se debe reducir la ingesta de sal, especialmente en el embarazo, durante la lactancia y en la niñez<sup>(7)</sup>.

Una demostración de la eficacia de una estrategia pasiva lo dio el proyecto Exeter Andover. Durante un período de dos años se compararon los resultados de una dieta pobre en sal, entregada en una escuela (20% menos de sal) en relación a otra que no se intervino. El promedio de la presión arterial no aumentó en los estudiantes con dieta baja en sodio y sí lo hizo en los no intervenidos. El análisis de multivarianza de las diferencias entre ambos grupos mostró que los efectos estimados generales de la intervención dietética fueron -1.7 mmHg para la presión sistólica (95% de intervalo de confianza = 0,6, -2,9.  $P = 0,003$ ) y -1,5 mmHg para la presión diastólica (95% de intervalo de confianza = 0,6, -2,5,  $P = 0,002$ ).

Las intervenciones poblacionales tienen un gran potencial para producir cambios duraderos y reducir la incidencia de la enfermedad, pero requieren de un intenso compromiso político que debe incluir aspectos tan importantes como la publicidad. Se estima que sobre los dos años de edad, los mensajes que reciben los niños tienden a cambiar sus hábitos de comida en forma brutal. Más bien que recibir información acerca de alimentos saludables, son bombardeados por una gran cantidad de avisos publicitarios, especialmente provenientes de la TV en relación a alimentos con altos porcentajes de grasas, elevado contenido de azúcar y especialmente de sodio. Los niños están expuestos a ver estos avisos publicitarios aproximadamente 10.000 veces por año<sup>(8)</sup>.

La OMS en el año 2006, en París, recomienda la adquisición de políticas claras respecto al sodio en la alimentación y propone implementar tres diferentes áreas<sup>(9)</sup>.

- a) Producción de alimentos en forma industrial sin agregado de sal o con la mínima cantidad posible.
- b) Cambios en el entorno de la población, de modo de asegurar que los alimentos más sanos sean fácilmente identificables a través de etiquetado apropiado, ubicación de fácil visión de los productos alimenticios saludables en los supermercados y otros lugares de ventas y
- c) Una activa y amplia campaña educativa en todos los grupos etarios en relación a una alimentación saludable y con bajo contenido en sodio.

En la Tabla 1 se muestran las recomendaciones para una adecuada ingesta de sodio de acuerdo a la edad.

En el recién nacido (RN) existe un balance negativo de sodio en los primeros días de vida, evento autolimitado asociado a la contracción del volumen extracelular. Los

Tabla 1

Edad	Ingesta de sodio por día (mg)
0 a 6 meses	120
7 a 12 meses	370
1 a 3 años	1,000
4 a 8 años	1,200
9 o más años	1,500

Tabla 2

Sodio en mg	Sal en g
500	1.25
1,500	3.75
2,000	5.0
2,300	5.8
2,400	6.0
3,000	7,5
4,000	10.0

cambios en la concentración plasmática de sodio a esta edad reflejan principalmente cambios en el balance de agua más que en el de sodio. El balance de agua tiende a ser positivo en el primer día debido al aumento en la secreción de vasopresina asociada al parto y a la baja tasa de filtración glomerular. Después del nacimiento hay una caída en la resistencia vascular renal que produce un mayor flujo sanguíneo renal y una mayor perfusión a los nefrones corticales, resultando en mayor de filtración glomerular, aumento en la diuresis y balance negativo de agua en los siguientes días de vida posnatal.

La influencia de factores hormonales relacionados con la homeostasis del agua y del sodio varían en el RN comparado con el adulto. Existe, por ejemplo, una respuesta renal disminuida a la vasopresina, que se traduce en una menor capacidad concentradora de la orina. Las concentraciones de renina y aldosterona plasmática son altas en los RN tanto prematuros como de término, sin embargo, la respuesta tubular a la acción aldosterónica es baja a menores edades gestacionales. Esto da cuenta de una mayor incapacidad de retener sodio y excretar K. Respecto al manejo renal del sodio, existen diferencias en la fracción excretada de sodio (FeNa) entre el adulto, quien excreta menos del 1% del sodio filtrado. En prematuros menores de 30 semanas de gestación, el FeNa puede exceder el 5% durante los primeros 3 días de vida, mientras que en el RN de término alcanza alrededor del 2%. Se ha postulado un desbalance funcional glomérulo tubular como el responsable de este alto FeNa previo al nacimiento, sin embargo, otras teorías sugieren que la reabsorción de sodio por el riñón fetal está relacionada íntimamente con la tasa de filtración glomerular.

Se cree que la mayor excreción basal de sodio en recién nacido pretérmino comparada con de término es secundaria a la capacidad disminuida del túbulo distal del prematuro de reabsorber el sodio adecuadamente. En el RN de término, inmediatamente

después del parto (2-4 horas), se produce un aumento transitorio del FeNa, debido a la redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal, aumento en la liberación de sustancias natriuréticas, y a cambios en la secreción de diferentes hormonas involucradas en la homeostasis del sodio. Después de las 4 horas se aprecia una rápida disminución en la excreción de sodio, llegando entre 24-48 horas a un FeNa de alrededor del 1%<sup>(10)</sup>.

Las determinantes genéticas juegan un rol importante en la PA pediátrica. La etiología de la HA está basada en un modelo multifactorial de genes y ambiente. Los genes pertenecen a hormonas, enzimas, receptores y proteínas ubicadas en diversos órganos como riñón, glándulas suprarrenales, corazón, cerebro, páncreas e hígado. Son genes de expresión dominante, recesivos y ligados al sexo<sup>(11)</sup>. Sobre estos genes operan los factores ambientales constituidos por el aumento del consumo de sodio y peso corporal, factores que, actuando independientemente o asociados, aumentan la PA en la población general y/o en individuos aislados. Existe una mayor correlación entre PA de la madre con su hijo que entre el padre y su hijo, sugiriendo también una influencia directa prenatal. Los mecanismos genéticos relacionados con la PA incluyen flujo eritrocitario de sodio, excreción de kaliceína en orina, fenotipo II de la haptoglobina, sensibilidad a la sal, niveles anormales de lípidos plasmáticos y de resistencia a la insulina. A futuro podrá identificarse aquellos niños con riesgo genético de HA, pero en la actualidad estas determinantes no pueden ser intervenidas<sup>(12)</sup>.

Desde el punto de vista de los factores ambientales existe una correlación inversa entre el peso de nacimiento y la presión arterial sistólica, la que es mayor cuando a la baja de peso al nacer se suma un aumento del peso placentario, ambos indicadores de desnutrición. Esta tendencia está asociada a resistencia a la insulina e hiperlipidemias y a la presencia de catecolaminas que estimularían la angiotensina II. La desnutrición materna se traduce entre otras cosas, en una menor expansión del volumen sanguíneo, que parece ser la alteración materna que más directamente repercute en el crecimiento fetal al limitar la expansión del débito cardíaco y secundariamente, la perfusión sanguínea del útero y la placenta. Las madres de niños con retardo de crecimiento intrauterino tienen menor volumen plasmático, menor débito cardíaco y mayor resistencia vascular periférica<sup>(13)</sup>.

La enfermedad hipertensiva se ha interpretado como una adaptación del feto frente a un medio intrauterino adverso. La desnutrición en períodos de rápido crecimiento, como en la vida intrauterina, conlleva cambios permanentes estructurales y fisiológicos en un amplio rango de órganos y tejidos. Este fenómeno se conoce como programación. El peso de nacimiento no está determinado genéticamente, Por esto, las investigaciones están centradas en los aspectos nutricionales y metabólicos, ya que en ellos está la clave que permitirá acciones preventivas de la enfermedad cardiovascular<sup>(14)</sup>.

Las fórmulas lácteas actualmente en uso, cumplen los requerimientos de la American Academy of Pediatrics in Nutrition (20-60 mg de Na por 100 Kcal). Este nivel de ingesta se triplica o cuadruplica si se administra una fórmula no regulada y se multiplica por 10 cuándo se introducen los sólidos. Los lactantes sanos son capaces de adaptarse muy bien a cambios moderados en la ingesta de sal, sin embargo, pese a que pueden compensar la restricción de la ingesta de sodio casi con la misma eficiencia que los adultos, tienen limitaciones en su capacidad para excretar sobrecargas<sup>(15)</sup>.

El destete precoz produce modificaciones metabólicas, no sólo referidas al contenido de sodio y la hiperosmolaridad consecuente, sino que incrementa la obesidad al producir un aumento en la velocidad de síntesis de ácidos grasos y disminución de su

oxidación, aumento del contenido adiposo, disminución de la neoglucogénesis y modificaciones de los niveles plasmáticos de algunas hormonas, con bruscos descensos del glucagón y aumento de la insulina.

El pediatra reconoce el rol que tiene en identificar y tratar las causas curables de hipertensión. Tradicionalmente su accionar se centra en el grupo que tiene HA secundaria a enfermedades renales, endocrinas, cardíacas o secundarias a drogas, pero debe aceptar que tiene una responsabilidad, incluso mayor, frente al gran número de niños normotensos. En ellos debe descubrir a los que están en riesgo de HA, ya que es en este grupo donde la acción preventiva puede lograr cambios en la morbimortalidad en el adulto.

Frente a la evidencia que los factores de riesgos biológicos y conductuales están presentes en edades jóvenes y que éstos son más modificables en la niñez y juventud que cuando se es adulto, aparece clara la necesidad de promover cambios en estos grupos etarios. Deben intervenir los hábitos, costumbre y tendencias de los jóvenes, escolares y adolescentes, a través de acciones con un enfoque multifactorial, familiar, grupal y comunitario. Es el pediatra quién debe asumir y liderar este desafío, en conjunto con el equipo de salud, profesores y otros organismos de la sociedad.

## Bibliografía.

1. Norwood V.F. Hypertension. *Pediatr Rev* 2002; 23: 197-208.
2. Saieh C, Pinto V, Wolff E. Hipertensión arterial en pediatría. En *Hipertensión* (Ed.) Saieh C, Zehnder C. 1ª edición. Editorial Mediterráneo. Santiago, Chile. 2007 Cap 33 pag 401-28
3. Lurbe E, Torró I, Cremades B. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. Protocolos, diagnósticos y terapéuticos. En Málaga S. (ed). *Nefrourología Pediátrica* Madrid 2005, pág: 155 – 164.
4. Rosner B, Hennekens CH, Kass EH, Miall WE. Age-specific correlation analysis of longitudinal blood pressure data. *Am J Epidemiol.* 1977;106:306–313.
5. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure
6. Milton C. Estrada Celis. Determinación de Cloruro de Sodio en las Raciones Alimenticias del Programa de alimentación Escolar de la JUNAEB Tesis presentada como parte de los requisitos para optar al grado de Licenciado en Ciencias de los Alimentos. Escuela de Ingeniería de los alimentos. Universidad Austral. Valdivia 2007
7. Tekol Y. Irreversible and reversible components in the genesis of hypertension by sodium chloride (salt). *Med Hypotheses.* 2008;70(2):255-9.
8. Horgen KB, Choate M, Brownell KD. Television food advertising: Targeting children in a toxic environment. In: Singer DG, Singer JL (eds). *Handbook of Children and the Media.* Sage: Thousand Oaks, CA, 2001, pp 447–461.
9. Report of a WHO Forum and Technical meeting October 2006, Paris, France
10. Cavagnaro F, Vogel A. Problemas hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico. *Manual de Neonatología* 2ª Edición. Eds. Tapia JL, Ventura Juncá P. ED. Mediterráneo. 2000; 479-497
11. Cruz Coke R. Los genes de la hipertensión arterial humana. *Rev Med Chile* 1997; 125: 351-357.
12. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-262.
13. Law CM, Swet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJP. Initiation of hypertension in uterus and its amplification throughout life. *BMJ* 1993 ; 306: 24-27.
14. Barker DJP, Fall CDH. Fetal and infant origins of cardiovascular diseases. *Arch Dis Child* 1993;68: 797-9
15. AAP. Committee on Nutrition-Commentary on breast-feeding and infant formulas, including standards for formulas. *Pediatrics* 1976;57:278-85.

# Capítulo 6

## Sal y Tercera Edad

*Dr. Augusto Brizzolara*

*Geriatra. Jefe del Servicio de Geriatría del Hospital  
Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.*

El envejecimiento de la sociedad actual ha traído consigo un aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas. No todas ellas responden a un defecto genético, sino que existe una fuerte influencia de los factores ambientales. Más aún, la biología moderna nos enseña que existe una incompatibilidad de nuestro genoma ancestral en el que se desarrolló la especie humana, y que fue adaptativo para aquellas épocas, al medio ambiente y estilo de vida actuales. También se piensa que el precio genético a pagar por una mayor sobrevivencia es el cambio del carácter de aquellos genes protectores en edades tempranas y que han dado a la especie ventajas evolutivas. Estos se transformarían en genes deletéreos en edades avanzadas lo que se conoce como Pleiotropismo Antagónico.

El aumento de la incidencia y prevalencia de la hipertensión arterial primaria o esencial en el mundo no sólo se centra en edades medias de la vida, sino también en la población adulta mayor. Esta aumentada frecuencia de enfermedad se debe en parte a los cambios en hábitos de vida en donde el ión sodio proveniente de la sal está más representado. Los riñones humanos están preparados para preservar la sal y eliminar el potasio y en la prehistoria este mecanismo impedía que el ser humano de entonces perdiera el poco sodio del que disponía y excretara grandes cantidades de potasio provenientes de una dieta rica en frutas y fibras. Nuevamente la dieta moderna rica en sodio y baja en potasio empeora la regulación renal de los electrolitos.

Sin embargo, existe una forma de hipertensión más específica de este grupo de edad que presenta características especiales. En la población que supera los 65 años se presenta una mayor incidencia y prevalencia de la forma de Hipertensión Sistólica Aislada (HSA), a diferencia de lo que ocurre con la presión diastólica que tiende a un *plateau* en la quinta década de la vida. El Framingham Heart Study<sup>(1)</sup> reporta que los pacientes que alcanzan los 65 años tienen un 90% de riesgo de desarrollar hipertensión del tipo HSA a lo largo de la vida con prevalencias que oscilan en dos tercios en los adultos mayores de 60 años y tres cuartos en los mayores de 75.

La HSA se define como la PA sistólica  $\geq 140$  y PA diastólica  $< 90$ . La HSA se asocia con una mayor morbi-mortalidad en relación con enfermedad coronaria y cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, deterioro cognitivo y progresivo daño de órganos blancos, entre los que destacan el corazón y los riñones. A pesar de corres-

ponder a la forma más común de hipertensión, se ha transformado en un problema de salud pública dada la dificultad de realizar un tratamiento a largo plazo.

La etiología de la HSA se relaciona con la ingesta de sodio y una especial sensibilidad a la sal, pero también está fuertemente ligada a cambios en la elasticidad de la pared arterial de la aorta y sus ramas proximales, fenómeno que ocurre por cambios en la estructura de la capa media, con pérdida de elastina, alteración de la matriz extracelular, depósito de calcio y aumento del colágeno. También se produce un engrosamiento de la íntima y, consecuentemente, una pérdida de la distensibilidad arterial con incremento de la presión sistólica, disminución de la presión diastólica y aumento de la presión de pulso. Estas características diferencian la HSA de la Hipertensión Sisto-Diastólica más típica de la Hipertensión Esencial o Primaria. Es posible la sobreposición de ambos tipos de hipertensión en los adultos mayores, lo que puede observarse en hipertensos esenciales menores de 50 años no tratados o no controlados que desarrollan HSA cuando envejecen pero, según estudios, la prevalencia es baja. Del mismo modo se describe la HSA en sujetos adultos jóvenes con características de sal sensibilidad, pero este grupo con mecanismos fisiopatológicos diferentes escapa del foco de este capítulo.

Las diferencias entre la hipertensión esencial y la HSA se presentan en la Tabla 1<sup>(2)</sup>.

El adulto mayor portador de HSA tiene una disminución del gasto cardíaco que dependiendo del grado de hipertrofia de la pared ventricular, presenta altos niveles de epinefrina circulantes con disfunción del barorreceptor carotídeo y baja sensibilidad de los beta receptores, bajos niveles de renina y Angiotensina II y una mayor sal sensibilidad que los hipertensos más jóvenes.

Tabla 1.

### Fisiopatología de los diferentes tipos de Hipertensión

Parámetros	HTA esencial	HSA
Gasto cardíaco	= / +	= / --
Distensibilidad arterial	= / +	--
Resistencia periférica	+	= / +
Masa ventricular izq.	= / +	+
Sensibilidad barorrecep.	= / --	--
Catecolaminas plasma	= / +	+
Act. Renina plasmática	= / +	--
Sal Sensibilidad	= / +	+

La HSA en los adultos mayores obedece en gran parte a un exceso de sal, por lo tanto, se puede hablar de sal sensibilidad o hipertensión sal sensible. Este fenómeno no siempre se debe a una mayor ingesta de sal, sino más bien a la incapacidad renal para excretar el sodio. La disgeusia o disminución de la capacidad gustativa no genera en términos absolutos un incremento del consumo de sal en estas edades.

Existen pruebas de que la baja en la ingesta de potasio también contribuye a la génesis de esta hipertensión, posiblemente por la estrecha relación del manejo del



organismo de ambos cationes y sus niveles de intercambio intracelulares.

Ya se ha demostrado en trabajos clínicos extensos, como el DASH, el INTERSALT y otros específicos en ancianos, que el aumento del aporte de potasio<sup>(3)</sup> y la restricción de sodio tienen efectos antihipertensivos en las edades medias de la vida. En los adultos mayores se replica este resultado cuando se reduce la ingesta de sal y cuando en los más obesos se asocia a la reducción del peso en el estudio TONE<sup>(4)</sup>.

Se han utilizado varios métodos para determinar la sal sensibilidad, como el Índice de sal sensibilidad que corresponde a la relación entre el cambio en la presión arterial en relación al cambio en la excreción de sodio renal luego de una carga de sal<sup>(5)</sup>.

## Cambios en el envejecimiento que se relacionan con la mayor sal sensibilidad

### Homeostasis del Sodio y el Potasio

La homeostasis de sodio y potasio cumple un rol importante en la vasodilatación endotelio-dependiente, que se encuentra alterada en la hipertensión arterial esencial.

La retención de sodio disminuye la síntesis de óxido nítrico, principal agente envuelto en la regulación del tono arterial y responsable del aumento del nivel plasmático de la dimetil L-Arginina Asimétrica, que es un inhibidor endógeno de la producción de óxido nítrico.

La restricción de sodio tiene el efecto opuesto. Una dieta rica en potasio, con aumento de la potasemia, produce una vasodilatación endotelio-dependiente por hiperpolarización de la célula endotelial a través de la estimulación de la bomba de sodio y apertura de los canales de potasio. La hiperpolarización endotelial es transmitida a la célula muscular lisa vascular, con disminución del calcio intracelular y posterior vasodilatación.

### Cambios del túbulo renal

La disminución de las sustancias vasodilatadoras y natriuréticas renales como Dopamina y Prostaglandina E2, explican la dificultad de los mayores en excretar el exceso de sal. La capacidad del sistema renal de eliminar una determinada carga de sodio con presión arterial normal es reflejo de una alteración o predisposición a retener sodio y agua. Esta situación de incremento del volumen plasmático y expansión del LEC, incrementa el gasto cardíaco elevando la presión arterial. Producto de ello, se incrementa la perfusión renal y la excreción de sodio, intentando restablecer el equilibrio. Este mecanismo llamado natriuresis por presión se encuentra disminuido con el envejecimiento normal.

Por otro lado, en condiciones normales el riñón disminuye su capacidad de retener sodio en la rama ascendente del Asa de Henle y de concentrar adecuadamente la orina en el intersticio medular, lo que explicaría la facilidad con la que se desarrolla disminución de volumen de líquido extracelular ante una disminución de sodio en la dieta. En definitiva es fácil que el anciano presente hipernatremia en condiciones de excesiva ingesta o hiponatremia con restricciones máximas.

## Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Los niveles tanto de renina plasmática como de aldosterona disminuyen en íntima relación con la edad, siendo bien conocido desde hace tiempo que la actividad de la renina plasmática es menor. Cuando se estimula la liberación de renina, las diferencias entre jóvenes y ancianos se incrementan, lo que provocaría una mayor disminución de los niveles basales de angiotensina II intrarrenal. Estas modificaciones alteran la modulación del tono vascular intrarrenal y la función tubular.

## Bomba Sodio-Potasio

También se describe una reducción de la actividad de las bombas de membrana del tipo sodio potasio **ATPasa**, lo que también contribuiría a la hipertensión del adulto mayor por una disminución del intercambio de iones calcio debido a la acumulación de sodio intracelular producto del mal funcionamiento de la ATPasa. Este defecto aumenta la concentración de calcio intracelular, lo que produce una contracción de las fibras musculares lisas del sistema arterial, con un incremento de la resistencia vascular y la presión arterial.

## Estrés Oxidativo

Existe una estrecha relación entre el stress oxidativo presente en el envejecimiento y la hipertensión. Se ha comprobado que el nexo está en la presencia del anión superóxido ( $O_2^-$ ) y la consecuente inactivación del NO. Además la formación de peroxinitrito (sustancia derivada de la interacción  $NO-O_2^-$ ) promueve la formación de moléculas pro-inflamatorias, vasoconstrictoras y anti-natriuréticas lo que lleva a la hipertensión sal-sensible<sup>(11)</sup>.

## Propuestas de tratamiento

No ahondaré en temas relacionados al tratamiento específico de esta patología considerando la excelencia con que será tratado el tema en otros capítulos realizados por expertos. Propongo un enfrentamiento no farmacológico que relacione los cambios en la fisiología y la patología de la enfermedad en el adulto mayor.

- La ingestión de flavonoides como los presentes en la cocoa, mejora la función endotelial por la vía de la generación de NO especialmente en los mayores<sup>(12)</sup>.
- Incrementar la ingesta de Calcio puede favorecer la reducción del Calcio intracelular al suprimir el efecto del transporte del ión mediado por la parathormona o mejorando el funcionamiento de la bomba sodio-potasio ATPasa en los pacientes mayores sal-sensibles<sup>(13)</sup>.
- El bloqueo de la producción de superóxidos o la potenciación de la enzima mitocondrial superóxido dismutasa es una alternativa válida en la restricción del daño oxidativo y sus efectos en la sal-sensibilidad. Al margen de las estatinas, inhibidores de la enzima de conversión, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, etc., con propiedades detoxificantes o removedoras de radicales libres, se deben considerar las propiedades de las moléculas naturales o "alimentos funcionales" como el ácido lipoico<sup>(14)</sup>. Una reciente definición de alimentos funcionales está dada por la CEE como: "componente alimenticio (nutriente o no), con efecto selec-

tivo sobre una o varias funciones del organismo, cuyos efectos positivos justifican que pueda reivindicarse que es funcional o incluso saludable”.

## Bibliografía

1. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 27, 287 (8): 1003-10, 2002.
2. Pannarale G. Optimal drug treatment of systolic hypertension in the elderly. *Drugs Aging* 25 (1): 1-8, 2008.
3. Fotherby MD, Patter JF: Potassium supplementation reduces clinic and ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 10:1403-1408, 1992.
4. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. *JAMA* 279:839-846, 1998.
5. Kimura G, Brenner BM: Implications of the linear pressure-natriuresis relationship and the importance of sodium sensitivity in hypertension. *J Hypertens* 15:1055-1061, 1997.
6. Andreucci VE, Russo D, Cianciaruso B et al. Some sodium, potassium and water changes in the elderly and their treatment. *Nephrol Dial Transplant* ;11 Suppl 9:9-17, 1996.
7. Barton M. Ageing as a determinant of renal and vascular disease: role of endothelial factors. *Nephrol Dial Transplant* 20: 485-490, 2005.
8. Traupe T, Muentner K, Barton M. Impaired sodium and potassium excretion with aging is regulated by increased endothelin. *Circulation*; 106 [Suppl II]: 684, 2002.
9. Ardiles LG, Figueroa CD, Mezzano SA. Renal kallikrein-kinin system damage and salt sensitivity: Insights from experimental models. *Kidney International*: Vol. 64, Supplement 86, S2-S8, 2003.
10. Katori M, Majima M, Hayashi I, et al: Role of the renal kallikreinkin system in the development of salt-sensitive hypertension. *Biol Chem* 382:61-64, 2001.
11. Touyz RM. Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 1: 91-106, 2003.
12. Fisher ND, Hollenberg NK. Aging and vascular responses to flavanol-rich cocoa. *J Hypertens* 24(8): 1471-4, 2006.
13. Zemel MB, Sowers JR. Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am-J-Cardiol*.15; 61(16): 7H-12H, 1988.
14. Da Ros R, Assaloni R, Ceriello A. Molecular targets of diabetic vascular complications and potential new drugs. *Curr Drug Targets* 6(4):503-9, 2005

# Capítulo 7

## Hipertensión Arterial y Obesidad

*Dr. Alex Valenzuela*

*Past President Sociedad Chilena de Obesidad.*

La obesidad puede ser definida de una manera simple como una enfermedad crónica, de origen multifactorial, caracterizada por un incremento anormal de la grasa corporal, que conlleva riesgos para la salud. Su alarmante incremento a nivel mundial, más de 400 millones de personas, ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a catalogarla como una epidemia, afectando a todos los grupos etarios y zonas geográficas. Chile no ha estado ajeno a esta realidad y un vertiginoso aumento en su prevalencia ha ocurrido en las últimas tres décadas, alcanzando un 22% de la población adulta<sup>(1)</sup> y un 19,4% de los niños de primer año básico<sup>(2)</sup>, cifras que se magnifican enormemente si además se considera a quienes están con sobrepeso.

La obesidad, reconocida ahora como un importante factor independiente de riesgo cardiovascular, está estrechamente asociada con hipertensión arterial, estimándose que la prevalencia de ésta en sujetos obesos sobrepasa el 50%. Según el Estudio de Framingham, el 78% de los casos de hipertensión arterial esencial en hombres y el 65% en mujeres, son atribuibles al sobrepeso u obesidad, con un incremento promedio de presión arterial sistólica de 4,5 mmHg por cada 5 kg de aumento de peso<sup>(3, 4)</sup>. Más aún, la elevación de la presión arterial es de tipo lineal en relación al peso corporal, eso significa que incluso sujetos de peso normal tienen mayores presiones arteriales a mayores índices de masa corporal, aunque esté dentro del rango de normalidad. Se ha señalado que la asociación entre IMC e hipertensión arterial es más fuerte en sujetos jóvenes, perdiéndose después de los 60 años, probablemente debido en parte a la alta prevalencia de hipertensión arterial entre los adultos mayores<sup>(5)</sup>.

Es importante destacar que el incremento en la presión arterial es mayor cuando la obesidad es de tipo central o abdominal, distribución grasa que es más frecuente de observar en hombres y en mujeres postmenopáusicas o con síndrome de ovario poliquístico. Las características metabólicas funcionales del tejido adiposo visceral, especialmente su alta respuesta lipolítica a las catecolaminas, su drenaje portal y la mayor síntesis de adipocinas que promueven la insulinorresistencia e inflamación, explican tales diferencias<sup>(6)</sup>.

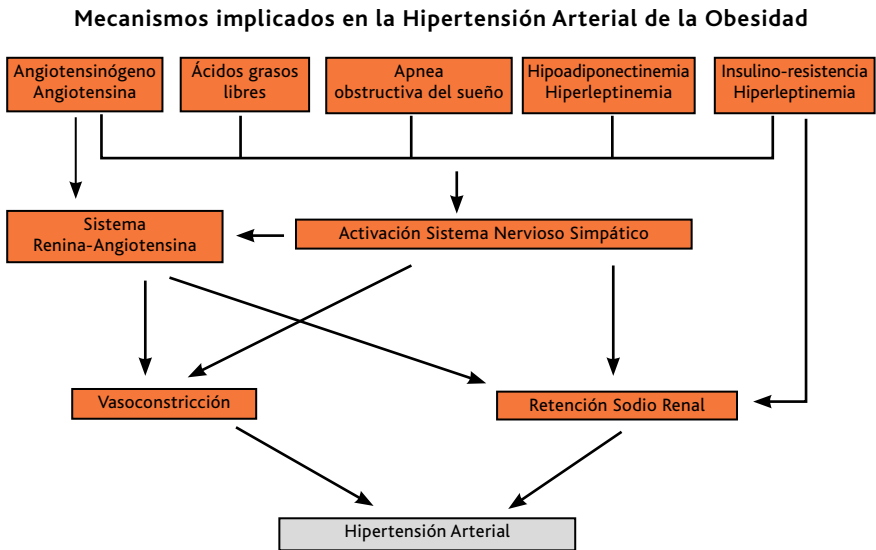
El tejido adiposo es considerado en la actualidad un importante órgano endocrino, secretando una gran cantidad de sustancias conocidas colectivamente como adipocinas, muchas de las cuales participan regulando normalmente la presión arterial

y cuya síntesis adipocitaria se encuentra alterada en la obesidad<sup>(7)</sup>. Incrementos en la secreción de leptina, angiotensinógeno/angiotensina, interleuquina-6 y cortisol, junto con una disminución de adiponectina, son algunas de las adipocinas anormalmente secretadas.

### Mecanismos involucrados en la hipertensión del obeso

Los mecanismos implicados en la hipertensión arterial asociada a la obesidad son multifactoriales y complejos, los cuales en última instancia conducen a vasoconstricción y a una alteración en el manejo de la sal<sup>(8)</sup>. Un incremento en la reabsorción de sodio con expansión del volumen extracelular y un cambio en la presión de natriuresis, son hallazgos frecuentes de observar en la hipertensión arterial del obeso. Entre los factores más importantes que contribuyen a esta natriuresis alterada del obeso, destacan: incrementos del tono simpático y del sistema renina-angiotensina, la hiperinsulinemia y las alteraciones en las fuerzas físicas intrarrenales (Figura 1).

Figura 1



Es conocido que los sujetos obesos en comparación a los normopesos son sal sensibles, desplegando una menor respuesta natriurética ante una carga de sodio, defecto que, como se mencionó, se ha asociado con la génesis de la hipertensión arterial relacionada a la obesidad. Una incapacidad para eliminar el exceso de sodio, a pesar de un elevado flujo renal y tasa de filtración glomerular es descrito en la obesidad humana y animal<sup>(9)</sup>. Entre los mecanismos que contribuyen a esta mayor retención de sodio, la sobreactivación simpática renal tiene un rol protagónico, promoviendo la reabsorción tubular de sodio por un mecanismo doble, directamente en los túbulos proximal y distal e indirectamente a través de la liberación de renina y producción de angiotensina-aldosterona<sup>(10)</sup>. Otro de los mecanismos implicados es una menor acción del péptido natriurético atrial (ANP), debido a un clearance incrementado

por una sobreexpresión de su receptor (NPr-C) en tejido adiposo, lo que conduce a una menor eliminación de sodio renal<sup>(11)</sup>. También la hiperinsulinemia directamente promueve a nivel renal la reabsorción de sodio, ya que el riñón sigue siendo sensible a ella a diferencia de otros órganos (insulinorresistencia selectiva)<sup>(12)</sup>. Finalmente, se ha planteado que alteraciones en las fuerzas físicas intrarrenales produzcan cambios neurohormonales que faciliten la reabsorción de sodio<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, los sujetos obesos ingieren mayores cantidades de sal que los normopesos debido, fundamentalmente, al mayor consumo de alimentos procesados, lo cual, unido a una menor natriuresis, contribuye aún más a elevar las concentraciones de sodio corporal. Es conocido que los alimentos ricos en sal, como ocurre habitualmente con la “comida rápida”, son más apetecibles que aquellos con poca sal.

### **Hiperactividad simpática**

Como se mencionó, la obesidad se acompaña de una hiperactividad del sistema nervioso simpático, probablemente como un mecanismo compensatorio para incrementar el gasto calórico y restaurar el balance energético. Sin embargo, el costo sería la hipertensión arterial<sup>(14)</sup>. La activación simpática evidenciada por una mayor concentración de catecolaminas plasmáticas y por una mayor tonicidad simpática regional, particularmente renal y muscular, conduce a vasoconstricción e incremento en la reabsorción renal de sodio.

Diversas alteraciones observadas comúnmente en la obesidad incrementan la actividad simpática, entre ellas: hiperleptinemia, hiperinsulinemia, hipoadiponectinemia, hiperactividad del sistema renina angiotensina, apnea del sueño y elevación de los ácidos grasos libres plasmáticos<sup>(15)</sup>.

### **Hiperleptinemia**

La leptina es una hormona multifuncional mayoritariamente secretada por el adipocito, que desempeña un rol fundamental en la regulación del peso corporal al inhibir a nivel hipotalámico la ingesta alimentaria e incrementar el gasto energético vía simpática. Las concentraciones plasmáticas de leptina están en relación directa al grado de adiposidad, teniendo los obesos niveles circulantes aumentados (hiperleptinemia), los cuales disminuyen con el descenso de peso corporal. Sin embargo, a pesar de esta hiperleptinemia, los sujetos obesos son resistentes a sus acciones centrales reductoras del peso corporal, no ocurriendo lo mismo con respecto a sus efectos hipertensores mediados centralmente vía simpática (leptinorresistencia selectiva)<sup>(16)</sup>.

Estudios iniciales en animales muestran que la administración aguda y crónica de leptina, como también su sobreexpresión ectópica (hígado) en ratones transgénicos, es capaz de elevar la presión arterial, a través de una activación simpática central y a una pérdida de sus acciones periféricas vasodilatadores, particularmente la síntesis de óxido nítrico endotelial y la natriuresis renal.

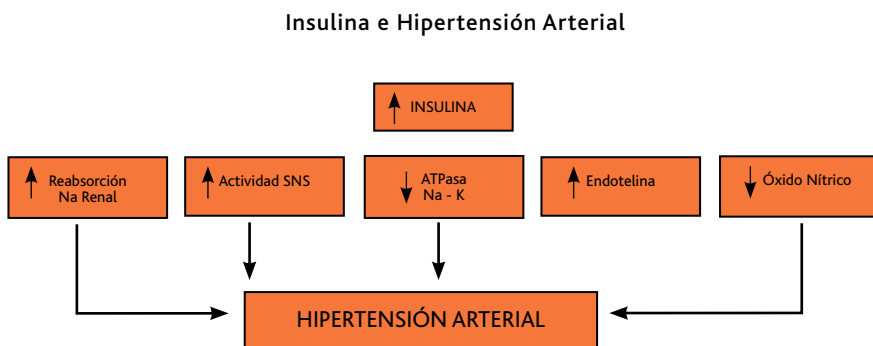
En sujetos obesos, se ha descrito una interacción entre niveles altos de leptina y un incrementado tono simpático renal<sup>(17)</sup>.

## Hiperinsulinemia

La hiperinsulinemia es un hallazgo frecuente en la obesidad abdominal, siendo la mayor parte de las veces la expresión fenotípica de la insulinoresistencia, entendiéndose como tal a una disminución de la acción insulínica en sus órganos blancos, especialmente hígado, músculo y tejido adiposo. Investigaciones realizadas en sujetos hipertensos señalan que alrededor de un 50% de ellos son insulinoresistentes, existiendo en general una buena correlación entre los niveles de insulina circulante y presión arterial, tanto en sujetos con presión arterial normal o elevada<sup>(18)</sup>.

En condiciones normales, la insulina tiene efectos vasodilatadores al estimular la producción de óxido nítrico endotelial, acción que se deteriora por la insulinoresistencia propia de la obesidad. Por otra parte, la hiperinsulinemia produce centralmente un incremento en la actividad simpática que acentúa aún más los efectos vasopresores ya existentes en la obesidad por la disminución de óxido nítrico<sup>(19)</sup>. A lo anterior habría que sumarle además una exagerada contractilidad arteriolar por desbalance iónico y por una mayor producción de endotelina-1, que junto con el aumento de la reabsorción de sodio renal, explican el mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial que presentan los obesos (Figura 2).

Figura 2



Venezuela A. Obesidad y sus comorbilidades. Impresos Maval, Santiago, Chile, 2008.

## Hipoadiponectinemia

La adiponectina es una hormona secretada por el adipocito que tiene importantes acciones insulinosensibilizantes, antiaterogénicas y antiinflamatorias. La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y los sujetos con enfermedad cardiovascular se caracterizan por tener concentraciones plasmáticas disminuidas de adiponectina. Estudios recientes describen una relación inversa entre niveles plasmáticos de adiponectina y presión arterial, más aún, bajas concentraciones de adiponectina constituyen un poderoso predictor de hipertensión futura<sup>(20)</sup>. Los mecanismos implicados no son del todo conocidos, pero un incremento de la insulinoresistencia, disfunción endotelial y una activación de la vía inflamatoria han sido propuestos.

## Sistema Renina Angiotensina

El sistema renina angiotensina normalmente promueve el incremento de la presión arterial, por una parte, estimulando la síntesis adrenal de aldosterona, aumentando con ello la reabsorción de sodio renal y, por otra, produciendo vasoconstricción a través de la angiotensina II, al activar su receptor AT<sub>1</sub>. La hipertensión arterial del obeso está asociada a una activación del sistema renina angiotensina.

El tejido adiposo después del hígado es el principal productor de angiotensinógeno (precursor de angiotensina II), cuya síntesis se encuentra aumentada anormalmente en la obesidad debido al exceso de grasa corporal, resultando en niveles circulantes incrementados. Pero además, el tejido adiposo contiene todas las enzimas clásicas y no clásicas para transformar el angiotensinógeno en angiotensina II, por tanto, también contribuyendo a incrementar su concentración plasmática y, por esta vía, elevar la presión arterial<sup>(21)</sup>.

## Apnea obstructiva del sueño

La apnea obstructiva del sueño, es un trastorno de la respiración que se produce durante el sueño, muy frecuente de observar en los sujetos obesos, caracterizado por una obstrucción parcial o completa durante la inspiración debido a colapso de la vía aérea superior. Su prevalencia se estima entre el 2% a 4% de la población adulta general, mujeres y hombres respectivamente, incrementándose significativamente en los obesos. La apnea obstructiva del sueño se asocia fuertemente a hipertensión arterial, en algunos casos refractaria a los tratamientos convencionales<sup>(22)</sup>. Aproximadamente entre un 50% a 60% de los pacientes con apnea obstructiva del sueño son hipertensos y, a su vez, se estima que un 50% de los hipertensos tiene apnea obstructiva del sueño<sup>(23)</sup>.

Un incremento de la actividad simpática y del sistema renina angiotensina parecen ser los mecanismos a través de los cuales la apnea obstructiva del sueño incrementa la presión arterial.

## Ácidos grasos libres

Elevadas concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, consecuencia de una masa grasa incrementada, activación simpática e insulinoresistencia, es una de las características de la obesidad que no sólo ha sido asociada con la génesis de la insulinoresistencia, sino también directamente con la activación central del sistema nervioso simpático. Esto último junto a la disfunción endotelial que producen, son identificados como los principales favorecedores del desarrollo de hipertensión<sup>(24)</sup>. Es posible que el alto tono simpático de los sujetos con obesidad visceral pueda ser explicado por la alta entrega de ácidos grasos libres hacia el hígado vía portal, lo cual estimula aferencias nerviosas intrahepáticas que, a su vez, activan el sistema nervioso simpático<sup>(25)</sup>.

## Ingesta de sal y propensión a la obesidad

En una reciente publicación, en donde se analiza la ingesta de sal diaria, en más de 1.600 niños británicos, de entre 4 y 18 años de edad, sugiere que la ingesta de sal podría ser un factor oculto contribuyente a la epidemia de obesidad infantil actual.



En él se observó que aquellos niños que ingerían mayores cantidades de sal, tenían también tendencia a beber más líquidos azucarados, como consecuencia de la sed que producía, llevando a un sobreconsumo calórico que podría facilitar el desarrollo de la obesidad infantil. Según este estudio, una disminución de la ingesta de sal diaria, esto es de 6 g a 3 g, podría evitar la incorporación de 250 kcal semanales en bebidas y jugos azucarados<sup>(26)</sup>.

### Tratamiento de la hipertensión arterial en el obeso

El manejo de la hipertensión arterial esencial en el sujeto obeso no difiere mayormente del que se realiza en sujetos con peso normal, a excepción del descenso de peso corporal, imprescindible para la obtención de mejores resultados en la reducción de su presión arterial. Una alimentación saludable, baja en sodio y rica en potasio, asociada a la práctica regular de ejercicios y supresión de hábitos inadecuados (tabaquismo, exceso de alcohol), constituyen la base del tratamiento antihipertensivo no farmacológico, debiéndose incorporar fármacos hipotensores cuando estas medidas son insuficientes para conseguir los objetivos.

Una reducción de un 10% a 15% del peso corporal, considerado éxito médico en términos de reducción de peso, es significativamente beneficioso en el control de la presión arterial, pudiendo un porcentaje de ellos normalizar sus cifras tensionales.

Por otra parte, una alimentación hipocalórica saludable, de acuerdo a las necesidades energéticas diarias y peso a reducir, que contemple disminución de las grasas saturadas y trans, principalmente contenidas en carnes rojas, productos lácteos y "comidas rápidas", junto a un incremento de carnes blancas (pescado, pollo, pavo, sin piel) y de frutas y verduras, las cuales aseguran un aporte adecuado de potasio y fibras, es lo recomendable, al igual que la restricción de carbohidratos de alto índice glicémico. También, debe tenerse presente la sal sensibilidad del obeso, por lo cual es necesario que su ingesta de sal no supere los 6 g diarios (equivalente a 2,4 g de sodio). Con respecto a la importancia que puede tener la alimentación en el control de la hipertensión arterial esencial, queda ratificada por los estudios que utilizan la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), la cual es una dieta rica en frutas, vegetales y lácteos descremados, además de granos enteros, pollo, pescado, nueces y con disminución de carnes rojas, dulces y bebidas azucaradas, la que ha mostrado reducir significativamente la presión arterial en personas normotensas e hipertensas, por lo que constituye una alternativa dietaria para el manejo de la hipertensión<sup>(27)</sup>. Sus efectos hipotensores se incrementan aún más cuando se restringe concomitantemente la ingesta de sodio<sup>(28)</sup>. Sus posibles mecanismos hipotensores estarían determinados por la ingesta limitada de grasas saturadas, grasa total y colesterol, como también por su alto contenido en minerales, tales como potasio, magnesio y calcio, aportados por las frutas, vegetales, leguminosas y lácteos descremados.

Con respecto a la actividad física, se aconseja con la finalidad de bajar de peso y reducir las cifras tensionales, que sea al menos inicialmente de tipo aeróbico (caminar, bicicleta, natación, etc), de intensidad moderada, en lo posible todos los días y con una duración de 60 minutos diarios<sup>(29)</sup>.

Finalmente, en cuanto al tratamiento farmacológico antihipertensivo en la obesidad, si bien no hay un completo acuerdo respecto a cuál es el fármaco ideal, se sugiere emplear aquellos que no alteren el peso corporal, ni los parámetros endo-

crino-metabólicos, como la insulina (que agraven la insulinoresistencia) y el perfil lipídico. En tal sentido, los bloqueadores del sistema renina angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores para angiotensina), solos o en combinación con dosis baja de diuréticos (hidroclorotiazida 12,5 mg), parecieran ser los más aconsejables. También se ha señalado como otra alternativa los antagonistas de los receptores de aldosterona<sup>(30)</sup>.

## Bibliografía

1. Encuesta Nacional de Salud de Chile. Minsal, 2004.
2. HTAtp://sistemas.junaeb.cl/estadosnutricionales\_2007/index2.php
3. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987;16:234-51.
4. Zhang R, Reisin E. Obesity-hypertension: the effects on cardiovascular and renal system. *Am J Hypertens* 2000;13:1308-1314.
5. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight/obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004;17:904-910.
6. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998;351:301-302.
7. Valenzuela A. Tejido adiposo como órgano endocrino. En: *Obesidad y sus comorbilidades*. Maval Impresores, Santiago, Chile, 2008.
8. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:139-147.
9. Granger JP, West D, Scott J. Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension. *Hypertension* 1994;23:18-11.
10. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197.
11. Dessì-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens* 1997;15:1695-1699.
12. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-855.
13. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:495-555.
14. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-1090.
15. Esler M, Straznicki N, Eikelis N, et al. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2006;48:787-796.
16. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005;45:9-14.
17. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, et al. Interaction between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41:1072-1079.
18. Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* 1990;8:491-500.
19. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 1986;61:1081-1090.
20. Chow W-S, Cheung BM, Tso AWK, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007;49:1455-1461.
21. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001;79:21-29.
22. Pickering TG. Sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4:437-440.
23. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-215.

24. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230-1239.
25. Grekin RJ, Dumont CJ, Vollmer AP, et al. Mechanisms in the pressor effects of hepatic portal venous fatty acid infusion. *Am J Physiol* 1997;273:R324-330.
26. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008;51:629-634.
27. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
28. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
29. Valenzuela A. Actividad física y obesidad. En: *Obesidad y sus comorbilidades*. Maval Impresores, Santiago, Chile, 2008.
30. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004;44:12-19.

# Capítulo 8

## Sodio, potasio, riñón e Hipertensión Arterial

*Dr. Carlos Zehnder B.*

*Unidad de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes.*

### Sodio

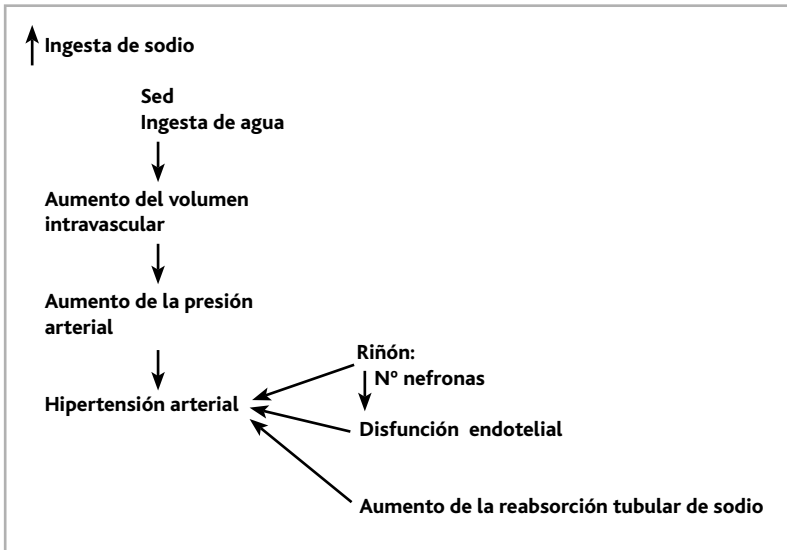
La hipertensión arterial primaria es una enfermedad virtualmente ausente en personas que acostumbran a consumir alimentos pobres en sodio. La expandida ingesta de sodio, especialmente de cloruro de sodio, característica de nuestro régimen alimentario, se acompaña de un aumento progresivo en la incidencia y prevalencia de hipertensión arterial. El consumo de menos de 50 mEq (2,9 g) de cloruro de sodio previene el desarrollo de hipertensión arterial y, por el contrario, la ingesta mayor de 100 mEq (5,8 g) incrementa el riesgo de adquirir esta enfermedad. En Chile, el consumo de sal diario se estima entre 9 y 12 g, muy por encima del máximo de 5 g recomendado por la OMS.

Un estudio efectuado en mujeres embarazadas del área urbana de Concepción permitió cuantificar una ingesta promedio de 11,4 g, de los cuales 6,7 g eran utilizados en la mesa para sazonar las comidas<sup>(1)</sup>. En los alimentos naturales el contenido total de sodio es mínimo y sólo corresponde al 12% de la cantidad total ingerida, el resto lo entregan alimentos procesados y el uso entusiasta del salero<sup>(2)</sup>. De muestra un botón: el año 2006 la Organización de Consumidores y Usuarios de Chile denunció el gran contenido de sodio en pollos puestos a la venta en supermercados, entre 255 y 395 mg por cada 100 g, aproximadamente 0,65 a 1,0 g de sal<sup>(3)</sup>.

El exceso de sodio ingerido se absorbe rápidamente en el intestino, determinando un aumento de la osmolalidad plasmática, ésta estimula la sensación de sed y obliga al consumo de agua con la consiguiente expansión del volumen intravascular. Para compensar y controlar este aumento de volumen, los riñones responden eliminando la sobrecarga de sodio y agua (Figura 1).

En 1963, Borst y Borst-de Geus postularon a la hipertensión arterial como parte de un mecanismo homeostático necesario para aumentar la excreción renal de sodio<sup>(4)</sup>. Un gran avance para la comprensión de este fenómeno lo estableció Guyton, quien sugirió un defecto patológico renal que impide la eliminación de todo el sodio ingerido<sup>(5)</sup>. Para lograr eliminar el exceso, debe aumentar la presión arterial con el fin de incrementar la presión de filtración en los glomérulos y de esta manera, aumentar la carga filtrada y la excreción urinaria de sodio.

Figura 1



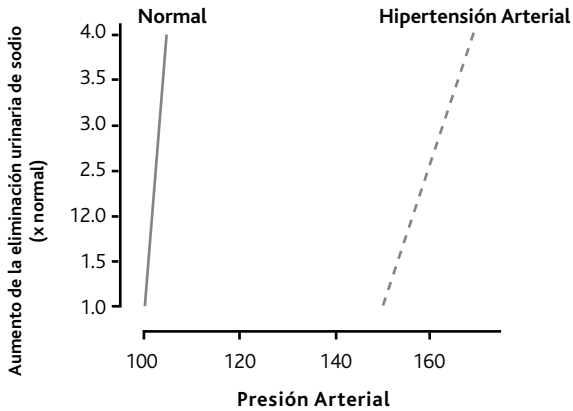
**Figura 1.** Consecuencias de una dieta rica en sodio. El exceso de sodio conduce a hipervolemia y aumento de la presión arterial. La hipertensión arterial se manifiesta si hay un daño intrínseco renal que impide la adecuada compensación de la expansión de volumen.

En condiciones normales existe un balance entre la presión de perfusión renal (aproximadamente 100 mmHg) y la eliminación urinaria de sodio (aproximadamente 100 -120 mEq). El aumento de la presión arterial es la respuesta fisiológica necesaria para incrementar la excreción urinaria de sodio y agua, con el fin de mantener un volumen extracelular normal (Figura 2). A este mecanismo se le denomina presión/natriuresis. Debido a diferentes factores que afectan la integridad anatómica y funcional renal, algunos conocidos y otros desconocidos, el aumento de la presión alcanza rangos mucho mayores para lograr el balance entre ingesta y eliminación de sodio, alterándose la curva presión/natriuresis (Figura 2).

Si un individuo tiene una elevación importante de la presión arterial secundaria a una carga conocida de cloruro de sodio, significa que presenta sensibilidad a la sal y por lo tanto, el comportamiento de la presión guarda directa relación con la cantidad de sal ingerida.

Weinberger define sensibilidad a la sal como un aumento de la presión mayor de 10 mmHg después de una infusión de 2 l de solución salina isotónica durante 4 horas<sup>(6)</sup>. Más importante que esta definición es el concepto de causalidad y reversibilidad de la hipertensión en relación al consumo de sal, como lo demostró Kempner el año 1948. En un acucioso estudio, este investigador comunicó la disminución de la presión arterial media en, a lo menos, 20 mmHg en el 62% de enfermos hipertensos tratados sólo con una dieta en base de arroz, frutas y vegetales con un contenido de sal menor de 0,5 grs. Llama mucho la atención también, la franca reducción radiológica de la cardiomegalia y de los signos de retinopatía hipertensiva, así como

Figura 2



**Figura 2.** Presión natriuresis. En hipertensión arterial la curva presión/natriuresis se encuentra desplazada hacia la derecha. En el hipertenso, la presión arterial alcanza cifras muy elevadas para lograr una excreción urinaria de sodio equivalente a la de un individuo normal. (Curva de la derecha en la figura)

también la normalización de ondas T invertidas en los electrocardiogramas de los enfermos, considerando la nula disponibilidad de fármacos antihipertensivos en la época en que se hizo el ensayo clínico<sup>(7)</sup>.

Por muchos años se consideró a este mecanismo volumen dependiente, mediado por la retención de sal y agua, como el más importante para el desarrollo de hipertensión arterial sal sensible. Sin embargo, estos pacientes también presentan concentraciones plasmáticas de sodio mayores que los normotensos, sugiriendo un efecto deletéreo directo, volumen independiente del exceso de sodio (Figura 3). En efecto, De Wardener demostró en enfermos hipertensos concentraciones plasmáticas de sodio 1,5 mEq/l mayores que en normotensos y significativos aumentos, tanto del sodio en plasma como de la presión arterial, independientes de cambios del volumen extracelular, en respuesta a un aumento de la ingesta de sal<sup>(8)</sup>. Aumentos crónicos del sodio plasmático del orden de 3 mEq/l, estimulan la actividad del sistema simpático desencadenando hipertensión<sup>(9)</sup>. Incrementos aún menores inducen hipertrofia ventricular izquierda y de las células musculares lisas arteriales, además de aumentar la expresión de los receptores de angiotensina II<sup>(10)</sup>. Datos de estudios recientes efectuados en cultivos de células endoteliales vasculares, demuestran una franca disminución de la producción de óxido nítrico y alteraciones estructurales de las células al aumentar la concentración de sodio en el medio de cultivo<sup>(11)</sup>. Además, la retención de sodio aumenta las concentraciones de dimetil L-arginina asimétrica, sustancia que inhibe potentemente la síntesis de óxido nítrico endotelial<sup>(12)</sup>. Pequeños incrementos del sodio plasmático también elevan las concentraciones de este catión en el líquido céfalo-raquídeo, desencadenando una hiperestimulación simpática y activación del sistema renina-angiotensina hipotalámico<sup>(8)</sup>.

Tanto el exceso de sodio, como la expansión de volumen intravascular, estimulan

la producción y secreción en las glándulas adrenales, de compuestos endógenos de acción similar a los digitálicos, capaces de inhibir parcialmente la bomba de sodio celular ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa), resultando en un aumento del sodio intracelular miocárdico y arterial con aumento de la contractibilidad miocárdica y de la resistencia periférica. Paradójicamente, estimulan la bomba de sodio de los túbulos renales, aumentando la reabsorción tubular y agravando de esta forma, la retención de sodio<sup>(13)</sup>. Todos estos efectos, sin duda, son parte de una agresión constante al endotelio y contribuyen a provocar disfunción endotelial e hipertensión.

El organismo se defiende de la ingesta exagerada de sodio, aumentando su eliminación renal, por cierto limitada, y almacenando el exceso en la piel, cartílagos y huesos<sup>(14)</sup>. Este verdadero reservorio disminuye con la edad y con la menopausia, siendo una de las causas de la mayor incidencia de hipertensión sal sensible en las personas mayores de 50 años<sup>(15)</sup>.

## Potasio

La alimentación actual, preparada con alimentos procesados y escasa en frutas y vegetales, además de ser rica en sodio, es pobre en potasio. Por ejemplo, dos tajadas de jamón (57 g), contienen 32 mEq de sodio y sólo 4 mEq de potasio. En cambio, una naranja (131 g), no contiene sodio, pero sí 6 mEq de potasio. Las poblaciones que consumen alimentos naturales, tienen una ingesta diaria de potasio del orden de 150 mEq. En el estudio efectuado en mujeres de la ciudad de Concepción, sólo un 13,6% tuvo una ingesta de potasio por encima de un mínimo de 90 mEq (3,5 g)<sup>(1)</sup>. El consumo reducido de potasio es un tópico de gran interés en el desarrollo de hipertensión sal sensible, de hecho, el déficit de potasio aumenta las cifras de presión arterial y causa sensibilidad a la sal<sup>(16)</sup>. Una alimentación rica en potasio disminuye los valores de presión arterial, como lo demostró Valdés en el año 1991<sup>(17)</sup>, y reduce los requerimientos de medicamentos antihipertensivos<sup>(18)</sup>.

Los mecanismos causantes de estas anomalías patológicas son complejos e incluyen disfunción endotelial; aumento del estrés oxidativo; inhibición de la bomba de sodio de las células musculares lisas de arterias y arteriolas con aumento del sodio intracelular y vasoconstricción secundaria; disminución de sustancias vasodilatadores (kalicreína<sup>(19)</sup>, óxido nítrico y prostanoides) y aumento del tono simpático. El déficit de potasio estimula a diferentes transportadores tubulares renales de sodio, aumentando su reabsorción y desembocando en retención de sodio<sup>(20)</sup>.

Lamentablemente, el potasio plasmático no refleja el contenido total de potasio y, por lo tanto, no es útil como referencia, a excepción de concentraciones mayores de 6,0 mEq/l que obligan a revisar ingesta, medicamentos retenedores de potasio y función renal.

Los hábitos alimentarios descritos facilitan el desarrollo de hipertensión sal sensible, por lo tanto, se requiere de un gran esfuerzo para estimular el cambio de la relación sodio-potasio en la dieta, que consiste en disminuir el consumo de sodio y aumentar el de potasio. Se recomienda en personas menores de 50 años, reducir la ingesta de sodio a 65 mEq (3,8 g de NaCl) al día, en personas entre 50 y 70 años de edad a 55 mEq (3,2 g de NaCl) y en mayores de 70 años a 50 mEq (2,9 g de NaCl). Se sugiere, además, en personas con función renal normal, un aporte diario de por lo menos 120 mEq (4,7 g) de potasio<sup>(20,21)</sup>.

## Riñón

Los mecanismos de hipertensión postulados por Guyton y otros, presuponen un daño renal intrínseco que dificulta la excreción urinaria de sodio. Se han encontrado una serie de alteraciones renales que guardan directa relación con el desarrollo de hipertensión sal sensible. Los más importantes son los siguientes:

### 1. Disminución del número de nefronas.

El mecanismo de hipertensión se basa en la hipótesis de la hiperfiltración publicada el año 1982 por Brenner, Meyer y Hostetter<sup>(22)</sup>. Ésta postula cambios hemodinámicos glomerulares en respuesta a una reducción congénita o adquirida del número de nefronas y establece el rol protagónico de angiotensina II en ellos. Al disminuir el número de nefronas se produce un aumento de la filtración glomerular en cada una de las remanentes con el fin de mantener la filtración glomerular global y la carga total filtrada de sodio. Este mecanismo de compensación es necesario para evitar la retención de sodio. Se debe principalmente a una activación local del sistema renina-angiotensina-aldosterona con aumento de angiotensina II, el que determina vasoconstricción arteriolar eferente, aumento de la presión intraglomerular e hipertensión arterial. Fuera de los efectos hemodinámicos descritos, angiotensina II modula el crecimiento celular renal y su aumento, contribuye al desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulointersticial, comportándose como una verdadera citoquina pro-inflamatoria y pro-fibrótica<sup>(21)</sup>. Angiotensina II, además, estimula la producción de endotelina 1 y disminuye la síntesis de óxido nítrico potenciando su efecto vasoconstrictor.

Esta teoría se sustenta en varias observaciones clínicas importantes.

- 1.1 La hipertensión en la edad adulta se relaciona con peso bajo al nacer y desnutrición intrauterina. Las nefronas se desarrollan hasta las 36 semanas de gestación y, por lo tanto, los niños con retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso de nacimiento, tienen una significativa reducción de la cantidad de glomérulos y presentan una mayor incidencia de hipertensión arterial después de los 30 años de edad<sup>(24)</sup>. Más aún, en un estudio pareado de autopsia en hipertensos esenciales jóvenes y un grupo de personas sanas fallecidas en accidentes, se demostró una disminución cercana al 50% del número de glomérulos en los hipertensos en relación a los controles<sup>(25)</sup>. Sin embargo, en un estudio similar al anterior efectuado en pacientes afro-americanos y de raza blanca, sólo se corroboró este hallazgo en las personas de raza blanca. En los hipertensos y normotensos afro-americanos, el número total de glomérulos fue comparable<sup>(26)</sup>. Estas observaciones sugieren diferencias en la patogénesis de la hipertensión en los dos grupos raciales estudiados.
- 1.2 La hipertensión se desarrolla frecuentemente en individuos de mayor edad, en los que se ha producido una disminución del número de nefronas a consecuencia de disfunción endotelial de las arterias renales con obliteración progresiva de los glomérulos.
- 1.3 La hipertensión es una complicación habitual en los pacientes que padecen de enfermedades renales que reducen el número de nefronas en forma progresiva (glomerulopatías, nefroesclerosis, nefropatías intersticiales e infartos renales, entre otros).



## 2. Disfunción endotelial e injuria renal

El daño renal se produce a consecuencia de lesiones del endotelio de las arteriolas aferentes con vasoconstricción, hipoperfusión renal e isquemia glomerular y tubular. La isquemia resultante, estimula sustancias vasoconstrictoras, reduce sustancias vasodilatadoras, induce atrofia tubular, inflamación glomerular y tubulointerstitial, hipertensión arterial, terminando en obliteración glomerular y fibrosis intersticial<sup>(27,28)</sup> y disminuyendo, por cierto, el número de nefronas funcionantes.

La disfunción del endotelio de las arteriolas aferentes es causada por diferentes factores, destacando los siguientes:

- 2.1 Exceso de sodio y déficit de potasio, discutidos al comienzo de este capítulo.
- 2.2 Aumento del tono simpático. Las lesiones microvasculares pueden ser iniciadas por incrementos transitorios de la presión arterial a consecuencia de un sistema simpático hiperactivo, como se observa en el estrés laboral y en la hipertensión del delantal blanco. En el 40% de los hipertensos grado 1 el tono simpático está aumentado, revelando la gran importancia de este factor etiológico (29,30).
- 2.3 Hiperuricemia. Un aumento de la concentración plasmática de ácido úrico predice el desarrollo de hipertensión y es prevalente en el 90% de un grupo de pacientes adolescentes con hipertensión(31), como también en la mayoría de los hipertensos obesos. Diferentes estudios liderados por Johnson revelan experimentalmente el desarrollo de lesiones endoteliales y su prevención con alopurinol en ratones hiperuricémicos(32). A la luz de estos hechos, nuestra dieta rica en ácido úrico -además de rica en sodio y pobre en potasio- constituye un factor precipitante de hipertensión arterial(33).
- 2.4 Tabaco. El hábito de fumar induce daño endotelial, taquicardia, aumenta las concentraciones plasmáticas de catecolaminas y se asocia con una significativa disminución de la filtración glomerular debido a vasoconstricción aferente. Es un factor de riesgo significativo de hipertensión arterial(34).
- 2.5 Otros factores. El envejecimiento, la hiperlipidemia, el sobrepeso y la obesidad, la resistencia a la insulina, el abuso de analgésicos y la estimulación directa del sistema renina-angiotensina por algunos medicamentos inmunosupresores de uso frecuente en trasplantes de órganos, como la ciclosporina A y el tacrolimus(35). El sobrepeso se asocia a un riesgo dos a seis veces mayor de desarrollo de hipertensión(36). El abuso de analgésicos y antiinflamatorios produce una disminución de las sustancias vasodilatadoras intrarrenales -kalikreinas y prostaglandinas- exacerbándose el efecto de las sustancias vasoconstrictoras.

## 3. Aumento de la reabsorción tubular de sodio.

En estudios experimentales efectuados en animales y en humanos, se ha identificado un aumento adquirido o congénito de la reabsorción tubular de sodio que impide la eliminación de la carga de sal ingerida. Este defecto determina hipertensión e hiperfiltración glomerular, desencadenándose toda la cascada de efectos fisiopatológicos descritos con anterioridad en este capítulo. Las alteraciones del transporte tubular de sodio se localizan en los túbulos proximales y en los distales:

- 3.1 Aumento de la reabsorción proximal de sodio. En estudios efectuados con técnicas de micropunción renal en ratones espontáneamente hipertensos, se ha

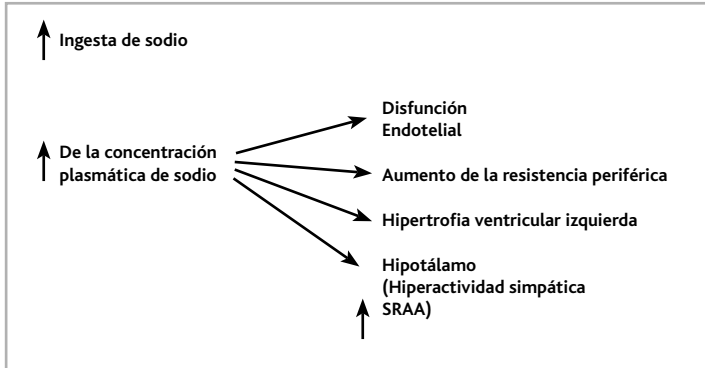
demostrado un aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio. En varias cepas de estos ratones se ha encontrado una mayor actividad de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, del intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> y del cotransportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl. En un ensayo clínico efectuado en 38 pacientes hipertensos sometidos a una dieta rica en sal (aproximadamente 18 g diarios), se demostró en 12 de ellos, un significativo aumento de la reabsorción proximal de sodio en comparación con un grupo de 12 voluntarios sanos<sup>(37)</sup>. Esta observación se ha extendido a grupos más numerosos de pacientes, especialmente a aquellos de raza negra<sup>(38)</sup>. En estos últimos este mecanismo de hipertensión parece predominante y se manifiesta por una menor respuesta a los tratamientos antihipertensivos basados en beta-bloqueadores o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y por un mejor control de la presión con diuréticos. Resulta una explicación plausible para el mejor efecto antihipertensivo del diurético clortalidona en relación al IECA lisinopril, observado en el estudio ALLHAT (Antyhipertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial) en este grupo particular de enfermos<sup>(39)</sup>. En pacientes con obesidad central también se han encontrado evidencias de una mayor reabsorción proximal de sodio<sup>(41)</sup> atribuida a la hiperinsulinemia y particularmente a un déficit de factores natriuréticos como del péptido intestinal GLP-1 (glucagon like peptide). Hemos demostrado el efecto natriurético de la infusión de esta hormona en obesos insulinoresistentes<sup>(41, 42)</sup>.

3.2 Aumento de la reabsorción distal de sodio. El nefrón distal es el último segmento donde se regula el balance de sodio a través de la acción de canales epiteliales de sodio (ENaC). Estos canales se localizan en las células de los túbulos distales y colectores y se activan para reabsorber sodio por un aumento de la concentración de este catión en el líquido tubular y por un aumento de la secreción de aldosterona. Su efecto es bloqueado con amilorida o triamtereno y con antagonistas de los receptores de aldosterona como la espirolactona. Están formados por tres subunidades. La mutación de algunas de ellas determina el Síndrome de Liddle, una forma rara de hipertensión hereditaria autosómica y dominante, desencadenada por una reabsorción exagerada de sodio a través de estos canales. Los pacientes con este síndrome se caracterizan por alcanzar valores normales de presión arterial con la administración de amilorida o triamtereno. Si bien se han encontrado muchas mutaciones de estos canales, éstas no se han relacionado siempre con hipertensión. Sin embargo, en algunos pacientes mayoritariamente de raza negra, se describe un aumento desproporcionado de la actividad de estos canales con reabsorción exagerada de sodio<sup>(43)</sup> y normotensión al inhibirlos con amilorida<sup>(44)</sup> y con la combinación amilorida-espironolactona. Algunos derivados oxidados del ácido linoleico estimulan la producción de aldosterona aumentando la reabsorción distal de sodio<sup>(45)</sup>.

En general, como se establece en esta somera revisión, las consecuencias de una dieta exagerada en sodio y pobre en potasio son múltiples y conducen por diferentes caminos al desarrollo de hipertensión sal sensible. La asociación de factores genéticos con un estilo de vida poco saludable son determinantes.

Figura 3. Consecuencias de una dieta rica en sodio. El exceso de sodio produce directamente, independientemente de la expansión de volumen, alteraciones patológicas que desencadenan hipertensión arterial. (A la derecha en la figura, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona)

Figura 3



## Bibliografía

1. Durán E, Soto D, Asenjo G et al. Ingesta diaria de sodio, potasio y calcio en embarazadas normotensas. *Rev Chil Nutr* 2002; 29 (1):40-46.
2. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1996; 10:383-93.
3. Pérez O, Castillo C, Araos P et al. Análisis pollos. Organización de Consumidores y Usuarios de Chile. Octubre 2006.
4. Borst JG, Borst-de Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 1:677-82.
5. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney in long term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-94.
6. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27:481-90
7. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948; 4:545-77.
8. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, de Wardener HE et al. Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension* 2005; 45(1):98-102.
9. O'Donoghue TL, Brooks VL. Deoxycorticosterone acetate-salt rats: Hypertension and sympathoexcitation driven by increased NaCl levels. *Hypertension* 2006; 47:680-85.
10. Gu JW, Anand V, Shek EW et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1998; 31:1083-87.
11. Oberleithner H, Riethmüller Ch, Schillers H et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(41):16281-6.
12. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T et al. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation*. 2000;101(8):856-61.
13. Rodríguez DIturbe R, Romero F, Johnson R. Pathophysiological mechanisms of salt dependent

- hypertension *Am J Kidney Dis* 2007; 50(4):665-72.
14. Heer M, Baisch F, Kropp J et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F585-95.
  15. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener H et al. Links between salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005; 85:679-715.
  16. Gallen JW, Rosa RM, Esparaz DY et al. On the mechanism of the effects of potassium restriction on blood pressure and renal sodium retention. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:19-27.
  17. Valdés G, Vio CP, Montero J, Avendaño R. Potassium supplementation lowers blood pressure and increases urinary kallikrein in essential hypertension *J Hum Hypertens* 1991; 5(2):91-6.
  18. Siani A, Strazzullo P, Giacco A et al. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991; 115(19):753-9.
  19. Ardiles LG, Loyola F, Ehrenfeld P et al. Modulation of renal kallikrein by a high potassium diet in rats with increase proteinuria. *Kidney Int* 2006; 69(1):53-9.
  20. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966-78.
  21. Whelton PK, He J, Appel LJ et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882-8.
  22. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease *N Engl J Med* 1982; 307:652-59.
  23. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Méd Chile* 2005; 133:338-43.
  24. Barker DJ, Osmond C, Golding J et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-67.
  25. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:102-108.
  26. Hughson MD, Douglas-Denton R, Bertram JF, Hoy WE. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. *Kidney Int* 2006; 69:671-78.
  27. Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B, Nakagawa T et al. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:326-30.
  28. Johnson RJ, Feig DJ, Nakagawa T et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *Journal of Hypertension* 2008; 26(3):381-91.
  29. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18:305-21.
  30. Johnson RJ, Gordon KL, Suga S et al. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 1999; 34 (1):151-9.
  31. Johnson R, Feig DI, Herrera-Acosta J, Kang DH. Resurrection of uric acid as causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45(1):18-20.
  32. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in rats. *Am J Physiol* 2002; 283(5):F1105-10.
  33. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66:281-87.
  34. De Francisco AL, Fernández G, Palomar R et al. The renal benefits of healthy lifestyle. *Kidney Int* 2005; 68(90):S52-6.
  35. Andoh TF, Bennet WM. Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7:265-70.
  36. National Heart Lung Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight, HTA and obesity in adults: The evidence report. *J Obesity Res* 1998; 6:S51-S209.

37. Chiolero A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: An independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36:631-7.
38. Burnier M, Bochud M, Maillard M. Proximal tubular function and salt sensitivity. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:8-15.
39. Wright JT, Dunn JK, Cutler JA et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine and lisinopril. *JAMA* 2005; 293 (13):1595-1606.
40. Starzullo P, Barba C, Cappuccio JP et al. Altered sodium handling in men with abdominal adiposity: A link to hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2157-64.
41. Gutzwiller Gp, Tschopp S, Bock A, Zehnder C et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3055-61.
42. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. *Digestion*. 2006;73(2-3):142-50.
43. Pratt JH. Central role for ENaC in development of hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3154-9.
44. Baker EH, Duggal A, Dang Y et al. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? *Hypertension* 2002; 40:13-7.
45. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM et al. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004;43(2):358-63.

# Capítulo 9

## Manejo renal de la sal de la dieta

*Dr. Jorge Morales*

*Unidad de Nefrología, Departamento de Medicina Interna,  
Clínica Las Condes.*

La hipertensión arterial (HTA) afecta a aproximadamente al 25% de la población adulta del planeta y constituye el factor más importante de riesgo cardiovascular. La HTA primaria o esencial o idiopática, sigue siendo la mayor causa de HTA, después de descartadas causas renales, suprarrenales, tiroideas, vasculares y farmacológicas.

La excesiva ingesta de sodio y la pobre ingesta de potasio condicionan HTA. Ambos cationes se eliminan principalmente por el riñón, de lo que se concluye que existe una directa relación entre la función renal e HTA.

La excreción urinaria de sodio y potasio están relacionadas con la ingesta y con el manejo renal de estos electrolitos y, en consecuencia, varían de un sujeto a otro, de una población a otra y de un período de la historia a otro. Estudios recientes indican que las personas excretan por vía renal aproximadamente 10 gramos de cloruro de sodio (NaCl) al día, lo que corresponde a una ingesta de 170 milimoles (mmoles) de NaCl al día (1 gr ~ 17 mmoles). La excreción de cloruro de potasio (KCl) diaria oscila entre 60 a 80 mmoles, o sea 5,4 gramos (1 gr ~ 13 mmoles). Sin embargo los rangos diarios de excreción son muy grandes dependiendo de la ingesta diaria y de los factores enunciados al inicio de este párrafo.

### Manejo renal del cloruro de sodio

#### Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> filtrados en el glómerulo.

El sodio (Na<sup>+</sup>) y el cloro (Cl<sup>-</sup>) están en el líquido extracelular (LEC) en concentraciones normales de 140 y 100 mmoles/litro. Se puede fácilmente calcular cuánto filtran por minuto o por 24 horas sólo multiplicando estos valores por la velocidad de filtración glomerular (VFG) que en condiciones normales es ~ 100 ml/min o 144 l/24 hrs. La VFG normal está en relación con la edad, sexo y peso seco del individuo y se puede estimar de acuerdo a la fórmula de Cockcroft Gault aplicando la siguiente ecuación: Clearance de Creatinina =  $140 - \text{edad} \times \text{peso (kilos)} / 75 \times \text{creatinina plasmática}$ ; este resultado se factoriza x 0.75 en el caso de mujeres.

Así puede estimarse que la cantidad de mmoles Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> que se filtran en 24 horas en un sujeto con dieta standard, Na<sup>+</sup> 140 mmoles/l y con un clearance de creatinina de 100 ml/min (=144 L/24 hs) es de 20.160 mmoles y 14.400 mmoles, en Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> respectivamente. De estos cálculos se desprende que en el caso de un

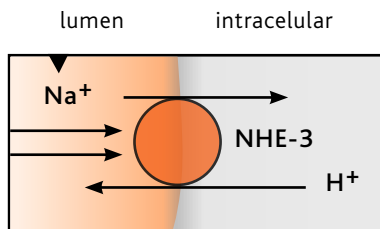
sujeto con ingesta de 170 mmoles de  $\text{Na}^+$ , con una VFG de 100 ml/min, la excreción urinaria diaria de  $\text{Na}^+$  es de un 0,08% de lo filtrado a nivel glomerular, es decir, casi un 0.1%. Si este mismo individuo ingiere el doble de  $\text{Na}^+$ , digamos 340 mmoles al día o sea 20 gramos de  $\text{NaCl}$ , la fracción excretada de  $\text{Na}^+$  sube a 1,68%, lo que muestra la capacidad de adaptación de los mecanismos renales y extrarenales, para que una mayor ingesta no se traduzca en acumulación, sino que  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  sean eliminados en un breve plazo. ¿Cómo ocurre esta adaptación? ¿Qué relación tiene con la HTA? Todo ello tiene que ver con el manejo renal de la carga filtrada de  $\text{Na}^+$ , o sea, con el comportamiento del túbulo renal para dejar pasar más o menos  $\text{Na}^+$ , o dicho en términos fisiológicos, tiene que ver con la reabsorción tubular de  $\text{Na}^+$  y los mecanismos que la comandan.

### $\text{Na}^+$ y $\text{Cl}^-$ reabsorbidos en el Túbulo Proximal (TP)

Aproximadamente el 60% del  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  son reabsorbidos en forma iso-osmótica en el TP. Esto significa que el 60% del agua y los principales electrolitos filtrados dejan el lumen tubular y reingresan a la circulación vía capilares peritubulares. La maquinaria enzimática que logra esta hazaña está dispuesta tanto en la membrana apical de la célula del TP (que da a la luz del TP) como en la membrana basal que está vinculada con el capilar peritubular.

- a) En la **membrana apical** del TP está dispuesto el transportador  $\text{Na}^+$  contra  $\text{H}^+$  (denominado "**NHE-3**") que realiza la entrada de  $\text{Na}^+$  a la célula (Figura 1). Este transportador se activa con la depleción de  $\text{K}^+$ , con la actividad simpática y por acción de angiotensina II. La HTA aguda provoca una disminución de la reabsorción proximal de  $\text{Na}^+$  que se asocia a una redistribución hacia el interior de la célula, del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  NHE-3 y del  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  cotransportador  $\text{NaPi2}$  (LEONG). Cambios similares se han descrito posteriormente en caso de HTA crónica en ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

Figura 1

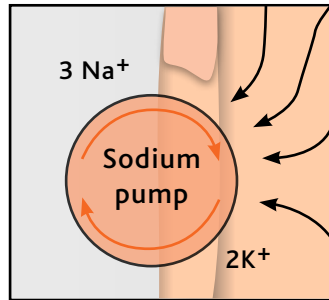


- b) En la membrana basal del TP, y también en los otros segmentos tubulares, está la bomba " $\text{Na}/\text{K}$  ATPasa", transportadora de  $3\text{Na}^+$  y  $2\text{K}^+$ , que reabsorbe  $\text{Na}^+$  hacia el capilar contra  $2\text{K}^+$  que ingresan a la célula del TP desde el capilar, generando permanentemente un gradiente de signo negativo al interior de la célula que mantiene la avidéz celular de  $\text{Na}^+$  (Figura 2). Este transportador se activa por depleción crónica de  $\text{K}^+$ , por acción de aldosterona, déficit de  $\text{Na}^+$  y factores similares a digital, produciendo retención de  $\text{Na}^+$  e HTA. La  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa se inhibe por hipokalemia aguda y aumento de la presión arterial. Es producida y liberada por el cerebro y suprarrenales en respuesta a dieta rica en sal. Está elevada en el 40% de

los pacientes con HTA primaria. La PST 2238 (rostafuloxin) antagoniza el efecto de los símiles de digital en la bomba de sodio. Ratas jóvenes espontáneamente hipertensas (YSHR) presentan actividad aumentada de  $\text{Na}^+\text{K}^+$  ATPasa, que podría explicar en parte la HTA (Magyar).

Figura 2

intracelular capilar peritubular

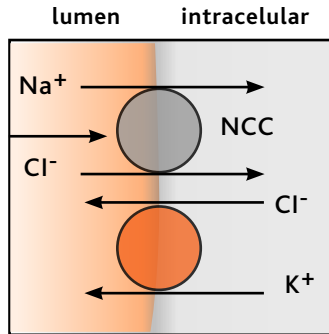


### $\text{Na}^+$ y $\text{Cl}^-$ reabsorbidos en Asa Ascendente de Henle (AAH)

En el AAH se reabsorbe un 30% del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y agua filtrados. En esta porción del túbulo la membrana apical está provista de otro transportador el "**NKCC2**" que traslada en forma isoeléctrica 1  $\text{Na}^+$ , 1  $\text{K}^+$  y 2  $\text{Cl}^-$  desde el lumen tubular al intracelular (Figura 3). Esto es posible por la existencia de canales de cloro, los más reconocidos en el AAH en la especie humana son el *CLC-KA* y *CLC-KB*; este último disminuye su densidad en presencia de dietas ricas en sal, permitiendo mayor excreción de electrolitos, y aumenta por efecto de furosemida permitiendo adaptación en el sentido de conservación de sal en este segmento de la nefrona (VITZTHUM). En consecuencia, el *CLC-KB* es fundamental para completar la reabsorción tubular de cloro en segmentos proximales del túbulo; el tipo III de Síndrome de Bartter se desarrolla cuando el canal *CLC-KB* es no funcionante, significando pérdidas aumentada de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$ : se constituye una "tubulopatía perdedora de sal". La alteración genética que se caracteriza por un aumento de la actividad *CLC-KB*, es decir aumento en la reabsorción distal de cloro, produce una HTA sal-dependiente. El *CLC-KA* es importante en la mantención de la gradiente osmótica corticomedular y, en consecuencia, en la capacidad renal de concentrar la orina. Existen enfermedades con doble knockout de *CLC-KA* y *CLC-KB* que dan lugar al Bartter tipo IV con pérdidas urinarias de sal y sordera neurosensorial. El  $\text{K}^+$  es reciclado desde el intracelular al lumen tubular a través de canales de  $\text{K}^+$  localizados en la membrana apical, denominado **ROMK** lo que permite la continua operatividad del transportador principal.



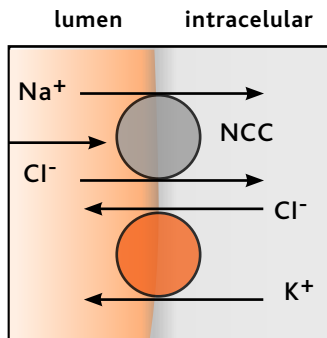
Figura 3



### Reabsorción de $\text{Na}^+$ y $\text{Cl}^-$ en el Túbulo Contorneado Distal (TCD)

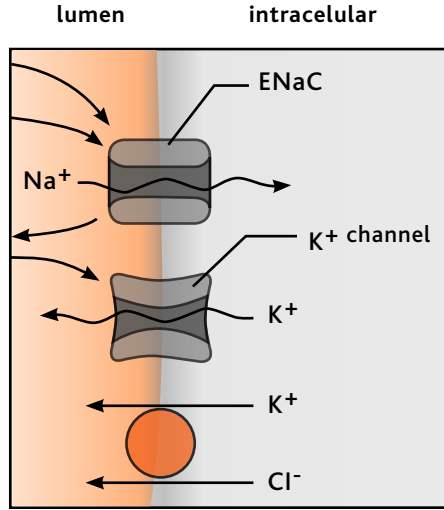
Un 7% del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y agua filtrados se reabsorbe en el TCD mediante un cotransportador apical llamado **NCC**, sensible a Aldosterona e inhibido por tiazidas (Figura 4). El intercambio catiónico ocurre en este sitio a expensas de la salida de  $\text{K}^+$  de la célula hacia el lumen tubular, generando en primera instancia hipokalemia y en segunda instancia alcalosis intracelular. **NCC** se redistribuye intracelularmente como respuesta a ingesta de sal, asegurando una menor reabsorción en caso de mayor ingesta y mayor reabsorción en caso de privación de sal (SANDBERG). Los inhibidores de ECA producen una internalización del transportador NCC, lo que disminuye la reabsorción distal de  $\text{Na}^+$  produciendo *natriuresis*; en cambio la ANG II promueve la movilización de NCC desde sectores sub apicales a la membrana apical lo que produce el efecto contrario: *retención de  $\text{Na}^+$* . Variantes genéticas caracterizadas por una mutación de las kinasas WNK 1 y 4 (familia de protein kinase "with no lysine" (K)) producen ganancia funcional de WNK 1 e inhibición de WNK 4, activan **NCC** y causan la enfermedad denominada Pseudohipoaldosteronismo tipo II, de tipo autosómico dominante, que produce hiperkalemia e HTA. (LING,YANG) En oposición, el síndrome de Gitelman, se caracteriza por una disfunción del NCC no asociada a HTA.

Figura 4



## Reabsorción de Na<sup>+</sup> en Túbulo Colector Cortical (CCD)

Figura 5



El canal de Na<sup>+</sup> (**eNaC**) localizado en el segmento apical de células del túbulo colector permite la reabsorción de Na<sup>+</sup> en un sector especialmente sensible a la acción de Aldosterona (Figura 5). Se integra este segmento al túbulo contorneado distal y túbulo conector en la tarea de efectuar una importante tarea de regulación de la reabsorción/excreción de Na<sup>+</sup>. La Aldosterona produce una mayor expresión de eNaC en la superficie celular merced a su interacción con el receptor citoplasmático de mineralocorticoides (MR) proceso que se manifiesta en minutos, provocando retención de Na<sup>+</sup> e HTA.

### Conclusiones

En condiciones normales el riñón maneja apropiadamente grandes cantidades de sodio y ajusta los mecanismos homeostáticos para no retener, ni perder sal. En condiciones de equilibrio y en sujetos sanos la excreción de Na<sup>+</sup> se corresponde con la ingesta de Na<sup>+</sup>. Por ejemplo, a mayor ingesta de Na<sup>+</sup> entre 0 y 6 gramos/día, aumenta el volumen extracelular en un 18%. Sin embargo en este mismo rango de variación la presión arterial se eleva sólo en un 1%. Se concluye que la presión arterial es más rigurosamente protegida que el volumen extracelular.

En condiciones patológicas estos mecanismos pueden alterarse y producirse o bien cierto grado de retención de sal, que genera hipertensión o, lo más raro, pérdidas desproporcionadas de sal. Factores genéticos o enfermedades renales tienden a producir uno u otro. Pero lo más común es la HTA derivada de retenciones de Na<sup>+</sup>. Se ha observado la concurrencia de HTA en relación con alteraciones genéticas asociadas a transportadores tubulares de Na<sup>+</sup> en el caso de NHE-3, Na/K ATPasa, NCC y eNaC.

## Bibliografía

1. H. Adrogué, N. Madias. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. *NEJM* 2007; 356: 1966-78.
2. TP Patrick K. K. Leong, Angela Devillez, Monica B. Sandberg, Li E. Yang, Daniel K. P. Yip, Jon B. Klein, and Alicia A. McDonough. Effects of ACE inhibition on proximal tubule sodium transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F854–F863, 2006.
3. TP Patrick K. K. Leong, Li E. Yang, Harrison W. Lin, Niels H. Holstein-Rathlou, and Alicia A. McDonough. Acute hypotension induced by aortic clamp vs. PTH provokes distinct proximal tubule Na<sub>+</sub> transporter redistribution patterns. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R878–R885, 2004.
4. AAH Helga Vitzthum, Hayo Castrop, Martina Meier-Meiting, Gunther A.J. Riegger, Armin Kurtz, Bernhard K. Kramer, and Konrad Wolf. Nephron specific regulation of chloride channel CLC-K2 RNA in the rat. *Kidney International*, Vol. 61 (2002), pp. 547–554.
5. Bernhard K Krämer, Tobias Bergler, Benjamin Stoelcker and Siegfried Waldegger. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels CLCKA and CLCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *NCPNephrology* 2007;38-46.
6. TP Clara E. Magyar, Yibin Zhang, Niels-H. Holstein-Rathlou and Alicia A. McDonough. Proximal tubule Na transporter responses are the same during acute and chronic hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 279:358-369, 2000.
7. NCC Chao-Ling Yang, Jordan Angell, Rose Mitchell and David H. Ellison. WNK kinases regulate thiazide sensitive Na-Cl cotransport. *J. Clin. Invest.* 111:1039–1045 (2003).
- 8.- Vormfelde SV, Sehrtd, Toliat MR, Schirmer M, Meineke I, Tzvetkov M, Nürnberg P, Brockmüller J. WNK kinases regulate thiazidesensitive Na-Cl cotransport. *J. Clin. Invest.* 111:1039–1045 (2003).
9. NCC. Monica B. Sandberg, Arvid B. Maunsbach,2 and Alicia A. McDonough. Redistribution of distal tubule Na<sub>+</sub>-Cl<sub>-</sub> cotransporter (NCC) in response to a high-salt diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F503–F508, 2006.
10. TD. Hadchouel J, Jeunemaitre X. Life and death of the distal nephron: WNK4 and NCC as major players. *Cell Metab.* 2006; (5):335-7.
11. Victoria McEneaney, Brian J. Harvey and Warren Thomas Aldosterone Regulates Rapid Trafficking of ENaC Subunits in Renal Cortical Collecting Duct Cells via Protein Kinase D Activation. *Mol Endocrinol.* 2008 Jan 17.
12. Giovambattista Capasso, Maria Rizzo, Ciriana Evangelista, Patrizia Ferrari, Ghislaine Geelen, Florian Lang, and Giuseppe Bianchi. Altered expression of renal apical plasma membrane Na<sub>+</sub> transporters in the early phase of genetic hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F1173–F1182, 2005.
13. David H. Ellison. Disorders of water, electrolytes, and acid-base.

# Capítulo 10

## Trials of Hypertension Prevention (TOHP I y TOHP II)

### Evidencias clínicas del beneficio obtenido con reducción moderada del consumo de sal

En la prestigiosa revista BMJ publicada el 27 de abril de 2007, se comunicaron los resultados de los estudios TOHP que permitieron demostrar la eficacia de una moderada pero continua restricción de sal en población de mediana edad, prehipertensa, que logró una reducción significativa de riesgo cardiovascular de un 25% en un seguimiento de 10 a 15 años, a pesar de obtener modestos descensos de presión arterial.

Si recordamos las importantes controversias relacionadas con el rol protector de la reducción de cloruro de sodio, a pesar de los múltiples estudios epidemiológicos, intervencionales y experimentales, los estudios TOHP I y II eran necesarios para otorgar un decisivo respaldo a las recomendaciones internacionales.

El objetivo de dichos estudios fue observar los efectos de la reducción de ingesta de sodio sobre los eventos cardiovasculares. Se realizó un seguimiento de entre 10 y 15 años. Las personas tenían entre 30 y 54 años y su presión arterial iba entre 80 y 89 mmHg (prehipertensas). La intervención consistió en consejería y educación dietética tendiente a reducir el cloruro de sodio durante 18 meses en TOHP I y durante 36 y 48 meses en TOHP II.

Objetivos primarios: Afecciones cardiovasculares (infarto del miocardio, accidentes vasculares cerebrales, revascularización coronaria o muerte cardiovascular).

### Los resultados

Con 744 participantes en TOHP I y 2.382 en TOHP II randomizados a reducción de sodio o control. La reducción neta de sodio en los grupos de intervención fueron 44 mmol/24 h y 33 mmol/24 h, respectivamente. Los descensos de presión arterial sistólicos y diastólicos fueron 1,7/0,8 ( $P < 0.01$  y  $< 0.05$ ) en el estudio TOHP I y de 1,2/0,7 mmHg con  $P < 0.02$  sólo para presión sistólica. La condición vital se obtuvo en un 100% con información sobre morbilidad en 77% con 200 reportes de eventos cardiovasculares.

El riesgo cardiovascular fue un 25 % menor en el grupo con reducción de sodio (riesgo relativo 0,75) con intervalo de confianza de 95% 0,57 a 0,99,  $P$  menor de 0,04.

## Conclusión

Además de un leve descenso de presión arterial se observó reducción de eventos cardiovasculares.

Enseñanzas derivadas de estos estudios:

Son los primeros estudios en humanos que muestran una reducción en morbimortalidad cardiovascular a través de la reducción de ingesta leve de cloruro de sodio.

La población observada era relativamente joven y prehipertensa. El efecto en población de mayor edad e hipertensa podría haber sido aún mayor.

Se abren caminos de intervención no farmacológicos que retardan la aparición de hipertensión arterial.

Los niveles de reducción de sal son posibles de lograr en forma persistente a través de educación y motivación sin dañar la calidad de vida.

Podemos descartar definitivamente los temores de un incremento de riesgo cardiovascular por reducción del consumo de sal.

Las reducción de eventos está muy por encima de los beneficios que se pudieran esperar a través de tan modesta reducción de presión arterial, lo que puede explicarse por efectos directos de la sal que estimula la remodelación miocárdica mediante un aumento de especies reactivas de oxígeno por activación de la NADPH oxidasa.

Figura 1

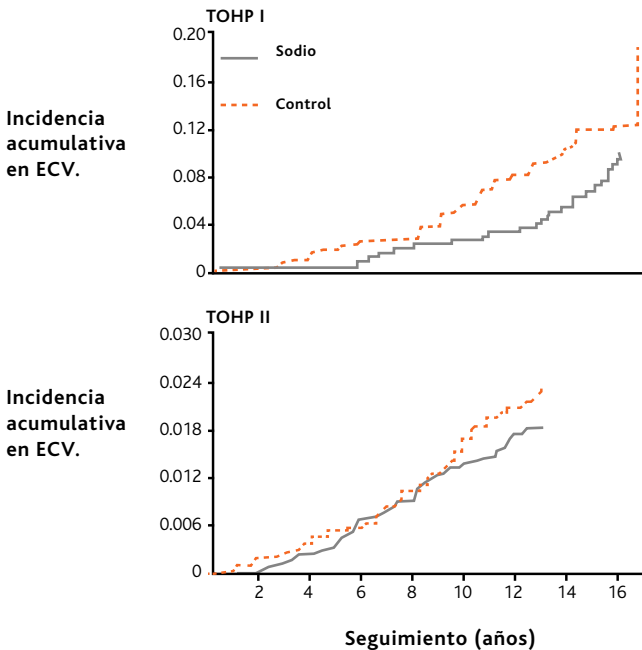


Figura 1. Incidencia acumulativa de enfermedades cardiovasculares (ECV) en el grupo con intervención de sodio en TOHP I y II, ajustado por edad, sexo y clínica. *Modificado de Cook N. et al BMJ 2007;334; 885-893.*

Figura 2

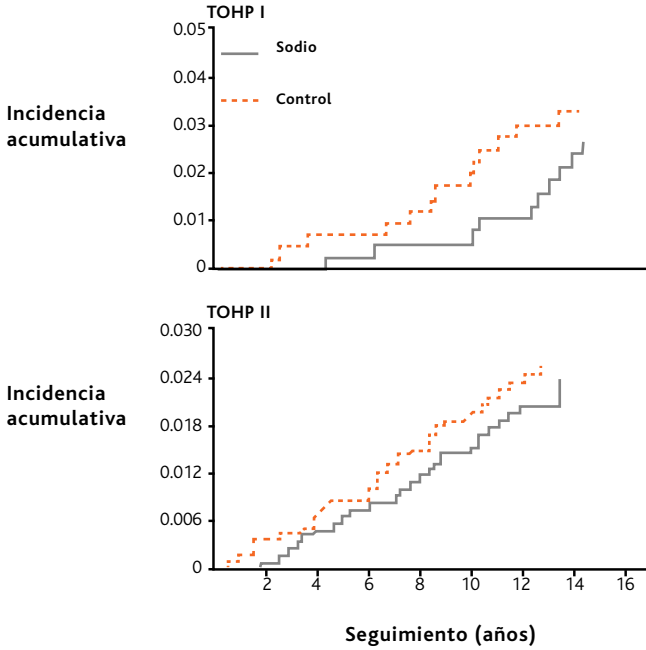


Figura 2. Mortalidad total por intervención de sodio en TOPH I y II, ajustado por edad, sexo y clínica. *Modificado de Cook N. et al BMJ 2007;334; 885-893.*

### Bibliografía

Cook N. et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular diseases outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885-893.

# Capítulo 11

## Políticas Internacionales

*Cristián Marcó E.*

*Economista, Universidad de Chile. Magíster en Políticas Públicas, Universidad de Chicago. Jefe de Investigación y Estudios CIEDESS.*

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe "Reducing Salt Intake in Populations: Report of a WHO Forum and Technical meeting 5-7 October 2006, Paris, France" señala la existencia de sólida evidencia entre el consumo excesivo de sal y enfermedades cardiovasculares crónicas severas haciendo hincapié que intervenciones tendientes a disminuir la ingesta de sal en la población son costo efectivas en relación con el tratamiento de las enfermedades causadas por el consumo excesivo de esta misma.

Una de las medidas propuestas por la OMS, es la fortificación de la sal mediante micronutrientes<sup>(1)</sup>, reemplazando sodio por potasio. Lo anterior se basa en la evidencia existente que asocia una alta ingesta de sodio con elevados niveles de presión arterial como lo proponen Feng y McGregor<sup>(2)</sup>; Cuttler et al.<sup>(3, 4)</sup> y Law et. al.<sup>(5)</sup>, entre otros en sus estudios clínicos. No obstante, lo señalado por la literatura la aplicabilidad de sustitutos de sal bajos en sodio y ricos en potasio es limitada en países económicamente desarrollados, donde gran mayoría de la ingesta diaria de sal proviene de alimentos procesados.

Preliminar a la implementación de una Política Pública orientada a la disminución del consumo de sodio por la población, complementado con un enriquecimiento de potasio, los países que han adoptado este tipo de políticas han realizado estudios tendientes a identificar el aporte de sodio de los alimentos procesados a la ingesta diaria recomendada. La OMS ha establecido un consumo promedio de 5 gramos diarios de cloruro de sodio, como el nivel recomendado para la población adulta, para todos los países, excepto en aquellos que se haya adoptado un consumo promedio menor a dicho nivel.

Altas concentraciones de sodio en los alimentos procesados han sido encontradas por medio de evidencia proveniente de países industrializados, donde un 75% de la ingesta diaria de sodio es asociada a alimentos procesados y comida ingerida fuera del hogar. Mediante la disminución en la ingesta diaria de sodio se puede lograr disminuir la mortalidad de algunas enfermedades cardiovasculares, que en el mundo alcanzan a los 16,7 millones de personas al año, donde destaca que un 50% de estas muertes están asociadas a la hipertensión arterial.

Es interesante destacar que las estrategias que tienen como objetivo la reducción de la ingesta de sodio son más costo efectivas que los programas tradicionales de control de enfermedades cardiovasculares. La reducción en la ingesta diaria de sodio, en el corto y mediano plazo, sólo dan respuesta a enfermedades cardiovasculares que estén relacionadas

con la hipertensión arterial. Dentro del contexto de un programa integral para controlar este tipo de enfermedades, la reducción en la ingesta de sodio debe que ser vista como un componente altamente costo efectivo.

## Experiencia Internacional

Algunos países que han implementado políticas públicas promoviendo una alimentación más sana, estableciendo niveles máximos recomendados en la ingesta diaria de sodio como también mediante el etiquetado de alimentos son: Finlandia, Noruega, China, Estados Unidos, Reino Unido, Portugal, Bélgica, Canadá, Irlanda del Norte y Francia, entre otros.

A continuación se realiza una breve descripción de la política pública adoptada en alguno de estos países:

**a. Estados Unidos:** La evidencia muestra que la composición del aporte de sodio en los alimentos proviene en un 77% de los alimentos procesados, 12% es inherente al alimento, 6% adicionado en la mesa y un 5% adicionado al cocinar.

Considerando la información anterior, diversas instituciones de salud<sup>(6)</sup> han estado trabajando desde 1993, con el objetivo de prevenir y manejar la hipertensión por medio del establecimiento de un nivel de ingesta de sodio objetivo de 2.400 mg/d, siendo avallada esta medida el año 2002 por el Department of Health and Human Services, el cual fija como objetivo para el año 2010 que al menos el 65% de la población debe consumir menos de 2.400 mg/d de sodio. En la actualidad (2007) sólo el 20% de la población cumple esta meta.

El año 2006 la American Medical Association (AMA)<sup>(7)</sup> en su Consejo de Ciencias y Salud Pública, emitió un reporte recomendando reducir en un 50% el sodio en alimentos procesados y en restaurant en el período de 10 años, como también el desarrollo de nuevos etiquetados con el objetivo de advertir a la población de los altos niveles de sodio en las comidas junto con campañas de educación pública. Junto con lo anterior, la AMA ha recomendado a la FDA (Food and Drug Administration) reconsiderar la clasificación de la sal como alimento, con el objetivo de quitarle esta categoría, lo cual implicara establecer niveles específicos en alimentos que regulara dosis de sal.

**b. Reino Unido<sup>(8)</sup>:** El Committee on Medical Aspects of Food Nutrition Policy (COMA), el año 1994, recomienda una reducción en el consumo de sal para adultos a 6 gramos diarios, recomendación que también es avallada por el Departamento de Salud de Irlanda del Norte. A su vez, Escocia en su plan de acción para una dieta saludable (1996) ha fijado una reducción promedio en la ingesta diaria de sal desde 9,6 gramos al día a 6 gramos al día para el año 2005.

Edad	Nivel promedio objetivo de consumo de sal
0 - 6 meses	1 g/d
7 - 12	1 g/d
1 - 3 años	2 g/d
4 - 6 años	3 g/d
7 - 10 años	5 g/d
11 - 14 años	6 g/d



Basado en evidencia que indica que una alta ingesta de sodio a edades tempranas puede determinar el desarrollo de una alta presión en edades posteriores, considerando a la vez la función del sodio como nutriente esencial en las distintas etapas de la vida, estableciendo como política pública un rango compatible con un estado saludable en el corto y largo plazo, la guía referencial de ingesta de nutrientes ha establecido los siguientes objetivos de ingesta promedio para niños (RNI: Reference Nutrient Intake):

Junto con lo anterior la National Food Survey (2000) identifica como los mayores contribuidores en la ingesta diaria de sodio a: cereales (incluido el pan), cereales para el desayuno, carne y sus derivados, entre otros. Frente a esto, se ha adoptado una estrategia para disminuir la ingesta diaria de sal, una mejora en el etiquetado de los alimentos, incluyendo signos en las etiquetas de los productos, con el fin de empoderar a los consumidores para elegir alimentos más saludables.

Otra medida adoptada por el gobierno británico mediante una agencia que regula los estándares de los alimentos ha clasificado cerca de 70 clases de ellos, de los cuales clasifica el porcentaje de sodio a la dieta diaria que aporta cada uno de ellos. Paralelamente ha establecido programas de reducción voluntaria de sodio con el objetivo de reducir el consumo de sodio en un 33% al cabo de 5 años. La principal herramienta para lograr esto es el sistema de etiquetado, el cual se encuentra posicionado en la cara del producto, el cual utiliza la simbología de un semáforo identificando las concentraciones de sodio como alta (rojo), media (amarilla) y baja (verde).

- c. **Finlandia, Bélgica:** ambos países desde mediados de 1960 hasta 1980 impulsaron una campaña tendiente a reducir el nivel de sodio en el pan. En Finlandia junto con lo anterior se han impulsado campañas públicas para reducir el riesgo cardiovascular por medio de reducciones en la ingesta de sal.
- d. **Francia:** La creación de grupos de trabajo con objetivos centrales de i) Estimar la ingesta de sal por la población adulta; ii) Identificar mayores fuentes de consumo de sal; iii) Proponer medidas para reducir la ingesta de sal. Estos grupos de trabajo identifican como los mayores contribuyentes de sodio en la dieta a: productos de carnes, pan, sopas, quesos y comidas listas.

Como resultado de los grupos de trabajo antes mencionados, el año 2004 el parlamento francés adopta una ley de salud pública que establece 100 objetivos para el año 2008, donde uno de estos objetivos es la reducción en la ingesta diaria de sal a menos de 8 gramos al día por persona. No obstante lo anterior, no hay descritas acciones ante el no cumplimiento de esta ley. La estrategia adoptada por Francia para lograr este objetivo se basa en dos pilares, a saber: i) Prevención de riesgos mediante información y educación; ii) Acciones para mejorar la oferta alimenticia.

Mediante la adopción de una estrategia basada en la dieta, actividad física y salud recomendada por la OMS el 2004, Francia se mantiene a la vanguardia en lo que a políticas alimenticias con respecto a la salud.

- e. **Canadá<sup>(9)</sup>:** El año 2007 el gobierno de este país establece una política pública que tiene por objetivo limitar la ingesta diaria de sodio, estableciendo para esto un nivel de ingesta diaria recomendado por el Institute of Medicine of the National Academies en 2.300 mg de sodio al día; estimándose en 3.500 mg de sodio al día la ingesta efectiva de sodio para la población canadiense.

El exceso de sodio en la dieta como causa directa de la hipertensión se estima que equivale a 430 millones de dólares anuales en costos directos de salud. Dichos costos son los que se pretenden ahorrar por medio de la política pública que dentro de sus objetivos busca:

1. Reducir la ingesta diaria de sodio al rango 1.200-2.300 mg de sodio por día para el año 2030; específicamente, considerando los siguientes niveles óptimos de ingesta diaria de sodio según edad:

Edad	Ingesta diaria de sodio (mg)
0 - 6 meses	120
7 - 12	370
1 - 3 años	1.000
4 - 8 años	1.200
9 - 50 años	1.500
51 - 70 años	1.300
> 70	1.200

2. Establecimiento de objetivos graduales en la reducción de sodio de acuerdo a categorías de alimentos.
3. Monitoreo de los progresos en los niveles de sodio objetivos para 2012 y 2016.
4. Establecimiento de un sistema de monitoreo y control de los niveles de sodio en los alimentos, el cual reportara sus resultados en los años 2012, 2016 y 2020.
5. Política educacional que enseñe los riesgos de una dieta alta en sodio y cómo reducir la ingesta de sodio en el contexto de una dieta saludable.
6. Creación de ambientes propicios que incentiven la reducción de sodio en la dieta. Estos ambientes propicios se lograrán por medio del trabajo conjunto de Gobierno y empresarios.
7. Establecimiento de equipos de trabajo multisectorial que faciliten y agilicen el logro de los objetivos de ingesta de sodio.

## Aplicación de la Política Pública

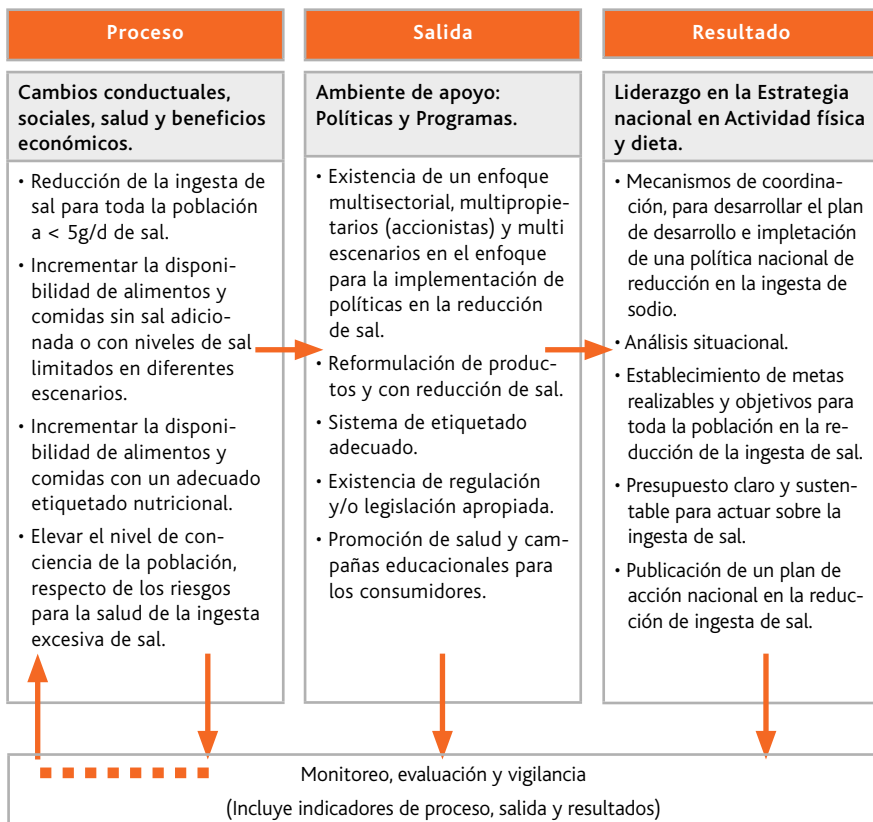
Estudios clínicos<sup>(10)</sup> demuestran que en el corto plazo existe una correlación positiva entre la disminución en la ingesta de sodio y una caída en la presión arterial. Cabe agregar que a la fecha no hay evidencia que demuestre efectos nocivos para la salud producidos por la reducción de la ingesta de sodio en el largo plazo. Según lo sostiene el Dr. Pascale Briand un mecanismo costo efectivo para disminuir la presión arterial es la reducción en el consumo de sal, mediante campañas de salud pública que promuevan la implementación sostenida de esta medida, se ha logrado una reducción de un 30% en los niveles de hipertensión en la población de Finlandia<sup>(11)</sup>.

Previo a la implementación de una política pública de reducción de sal en los alimentos es relevante realizar un análisis con respecto a otras políticas públicas, como lo es la campaña de yodación de la sal y los posibles efectos de la interacción de estas dos políticas.

Las principales lecciones para la implementación de una política que incentive la disminución de sodio en los alimentos requiere de:

- I. Convertir el problema del exceso de sodio en los alimentos en un problema a nivel político, ya que la comunidad científica no puede cambiar políticas públicas. Sólo puede orientar a los políticos con respecto a las medidas más adecuadas<sup>(12)</sup>.
- II. Es necesario que científicos y médicos entren al debate público respecto de temas de salud pública para entrar al debate con políticos y la industria en políticas de alimentos, agricultura, globalización y salud.
- III. Regular la ingesta de sal en los menores de edad, mediante alimentos más sanos o por medio de estimación del contenido de sal en los alimentos procesados.
- IV. Desarrollo de una guía nacional nutricional referente a la sal<sup>(13)</sup>.
- V. Concientización por parte de los consumidores mediante campañas e información a los consumidores acerca de los efectos adversos del excesivo consumo de sal.
- VI. Uso de un etiquetado destacando el contenido de sal de los alimentos.
- VII. Desarrollo de simbología y logos para identificar productos bajos en sal.
- VIII. Acuerdos con la industria alimenticia para disminuir el contenido de sal en una amplia gama de productos.
- IX. Monitoreo del contenido de sodio.
- X. Acuerdos con la industria de catering y restaurants que sirven comidas sin sal adherida o con bajo contenido de sal.
- XI. Producción de alimentos mediante el desarrollo de productos o comidas sin sal o con bajos contenidos de sodio.
- XII. Cambios ambientales, asegurando alimentos saludables que son una opción fácil de identificar para los consumidores por medio de etiquetados.
- XIII. Promoción de la salud y educación a los consumidores.
- XIV. Un enfoque poblacional de salud pública basada en la observación que una pequeña reducción en el riesgo para un número definido de personas (hipertensos), puede dar como resultado en una gran reducción en el riesgo para toda la población.
- XV. Los médicos deben evaluar la recomendación de sustituir la sal normal por otras con bajo contenido de sodio enriquecidas con potasio<sup>(14)</sup>.

Un modelo esquemático para el desarrollo para el desarrollo de la política y su implementación<sup>(15)</sup>:



## Discusión y conclusiones

Tal como es señalado en la literatura, intervenciones orientadas a disminuir la ingesta de sal en la población son altamente costo efectivas al ser comparadas en tratamientos destinados a manejar y controlar enfermedades cardiovasculares (hipertensión) que son causadas por la ingesta de alimentos con altas concentraciones de sodio<sup>(16)</sup>.

Una intervención realizada en Noruega mediante simulaciones, que estima la costo efectividad de una política de reducción de la sal en los alimentos<sup>(17)</sup> para un período de 25 años, señala que los factores claves a considerar en la aplicación de esta medida son: desde la perspectiva de los beneficiarios encontramos la prevención de infartos y cuidados por enfermedades al miocardio, incrementos en productividad, ahorro en tiempo, reducción de los tratamientos antihipertensivos<sup>(18)</sup>. Como contrapunto, los costos involucrados son: costos de salud de los años de vida adicionales, campañas de información y desarrollo de nuevas recetas, pérdidas de bienestar producidas por impuestos y subsidios. Ahorros netos de la aplicación de esta medida por un período de 25 años es de \$240 millones de dólares equivalentes a \$120 millones. Asociado a lo anterior se presenta un incremento en la expectativa de vida de la sociedad en su conjunto, con un total de 148.519 años de vida salvados.

A modo de corolario, un estudio de costo efectividad de Murray et. al<sup>(19)</sup>, señala que intervenciones orientadas a prevenir eventos cardiovasculares a personas en riesgo tiene un costo mínimo de US\$14 por persona, comprando las medicinas en el mercado internacional. A su vez señala que países pobres desembolsan un promedio de US\$10 por persona al año, demostrando la importancia de tomar decisiones que sean costo efectivas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, como es el caso de la disminución de las concentraciones de sodio en los alimentos o impulsar campañas que incentiven una alimentación más sana, controlando el consumo de sodio diario.

Con una política pública más costo efectiva frente a otras para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, el accionar adecuado de la autoridad es la implementación de ella basándose principalmente en los años de vida salvados junto con el costo relativo de su implementación frente a otras. Un hecho que refuerza esta recomendación de política es que mediante la reducción en los niveles de sodio de los alimentos, la población beneficiada es considerable, ya que abarca a toda la población. En el caso de implementar una política orientada al tratamiento de las personas hipertensas, hubiese excluido a aquellos con hipertensión, pero que no están consientes de padecer la enfermedad. Lo anterior se ve plasmado en un beneficio social neto positivo (tal como el señalado por la experiencia Noruega) para el país.

Pese a la existencia de evidencia contrapuesta, respecto a los reales resultados de una intervención tendiente a disminuir la ingesta de sodio de la población y sus efectos en la presión arterial<sup>(20)</sup>, no hay evidencia demostrada de daños a la salud por una medida de esta índole, facilitando la aceptación de esta política por parte de la comunidad.

La implementación a nivel nacional de una política de disminución de la ingesta de sodio por parte de la población requiere de un plan de largo plazo que involucre a diversos sectores de la industria de alimentos. Lo anterior con una estrategia de reducción gradual del contenido de sodio de los alimentos fortificando la sal con potasio (que sustituye el sabor salado del sodio), con el objetivo de reducir la ingesta diaria de sodio, sin abandonar el sabor acostumbrado por la población (gusto adquirido a lo largo de la vida), siendo éste el motivo fundamental de focalizar y acotar el consumo de sodio en edades tempranas que es cuando se produce este acostumbramiento.

Si consideramos como meta la ingesta diaria de sodio recomendada por la organización mundial de la salud, es necesario estudiar y evaluar los niveles de sodio consumidos en la actualidad por la población, con el objetivo de fijar metas intermedias de reducción del consumo de potasio para converger a un consumo diario máximo de 5 gramos de potasio.

Fundamental para el éxito de este tipo de política es la concientización de la población y el empoderamiento de estos, con respecto a la necesidad de tener una alimentación saludable y acorde a los objetivos de la reducción de ingesta de sodio de la población, por medio de un sistema de etiquetado de los alimentos, con el cual los consumidores podrán discriminar entre productos saludables y no para la salud.

## Bibliografía

1. Whelton P, He J, Cutler J, Brancanti F, Appel L, Follmann D, Klag M. Effects of oral potassium on blood pressure: meta analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624–1632.
2. Feng JH, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized trials: implications for Public Health. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 761–770.
3. Cutler JA, Follman D, Allender PS (1997). Randomized trials of sodium reduction: an overview. *AM J Clin Nutr*, 65(suppl): 643S-651S.
4. Cutler J et al (1991). An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension*, 17:127-133.
5. Law MR, Frost CD, Wald NJ (1991). By how much dietary salt reduction lower blood pressure? II Analysis of observational data within populations. *Br Med J*, 302: 811-824.
6. Nacional Heart, Lung, and blood Institute `s Nacional High blood pressure education program.
7. Havas S., Dickinson B., Wilson M. The Urgent Need to Reduce Sodium Consumption. *JAMA*, September 26, 2007—Vol 298, No. 12 1439-1441.
8. The Stationery Office. Salt and Health Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2003
9. Policy Sodium, Canada, 2007.
10. Feng JH, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized trials: implications for Public Health. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 761–770.
11. WHO. Reducing Salt Intake in Populations: Report of a WHO Forum and Technical meeting 5-7 October 2006, Paris, France.
12. Perry IJ. Salt, Science and Politics. *Journal of Human Hypertension* (17), 2003, 1-3.
13. Fodor J., Whitmore B., Lenen F., Lavochelle P. Recommendations on Dietary Salt. *Canadian Medical Association. CMAJ*, May 4, 1999; 160 (9 (Supp).
14. Hill M. Helping the hypertensive Patient Control Sodium Intake. *The American Journal of nursing*, Vol. 79, No. 5. (may, 1979), pp. 906-909.
15. WHO. Reducing Salt Intake in Populations: Report of a WHO Forum and Technical meeting 5-7 October 2006, Paris, France, pp 33.
16. The China Salt Substitute Study Collaborative Group. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial. *J Hypertens* 25:2011–2018 Q 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
17. Selmer, Randi M; Kristiansen, Ivar Sonbo; Haglerod, Anton; Graff-Iversen, Sidsel; Larsen, Hanne K; Meyer, Haakon E; Bonna, Kaare H; Thelle, Dag S. Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *Journal of Epidemiology and Community Health* Volume 54(9), 1 September 2000, pp 697-702.
18. Redwood H. Hypertension, society, and public policy. *European Heart Journal Supplements* (2007) 9 (Supplement B), B13-B18.
19. Murray C., Lauer J., Hutubessy R., Niessen L., Tomijima N., Rodgers A., Lawes C., Evans D.. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003; 361: 717–25.
20. Hooper L., Bartlett C., Smith G., Ebrahim S.. Systematic Review Of Long Term Effects Of Advice To Reduce Dietary Salt In Adults. *BMJ* 2002;325:628-

## Contenido de potasio de los alimentos

Alimentos	Contenido de potasio en mg por cada 100 gramos de alimento
Acelga	549
Alcachofa	353
Betarraga	908
Brócoli	292
Berenjena	247
Champiñones	355
Coliflor	323
Espárrago	310
Espinaca cocida	466
Espinaca cruda	557
Poroto Verde	298
Repollito de bruselas	317
Zanahoria cruda	322
Zanahoria cocida	227
Zapallo	239
Tomate	222
Zapallito italiano	253
Achicoria	420
Apio	287
Endivia	314
Lechuga	255
Rabanito	231
Cerezas	223
Chirimoya	206
Damascos	295
Higos frescos	332
Kiwi	332
Pasta de lúcuma	470
Melón	309
Níspero	266
Palta	599
Plátano	396
Tuna	219
Higos secos	712
Pasas	750
Huesillos	995
Peras deshidratadas	533
Ciruelas secas	796
Jugo de naranja 100 Cc	200
Uvas	190
Habas cocidas	268
Choclo cocido	249

Papa cocida	327
Piñón	344
Poroto granado	508
Carne de vacuno baja en grasas	523
Trucha	433
Conejo	300
Choritos	320
Almejas	313
Lentejas cocidas	369
Avena	349
Chuño	1588
Chuchoca	315
Carne de caballo	360
Jamon de pavo	325
Jurel	223
Merluza	349
Pejerrey	342
Almendras	914
Maní	658
Nuez	524
Pistacho	1093

Aparecen destacados los alimentos con mayor contenido de potasio.





