



# Controversias en la fisiopatología de la hipertensión arterial: Revisión Narrativa.

Rocio Bautista Pérez  <sup>1</sup>, Martha Franco  <sup>2</sup>

1. Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, México, DF.

2. Departamento de Fisiopatología Cardio-renal, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, México, DF.

## Resumen

**Introducción:** Los receptores purinérgicos participan activamente en las alteraciones renales que ocurren en la hipertensión arterial. La elevación del ATP en el intersticio renal, activa los receptores purinérgicos, lo que constituye una vía fundamental en la generación y la persistencia de hipertensión arterial.

**Objetivo de la revisión:** Este artículo es una revisión narrativa con el objetivo de mostrar la importancia de los nuevos conceptos en la fisiopatología de la hipertensión arterial.

### Puntos importantes de la revisión:

Los receptores purinérgicos son receptores de ATP, a mayor ATP hay sobreexpresión de receptores purinérgicos.

Las concentraciones elevadas de ATP alteran mecanismos fundamentales relacionados al control de la presión arterial, como el mecanismo de natriuresis de presión y la excreción renal de sodio, la regulación de la filtración glomerular y el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular, la alteración de estos mecanismos disminuye la excreción urinaria de sodio.

Ya sea bajo la influencia de alteraciones genéticas, o bien, inducida por péptidos vasoconstrictores, se produce una disminución de la función renal y lesión tubulointersticial antes de que se lesione el glomérulo.

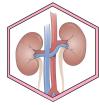
La interacción entre la angiotensina II y los receptores purinérgicos favorece la progresión del daño renal.

**Conclusión:** El daño renal en hipertensión arterial es muy importante, por lo que se debe tratar de controlar la hipertensión para evitar la progresión del daño renal que llega a producir insuficiencia renal. El desarrollo de antagonistas de los receptores purinérgicos para su uso en clínica es una posibilidad para obtener un mejor control de la presión arterial.

### Palabras clave:

Hipertensión arterial, ATP, Receptores purinérgicos, Angiotensina II.

\* Autor de correspondencia



# Controversies in the pathophysiology of arterial hypertension: A narrative review.

## Abstract

**Introduction:** Purinergic receptors actively participate in the renal alterations in high blood pressure. The elevation of ATP in the renal interstitium activates purinergic receptors, constituting a fundamental pathway in the generation and persistence of arterial hypertension.

**Objective of the review:** This article is a narrative review that aims to show the importance of new concepts in the pathophysiology of arterial hypertension.

### Essential points of the review:

Purinergic receptors are ATP receptors; the more significant the ATP, the greater the purinergic receptors.

Elevated ATP concentrations alter fundamental mechanisms related to blood pressure control, such as the pressure natriuresis mechanism and renal sodium excretion, the regulation of glomerular filtration, and the tubuloglomerular feedback mechanism. The alteration of these mechanisms decreases urinary sodium excretion.

Whether influenced by genetic alterations or induced by vasoconstrictor peptides, a decrease in renal function and tubulointerstitial injury occur before the glomerulus is injured.

The interaction between angiotensin II and purinergic receptors favors the progression of kidney damage.

**Conclusion:** Kidney damage in high blood pressure is critical, so efforts should be made to control hypertension to prevent the progression of kidney damage that leads to kidney failure. To obtain better blood pressure control, developing purinergic receptor antagonists for clinical use is possible.

### Keywords:

Arterial hypertension, ATP, Purinergic receptors, Angiotensin II.

El siglo XX fue notable por los avances científicos obtenidos en el campo de la hipertensión arterial. Por una parte, se descubrió la angiotensina II, lo que proporcionó un invaluable conocimiento en la fisiopatología de la enfermedad; por otra parte, el hallazgo de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (iECA) cambió en forma radical el futuro de la hipertensión arterial [1-4]. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento con los iECA revolucionó la medicina y mejoró el pronóstico de enfermedad renal en los pacientes diabéticos, no ha sido posible prevenir el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión descontrolada, entre ellas la insuficiencia renal.

En la actualidad, la insuficiencia renal en pacientes hipertensos es una de las mayores causas de morbilidad a nivel mundial, solo superada por la producida por la diabetes [5]. Mucho de ello es porque los factores de riesgo para desarrollar hipertensión se han multiplicado: la dieta alta en sal, la comida chatarra, la vida sedentaria, la obesidad, el estrés de la vida cotidiana, entre otros factores.

El concepto de los mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo de lesión renal se ha modificado con el avance del conocimiento. Inicialmente, la teoría hemodinámica propuesta por el Dr. B.M. Brenner postulaba que la presión sistémica se transmitía al glomérulo y lo dañaba, por una incapacidad de la arteriola aferente para contraerse y controlar la presión que llegaba al glomérulo y



aunque había hipertrofia e hiperplasia de la arteriola, no era suficiente para prevenir la lesión microvascular en la red capilar peritubular, con salida de plasma y células al intersticio que permitían el desarrollo de lesión tubulointersticial [6,7]. Sin embargo, la lesión inflamatoria se observa desde el inicio de la enfermedad y es fundamental para el desarrollo de lesiones estructurales en el glomérulo que llevan a enfermedad renal terminal [8]; una lesión tubulointersticial leve puede producir disfunción renal y retención de sodio y agua, que posteriormente ocasiona hipertensión persistente [9]. Además, la activación de receptores purinérgicos participa en forma muy importante en el desarrollo de sensibilidad a sal, pues estimulan la producción de mediadores vasoactivos, como la endotelina-1, exacerbar la inflamación tubulointersticial y disminuyen la excreción de sodio [10].

### Receptores purinérgicos

El ATP es una molécula fundamental en el organismo, ya que proporciona la energía requerida para el funcionamiento de diversos procesos celulares; sin embargo, este compuesto posee un sistema de receptores de membrana que no están relacionados con la producción de energía [11]. En 1972, el Dr. George Burststock, propuso al ATP como una molécula cuyos efectos extracelulares satisfacían los criterios para ser mediados por receptores. Posteriormente se comprobó que efectivamente, los efectos del ATP extracelular ocurren por activación de receptores purinérgicos [12,13]. Los receptores purinérgicos están distribuidos en todo el organismo, participan tanto en la regulación de mecanismos fisiológicos, como de alteraciones fisiopatológicas ya que participan en procesos inflamatorios, así como en procesos bioquímicos que llevan a muerte celular. El sistema de los receptores purinérgicos es complejo, inicialmente se describieron los receptores P1 que son activados por la adenosina, posteriormente los receptores P2 que responden a ATP, se clasificaron en dos familias de acuerdo a su respuesta farmacológica, los P2X que se denominaron del 1 al 7 y los P2Y nombrados del 1 a 6, así como 12 y 13. Las diferencias entre ellos consisten en que los receptores P2X se caracterizan por ser canales en la membrana celular acoplados a ligandos (Na<sup>+</sup>, K<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>), mientras que los receptores P2Y tienen 7 dominios transmembranales y están acoplados a las proteínas G [14].

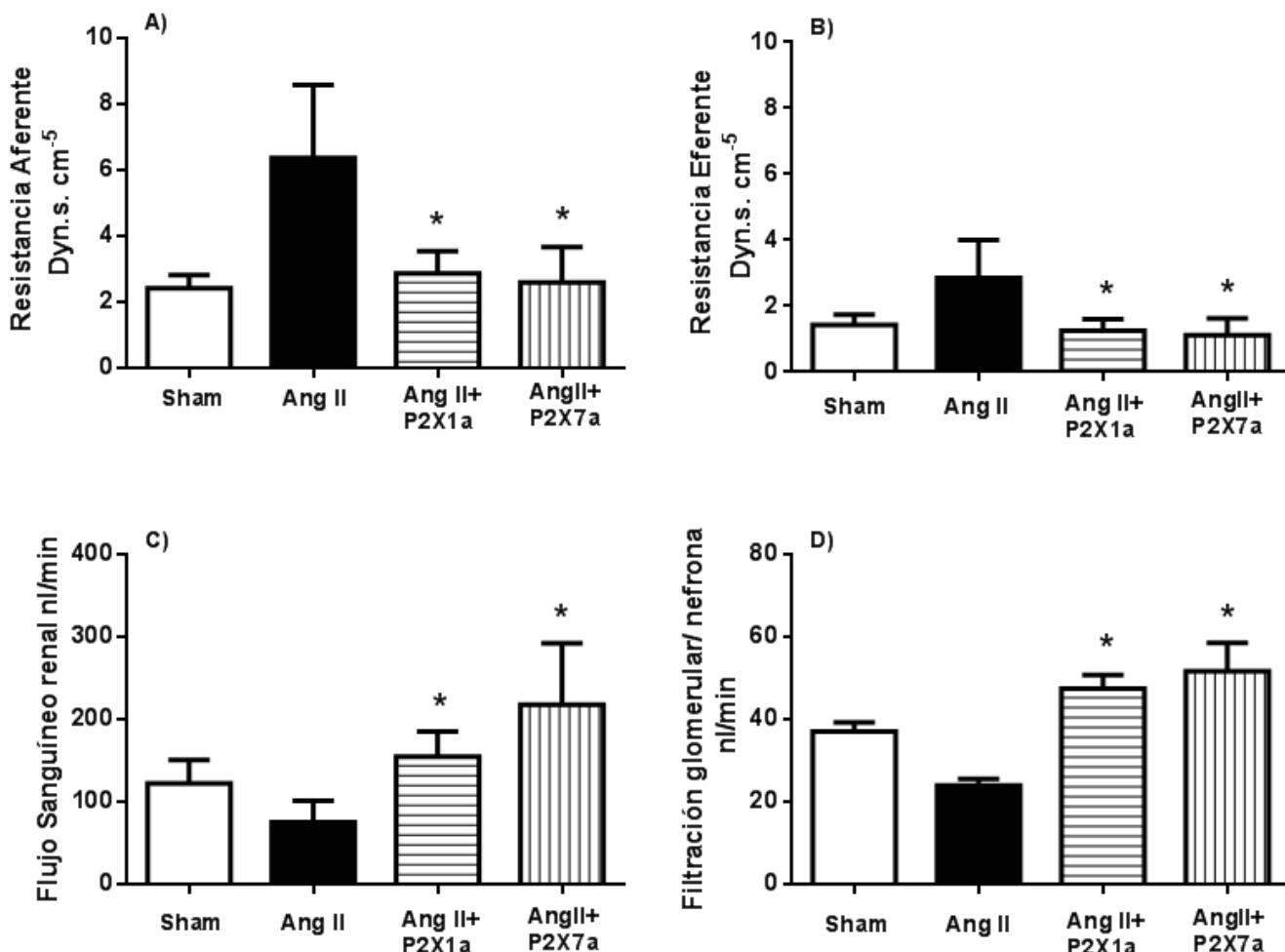
Las funciones renales del ATP son muy importantes, pues participa en la regulación de mecanismos propios del riñón como la filtración glomerular, el transporte tubular y tiene efectos vasoactivos. Por otra parte, el riñón tiene mecanismos intrínsecos que controlan la presión arterial a largo plazo como son la natriuresis de presión, la excreción urinaria de sodio y la regulación del volumen extracelular, que también son modulados por los receptores purinérgicos [13-15]. Uno de los efectos más importantes del sistema purinérgicos es que regula la resistencia vascular renal de tal manera, que cuando la concentración de ATP aumenta en el espacio extracelular, también se eleva en el líquido intersticial renal con lo que aumenta la presión de perfusión del riñón [16,17]. Por otra parte, cuando se estimulan las células endoteliales producen ATP, como ocurre en el estrés por

flujo, esto se debe a la activación de los receptores P2X4 [18,19]. Además, la elevación constante de ATP modifica la distribución de los receptores purinérgicos que se sobre-expresan en zonas donde existe una disminución de la concentración tisular de oxígeno [18-20].

### Receptores purinérgicos en hipertensión arterial

La elevación de la concentración de ATP extracelular activa los receptores purinérgicos, que son capaces de producir hipertensión arterial. Estos receptores estimulan el tono simpático y el sistema renina angiotensina que modifican los mecanismos de excreción de sodio y pueden producir vasoconstricción de las arteriolas pre- y postglomerulares. Los receptores P2 también se sobre-expresan en la hipertensión ya establecida [21], así como en la hipertensión dependiente de angiotensina II [22]. De hecho, se ha demostrado una mayor expresión de receptores P2X7 en el glomérulo de ratas hipertensas transgénicas para renina [23], así como ratas Dahl sensibles a sal [21]; también se ha demostrado un aumento en la expresión de los receptores P2X1, P2X4, P2X7 y P2Y1 en los vasos intrarrenales, en la arteriola aferente y en la mácula densa en la hipertensión dependiente de angiotensina II [24,25]. La importancia de los receptores purinérgicos en el tejido renal se debe a que participan en la regulación de varios mecanismos control de la presión arterial como son: la natriuresis de presión [26], la autorregulación de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal [27], el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, así como la excreción urinaria de sodio [28,29]. En el modelo de hipertensión dependiente de angiotensina se ha comprobado que los receptores purinérgicos contribuyen en forma importante en la progresión de la lesión renal por hipertensión. Efectivamente, cuando existe hipertensión arterial la microcirculación glomerular se modifica; las resistencias aferente y eferente se elevan, al igual que la presión en el capilar glomerular; como consecuencia de la vasoconstricción, el flujo sanguíneo glomerular y el coeficiente de ultrafiltración glomerular disminuyen, lo que produce disminución de la filtración glomerular total y por nefrona [22,24].

En hipertensión arterial, las concentraciones elevadas de ATP a nivel renal son un estímulo para la proliferación de células musculares lisas, en los vasos renales produciendo hipertrofia e hiperplasia [30,31]; estas condiciones favorecen el deterioro del tubulointersticio, pues aparece infiltración por linfocitos y macrófagos, proliferación de células mesangiales, aparición de miofibroblastos adyacentes a los capilares glomerulares y rarefacción capilar asociados a la hipertrofia de la arteriola aferente [32]. Estos cambios son mediados por la activación de receptores purinérgicos P2X y AT1 de angiotensina [33], [Figura 1](#).

**Figura 1.**

Hemodinámica renal en ratas que recibieron 14 días de infusión de Ang II, así como los antagonistas específicos de los receptores P2X1 (MRS2159) y P2X7 (408079) de ATP (P2X1a y P2X7a) en forma aguda. Los grupos que recibieron los antagonistas tuvieron una disminución significativa ( $P>0.05$ ) de las resistencias aferente y eferente (a y b), lo que permitió un aumento del flujo sanguíneo glomerular (c); como consecuencia, la filtración glomerular por nefrona aumentó a valores similares a los normales (d). Estos resultados demuestran claramente que en la hipertensión inducida por Ang II, la vasoconstricción provocada por la Ang II puede ser revertida con un antagonista específico de ATP, lo que sugiere una importante contribución de los receptores purinérgicos.

#### Efecto del bloqueo de los receptores purinérgicos en la microcirculación renal en hipertensión arterial.

La activación de los receptores P2X1 y P2X7 induce la liberación de substancias vasoactivas y citocinas pro-inflamatorias que tienen efectos deletéreos sobre la microcirculación renal [34, 35]; el receptor P2X7 es el responsable de una notable liberación de citosinas (IL1 $\beta$ , IL18, TNF $\alpha$  y MCP-1) que pueden estimular vías de señalización relacionadas con vasoconstricción [21], por lo que se considera proinflamatorio [25, 36, 37]. Los receptores P2X7 se expresan en el músculo liso de los vasos intrarrenales de las ratas hipertensas [24]; en tanto que los receptores P2X1 se encuentran en las células endoteliales, así como en el músculo liso vascular [38]. En consecuencia, bloquear la vasoconstricción renal con antagonistas de los receptores purinérgicos tiene efectos favorables en la microcirculación renal en hipertensión pues produce vasodilatación [24].

En experimentos efectuados en nuestro laboratorio en el modelo de hipertensión dependiente de angiotensina II, cuando se



administraron en forma aguda los bloqueadores específicos de los receptores P2X1 y P2X7 de ATP, (MRS2159: nombre en inglés: pyridoxal- $\alpha$ 5-phosphate-6-phenylazo-4'-carboxilic acid) y A 438079 (nombre en inglés: 6-difluoro-4-isopropoxybenzyl alcohol), disminuyeron las resistencias aferente y eferente, aumentó el flujo plasmático glomerular, el coeficiente de ultrafiltración y la filtración glomerular a valores semejantes a los control, [Figura 2](#) [24]. El grupo de Graciano y cols. administraron al mismo tiempo que la angiotensina II un antagonista para los receptores purinérgicos P2X y P2Y (PPADS, de su nombre en inglés: Pyridoxalphosphate-6-azophenyl-2',4'-disulfonic acid) durante 14 días; esto evitó los efectos tróficos de la angiotensina II sobre el tubulointersticio; tanto el infiltrado tubulointersticial como la hipertrofia de la arteriola aferente disminuyeron en forma significativa sin que se modificara la hipertensión arterial ni las concentraciones de angiotensina II [32].

### Receptores purinérgicos e inflamación.

La elevación del ATP extracelular es poderoso estímulo para la inflamación, que se asocia a isquemia e hipoxia, así como a la producción de radicales libres de oxígeno y procesos de necrosis y apoptosis [36, 37, 39]. Para que el ATP aumente en el intersticio, se requiere su liberación intracelular a través de canales de la membrana denominados panexinas y conexinas [40, 41]. Esto se observa habitualmente durante procesos inflamatorios, aunque durante la resolución del proceso, la concentración local de ATP generalmente se reduce por acción de ectoenzimas como la apirasa, la ATPasa, la fosfatasa alcalina, las ectonucleotidasas etc., que metabolizan el ATP a ADP y adenosina [42]. Sin embargo, en la hipertensión arterial experimental se ha encontrado que la ecto-adenosina deaminasa renal se encuentra disminuida, lo que permite el aumento de la adenosina intersticial [43], esto es importante porque el balance de los receptores vasodilatadores y vasoconstrictores mediado por la adenosina se pierde, ya que sus receptores también tienen efectos vasoactivos. Es importante señalar, que las células inflamatorias poseen receptores P2X y P2Y por lo que el aumento del ATP intersticial se considera una señal quimiotáctica potente [44]. Además, éstas células tienen la capacidad de producir una liberación inespecífica de ATP ante estímulos nocivos, por lo que se estimula la liberación de citocinas y factores quimiotácticos al activarse los receptores purinérgicos [42]; más aún, la elevación intersticial de ATP modifica la expresión y la distribución de sus receptores y cuando se asocia a la reacción inflamatoria permite el ensamblaje del inflamósoma NLRP3 (de su nombre en inglés: nucleotide-binding domain-like receptors pyrin domain containing 3) [45], que es el paso esencial para el inicio de una reacción proliferativa y desarrollo de fibrosis cuando la hipertensión es sostenida.

La activación de receptores P2X7 se ha relacionado con el ensamblaje del inflamósoma NLRP3; sin embargo, el mecanismo responsable del acoplamiento con los receptores P2X se conoce parcialmente. A este respecto, el ATP extracelular induce la fosforilación de proteínas que modulan la ubiquitinación y activan el inflamósoma NLRP3 ante elevaciones de ATP, así como la secreción

de IL-1 $\beta$  y caspasa-1 en macrófagos y células dentríticas [46, 47]. Por otra parte, el ATP también participa en la reparación tisular por su capacidad de atraer fagocitos y células dentríticas [48].

Es importante mencionar que algunos inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo, (MMF), los antiinflamatorios no esteroideos (polisultafo de pentosan) o manipulaciones genéticas se han asociado a una reducción de la inflamación tubulointersticial y del daño renal [49]. Esto se debe a que el tratamiento disminuye el infiltrado tubulointersticial de macrófagos que producen NF $\kappa$ B y citocinas inflamatorias (IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) que contribuyen en el ensamblaje del inflamósoma NLRP3 [50]. El tratamiento con inmunosupresores pueden prevenir de la elevación de la presión arterial; por ejemplo, cuando se administra una infusión de angiotensina II durante 14 días, seguido por una dieta alta en sal durante 5 semanas, se produce hipertensión arterial severa asociada con una considerable vasoconstricción renal [51]; sin embargo, cuando se administran al mismo tiempo la angiotensina II y el mofetil micofenolato, la hipertensión que se desarrolla con la dieta alta en sal es limitrofe y en la hemodinámica glomerular solo se observa una elevación moderada de las resistencias renales; el flujo sanguíneo y la filtración glomerular por nefrona se conserva en valores cercanos a lo normal, estos cambios se asocian a una disminución significativa del infiltrado tubulointersticial [51].

El desarrollo de hipertensión arterial, sensibilidad a sal y activación de receptores purinérgicos se puede simplificar de la siguiente manera. En condiciones de hiperactividad del sistema nervioso simpático, estimulación exagerada del sistema renina angiotensina o ante la existencia de factores genéticos, algunas situaciones de estrés pueden producir una elevación temporal de la presión arterial [9, 52, 53]. Cuando la elevación excede los límites de la autorregulación renal ( $>120$ - $130$  mmHg en el hombre), se puede producir un aumento en la concentración de ATP del líquido intersticial renal, así como una lesión intersticial leve. La transmisión de la presión arterial elevada a los capilares peritubulares daña sus paredes, permitiendo la salida de plasma y leucocitos al tubulointersticio; los leucocitos promueven la inflamación local e incrementan la severidad de la lesión microvascular y tubulointersticial [54, 55]. Estas alteraciones producen isquemia focal, liberación de citocinas, regulación a la alta de moléculas de adhesión, así como rarefacción capilar, prolongando la respuesta inflamatoria [9]. Bajo estas condiciones los efectos de la angiotensina II, la elevación del ATP y la inflamación tubulointersticial son factores críticos para la progresión de la lesión renal [21]; estos factores a su vez, aumentan la sensibilidad de los mecanismos renales que regulan la presión arterial y la excreción de sal y agua, con lo que se desarrolla retención de sodio [56].

Conforme la presión arterial aumenta, la perfusión glomerular mejora, pues disminuye la hipoxia y la isquemia tubular, con lo que la oxigenación y la perfusión del riñón regresa a valores cercanos a lo normal [27]. Al mismo tiempo, la elevación del flujo sanguíneo renal estimula la producción de óxido nítrico, con lo que se incrementa la excreción de sodio [27]; la presión arterial se mantiene elevada como



resultado de las alteraciones tubulointersticiales mencionadas, pero se requiere sostener esta elevación para mantener una excreción normal de sodio [56]. Entonces se desarrolla la hipertensión sensible a sal y se restablece la homeostasis, pero a expensas de la presencia de hipertensión [27]. Por consiguiente, la lesión tubulointersticial sin lesión glomerular es una condición frecuente en etapas tempranas de la hipertensión. La resistencia vascular que aumenta inicialmente en respuesta a la hipertensión, produce hipertrofia de la arteriola aferente. A pesar de estos cambios adaptativos, después de cierto tiempo se desarrolla hipoperfusión e hipertensión glomerular, así como daño a los capilares glomerulares, con la subsecuente disminución en la excreción de sodio [54-56].

## Conclusiones

El descontrol de la hipertensión arterial sistémica se asocia a vasoconstricción renal que induce hipoxia, estrés oxidativo, autoinmunidad e inflamación en el riñón, estas alteraciones modifican en forma fundamental mecanismos fisiopatológicos que inducen sensibilidad a sal.

Para que la hipertensión arterial se desarrolle, se requiere de una combinación específica de factores a nivel renal: aumento de ATP extracelular y de Ang II intersticial, aumento en el estrés por flujo, activación de los receptores P2X, con infiltración de células inflamatorias en el intersticio renal que producen interleucinas y factores de crecimiento. La alteración de varios mecanismos fisiopatológicos induce la vasoconstricción renal que se observa en la hipertensión arterial. La hipoxia, el estrés oxidativo y la inflamación son parte de estos mecanismos fisiopatológicos que inducen sensibilidad a sal y progresión de la lesión renal que puede llevar a insuficiencia renal terminal.

## Abreviaturas

ADP: Adenosín difosfato.

ATP: Adenosín trifosfato.

Ang II: Angiotensina II.

iECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II.

IL: interleucinas.

MMF: Micofenolato Mofetil.

P2X: receptores purinérgicos, inicialmente se describieron los receptores P1 que son activados por la adenosina, posteriormente los receptores P2 que responden a ATP, se clasificaron en dos familias de acuerdo a su respuesta farmacológica, los P2X que se denominaron del 1 al 7 y los P2Y nombrados del 1 a 6, así como 12 y 13.

## Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

## Agradecimientos

No aplica.

## Contribuciones de los autores

Rocio Bautista Pérez: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Recursos.

Martha Franco Guevara: Conceptualización, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

## Financiamiento

El estudio fue autofinanciado por los autores.

## Disponibilidad de datos o materiales

No aplica.

## Declaraciones

### Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No requerido para revisiones narrativas.

### Consentimiento para publicación

No aplica.

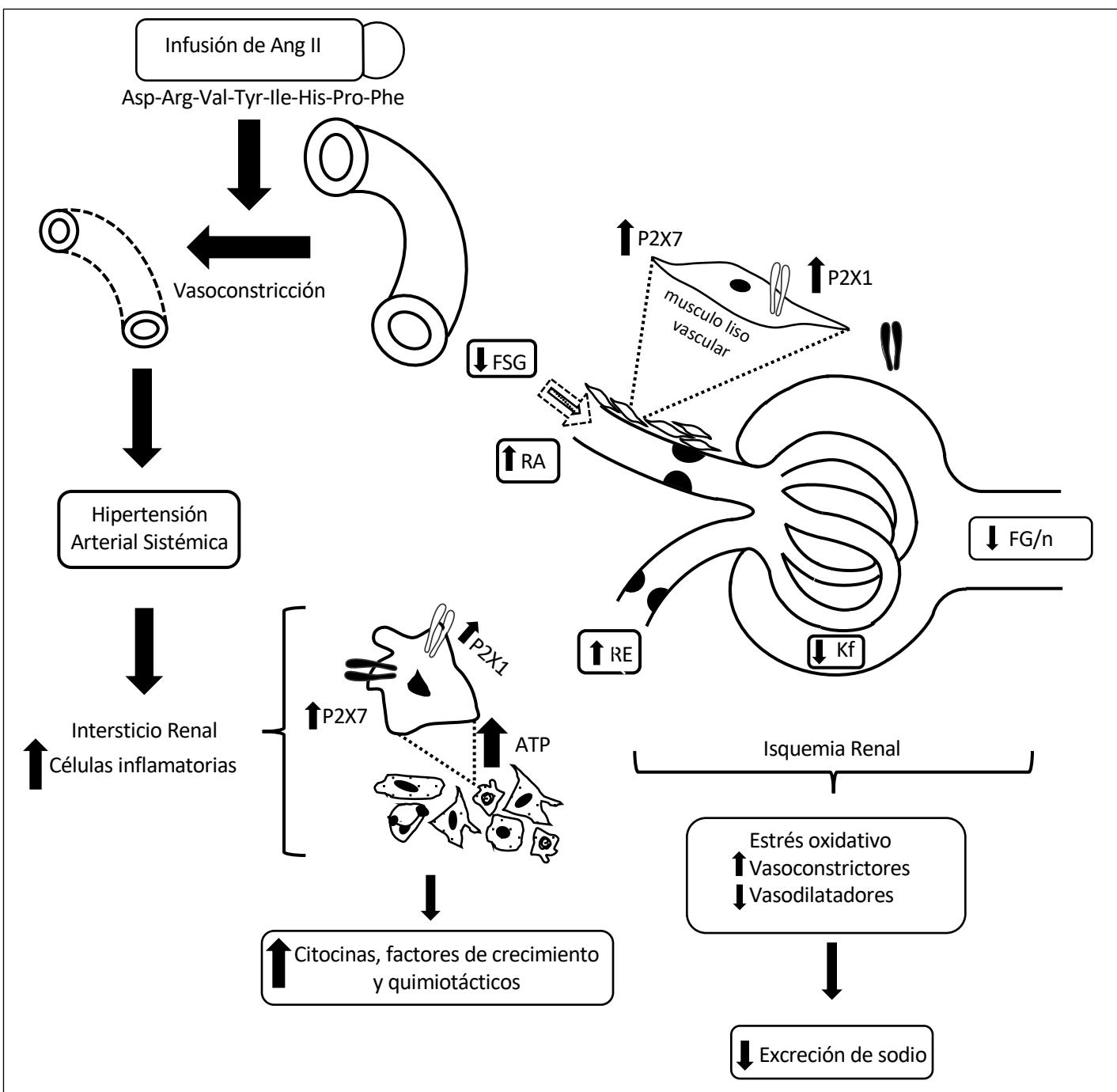
### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Información de los autores

-Martha Franco Guevara: Senior Researcher (Renal Physiopathology), Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez: Mexico D.F. Mexico.

-Rocio Bautista Pérez: Researcher (Molecular Biology), Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez: Mexico D.F. Mexico.



**Figura 2.**

Esquema de un mecanismo que explica el efecto vasoconstrictor de la infusión de Ang II durante 14 días y el efecto de la activación de los receptores P2X1 y P2X7. La infusión de Ang II produce vasoconstricción e hipertensión sistémica, así como aumento de ATP en el líquido intersticial renal. Las células del músculo liso de las arteriolas poseen receptores P2X1 y P2X7 que al activarse aumentan las resistencias aferente (RA) y eferente (RE), lo que disminuye el flujo sanguíneo glomerular (FSG); la contracción de las células mesangiales produce una disminución del coeficiente de ultrafiltración (Kf). Estas alteraciones ocasionan una caída en la filtración glomerular por nefrona (FG/nefrona). En forma concomitante, las células inflamatorias del intersticio tubular, inducen una mayor

elevación de ATP y una sobre-expresión de los receptores P2X1 y P2X7 en las arteriolas y en las células inflamatorias. En conjunto estos cambios promueven la producción de citocinas, factores de crecimiento y quimiotácticos; estas substancias incrementan la infiltración por células inflamatorias e intensifican la vasoconstricción renal; la isquemia renal induce estrés oxidativo, con aumento de la producción local de adenosina (ADO), de Angiotensina II (SRA) y del tono simpático (SNS), con disminución del óxido nítrico (NO); estos cambios modifican la excreción de sodio esperable ante la elevación de la presión arterial. FSG: flujo sanguíneo glomerular.



## Referencias

1. Page IH. The Discovery of Angiotensin. *Persp Biol Med*. 1975; 18(4):456-463. Page IH. doi: [10.1353/pbm.1975.0049](https://doi.org/10.1353/pbm.1975.0049). PMID: 1101193.
2. Ferreira SH. History of the development of inhibitors of angiotensin I conversion. *Drugs*. 1985;30 Suppl 1:1-5. doi: [10.2165/00003495-198500301-00002](https://doi.org/10.2165/00003495-198500301-00002). PMID: 2994982.
3. Fasciolo JC. The experimental observation that led to discovery of angiotensin. 1939 Buenos Aires, Argentina. *Hypertension*. 1990 Aug;16(2):194-8. doi: [10.1161/01.hyp.16.2.194](https://doi.org/10.1161/01.hyp.16.2.194). PMID: 2199371.
4. Cherne PN, Young P. Historia del sistema renina angiotensina: grandes hombres, un gran descubrimiento [History of the renin-angiotensin system: great men, a great finding]. *Rev Med Chil*. 2014 Sep;142(9):1210-6. Spanish. doi: [10.4067/S0034-98872014000900017](https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000900017). PMID: 25517063.
5. Chobufo MD, Gayam V, Soluny J, Rahman EU, Enoru S, Foryoung JB, Agbor VN, Dufresne A, Nfor T. Prevalence and control rates of hypertension in the USA: 2017-2018. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020 Jul 31;6:100044. doi: [10.1016/j.ijchy.2020.100044](https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2020.100044). PMID: 33447770; PMCID: PMC7803011.
6. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996 Jun;49(6):1774-7. doi: [10.1038/ki.1996.265](https://doi.org/10.1038/ki.1996.265). PMID: 8743495.
7. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jul;22(1):98-104. doi: [10.1016/s0272-6386\(12\)70174-9](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)70174-9). PMID: 8322801.
8. Tolins JP, Shultz P, Raji L. Mechanisms of hypertensive glomerular injury. *Am J Cardiol*. 1988 Oct 5;62(11):54G-58G. doi: [10.1016/0002-9149\(88\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90033-1). PMID: 3051996.
9. Johnson RJ, Schreiner GF. Hypothesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension. *Kidney Int*. 1997 Nov;52(5):1169-79. doi: [10.1038/ki.1997.442](https://doi.org/10.1038/ki.1997.442). PMID: 9350640.
10. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens*. 1988 Oct;6(10):763-77. doi: [10.1097/00004872-198811000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-198811000-00001). PMID: 3058795.
11. Franco M, Bautista-Pérez R, Pérez-Méndez O. Purinergic receptors in tubulointerstitial inflammatory cells: a pathophysiological mechanism of salt-sensitive hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 May;214(1):75-87. doi: [10.1111/apha.12471](https://doi.org/10.1111/apha.12471). Epub 2015 Feb 28. PMID: 25683649.
12. Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev*. 1998 Sep;50(3):413-92. PMID: [9755289](https://doi.org/10.1111/j.1469-0793.1998.tb00029.x).
13. Schrader J. Ectonucleotidases as bridge between the ATP and adenosine world: reflections on Geoffrey Burnstock. *Purinergic Signaling*. 2022; 18:193-198. <https://doi.org/10.1007/s11302-022-09862-6> PMid:35522386 PMCID:PMC9123149
14. Inscho EW. 2001. P2 receptors in the regulation of renal microvascular function. *Am J Physiol, Renal Physiol*. 2001; 280:F927-F944. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.280.6.F927> PMid:11352833
15. Birch RE, Schwiebert EM, Peppiatt-Wildman CM, Wildman SS. Emerging key roles for P2X receptors in the kidney. *Front Physiol*. 2013; 27(4):00262. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00262> PMid:24098285 PMCID:PMC3785026
16. Nishiyama A, Majid DS, Taher KA, Miyatake A, Navar LG. Relation between interstitial ATP concentrations and autoregulation-mediated changes in vascular resistance. *Cir Res*. 2000; 86:656-662. <https://doi.org/10.1161/01.RES.86.6.656> PMid:10747001
17. Vallon V, Unwin R, Inscho EW, Leipziger J, Kishore BK. Extracellular nucleotides and P2 receptors in renal function. *Physiol Rev*. 2020; 100:211-269. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2018> PMid:31437091 PMCID:PMC6985785



18. Yamamoto K, Korenaga R, Kamiya A, Ando J. Fluid shear stress activates Ca (2+) influx into human endothelial cells via P2X4 purinoreceptors. *Circ Res*. 2000; 87:385-391. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.385>  
PMid:10969036
19. Ralevic V, Dunn WR. Purinergic transmission in blood vessels. *Auton Neurosci*. 2015; 191:48-66. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.04.007>  
PMid:26004513
20. Palygin O, Evans LC, Cowley AW Jr, Staruschenko. Acute in vivo analysis of ATP release in rat kidneys in response to changes of renal perfusion pressure. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9):e006658. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006658>  
PMid:28899893 PMCid:PMC5634305
21. Ji X, Naito Y, Hirokawa G, Weng H, Hiura Y, Takahashi R, et al. 2X (7) receptor antagonism attenuates the hypertension and renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res*. 2012; 35(2):173-179. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.153>  
PMid:21918525
22. Franco M, Bautista R, Tapia E, Soto V, Santamaría J, Osorio H, et al. Contribution of renal purinergic receptors to renal vasoconstriction in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Am J Physiol, Renal Physiol*. 2011; 300:F1301-1309. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00367.2010>  
PMid:21367914 PMCid:PMC3119140
23. Vonend O, Turner CM, Chan CM, Loesch A, Dell'Anna GC, Srai KS, et al. Glomerular expression of the ATP-sensitive P2X receptor in diabetic and hypertensive rat models. *Kidney Int*. 2004; 66:157-166. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00717.x>  
PMid:15200422
24. Franco M, Bautista-Pérez R, Cano-Martínez A, Pacheco U, Santamaría J, Del Valle-Mondragón L, et al. Physiopathological implications of P2X1 and P2X7 receptors in regulation of glomerular hemodynamics in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol, Renal Physiol* 2017; 312:9-19. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00663.2016>  
PMid:28404593
25. Menzies RI, Unwin RJ, Bailey MA. Renal P2 receptors and hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213(1):232-41. <https://doi.org/10.1111/apha.12412>  
PMid:25345692
26. Menzies RI, Unwin RJ, Rash RK, Beard DA, Cowley Jr AW, Carlson BE, et al. Effect of P2X4 and P2X7 receptor antagonism on the pressure diuresis relationship in rats. *Front Physiol*. 2013; 4:235. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00305>  
PMid:24187541 PMCid:PMC3807716
27. Guyton AC. Blood pressure control: Special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991; 252:1813-1816. <https://doi.org/10.1126/science.2063193>  
PMid:2063193
28. Bell PD, Komlosi P, Zhang ZR. ATP as a mediator of macula densa cell signalling. *Purinergic Signal*. 2009; 5(4):461-471. <https://doi.org/10.1007/s11302-009-9148-0>  
PMid:19330465 PMCid:PMC2776136
29. Osmond DA, Inscho EW. P2X(1) Receptor blockade inhibits whole kidney autoregulation of renal blood flow in vivo. *Am J Physiol, Renal Physiol*. 2010; 298(6): F1360-F1368. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00016.2010>  
PMid:20335318 PMCid:PMC2886815
30. Wang DJ, Huang NN, Heppel LA. Extracellular ATP and ADP stimulate proliferation of porcine aortic smooth muscle cells. *J Cell Physiol*. 1992; 153:221-233. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041530202>  
PMid:1358898
31. Erlinge D, Yoo H, Edvinsson L, Reis DJ, Wahlestedt C. Mitogenic effects of ATP on vascular smooth muscle cells vs. other growth factors and sympathetic cotransmitters. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* 1993; 265:H1089-H1097. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.265.4.H1089>  
PMid:7694483
32. Graciano, ML, Nishiyama A, Jackson, K, Seth DM, Ortiz, RM, Prieto-Carrasquero M, et al. Purinergic Receptors Contribute to Early Mesangial Transformation and Renal Vessel Hypertrophy during Angiotensin II-Induced Hypertension. *Am J Physiol, Renal Physiol*. 2008; 294:F161-F169. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00281.2007>  
PMid:17989111 PMCid:PMC2567285
33. Franco M, Bautista R, Tapia E, Soto V, Santamaría J, Osorio H, et al. Contribution of renal purinergic receptors to renal vasoconstriction in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Am J Physiol, Renal Physiol*. 2011; 300:F1301-F1309. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00367.2010>  
PMid:21367914 PMCid:PMC3119140



34. Ji X, Naito Y, Weng H, Endo K, Ma X, Iwai N. P2X7 deficiency attenuates hypertension and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Am J Physiol, Renal Physiol.* 2012; 303:F1207-1215.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00051.2012>  
PMid:22859404
35. Menzies RI, Howarth AR, Unwin RJ, Frederick WK, Mullis JJ, Bailey MA. Inhibition of the purinergic P2X7 receptor improves renal perfusion pressure in angiotensin-II-infused rats. *Kidney Int.* 2015; 88:1079-1087.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.182>  
PMid:26108066 PMCid:PMC4826596
36. Liu JP, Liu SC, Hu SQ, Lu JF, Wu CL, Hu DX, et al. ATP ion channel P2X purinergic receptors in inflammation response. *Biomed Pharmacother.* 2023;158: 114205.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114205>  
PMid:36916431
37. Wihlborg AK, Wang L, Braun OO, Eyjolfsson A, Gustafsson R, Gudbjartsson T, et al. ADP receptor P2Y12 is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1810-1815.  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000142376.30582.ed>  
PMid:15308557
38. Turner CM, Vonend O, Chan C, Burnstock G, Unwin RJ. The pattern of distribution of selected ATP-sensitive P2 receptor subtypes in normal rat kidney: an immunohistological study. *Cells Tissues Organs.* 2003; 175:105-117.  
<https://doi.org/10.1159/000073754>  
PMid:14605489
39. Linden J, Koch-Nolte F, Dahl G. Purine Release, Metabolism, and signaling in the inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2019; 37:325-347.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052406>  
PMid:30676821
40. Takenaka T, Inoue T, Kanno Y, Osaka H, Hill CE, Suzuki H. Conexin 37 and 40 transduce purinergic signals mediating renal autoregulation. *Am J Physiol, Integr Comp Physiol.* 2008; 294:R1-R11.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00269.2007>  
PMid:17928514
41. Chekeni FB, Elliott MR, Sandilos JK, Walk SF, Kinchen JM, Lazarowski ER, et al. Pannexin 1 channels mediate 'find-me' signal release and membrane permeability during apoptosis.
- Nature. 2010; 467:863-867.  
<https://doi.org/10.1038/nature09413>  
PMid:20944749 PMCid:PMC3006164
42. Gomvault A, Baron L, Couillin I. ATP release and purinergic signalling in NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol.* 2012; 3:414.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00414>  
PMid:23316199 PMCid:PMC3539150
43. Franco M, Bautista-Pérez R, Pérez-Méndez, O, González, L, Pacheco, U, Sánchez-Lozada, et al. Renal interstitial adenosine is increased in angiotensin II-induced hypertensive rats, *Am. J. Physiol, Renal Physiol.* 2008; 294(1): F84-F92.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00123.2007>  
PMid:17942570
44. Idzko M, Ferrari D, Eltzschig HK. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature.* 2014; 509(7500):310-317.  
<https://doi.org/10.1038/nature13085>  
PMid:24828189 PMCid:PMC4222675
45. Karmakar M, Katsnelson MA, Dubyak GR, Pearlman E. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1beta secretion in response to ATP. *Nat Commun.* 2016; 7:10555.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms10555>  
PMid:26877061 PMCid:PMC4756306
46. Jacob F, Pérez Novo C, Bachert C, Van Crombruggen K. Purinergic signaling in inflammatory cells. P2 receptor expression, functional effects, and modulation of inflammatory responses. *Purinergic Signal.* 2013; 9:285-306.  
<https://doi.org/10.1007/s11302-013-9357-4>  
PMid:23404828 PMCid:PMC3757148
47. Pelegrin P, Barroso-Gutierrez C, Surprenant A. P2X7 receptor differentially couples to distinct release pathways for IL-1beta in mouse macrophage. *J Immunol.* 2008; 180(11):7147-7157.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.11.7147>  
PMid:18490713
48. Hill LM, Gavala ML, Lenertz LY, Bertics PJ. Extracellular ATP may contribute to tissue repair by rapidly stimulating purinergic receptor X7-dependent vascular endothelial growth factor release from primary human monocytes. *Immunol.* 2010; 185(5):3028-3034.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001298>  
PMid:20668222 PMCid:PMC3156583



49. Guan Z, Giddens MI, Osmond DA, Cook AK, Hobbs JL, Zhang S, et al. Immunosupresion preserves renal autoregulatory function and microvascular P2X (1) receptor reactivity in the ANG-II hypertensive rats American Journal of Physiology, Renal Physiology 2013; 304(6):F801-F807. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00286.2012> PMid:23269644 PMCid:PMC3602698
50. Pechman KR, Basile DP, Lund H, Mattson DL. Immune suppression blocks sodium-sensitive hypertension following recovery from ischemic acute renal failure. Am. J. Physiol. Reg Intergr, Comp. Physiol. 2008; 294: R1234-R1239. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00821.2007> PMid:18256138
51. Franco M, Tapia E, Santamaría J, Zafra I, García-Torres, R, Gordon, KL et al. Renal Cortical Vasoconstriction Contributes to the Development of Salt Sensitive Hypertension after Angiotensin II Exposure. J Am Soc Nephrol. 2001; 10:2263-2271. <https://doi.org/10.1681/ASN.V12112263> PMid:11675402
52. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. Physiol Rev. 2017; 97(3):1127-1164. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2016> PMid:28566539 PMCid:PMC6151499
53. Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2(10):582-593. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0283> PMid:17003837
54. Franco M, Tapia E, Bautista R, Pacheco U, Santamaría J, Quiroz Y., et al. Impaired pressure natriuresis resulting in salt sensitive hypertension is caused by tubulointerstitial immune cell infiltration in the kidney. Am. J. Physiol. renal Physiol. 2013; 304(7):F982-F990. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00463.2012> PMid:23364804 PMCid:PMC3625854
55. Zhengrong Guan, Edward W. Inscho. Role of Adenosine 5'-Triphosphate in Regulating Renal microvascular function in hypertension. Hypertension. 2011; 58:333-340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.155952> PMid:21768526 PMCid:PMC3730531
56. Mironova E, Boiko N, Bugaj V, Kucher V, Stockand JD. Regulation of Na<sup>+</sup> excretion and arterial blood pressure by purinergic signalling intrinsic to the distal nephron: consequences and mechanisms. Acta Physiol (Oxf). 2015; 213(1):213-221. <https://doi.org/10.1111/apha.12372> PMid:25154328
57. Leh S, Hultström M, Rosenberger C, Iversen BM. Afferent arteriopathy and glomerular collapse but not segmental sclerosis induce tubular atrophy in old spontaneously hypertensive rats. Virchows Arch. 2011 Jul; 459(1):99-108.. <https://doi.org/10.1007/s00428-011-1100-3> PMid:21660521 PMCid:PMC3128263

**DOI:** Digital Object Identifier. **PMID:** PubMed Identifier.

## Nota del Editor

REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.