

# Diálisis e hipertensión

Carlos Rotellar \*

## Resumen

Dado que la causa más frecuente de muerte en los pacientes en diálisis se debe a los accidentes cardiovasculares, la determinación de qué tipo de hipertensión padece el enfermo y su tratamiento son muy importantes. El estudio de la A. R. P. (mejor que la AII si es posible) y el volumen plasmático pre y postdiálisis y el test del Captopril nos permite clasificar la hipertensión en:

- 1) Volumen-dependiente;
- 2) Renino-dependiente;
- 3) Mezcla de ambos.

Con la aparición del Captopril, el MK421, los antagonistas del calcio, Minoxidil, etc..., podemos afrontar la problemática de estos enfermos con la tranquilidad de que la realización de una nefrectomía bilateral para el control de su hipertensión es prácticamente innecesaria.

## Dialysis and hypertension

Since the most frequent cause of death of dialysis patients is due to cardiovascular accidents, it is very important to determine what type of hypertension the patient is suffering from, together with its treatment. The study of the A. R. P. (better than the AII if possible) and the pre and post-dialysis plasma volume and the Captopril test enable us to classify the hypertension as:

- 1) Volume dependent.
- 2) Renin dependent.
- 3) Combination of both.

With the appearance of the Captopril, the MK421, the calcium antagonists, Minoxidil, etc..., we can face up to the problems of these patients with the peace of mind that it is practically unnecessary to carry out a bilateral nephrectomy for their hypertension control.

## Dialyse et hypertension

Pourvu que le motif plus fréquent de la mort chez les patients soumis à l'hémodialyse chronique sont les accidents cardiovasculaires, la détermination du type d'hypertension qui souffre le malade et son traitement sont très importants.

L'étude de la A. R. P. (mieux que la AII s'il est possible)

\* Clínica Renal. Barcelona.

et le volume plasmatique pre et postdialyse et le test du Captopril nous permet classifier l'hypertension en:

1. Volume-dependent;
2. Renino-dependent;
3. Mélange de l'un et l'autre.

Avec l'apparition de Captopril, le MK421, les antagonistes du calcium, Minoxidil, etc..., nous pouvons affronter la problématique de ces malades avec la tranquillité de que la réalisation d'une nephrectomie bilatérale n'est pas pratiquement nécessaire.

## Introducción

Todos los enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a un programa de hemodiálisis periódica, sufren en alguna etapa de su enfermedad un cierto grado de hipertensión, que a veces es fácilmente controlable, pero en ciertas ocasiones se hace resistente a todo tipo de tratamiento, obligando a hacer algunos años a realizar nefrectomías bilaterales que empeoraban otras funciones importantes del enfermo como era la producción de hematíes.

Sin duda alguna, los accidentes cardiovasculares son la causa más común de muerte en este tipo de enfermos y, por tanto, el control de su hipertensión es de importancia vital, ya que así se disminuye el peligro de aparición de dichos accidentes que en muchas ocasiones son mortales.

En esta revisión, estudiaremos las principales causas de la hipertensión de estos pacientes y trataremos de clasificarlos según su patogenia.

## Sistema renina - angiotensina - aldosterona

Tigersted y Bergman (22), en 1898, demostraron que la inyección de extracto de riñón de conejo a otros conejos ocasionaba un ascenso de la presión sanguínea que era debido a una

sustancia vasopresora a la que denominaron renina.

Este descubrimiento quedó en el olvido y no fue hasta 1934, con los experimentos de Goldblatt (8), que se llegó a la conclusión de que el riñón isquémico segregaba una sustancia que al ser liberada a la circulación producía hipertensión. Esta sustancia era la misma que 36 años antes habían descubierto Tigersted y Bergman. En los años siguientes, la renina fue investigada con intensidad y se vio que actuaba de una forma indirecta produciendo en el plasma la llamada Angiotensina I, que a su vez se transformaba en Angiotensina II, que era la responsable real del efecto vasopresor (6).

La renina es, por tanto, un enzima que se almacena y posiblemente se produce en las células epiteloideas (células yuxtaglomerulares) de la pared vascular de la arteriola aferente del glomérulo. Su peso molecular es de unos 43.000 Daltons y su vida media, en sujetos normales, es de 10-20 minutos (7a), siendo metabolizada por el hígado. Su acción es la de actuar sobre una  $\alpha_2$ -globulina (Angiotensinógeno) sintetizada por el hígado, produciendo un decapeptido (Angiotensina I) que posteriormente, en una reacción catalizada por el enzima de conversión, pierde dos aminoácidos (histidina y leucina) transformándose en la Angiotensina II, cuyas acciones principales son la vasoconstricción directa y la estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.

La Angiotensina II tiene un efecto muy corto, dado que el 50 % o más desaparece del plasma en un solo paso por los capilares y su degradación es debida a una serie de angiotensinasas que están presentes en el plasma y en los tejidos (7a). Esta degradación produce una serie de metabolitos inactivos y también un heptapeptido llamado Angiotensina III que podría ser el responsable real de la estimulación de aldosterona, pero no del efecto vasoconstrictor (7b, 7c).

Además de su acción vasoconstrictora y estimuladora de la secreción de aldosterona, que son las más importantes, la Angiotensina II tiene otra serie de efectos como son: regular la liberación de prostaglandinas, aumentar la secreción de catecolaminas por la médula suprarrenal, de ADH, de ACTH, estimular las síntesis de proteínas (7d), de eritropoyetina (9), el centro nervioso de la sed y el sistema nervioso central, que a su vez incrementa la actividad simpática (13). Asimismo, inhibe la liberación de renina por un mecanismo de feed-back negativo (7d) y por último parece ser, aunque no está totalmente demostrado, que tiene un efecto antinatriurético directo sobre el riñón (13).

Todas estas acciones tienden a restablecer y mantener la presión sanguínea, sobre todo cuan-

do se produce hipovolemia (hemorragia, deshidratación...), hipotensión, cambio postural (posición erecta), o dieta hiposódica (fig. 1).

El control de la liberación o inhibición de renina es un tema muy complejo y extenso, que excede del objeto de este artículo, por lo que remitimos al lector a la completa revisión que realizan Keeton, Campbell (13) y Genest (7). Sólo destacaremos que los principales mecanismos que están relacionados con dicho control son:

- a) Receptores intrarrenales (barorreceptores y mácula densa);
- b) Sistema simpático (receptores beta);
- c) Electrolitos y hormonas;
- d) Fármacos.

Existen sustancias similares a la renina (isoreninas) procedentes de extractos de otros tejidos: útero, placenta, cerebro, glándulas y adrenales (7a), cuyo papel en la regulación de la presión sanguínea no está totalmente aclarado. Asimismo, existe en el riñón y en la circulación la llamada Prorrenina, renina inactiva o renina grande (big renin), cuyo peso molecular es de 60.000 Daltons (12a, 7b), que se activa en medio ácido (pH 3), o temperaturas de + 14 a - 20°C, o en presencia de enzimas proteolíticos (12) y cuya acción fisiológica no está todavía dilucidada.

Haremos un breve comentario sobre los sistemas de detección de renina que normalmente se usan en la clínica, ya que pueden llevar a ciertos errores como le ocurrió a un Profesor de medicina de un famoso hospital londinense. Los resultados del laboratorio vienen dados en lo que se llama la Actividad Renina Plasmática (A. R. P.), que no es la cantidad de renina que hay en el plasma sino que es la habilidad del plasma para generar Angiotensina I (AI) in vitro, a partir de la cantidad de renina y angiotensinógeno que hay en la sangre. Las unidades vienen dadas en nanogramos de AI generada por mililitro de plasma en 1 hora de incubación a 37°C (ng/ml/h). La cantidad de AI se determina por radioinmunoensayo. La A. R. P. es, pues, producto de ambos: Angiotensinógeno y renina, y cualquier cosa que altere los factores, alterará el producto. Por ejemplo, los anticonceptivos orales que contienen estrógenos aumentan la cantidad de angiotensinógeno sintetizado por el hígado, por lo que elevan la cantidad de AI produciéndose una mayor A. R. P. y cierto grado de hipertensión, sin que haya habido un incremento de la secreción de renina (19).

La A. R. P., es el reflejo de la cantidad de AII (Angiotensina II) existente en el plasma y, por lo tanto, cuando la A. R. P. se eleva, hay un aumento de AII (que es, en realidad, la sustancia activa), pero no podemos afirmar si es debi-

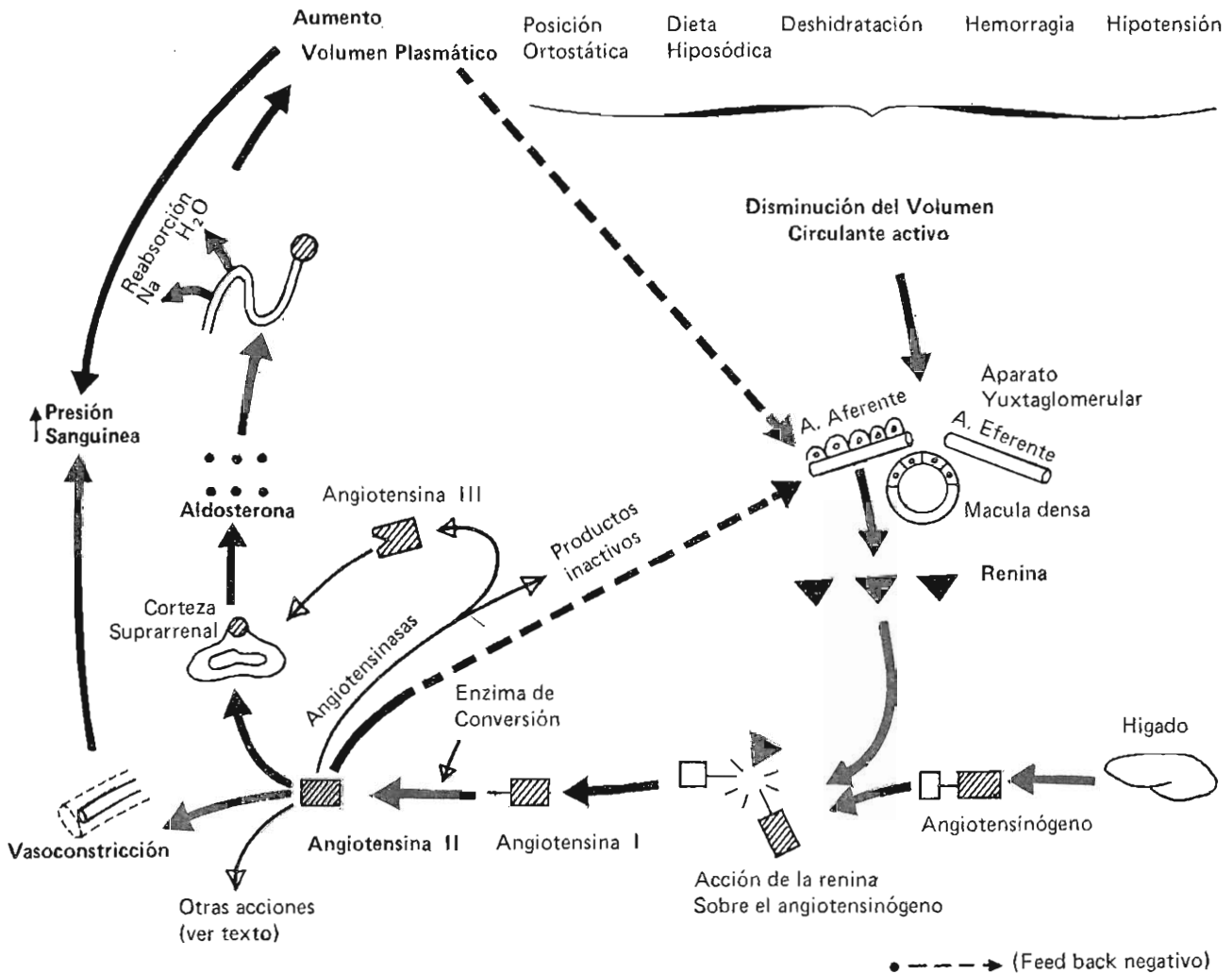


Fig. 1. Esquema del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

do a un aumento de renina, de angiotensinógeno o de ambos (aunque generalmente es debido a un aumento de renina plasmática). Se puede medir entonces la concentración de renina plasmática añadiendo exógenamente un exceso de angiotensinógeno a la muestra de sangre; y del mismo modo, pero añadiendo renina, para determinar la concentración de angiotensinógeno existente en el plasma (fig. 2). Hay excepciones en que, a pesar de tener una A. R. P. muy elevada, no existe prácticamente AII, como ocurre con la administración de inhibidores del enzima de conversión. Actualmente hay varios laboratorios que determinan la AII, pero existen problemas con los anticuerpos AII ya que presentan reacciones cruzadas con las de AI.

La Tonina es un enzima que se sintetiza principalmente en las glándulas submaxilares y que su única acción es la formación de AII a partir de diferentes substratos. Se desconoce cuál pue-

de ser su papel en la fisiología humana y en la regulación de la presión sanguínea (7e).

### Hipertensión en pacientes en diálisis

En diversos estudios realizados (25) para asociar el grado de hipertensión de estos enfermos y la enfermedad renal de origen, se ha visto que la pielonefritis y la poliquistosis renal tienen menos tendencia a desarrollar hipertensiones incontrolables que la nefroangiosclerosis y las glomerulopatías.

La hipertensión de los pacientes en diálisis viene fundamentalmente determinada por el volumen extracelular, en particular el plasmático, y por el sistema renina-angiotensina (20, 21, 23, 25). Existen además otros factores, como son las prostaglandinas, el stress, el calcio y la anemia (1, 2, 5), que juegan un cierto papel en la

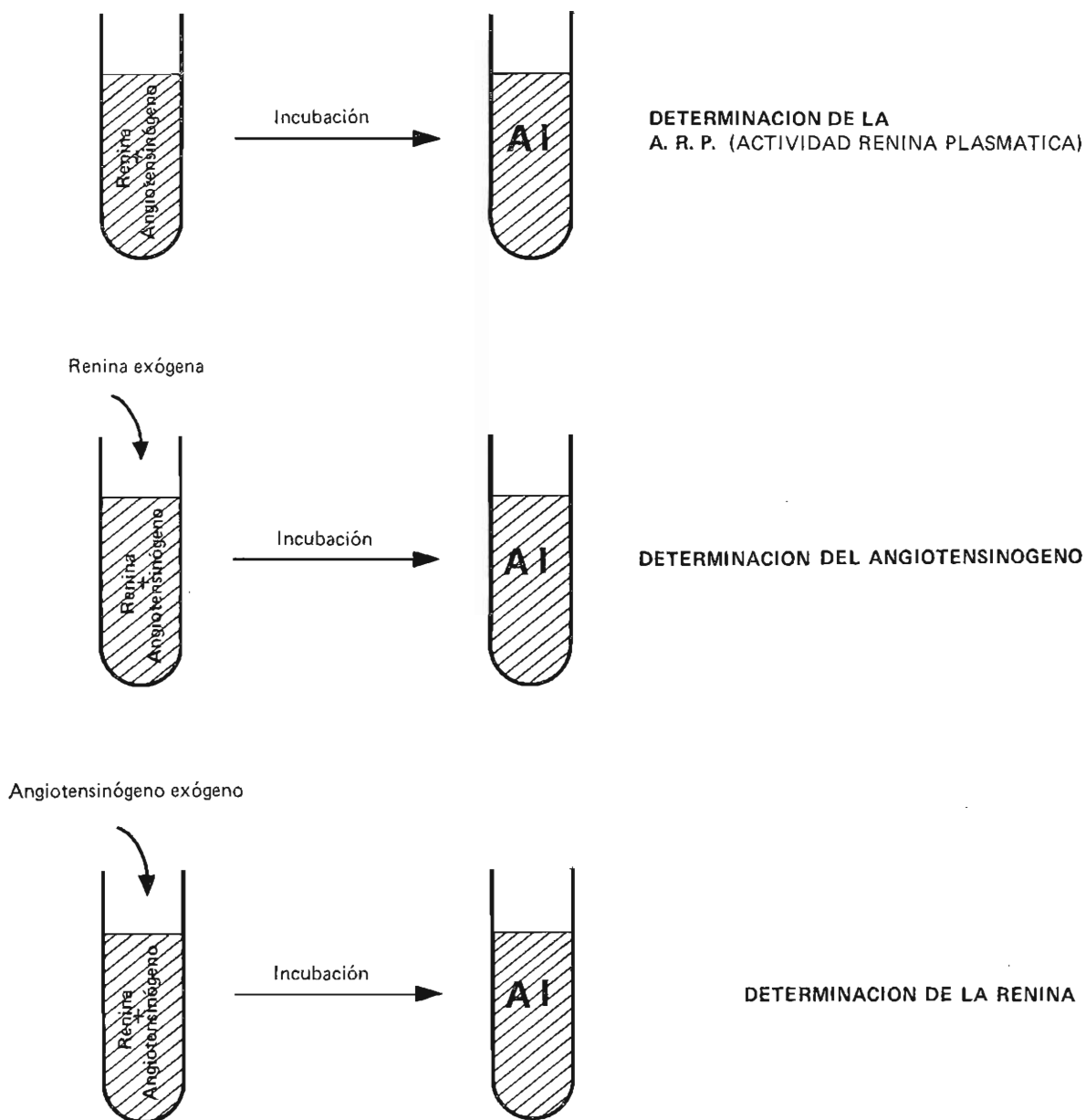


Fig. 2. Determinación de la actividad renina plasmática (A.R.P.), de la renina y del angiotensinógeno.

aparición y mantenimiento de la hipertensión en estos enfermos.

No nos ocuparemos de la aldosterona, ya que su función principal es el aumento de la reabsorción de sodio y agua por el túbulo renal, que aquí no tiene significancia alguna, ya que actúa sobre unos riñones afuncionantes.

El nivel de angiotensinógeno plasmático en pacientes con insuficiencia renal crónica va desde la normalidad hasta valores elevados (25), así como se ha observado que en los enfermos urémicos la velocidad de formación de AI está aumentada (1, 25), mientras que la transformación a AII a partir de AI mediada por el enzima de conversión no parece alterada (25).

La mayoría de los pacientes en diálisis continúan segregando cantidades variables de renina a pesar de su reducida masa renal funcionando, siendo en muchas ocasiones inapropiadamente alta para su volumen plasmático; en cambio, hay otros cuya secreción de renina es menor de lo normal, presentando también una inhibición de la secreción de la misma ante estímulos que normalmente incrementan su liberación, como es la disminución del volumen plasmático (1, 25).

Por lo tanto, nos encontramos ante dos grupos de enfermos en cuanto a la secreción de renina se refiere: el primero, el de los que segregan cantidades elevadas de renina, que en gene-

ral tienden a ser los más difíciles de controlar y son los que con mayor frecuencia no aceptan la restricción de líquidos, probablemente debido a que la AII estimula el centro nervioso de la sed (30), incrementando de forma importante su necesidad de beber. Nosotros tuvimos un enfermo cuya sed era tan intensa que, a pesar de haberle cortado el suministro de agua del cuarto de baño y estar sometido a restricción líquida, su peso aumentaba 4-5 Kg. en el período interdiálisis. Descubrimos al final que se bebía el agua de la cisterna del water. El segundo grupo es el de los pacientes cuya secreción de renina frente a estímulos que normalmente aumentan su producción está disminuida, siendo en general aquellos cuya hipertensión es fácil de controlar (volumen-dependientes).

El volumen plasmático juega un papel muy importante en la patogenia de la hipertensión, por cuatro motivos fundamentales:

1.º El aumento de la cantidad de líquido del árbol vascular produce un aumento del gasto cardíaco, que posteriormente disminuye incrementándose las resistencias periféricas (debido al mecanismo de autorregulación (10)), y por consiguiente ocasionando un ascenso de la presión sanguínea. Hay que tener presente, además, que el gasto cardíaco de estos enfermos tiende a estar aumentado según el grado de anemia que sufren y por tanto sus resistencias periféricas, siguiendo el mismo mecanismo, están ya algo elevadas.

2.º La retención líquida produce un acúmulo de agua y sodio en las paredes vasculares, aumentando el grosor de las mismas e incrementando todavía más las resistencias periféricas (25).

3.º Cuando se produce una retención de sodio y agua, aumenta la sensibilidad de los vasos al efecto vasopresor de la AII, existiendo también una mayor afinidad de la misma por sus receptores (3, 11).

4.º La retención de sodio aumenta la síntesis y liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas, lo que puede contribuir al aumento de las resistencias periféricas (18).

Es posible, además, que —siguiendo la hipótesis de MacGregor y de Wardener (17)— exista un factor natriurético que intervenga de alguna manera en el mantenimiento de la hipertensión en estos enfermos.

En resumen, tenemos dos mecanismos principales como causa de la hipertensión en diálisis periódica: volumen plasmático y sistema renina-angiotensina, que nos permite clasificar a los enfermos en volumen-dependientes y renino-dependientes, con toda la gama entre los dos extremos.

MacGregor y col. (14) realizaron un estudio en enfermos hipertensos sometidos a hemodiálisis periódica inyectando un inhibidor competitivo de la AII (saralasin) varias horas antes de la diálisis y 12 horas postdiálisis como test para clasificar a estos pacientes en volumen-dependientes, renino-dependientes o mezcla de ambos tipos. Había enfermos cuya tensión no variaba con la infusión de saralasin prediálisis y sí con la disminución del peso durante la misma (volumen-dependientes). Otros, en los que se producía un descenso de la tensión al inyectar saralasin tanto pre como postdiálisis y en los que la disminución del peso durante la diálisis producía un importante ascenso de la presión con altos niveles de A. R. P. (renino-dependientes). Y aquellos cuya infusión de saralasin prediálisis ocasionaba una pequeña caída de la tensión sanguínea debido a que la A. R. P., a pesar de estar dentro de los límites normales, era excesivamente elevada para la cantidad de volumen plasmático existente en aquel momento y, por lo tanto, su hipertensión prediálisis era una mezcla de los tipos renino y volumen-dependiente. La disminución del peso durante la diálisis aumentaba la A. R. P. por encima de los valores que normalmente se obtienen en personas normales con depleción hidrosalina y la inyección de saralasin postdiálisis causaba un descenso de presión a valores casi normales habiéndose transformado su hipertensión en renino-dependiente.

En la actualidad, con la aparición en el mercado de un inhibidor oral del enzima de conversión (Captopril) que bloquea el paso de AI a AII, se puede clasificar al enfermo en uno de estos grupos fácilmente y sin necesidad de recurrir a la vía parenteral (5). Este simple test demuestra, además, la interacción entre la retención líquida y el sistema renina-angiotensina en la patogenia de la hipertensión de estos pacientes (fig. 3). Al parecer, aunque no está totalmente demostrado, el Captopril inhibe la degradación de bradikinas, lo cual puede influir en su efecto hipotensor (16).

Los fármacos hipotensores que se usan con mayor frecuencia en los enfermos sometidos a diálisis periódicas son: Clonidina,  $\alpha$ -metildopa, bloqueadores de los receptores beta, propranolol, ..., bloqueadores de los receptores alfa postsinápticos (Prazosin), bloqueadores de los receptores alfa y beta (Labetalol) y que, combinados alguno de ellos con vasodilatadores (Hidralacina...), posiblemente son suficientes para el tratamiento y buen control de la presión en los pacientes que se encuentran en la zona intermedia; pero que a medida que nos acercamos a la zona renino-dependiente se hacen cada vez menos efectivos, obligándonos a recurrir a dro-

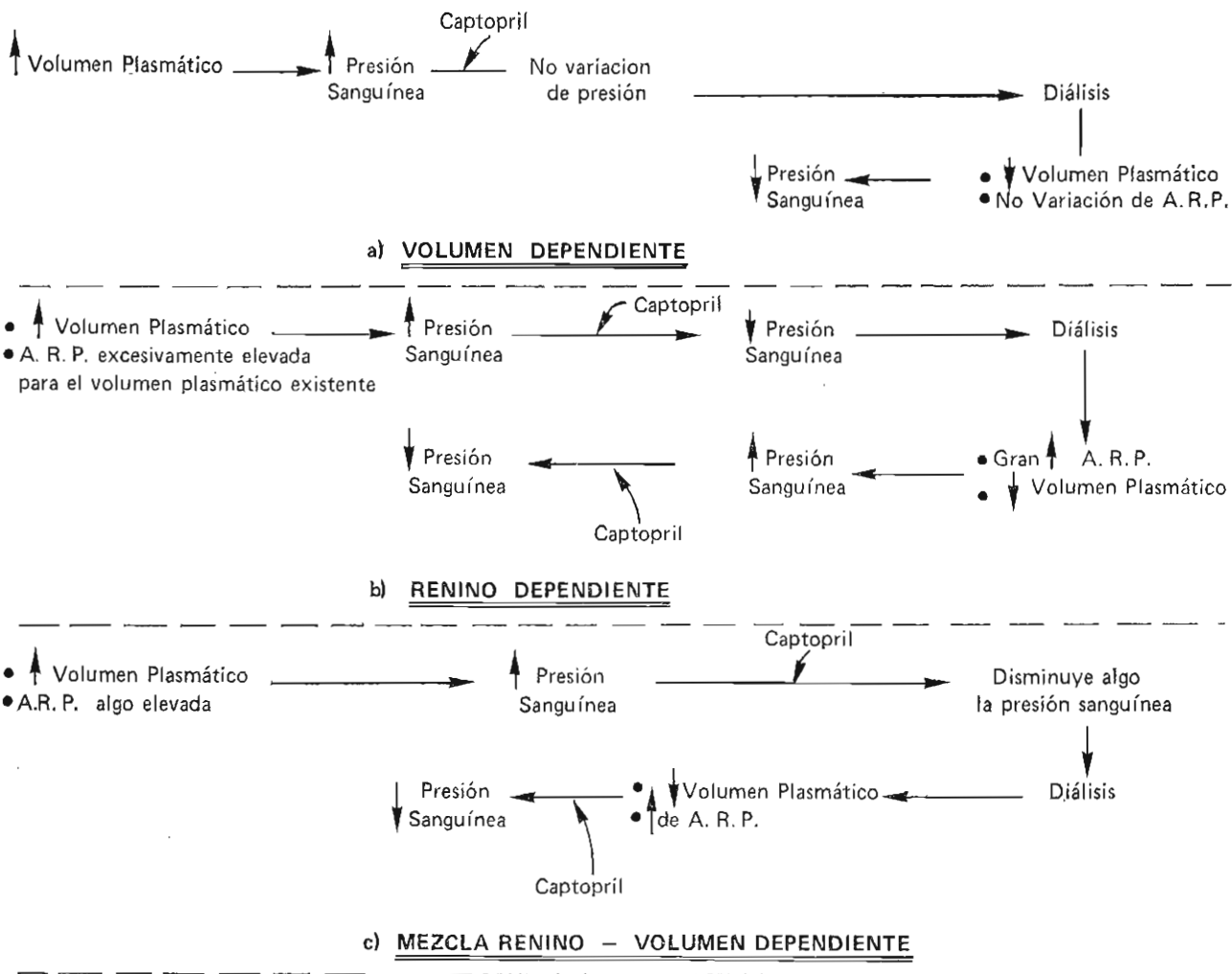


Fig. 3. Test del Captopril.

gas más potentes como el Minoxidil, Captopril o antagonistas del calcio.

El Captopril, único inhibidor oral del enzima de conversión existente en el mercado, se absorbe con rapidez y su efecto máximo se logra a las 2 horas después de su administración. La aparición de efectos secundarios [hipotensión, leucopenia, proteinuria (glomerulonefritis membranosa) y pérdida del gusto] le ha creado en ciertos círculos una leyenda negra, que no tiene razón de ser si se usa con precaución y a dosis no muy elevadas. (En el *New England Journal of Medicine* (24) apareció recientemente una revisión completa sobre este fármaco.)

En la actualidad, existe en experimentación otro inhibidor oral del enzima de conversión (MK421) que debido a la falta de un grupo sulfhídrico tiene menos efectos secundarios y una acción más duradera (15).

La aparición de los antagonistas del calcio

como agentes hipotensores (Nifedipina, Verapamil...) abre un nuevo campo en el tratamiento de la hipertensión y posiblemente, aunque no existen estudios controlados, serán muy beneficiosos para los pacientes en diálisis, sobre todo teniendo en cuenta que por ejemplo la Nifedipina se metaboliza por el hígado y sus efectos secundarios son mínimos (4). El inconveniente más importante es que las cápsulas producen un descenso muy brusco de la presión sanguínea y su efecto es poco duradero. Actualmente en Inglaterra se está investigando las tabletas que al parecer tienen un efecto menos agudo y más prolongado.

En una reunión sobre los antagonistas del calcio celebrada el pasado mes de febrero en México se presentaron algunas comunicaciones sobre la administración de Nifedipina en las crisis hipertensivas con muy buenos resultados, lo que realmente es de una importancia extraordi-

naaria ya que sería deseable el poder controlar estas crisis en enfermos conscientes sin necesidad de recurrir a la vía parenteral.

## Bibliografía

1. Brenner, B. M.; Rector, F. C.: *The Kidney*, páginas 2346-2361, Ed. Saunders Co., 1981.
2. Brown, J. J.; Curtis, J. R.; Lever, A. F.; Robertson, J. I. S.; Wardener, H. E. de; Wing, A. J.: Plasma renin concentration and control of blood pressure in patients of maintenance dialysis. *Nephron*, vol. 6, pág. 329-349, 1969.
3. Brunner, H. R.; Chang, P.; Wallach, R.; Sealey, J. E.; Laragh, J. M.: Angiotensin II vascular receptors: Their avidity in relationship to sodium balance, the autonomic nervous system, and hypertension. *J. Clin. Invest.*, vol. 51, pág. 58, 67, 1972.
4. Moss, A. J.; Milner, M.: Nifedipina, *Cardiovascular review and reports*, vol. 3, n.º 1, pág. 28, 40 (edición española).
5. Case, D. B.: Empleo de fármacos antirrenina para diagnóstico y tratamiento de la HTA: una alternativa a las mediciones de A. R. P. *Cardiovascular review and reports*, vol. 2, n.º 6, junio 1981 (edición española).
6. Coleman, T. G.: *Blood pressure control*. Vol. 1, Eden Press Incor., pág. 23, 1980.
7. Genest, J.; Koiw, E.; Kutche, O.: *Hipertension*. Ed. McGraw-Hill Inc. (a) pág. 140; (b) pág. 141; (c) pág. 276; (d) pág. 146; (e) pág. 256, 260, 1977.
8. Goldblatt, M.: Studies on experimental hypertension: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.*, vol. 59, pág. 347, 1934.
9. Gould, A. B.; Goodman, S. A.: The Effect of hypoxia on the renin-angiotensin system. *Lab. Invest.*, vol. 22, pág. 443, 1970.
10. Guyton, A. C.; Granger, H. J.; Coleman, T. G.: Autorregulation of the total systemic circulation and its relation to control of cardiac output and arterial pressure. *Circ. Resp.*, vol. 28 (Supl. 1), página 93, 1971.
11. Hollenberg, N. K.; Chenitz, W. R.; Adams, D. F.; Williams, G. H.: Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular responses to angiotensin II in normal man. *J. Clin. Invest.*, vol. 54, pág. 34-42, 1974.
12. Kaplan, N. M.: *Clinical hypertension*. Ed. The Williams & Wilkins Company, Baltimore, (a) pág. 178, 180, 1978.
13. Keeton, T. K.; Campbell, W. B.: The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacological Reviews*, vol. 32, n.º 2, June 1980.
14. MacGregor, G. A.; Daves, P. M.: Angiotensin II blockade in hypertensive dialysis patients. *Progress in biochemical pharmacology: drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system (use of angiotensin inhibitors)*. Ed. G. S. Stokes (Sydney), K. D. G. Edwards (N. Y.), 1976.
15. MacGregor, G. A.; Markandu, N.; Bayliss Roulston, J.; Squires, M.; Morton, J.: Non-sulphidryl-containing angiotensin-converting enzyme inhibitors (MK-421). Evidence of role of renine system in normotensive subjects. *Brit. Med. Journal*, vol. 283, pág. 401, 403, 1981.
16. MacGregor, G. A.; Maskandu, N. D.; Roulston, J. E.; Jones, J. C.; Morton, J.: Maintenance of blood pressure by the renin-angiotensin system in normal man. *Nature*, vol. 291, n.º 5813, pág. 329, 331, May 1981.
17. MacGregor, G. A.; Wardener, H. E. de: A circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Frontiers in Hypertension*, Laragh, J.; Bühler, F. R.; Seldin, D. Ed. Springer-Verlag (New York, 1981).
18. Ortega Núñez, A.: *Medicine* n.º 40, pág. 2464, edición española, diciembre 1979.
19. Rommey, B.: Contraceptivos orales e hipertensión arterial. *Cardiovascular Review and Reports*, vol. 2, n.º 8, sept. 1981.
20. Rosen, S. M.; Robinson, P. J. A.: Interdependence of exchangeable sodium and plasma renin concentration indetermining blood pressure in patients treated by maintenance dialysis. *British Med. J.*, vol. 4, pág. 139, 143, 1973.
21. Schalekamp, M. A. et al.: Hypertension in chronic renal failure: An abnormal relation between sodium and renin-angiotensin system. *American Journal Med.*, vol. 55, pág. 379, 390, 1973.
22. Tigersted, R.; Bergman, P. G.: Niere und Kreislauf. *Skand. Arch. Physiol.*, vol. 8, pág. 223, 1898.
23. Vertez, V.; Gangiano, J. L.; Berman, L. B.; Gould, A.: Hypertension in end stage renal disease. *New Eng. J. Med.*, vol. 280, pág. 978, 981, 1969.
24. Vidt, D. G.; Bravo, E. L.; Fonad, F. M.: Captopril. *New Eng. J. Med.*, vol. 306, pág. 214, 219, 1982.
25. Weidman, P.; Maxwell, M. H.: The renin-angiotensin-aldosterone system in terminal renal failure. *Kidney International* 8, S219, 234, 1975.