



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Renina: contribución al estudio de la hipertensión y de la insuficiencia renal aguda

Vicente Torres Esbarranch



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

483 013

REMIANA: CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA HIPERTENSION
Y DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA.

Clínica Médica B (Prof. M. Soriano)

Facultad de Medicina de Barcelona

Año 1971

VICENTE TÓRRES ESBARRANCH

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700391054



CLINICA MEDICA B.

Profesor: Dr. M. SORIANO

FACULTAD DE MEDICINA

BARCELONA-II

Prof. Dr. D. Máximo Soriano Jiménez, Catedrático de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y Jefe de la Clínica Médica B del Hospital Clínico y Provincial

DECLARA:

que la Tesis Doctoral de D. Vicente Torras Esbarranch sobre "Contribución del Laboratorio al estudio de enfermos hipertensos y nefróticos" estará en condiciones de ser presentada el próximo mes de septiembre.

Barcelona, 22 febrero 1971



Firmado
Prof. M. Soriano

Agradecemos a la Fundación Juan March las ayudas recibidas durante nuestros estudios universitarios hasta la redacción de esta tesis doctoral.

Expresamos nuestro reconocimiento al Profesor
Máximo Soriano, en cuya Cátedra siempre hemos
encontrado la mejor orientación y colaboración.

Al Profesor Luis Revert, sin cuya ayuda
no hubiera sido posible la realización
de esta tesis doctoral.

Renina: Contribución al estudio de la hipertensión y de la insuficiencia renal aguda.

I Introducción: Objeto de la tesis.

II Revisión teórica.

- (2) Resumen cronológico de las principales contribuciones al conocimiento de la estructura del aparato yuxtaglomerular, de la acción enzimática de la renina y de la bioquímica del sistema renina-angiotensina.
- (3) Revisión esquemática del control de la secreción de renina.
- (4) Regulación de la eliminación renal de sodio y la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal.
- (5) Concepto y regulación de la tensión arterial.

III Metodología.

IV Discusión de resultados:

- (7) Posibilidades etiopatogénicas de la hipertensión esencial.
- (8) Hipertensión arterial esencial: casuística.
- (9) Etiopatogenia de la hipertensión arterial en el hiperaldosteronismo primario.
- (10) Hiperaldosteronismo primario: Casuística.
- (11) Etiopatogenia de la hipertensión vasculorrenal.
- (12) Hipertensión vasculorrenal: Casuística.
- (13) Etiopatogenia de la hipertensión en las nefropatías intersticiales.
- (14) Actividad renina en las nefropatías intersticiales: Casuística.
- (15) Hipertensión en las glomerulonefritis agudas: Etiopatogenia y casuística.
- (16) Etiopatogenia de la hipertensión en la insuficiencia renal crónica.
- (17) Insuficiencia renal crónica e hipertensión casuística. I Enfermos no incluidos en un programa de diálisis de crónicos.
- (18) Insuficiencia renal crónica e hipertensión: Casuística. II Enfermos incluidos en un programa de hemodiálisis periódicas.
- (19) Etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda.
- (20) Actividad renina plasmática en la insuficiencia renal aguda: Casuística.

V Conclusiones.

VI Bibliografía.

I Introducción.

Introducción: Objeto de la tesis

El estudio sistemático de la hipertensión arterial, que se inició entre la tercera y la cuarta década de nuestro siglo, ha tenido como principal protagonista junto con las catecolaminas, al sistema renina-angiotensina. Se han descrito dos acciones fundamentales de este sistema; por la primera, a cuya sombra se han hecho muchas hipótesis sobre la etiopatogenia de la hipertensión arterial, participaría en el mantenimiento de la tensión arterial, y por la segunda, a la que en la actualidad se da mayor importancia, tiene un papel principal en el control de la eliminación renal del sodio y del agua. En realidad no está justificada la separación de ambas acciones, pues no se trata de procesos independientes, sino interrelacionados. Un aumento de la retención de sodio puede repercutir en una elevación de la tensión arterial. Por otra parte, la producción experimental de una hipertensión se traduce en una mayor eliminación de sodio y de agua.

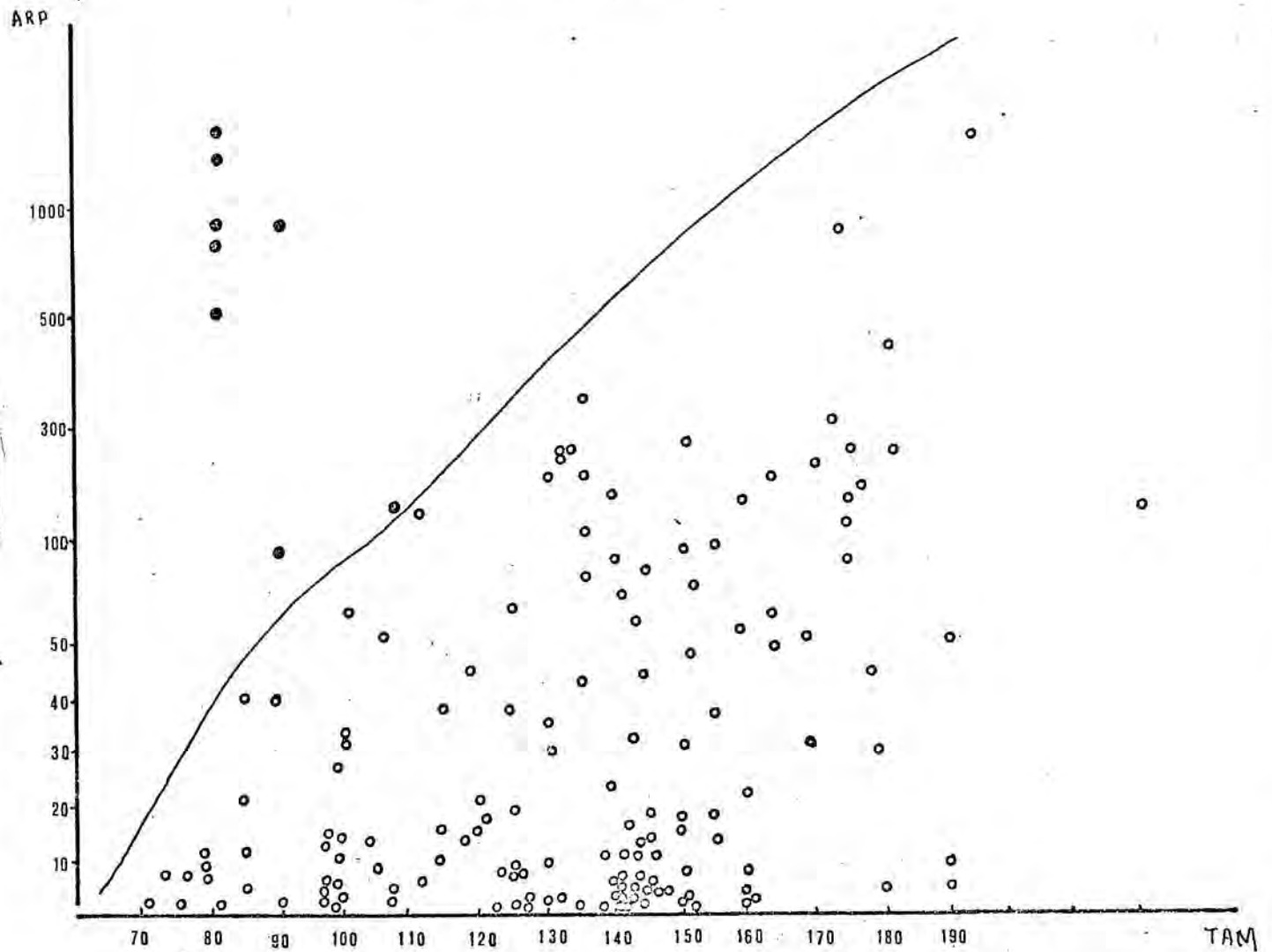
Aunque los primeros y más fundamentales estudios del sistema renina-angiotensina fueron posibles gracias a la acción presora de esta última, el papel fisiológico que en la actualidad coinciden en atribuirle los investigadores es el de la regulación de la eliminación renal de sodio y agua. Por el contrario, la mayor parte de autores expresan sus dudas sobre si la renina y la angiotensina tienen algún papel en el mantenimiento de la tensión arterial normal por su acción presora directa, y, si bien es verdad que algunos trabajos parecen demostrar su participación (Worcel y cols, 1.970), es difícil juzgar su importancia real. En cuanto a su intervención en la etiopatogenia de algunas formas de hipertensión arterial existen también algunas dudas, por no haberse podido comprobar, con la frecuencia suficiente para poder establecer una relación de causa a efecto, una elevación de la actividad renina plasmática o de la concentración circulante de angiotensina, si bien no pueden descartarse algunas posibilidades, como pueden ser una hiperactividad constante del sistema en las fases iniciales de la enfermedad o una supresibilidad inadecuada del mismo de acuerdo con lo que cabría esperar si respondiera de forma normal a los mecanismos homeostáticos.

Es objeto de esta tesis, por un lado la interpretación de los valores de la actividad renina que hemos obtenido en 187 enfermos hipertensos o nefrópatas a la luz de estas posibilidades de acción del sistema renina-angiotensina, y, por otro, el estudio de sus posibles aplicaciones clínicas en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. Dosificamos la actividad renina de acuerdo con la técnica de Boucher, con pequeñas modificaciones, que aprendimos en la Cátedra de Fisiología A. del prof. Cier, en la Facultad de Medicina y Farmacia de Lyon, con el Dr. Jean Sassard. Con esta finalidad repasaremos previamente las principales contribucio-

nes y los conocimientos actuales sobre la estructura del aparato juxtaglomerular, la bioquímica del sistema renina-angiotensina y el control de la secreción de renina, si bien lo haremos de forma esquemática, pues de otra manera ocuparía una extensión inadecuada, y por otra parte existen revisiones exhaustivas sobre estos temas en obras como las de Page y Mc. Cubbin, Pickering, Lee, etc. y en publicaciones monográficas, revisiones o editoriales de algunas revistas. Por el contrario, conviene extenderse más en el repaso de los mecanismos implicados en la regulación de la tensión arterial y en el control de la eliminación renal de sodio, cuyo conocimiento es necesario cuando se trata de juzgar la importancia que el sistema renina-angiotensina puede tener en la etiopatogenia de la hipertensión y de la insuficiencia renal aguda. Por el contrario, no se pretende en esta tesis estudiar la importancia del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología de los edemas u otros hiperaldosteronismos secundarios que no se acompañen de hipertensión, ni tampoco en los estados de hipomineralcorticismo. El hallazgo de estas situaciones de valores de ARR extraordinariamente elevados (Gráfica 1), que con frecuencia se observan también en la insuficiencia renal aguda, subraya la importancia de la renina en el control de la eliminación renal de sodio y de la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal.

P.	D I A G N O S T I C O	T.A.	Na ⁺	Cl ⁻	ARP
			K ⁺	CO ₂ H ⁻	
S.M.	Cirrosis hepática (ascitis).	110/70			952
P.A.S. 34a	idem.	100/60			1157
J.A.A. 44a	idem.	150/70			162
P.F.A. 12a	S.N.O.N.	120/70	132 43	100	18
P.A.R. 11a	idem.	110/70			98
M.R.	enf. de Bartter	100/60	130 2	79 32	1277; 918(R.F.F.)
J.L.L. 13a	idem.	100/60	134 2,2	83 33	802(R.F.F.29039)
P.P.F 5a	Hipoaldosteronismo (def. 18-hidroxilasa)	100/65			520(R.F.F.15117)

- hiperaldosteronismo secundario sin HT
- hipertensión o nefropatia



5

II Revisión teórica.

- (2) Resumen cronológico de las principales contribuciones al conocimiento de la estructura del aparato yuxtaglomerular, de la acción enzimática de la renina y de la bioquímica del sistema renina-angiotensina.
- (3) Revisión esquemática del control de la secreción de renina
- (4) Regulación de la eliminación renal de sodio y la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal.
- (5) Concepto y regulación de la tensión arterial.

Resumen cronológico de las principales contribuciones al conocimiento de la estructura del aparato yuxtaglomerular, de la acción enzimática de la renina y de la bioquímica del sistema renina-angiotensina.(1245)

Tigerstedt y Bergman (1.898): Llamam renina la substancia responsable de la acción vasopresora que ellos observan en los extractos salinos de la corteza renal.

Golgi (1.889) y Peter (1.907): Descripción de la estructura que más tarde sería llamada macula densa por Zimmerman (1.933).

Ruyter (1.925): Descripción de las células yuxtaglomerulares en el ratón.

Oberling (1.927): Identificación de las células yuxtaglomerulares en el riñón humano.

Goldblatt (1.934): producción de una hipertensión arterial experimental mediante la constricción de la arteria renal.

Goormaghtigh (1.939): Descripción del aparato yuxtaglomerular.

Page y Helmer (1.939) y Braun-Menendez (1.939): Descubrimiento de la angiotensina y de la acción enzimática de la renina.

Leloir (1.940): Descripción del primer método para la dosificación de la renina plasmática.

Page y Helmer (1.940-): Evidencia biológica de la existencia de un inhibidos de la renina de origen renal.

Page (1.941), Leloir, (1.942) y Verniory y Dumont (1.946): Demostración de la síntesis hepática del sustrato de la renina.

Plentl, Page y Davis (1.943): Precipitación del sustrato de la renina por sulfato amónico en una fracción que contiene un 93% de α_2 globulinas.

Broxatto (1.943): Destrucción enzimática de la angiotensina.

Plentl y Page (1.945): Purificación de la angiotensina.

Braun-Menezdez (1.946): Especificidad de especie para la reacción entre la renina y su sustrato.

Braun-Menendez (1.946): Técnica para la determinación de la concentración plasmática del sustrato de la renina.

Haas, Lamfrom y Goldblatt (1.953): Purificación de la renina.

Skeggs (1.954): Descubrimiento de dos formas de angiotensina (I y II).

Elliot y Peart (1.956): Descubrimiento de la secuencia de aminoácidos del decapeptido angiotensina I.

Skeggs (1.956): Descripción de la secuencia de aminoácidos de la angiotensina II.

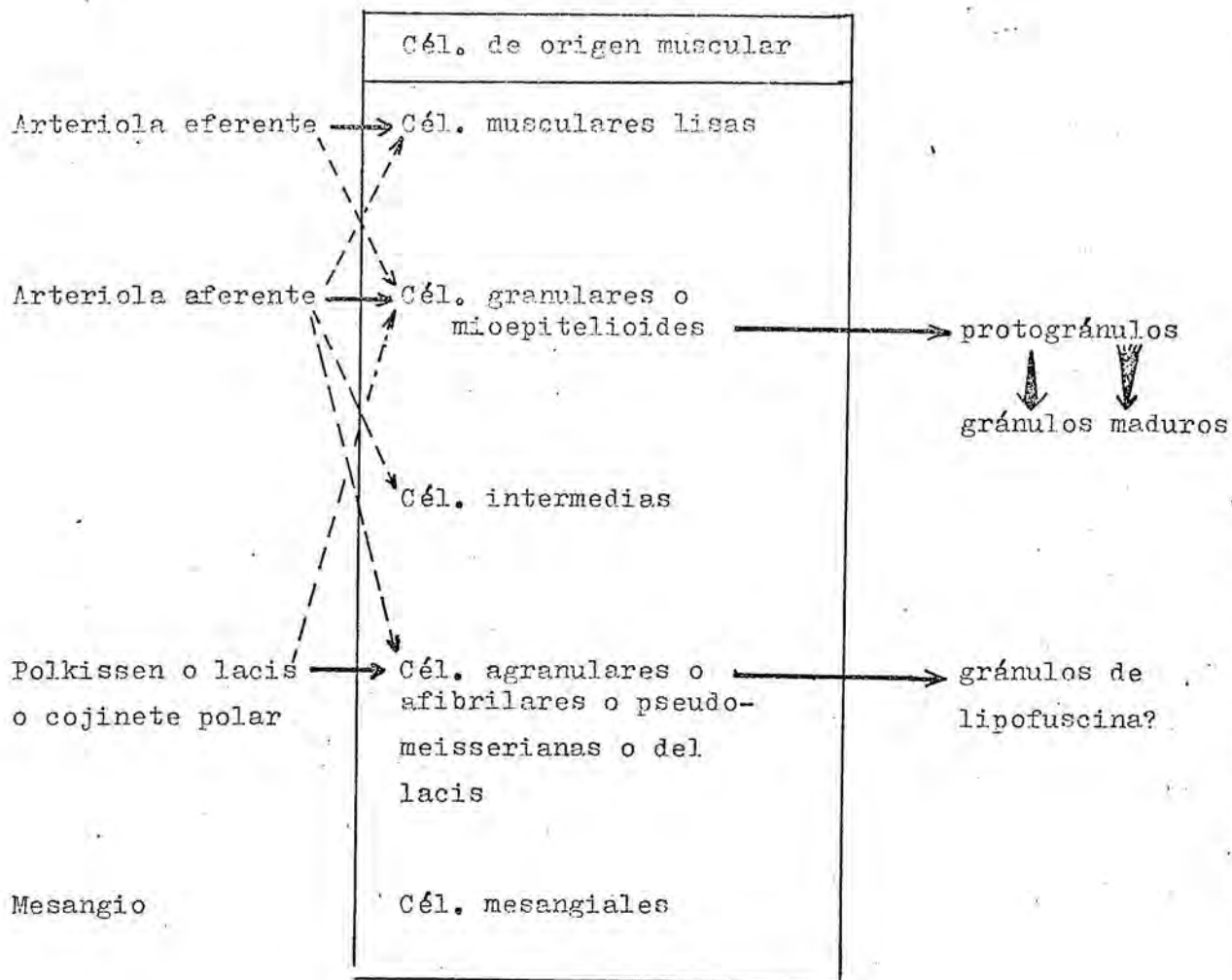
Lentz (1.956): Llama enzima conversor a la peptidasa que convierte la angiotensina I en angiotensina II.

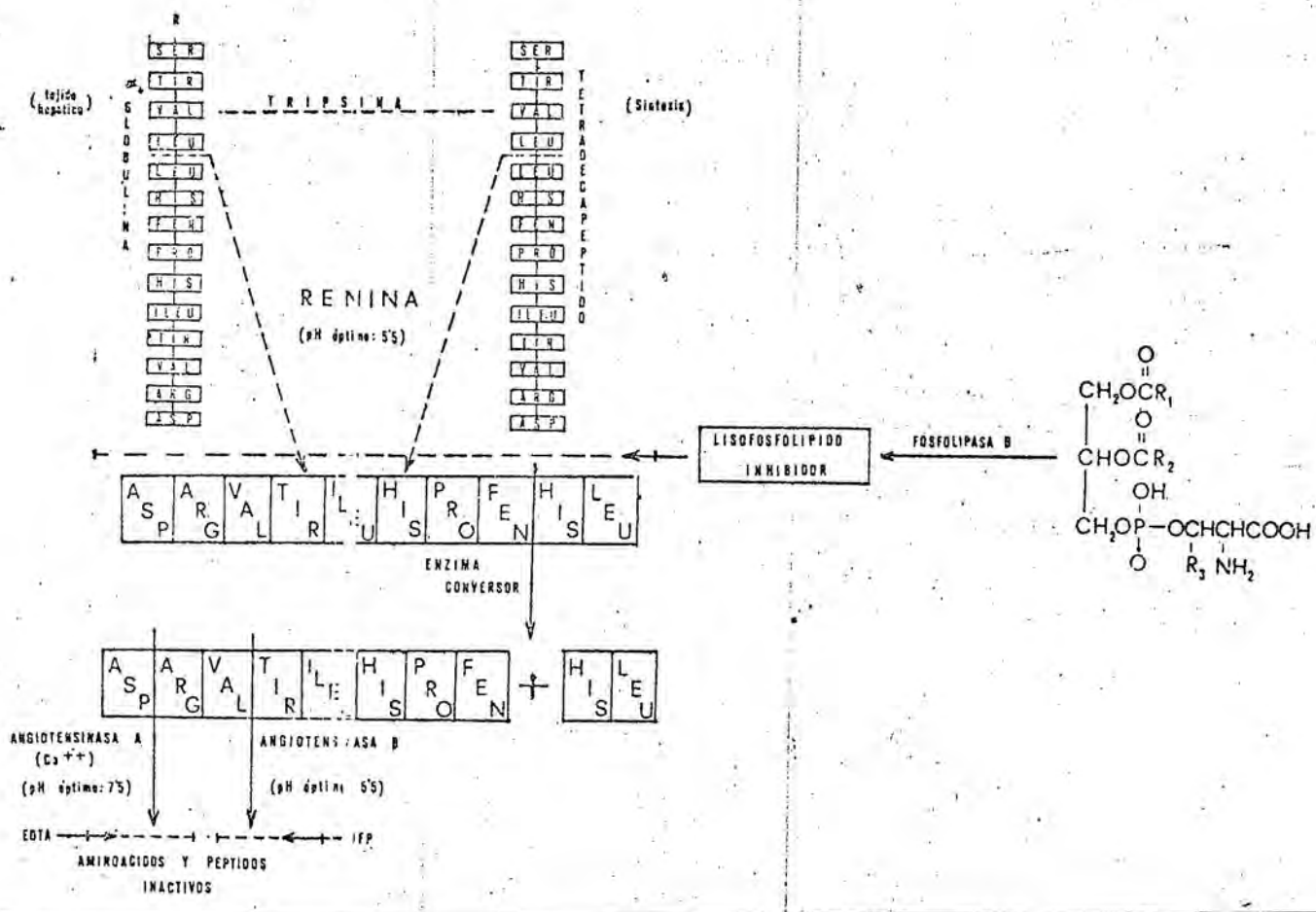
Skeggs (1.956): Primer procedimiento para la dosificación del enzima conversor.

Schwartz, Bumpus y Page (1.957): Sintetizan la 5-isoleucina-angiotensina II.

- Rittel (1.957): Síntesis de la 1- asparagina - 5 - isoleucina - angiotensina II.
- Schwyzzer(1.958): Síntesis de la 5 -valina-angiotensina I y de la 5-valina-angiotensina II.
- Skeggs. 91.958): Síntesis de un tetradecapéptido, sustrato de la renina.
- Cross (1.958): Demostración de una correlación positiva entre las concentraciones de renina en el tejido renal y en el plasma.
- Riniker y Schwyzzer (1.961): Síntesis de la 1-asparagina-5valina-angiotensina II (Hipertensina CIBA).
- Skeggs (1.963): Aislamiento de cinco fracciones del sustrato de la renina.
- Friedman (1.963): Hallazgo de renina en el mesonefros de pequeños embriones de cerdo.
- Hartroft 91.963): Localización de la renina en las células granulares mediante anticuerpos marcados con fluorescína.
- Braun (1.963): Los glomérulos de la corteza superficial contienen más renina que los de situación profunda.
- Khairallah (1.963): Descripción de la angiotensinasa A.
- Barajas (1.964); Nilsson (1.965) y Hartroft (1.966): Estudios de la inervación del aparato yuxtaglomerular.
- Pickens (1.965): Descripción de la angiotensinasa B.
- Haber, Page y Richards (1.965): Primera técnica radioinmunológica para la dosificación de la angiotensina.
- Lazzarini-Robertson (1.965): Producción de renina in vitro en cultivos de células renales.
- Skeggs y cols. (1.967): Separación cromatográfica de cuatro bandas de renina.
- Sen, Smetz y Bumpas (1.967): Aislamiento de un fosfolípido existente en el riñón del perro capaz de inhibir la renina.

Estructura del aparato yuxtaglomerular





3 Revisión esquemática del control de la secreción de renina.

I.- Teoría del barorreceptor intrarrenal. (1) (2) (3). [4, 5, 8]

A) Principales contribuciones:

Kohstaebt y Page (1.940): Sensibilidad a la tensión diferencial.

Dunbar (1.949): La disminución de la tensión arterial se acompaña de un aumento del índice de granulación yuxtaglomerular.

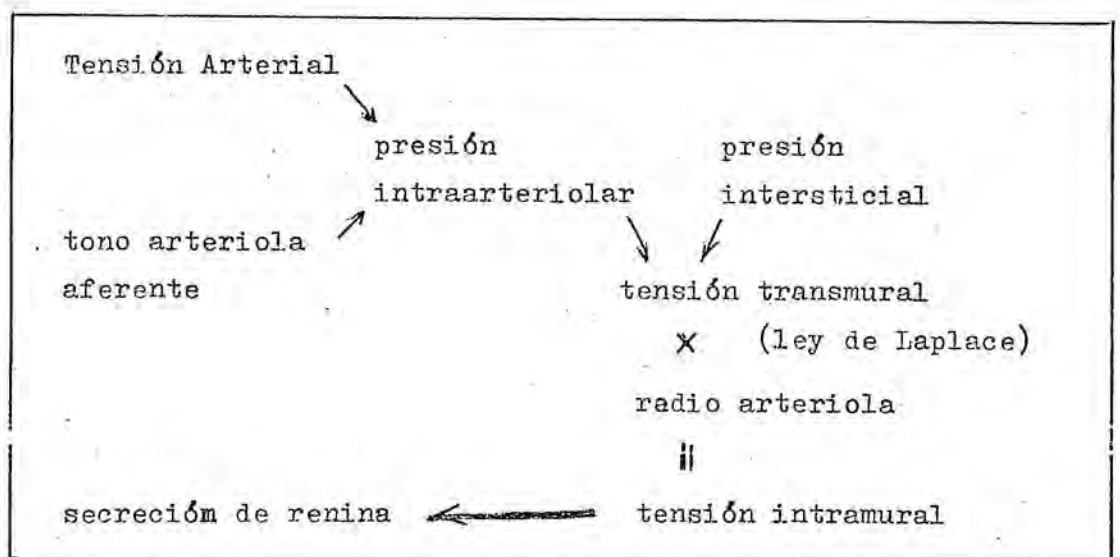
Tobian (1.960): Las células yuxtaglomerulares como receptores de la tensión intramural.

Davis, Urguhart y Higgins (1.963): Sensibilidad a la tensión arterial media, pero no a la tensión diferencial.

Skinner, McCubbin y Page (1.963): Idem. La preponderancia de la tensión arterial media sobre la diferencial es lógica, puesto que la tensión diferencial está muy reducida, a nivel de las arteriolas aferentes del riñón.

Blaine y Davis⁹ (1.970): Dan una base experimental sólida a la teoría del barorreceptor.

B) Concepción actual de la teoría del barorreceptor intrarrenal.



C) Métodos experimentales utilizados.

Hipotensión hemorrágica.

Hipotensión por fármacos (histamina, amobarbital, nitroprusiato sódico).

Reducción local de la tensión arterial renal (bomba de perfusión, constricción de la aorta, constricción de la arteria renal, balón hinchable intraaórtico etc.).

Perros adrenalectomizados con riñón denervado no filtrante (Blaine y Davis 1.970).

Con este último método se previene al máximo la intervención, durante el proceso experimental, de mecanismos mediados por la mácula densa o el sistema nervioso simpático.

II.- Teoría de la mácula densa. [3, 6, 7, 8]

A) Principales contribuciones:

McManus (1.942) y Goormaghtigh (1.945): Hacen las primeras sugerencias sobre la importancia de la mácula densa en la secreción de renina.

Bing y Kazimierczak (1.960): Localizan la renina en la misma mácula densa.

Leyssac (1.963): Sensibilidad de la mácula densa a un aumento de la carga tubular distal de sodio o a otras alteraciones distales secundarias a una disminución de la presión intratubular proximal.

Stoney (1.963): Subraya la importancia del tiempo de contacto de la orina tubular con la mácula densa, como factor regulador de la reabsorción de sodio por ésta.

Guyton: Sensibilidad de la mácula densa a la osmolaridad de la orina tubular distal.

Vander y Miller (1.964): Prevención de la liberación de renina mediante un aumento de la carga tubular distal de sodio. La mácula densa es más sensible a variaciones de la carga tubular distal de sodio que a modificaciones de la osmolaridad de la orina distal.

Vander y Miller (1.964): El aumento de la presión intraureteral conduce a la liberación de renina, tal vez mediado por algún cambio a nivel de la mácula densa.

Thureau (1.964): Liberación de renina por un aumento de la carga o de la concentración tubular distal de sodio.

Giebisch, Klose y Windhager (1.964): La perfusión de una solución salina hipertónica aumenta la carga tubular distal de sodio, pero la concentración de sodio de la orina distal permanece invariable o disminuye.

Gross, Brunner y Ziegler (1.965): Sensibilidad de la mácula densa a cambios en la carga tubular distal de sodio.

Reever y Sommers (1.965): La glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que se encuentra en abundancia en las células de mácula densa, es inhibida por el sodio.

Bunag, Page y McCubbin (1.966): La mácula densa podría regular la sensibilidad del barorreceptor

Meyer, Menard, Papanicolau, Alexandre, Devaux y Milliez (1.968): Apoyan la teoría de Thureau.

Cook, Brown, Zacherle y Walker¹¹ (1.970): Idem.

Vander y Carlson (1.969): Liberación de renina por una disminución del transporte de sodio al interior de las células de la mácula densa.

Navau y Baer¹² (1.970): Aumento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular frente a aumentos moderados de la presión intraureteral. Tal vez mediados por alguna alteración a nivel de la mácula densa.

Thureau, Dahleim y Granger (1.970): Formación de angiotensina II in situ.¹³

Davis (B.B.) y Knox¹⁴ (1.970): Hipótesis para reconciliar los resultados opuestos de Vander y Thureau. Una doble vertiente de secreción, hacia la circulación y hacia el intersticio, cuya polaridad sería determinada por la mácula densa.

B) Aunque sabemos que la mácula densa desempeña un papel importante en la regulación de la secreción de renina no conocemos exactamente

en que consiste, existiendo muchas hipótesis, algunas de ellas contrapuestas. La mácula densa sería sensible, según los distintos autores, a modificaciones de la carga tubular distal de sodio, de la concentración de sodio en la orina distal, o de su osmolaridad, del tiempo de contacto entre la orina distal y la mácula densa o a otros factores que pudiesen regular el paso de sodio al interior de la mácula densa. Muchos investigadores han sugerido un control de la filtración glomerular por la mácula densa, por un mecanismo de feed-back, pero también entre ellos existen posiciones completamente opuestas:

=====

	estímulo secreción renina	lugar acción angiotensina	filtración glomerular
Leyssac (1.963)	carga tubular d distal de sodio	Arteriola eferente	↑
Guyton (1.964)	osmolaridad orina tubular distal	Arteriola eferente	↓
Thureau (1.964)	concentración sodio orina tubular distal	Arteriola eferente	↓
Gross (1.965)	carga tubular distal de sodio	Arteriola eferente	↑

C) Métodos experimentales.

Estudios de micropunción: Colapso tubular proximal por la exposición de la mácula densa a concentraciones elevadas de sodio (Thureau). Estudio del tiempo de oclusión (Leyssac). Tiempo comprendido entre la ligadura de la arteria renal y la desaparición completa de líquido en la luz tubular proximal. El tiempo de oclusión es alargado por la angiotensina.

Estudios de la actividad renina bajo:

- a) Diuresis osmótica: Urea, manitol, sulfato sódico y cloruro sódico, isotónico e hipertónico.
- b) Diuréticos (Mercuriales, tiazidas, acetazolamida, furosemida, ácido etacrínico).

III.- Participación del sistema nervioso simpático. [1.4.5]

A) Principales contribuciones.

Scornik y Paladini (1.964): La perfusión endovenosa de noradrenalina produce un pequeño aumento de la angiotensina plasmática. Hipótesis: La intervención simpática podría aumentar la sensibilidad del barorreceptor intrarrenal.

Wathau (1.965): La perfusión de catecolaminas directamente en la arteria renal produce un aumento de la liberación de renina.

Vander (1.965): La estimulación eléctrica de los nervios renales produce un aumento de la secreción de renina.

Bunag, Ege y McCubbin (1.966): La secreción de renina por la perfusión de noradrenalina está facilitada por la dieta hiposódica. La liberación de renina, que se observa durante una hemorragia no hipo-

tensiva o durante la oclusión carotídea, podría ser mediada por el sistema nervioso simpático.

Hodge, Lowe y Vane (1.966): Las mismas conclusiones.

Tobian (1.967): Sugiere que el sistema nervioso simpático pueda facilitar la acción del barorreceptor intrarrenal.

Gordon (1.967): El aumento de la actividad renina, secundario al ejercicio físico, probablemente es mediado por el sistema nervioso simpático.

Bunbacher y Vander (1.966): Componente neurógeno, en el aumento de la actividad renina, en la depleción sódica crónica.

Vander y Luciano (1.967): Idem en la depleción sódica aguda.

Ueda (1.967): Mayor secreción de renina frente a diversos estímulos por el riñón inervado que por el contralateral denervado.

Kaneko (1.967): La liberación de renina causada por una hipotensión inducida por nitroprusiato sódico, es reducida, pero no eliminada, mediante el bloqueo glangionar.

McCubbin, Bunag, Kaneko y Vander (1.968): Posible acción de la tensión diferencial sobre la secreción de renina por vía refleja.

Assayken (1.968): La hipoglicemia experimental produce, a través de una mayor liberación de adrenalina por la médula suprarrenal, un aumento de la secreción de renina.

Mogil, Itskovitz, Russell y Murphy (1.969): No producen un aumento de la actividad renina periférica, mediante la depleción sódica, en perros con riñones denervados.

Michelakis, Cardle y Liddle (1.969): Estimulación de la producción de renina en suspensiones de células renales mediante la adición al líquido de incubación de adrenalina, noradrenalina o AMP cíclico.

B) La acción del sistema nervioso simpático sobre la secreción de renina, que durante algunos años fue minusvalorada, es hoy universalmente aceptada. La diversidad de opiniones se establece aquí al hablar de los mecanismos implicados en esta acción del sistema nervioso simpático, siendo posible que todos ellos sean reales:

- 1.- Acción directa sobre las células yuxtaglomerulares en el sentido de desencadenar o bien de facilitar la acción de otros mecanismos.
- 2.- Acción indirecta mediante la vasoconstricción de la arteriola aferente, pudiendo así amplificar las señales llegadas al barorreceptor intrarrenal, o bien a la mácula densa, a través de la reducción de la filtración glomerular.
- 3.- También podría ejercer su acción a través de un mecanismo de redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal.

C) Métodos experimentales.

Estimulación eléctrica de los nervios renales.

Administración endovenosa de catecolaminas o perfusión directamente en la arteria renal, controlando o no la presión de perfusión renal.

Hemorragia no hipotensiva.

Compresión de carótidas.

Hipotensión hemorrágica o farmacológica, con o sin bloqueo ganglionar o denervación renal.

Técnicas in vitro.

IV.- Acción del potasio sobre la secreción de renina.

A) Principales contribuciones.

Vegrat, Brunner, Manning y Muller (1.967): Inhibición de la actividad renina plasmática por la administración de potasio.

Dluhý, Wolf, Christlieb, Hickler y Lauler (1.968) ; Idem.

Brunner, Baer, Sealey, Ledingham y Laragh¹⁵ (1.970) : La administración de potasio disminuye la actividad renina plasmática y la restricción de potasio la aumenta.

Albrecht y Vander (1.970) : Idem.

Sealey, Clark, Bull y Lavagh (1.970)¹⁶ : Estudios y conclusiones similares utilizando nueve series de ratas.

B) Las principales hipótesis que se han propuesto para explicar esta acción del potasio son:

1.- Acción directa sobre las células yuxtaglomerulares.

2.- Acción directa sobre las células musculares lisas de la arteriola aferente.

3.- Modificaciones de la concentración o carga total de sodio a nivel de la mácula densa, a través de hipótesis acciones sobre la filtración glomerular o la reabsorción proximal de sodio.

4.- Otras hipótesis menos probables son, una acción sobre la misma actividad enzimática de la renina, o sobre la concentración del sustrato, o sobre la liberación de una hormona hipotética que actuara sobre la liberación de la renina.

5.- Parece descartado que el aumento de la secreción de aldosterona producido por la administración de potasio participe primariamente en la disminución de la secreción de la renina.

C) Métodos experimentales:

Administración de potasio en individuos sometidos a depleción salina. Administración y depleción de potasio en sujetos normales e hipertensos.

Experimentación animal, utilizando ratas macho de raza Holtzman, sometidas a dietas muy estrictas.

V.- Regulación hormonal de la secreción de renina.

A) Principales contribuciones:

Genest y cols. (1.965) : La angiotensina reduce la secreción de renina por un mecanismo de feedback negativo.

Vander y Geelhoed (1.965): Idem.

Bunag, Page y McCubbin (1.967): Idem. La vasopresina tiene la misma acción, incluso más potente. No la posee la oxitocina.

Vander y Luciano (1.968): Una hormona inidentificada podría mediar la liberación de renina durante la dieta hiposódica.

Vander (1.968): No observa ninguna alteración en la secreción de renina tras la perfusión directa en la arteria renal de PGE₁ y PGE₂ en perros anestesiados.

Lee (1.968): Hipótesis: Un déficit intrarrenal de PGE₁ podría ser responsable de una vasoconstricción cortical y de un aumento de la secreción de renina.

Carlson (1.969): Resultados discordantes tras la administración de PGE₁ en cuatro individuos sanos.

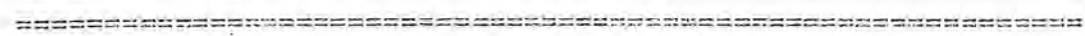
Wernig y Siegenthaler (1.970): La perfusión en la arteria renal de PGE₁ provoca un aumento significativo de la actividad renina plasmática en 12 perros anestesiados.

B) Los efectos de la angiotensina y de la vasopresina podrían ser debidos a una acción natriurética que repercutiera sobre la mácula densa.

Como se ha visto, no existe un acuerdo sobre la acción de las prostaglandinas sobre la secreción de renina.



4, Regulación de la eliminación renal de sodio y de la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal.



El estudio conjunto de la regulación del flujo sanguíneo renal, su distribución intrarrenal y la eliminación renal de sodio está justificado por tratarse de procesos correlacionados e interdependientes. Con el objeto de seguir una sistemática puede dividirse su estudio en varias partes, ordenándolas según su relevancia cronológica.

I.- Autorregulación miógena.

El riñón es capaz de regular el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal, a pesar de amplias oscilaciones de la tensión arterial media, gracias a modificaciones correlativas de la resistencias en las arteriolas afrentes de los glomérulos. La reactividad de estas arteriolas depende de la integridad funcional de sus fibras musculares (1) y en parte no es más que una respuesta a la distensión de las mismas, que según la concepción de Bayliss (2), desencadenaría una vasoconstricción y una mayor resistencia al flujo sanguíneo.

En la regulación del flujo sanguíneo renal, a diferencia de otros órganos, carecen de importancia los cambios en la pCO2 o en la pO2 (tejido cerebral), así como los catabolitos vasodilatadores (músculo estriado), como lo hace suponer el hecho de que en condiciones fisiológicas el sistema vascular renal permanece casi completamente dilatado, siendo en cambio capaz de potentes respuestas vasoconstrictoras. Si además se tiene en cuenta la producción de renina en las arteriolas renales, las dificultades encontradas por Thureau para interpretar cuantitativamente la autorregulación renal en virtud exclusivamente de la hipótesis miógena (3), y finalmente la curiosa coincidencia de una misma cifra tensional que define el límite inferior a partir del cual desaparecen los fenómenos de autorregulación y filtración glomerular, se adquiere una sospecha justificada de que exista algún otro mecanismo no miógeno sobre añadido en la autorregulación del flujo sanguíneo renal.

II.- Balance glómérulo-tubular.

La reabsorción de sodio y agua a nivel del túbulo proximal varía de forma directamente proporcional con la tasa de filtración glomerular, constituyendo lo que se llama balance glómérulo-tubular. Este balance glómérulo-tubular depende y puede ser alterado por factores de tipo físico. Más discutida es la participación de factores humorales. La adaptabilidad de la reabsorción tubular proximal a la filtración glomerular es posible por trabajar normalmente la bomba de sodio por debajo de su punto de saturación.

Entre los factores de índole física destacan el tiempo de tránsito intratubular (4), las modificaciones pasivas del diámetro del túbulo proximal (hipótesis de Gertz) (5) derivadas de la presión hidrostática en el interior de la nefrona, la presión oncótica de la sangre de los capilares peritubulares (6) en relación directa con la fracción de filtración (que a su vez depende de las resistencias postglomerulares) y la presión hidrostática en estos mismos capilares dependiente de la presión venosa intrarrenal (7). Ninguno de estos factores tiene una validez absoluta. Así, por ejemplo, se ha observado que el tiempo de tránsito y la reabsorción proximal pueden variar independientemente (8); del mismo modo la hipótesis de Gertz no es aplicable a los animales con una diuresis importante (9). De mayor importancia para explicar las natriuresis observadas bajo ciertas condiciones experimentales (expansión de volumen, sobrecarga sódica, vasodilatación renal, etc.) son la presión oncótica y la presión hidrostática en los capilares peritubulares.

Es posible que una pequeña fracción (14%) del sodio reabsorbido en túbulo proximal, lo sea a través de un mecanismo pasivo por la existencia de un gradiente osmótico entre la luz tubular y capilar que explicaría una difusión de agua y secundariamente de sodio (10). Sin embargo la importancia de este gradiente osmótico es mayor de lo que esto supondría, pues permite la remoción del líquido acumulado en el espacio intersticial. De no ocurrir así el aumento de la presión hidrostática en este espacio, por un lado "abriría" los pliegues del laberinto basal de la célula tubular, aumentando la superficie de retrodifusión de agua y solutos hacia el interior de la célula tubular, y por otro lado es posible que repercuta sobre el transporte activo de sodio en el sentido de una frenación (11). Esto puede explicar la respuesta natriurética observada al perfundir una solución salina isotónica, lo que supone una disminución de la presión oncótica. (6)

La presión hidrostática en el interior de los capilares peritubulares está determinada por el equilibrio existente entre las resistencias (y flujo sanguíneo) a nivel de las arteriolas eferentes de los glomérulos y en la confluencia de las venas interlobulares con las arqueadas:

a) El sistema de control de las resistencias postglomerulares está mal conocido. Hasta la publicación de un trabajo reciente de Ljungqvist (12) se admitía la inexistencia de una inervación adrenérgica de los vasos eferentes, pero a raíz de este trabajo no, puede descartarse esta posibilidad. Por otra parte la capacidad de rellenar los capilares glomerulares con material de contraste por vía retrógrada en animales con diabetes insípida (13) siendo imposible en otras circunstancias, parece indicar que la hormona antidiurética tiene una acción vasoconstric-

tora importante sobre estos vasos.

- b) Existen en el riñón, en la confluencia de las venas interlobulares con las arqueadas unas estenosis y unos paquetes sinusoidales que podrían funcionar como un tejido eréctil capaz de regular la resistencias venosas renales (14).

En resumen, aunque solo esté parcialmente conocida la regulación de la presión hidrostática en el interior de los capilares peritubulares (7), se la ha implicado en la fisiopatogenia de la natriuresis que se produce en los experimentos de sobrecarga sódica y probablemente también en la vasodilatación de las arteriolas renales por diversos mecanismos.

Al lado de estos factores físicos algunos autores (15) creen necesaria la admisión de factores humorales que actúen directamente sobre la rabsorción tubular proximal de sodio a nivel celular. Por otra parte Leyssac (16) cree que la reabsorción proximal de sodio es inhibida por la angiotensina y es independiente del filtrado glomerular, modificando así la concepción más general del balance glomérulo-tubular. Según él, un aumento de la reabsorción proximal de sodio conduciría a una disminución de la carga distal del mismo, estimulándose así la liberación de renina y la formación de angiotensina. La angiotensina sería capaz de nuevo de aumentar la carga distal de sodio a través de dos mecanismos: 1º Vasoconstricción de la arteriola eferente y aumento de la fracción de filtración, y 2º disminución de la reabsorción proximal de sodio. Como se verá más adelante esta hipótesis Leyssac se opone en varios puntos a la de Thurau. Fianlmente, la aldosterona, cuya acción es fundamental a nivel del túbulo distal, probablemente también actúa en el túbulo proximal.

III.- Asa de Henle.

El asa de Henle constituye un multiplicador de contracorriente interpuesto entre el túbulo contorneado proximal y el túbulo contorneado distal, y mantiene un gradiente osmótico en la médula renal, necesario para la concentración de la orina en el tubo colector, mediante una reabsorción activa de sodio en su rama ascendente. Los vasos rector, presentan un débit sanguíneo muy pequeño, que, junto con su conformación en intercambiador de contracorriente, asegura la conservación de este gradiente osmótico. La reabsorción activa de sodio en la rama ascendente del asa de Henle es mayor cuanto más larga sea el asa y cuanto mayor el gradiente osmótico córtico-papilar, de lo que se deduce:

- a) Que las nefronas superficiales con un asa de Henle corta lógicamente deben poseer una menor capacidad de retención de sodio. Sin embargo esto nunca ha sido demostrado.

- b) Que un aumento del flujo sanguíneo medular ocasiona un lavado de solutos disminuyendo el gradiente osmótico córtico-papilar

lo cual conduciría a una reducción de la reabsorción pasiva de agua en la rama descendente del asa de Henle y explicaría una disminución de la reabsorción activa de sodio en la rama ascendente recorrida por una orina más diluída.

Finalmente, en algunas circunstancias, como puede ser una diuresis osmótica, el asa de Henle puede compensar parcialmente un déficit de reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, lo cual es posible gracias a que el transporte activo de sodio en la rama ascendente del asa de Henle trabaja normalmente por debajo del punto de saturación (17).

IV.- Correlación entre reabsorción proximal, reabsorción distal y filtración glomerular.

Existen datos anatómicos e histoquímicos que sugieren una correlación funcional entre la mácula densa y la liberación de renina, que probablemente depende de la concentración de sodio en el interior de la mácula densa. Esta, a su vez, puede estar determinada por la carga total de sodio que pasa al túbulo distal o por su concentración, o por su disponibilidad para su difusión al interior de la mácula densa (18), o por el tiempo de tránsito a través del túbulo distal.

Suele aceptarse que un aumento de la concentración de sodio en la mácula densa ejerce un efecto frenador sobre la liberación de renina, tal vez mediado por la actividad del encima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa que se encuentra en abundancia en la mácula densa (19) y que es inhibido in vitro por el ion sodio. Esta hipótesis se basa en los experimentos de Vander y Miller (20) que, mediante la administración de diuréticos (clorotiazidas y acetazolamida) previenen el aumento de la liberación de renina tras una constricción aórtica. El papel atribuído por los partidarios de esta tendencia a la mácula densa en el control de la liberación de renina oscila entre una acción directa y otra indirecta, sensibilizando el aparato yuxtaglomerular a la información procedente del baroreceptor intrarrenal. Incluso hay autores que han defendido la formación de renina en la misma mácula densa (22). Los trabajos de micropunción renal han llevado a Thureau a una hipótesis completamente opuesta (23), puesto que observó que la exposición de la mácula densa a una solución salina isotónica se acompañaba de un rápido colapso del túbulo proximal, a no ser que se tratara de nefronas de animales deplecionados de renina por una sobrecarga sódica. Esto parece indicar que la renina es la responsable de este fenómeno. La hipótesis de Thureau ha sido también defendida por Cook (24), que ha demostrado que la inhibición de la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, producida por el ácido etacrínico o por la furosemida, se acompañaba de un aumento de la liberación de renina. La concepción de Thureau incluye también la formación de angiotensina

in situ que actuaría sobre la arteriola aferente disminuyendo la filtración glomerular. Apoyan esta hipótesis el descubrimiento de concentraciones importantes de enzima conversor en las células del aparato yustaglomerular (18), así como la presencia de sustrato (la α -globulina formada en el hígado y circulante en el plasma) en la linfa renal (25), lo que hace suponer su existencia en el intersticio renal. Finalmente, el hallazgo, mediante técnicas radioinmunológicas, de concentraciones de angiotensina II sesenta veces superiores a las de la sangre venosa renal, parece confirmar la formación de angiotensina en el mismo aparato yustaglomerular (18).

Un intento de compaginar ambas teorías, que es posible por no haberse demostrado nunca una polarización en la secreción de la renina por las células yustaglomerulares (26), es la aceptación de una doble vertiente potencial de secreción, hacia el intersticio y hacia la sangre, siendo la concentración de sodio en la mácula densa la que determinaría el sentido en cada caso (27). Así, por ejemplo, un aumento del sodio llegado al túbulo distal causaría una liberación de renina hacia el intersticio, disminuyendo su secreción hacia el torrente circulatorio, conduciendo a unos efectos finales teleológicamente relacionados:

- a) Vasoconstricción de la arteriola aferente y disminución de la filtración glomerular.
- b) Descenso de la concentración de angiotensina en el plasma y, aceptándose previamente que esta inhibe la reabsorción distal de sodio (28), aumento de la reabsorción de sodio.

Se puede concluir, pues, que, bajo el punto de Thurau, el papel fisiológico del aparato yustaglomerular y del sistema renina-angiotensina sería el de prevenir las pérdidas urinarias de sodio, ejerciendo un papel coordinador entre tres procesos de suma importancia como son la filtración glomerular, la reabsorción proximal y la reabsorción distal de sodio. Las diferencias entre las hipótesis de Leyssac y de Thurau son bien ostensibles (mecanismo de liberación de la renina, acción intrarrenal de la angiotensina y significación fisiológica del aparato yustaglomerular).

Por último, existe una reciente comunicación (29) según la cual se produce un aumento paradójico del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, como respuesta a un aumento de la presión ureteral, lo cual implica un mecanismo de autorregulación. Se ha supuesto que el aumento de la presión ureteral podría motivar algún cambio en la composición del líquido tubular distal, que, a través de la mácula densa, actuaría sobre la contracción de la arteriola aferente.

V.- Heterogeneidad del flujo sanguíneo intrarrenal.

La heterogeneidad del flujo sanguíneo intrarrenal ha sido demostrada por numerosos autores que han centrado especialmente su atención sobre la distribución del flujo entre la corteza y la médula renales.

Actualmente las publicaciones sobre el tema tratan sobre todo de la distribución del flujo sanguíneo en el interior de la corteza renal. Fisiopatológicamente se han relacionado las modificaciones de la distribución córtico-medular con los mecanismos de producción de una insuficiencia renal aguda, o con los responsables de la poliuria de los enfermos hipertensos. Por otro lado se han relacionado los cambios del flujo sanguíneo intracortical con los mecanismos responsables de la eliminación renal de sodio.

a) Distribución en condiciones normales.

En condiciones normales la mayor parte del flujo sanguíneo renal va a la corteza, yendo a la médula tan solo el 1%. El tiempo de circulación medular es muy prolongado. A pesar de su escasa magnitud el flujo sanguíneo medular es de una importancia fisiológica importante para mantener la hiperosmolaridad medular.

El interés en la distribución del flujo sanguíneo intracortical se basa en las diferencias anatómicas y fisiológicas existentes entre las distintas nefronas. Las nefronas yuxtamerulares poseen glomérulos más grandes y túbulos proximales más largos que las superficiales. En la mayor parte de mamíferos se diferencian también por la longitud de sus asas de Henle. Sin embargo toda clasificación en dos tipos de nefronas es arbitraria pues las variaciones de tamaño y conformación se producen progresivamente de la corteza a la médula (30). Desde un punto de vista sistemático Horster y Thurau afirman que un 72 a un 80% de las nefronas son de tipo superficial, siendo el resto de tipo yuxtamedular. Para estudiar la distribución del flujo sanguíneo cortical entre estos dos grupos de nefronas y también de forma arbitraria se ha dividido la corteza renal en cuatro zonas del mismo espesor numerándolas de I a IV desde fuera a dentro (31). En condiciones normales el flujo sanguíneo cortical se distribuye de la siguiente forma: I (35%); II (45%); III (15%), y IV (5%), pero cualquier descenso de la tensión arterial o del aporte sódico disminuye el flujo sanguíneo de la zona I y aumenta el de las zonas III y IV, variando menos el de la zona II.

b) Base anatómica.

Desde el punto de vista anatómico los vasos cuyo tono es responsable de la distribución del flujo sanguíneo intracortical son las arteriolas aferentes de los glomérulos, mientras que la viabilidad de los vasos rectos, sean verdaderos o falsos, determina la distribución del flujo sanguíneo córtico-medular. Con frecuencia se ha negado la existencia de los vasos rectos verdaderos, o, por lo menos, su importancia fisiológica, o se les ha considerado derivados de vasos rectos falsos por destrucción de los glomérulos correspondientes. Sin embargo, algunos autores han encontrado un número elevado de ellos en enfermos afectados de hipertensión arterial (32). Como la sangre destinada a la médula procede de la corteza yuxtamedular, suele existir una coincidencia entre las

derivaciones del flujo sanguíneo de la corteza superficial a la corteza profunda y de la corteza a la médula. Sin embargo, no siempre debe ocurrir así, puesto que la sangre destinada a las nefronas yuxtaglomerulares puede, después, seguir dos caminos, el de los capilares peritubulares y el de los vasos rectos (33).

c) Metodología.

Los procedimientos técnicos utilizados en la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal son muy numerosos, destacando, la radiomicroangiografía renal, la estereoradiomicroangiografía, la inyección de sustancias plásticas, las técnicas de micropunción, los indicadores difusibles inertes, la embolización de microesferas radioactivas, la técnica de Hansen utilizando ferrocianuro sódico marcado con C^{14} , el estudio de la concentración de solutos a nivel de la papila renal, mediante la técnica de Appelboom, como índice de la circulación medular, etc. Gracias a ellos se ha podido observar:

1. Una isquemia cortical parcial en los estados de Shock con vasodilatación de las zonas yuxtamedular y medular (34).
2. Una redistribución del flujo sanguíneo hacia la corteza yuxtamedular, acompañando a una disminución de la presión de perfusión renal (30) o a una vasodilatación renal por distintos mecanismos (35).
3. El flujo sanguíneo yuxtamedular (36) y la filtración glomerular de las nefronas profundas (37) son mayores que los correspondientes a las nefronas superficiales bajo una dieta hiposódica, mientras que ocurre lo contrario en el caso de un aporte importante de sodio.
4. Una disminución de la concentración de sodio y urea en la papila renal en diversos tipos de hipertensión experimental (38).

d) Regulación.

La importancia del flujo sanguíneo medular depende de la viabilidad de los vasos rectos. Se ha demostrado que el flujo sanguíneo medular no está sujeto a autorregulación, y que la inducción de una hipertensión se acompaña de un mayor flujo de sangre a la médula a través de los vasos rectos. Por otra parte, existen varios factores que parecen tener importancia en la determinación del tono de estos vasos:

1. Es posible que la hormona antidiurética tenga una acción vasoconstrictora sobre la rama descendente del asa vascular (39).
2. Por el contrario, las prostaglandinas podrían tener un efecto vasodilatador sobre estos vasos, aumentando el flujo sanguíneo medular, como ha sido propuesto por Herzog y colaboradores (40), y como lo sugieren, por un lado la presencia de cantidades importantes de prostaglandinas en la médula renal, y por otro el antagonismo existente con la hormona antidiurética a otros niveles (sobre la activación de la adenilciclase conduciendo a cambios de permeabilidad de determinadas membranas). Sin embargo, los estudios

de Barger (41) sobre la distribución del flujo sanguíneo intrarrenal en perros no anestesiados utilizando Krypton⁸⁵ y la inyección de sylastic, demuestran que la perfusión de prostaglandinas directamente en la arteria renal produce una disminución del flujo medular y yuxtamedular, aumentando en cambio el de la corteza superficial. Basándose en estos trabajos Lee ha emitido la hipótesis de que las prostaglandinas podrían regular la distribución del flujo sanguíneo intracortical y la liberación de renina (42).

No se conocen los mecanismos responsables de la distribución del flujo sanguíneo intracortical, pero se le ha atribuido un papel fisiológico en la regulación de la eliminación renal de sodio. Se basa en la hipótesis de que las nefronas superficiales poseen una menor capacidad de reabsorción de sodio que las profundas, con unas asas de Henle más largas. Muchos autores afirman que las nefronas superficiales poseen un mayor contenido de renina que las profundas, relacionando inversamente el índice de granularidad yuxtamedular y la longitud de las asas de Henle. Una deducción fácil es la de atribuir a esta heterogeneidad en la distribución de los gránulos de renina, los fenómenos de redistribución del flujo sanguíneo intracortical. No por ello, sin embargo, han dejado de hacerse algunas objeciones a esta hipótesis:

1. En el perro y en el castor, el índice yuxtaglomerular es más alto en la corteza superficial que en la profunda a pesar de que estos animales sólo poseen asas de Henle largas y cortas respectivamente (50). Por lo tanto no pueden correlacionarse siempre ambos parámetros.

2. Simpson (26) en la rata ha observado amplias variaciones en el índice de granulación yuxtaglomerular a un mismo nivel de la corteza renal, así como aparatos yuxtaglomerulares con muchos gránulos en las capas profundas y otros con muy pocos en las superficiales.

Se han emitido también otras hipótesis, no con mayor fundamento, para atribuir el control del flujo sanguíneo intracortical a diferencias en la inervación arteriolar (43) o a una distinta sensibilidad de las arteriolas a los agentes vasoconstrictores (44). Finalmente, se ha intentado explicar la redistribución del flujo sanguíneo intracortical como un simple efecto mecánico (7): Una expansión de volumen se traduce gracias a mecanismos nerviosos o humorales en una vasodilatación de las arteriolas renales y un aumento del flujo sanguíneo intrarrenal. Por efecto de las estenosis y de los sinusoides de las venas arqueadas este aumento del flujo sanguíneo intrarrenal da lugar a un incremento de la presión intrarrenal y peritubular, que es mayor cuanto más próxima es la zona renal de las venas arqueadas. A su vez el aumento de la presión peritu-

bular causa una disminución de la reabsorción proximal, que es motivo de un aumento de volumen y de presión a nivel de la papila, que repercute principalmente sobre las nefronas yuxtamedulares a través de las asas de Henle largas. En resumen, la vasodilatación arteriolar produce un aumento generalizado del flujo sanguíneo intrarrenal, que es pronto contrarrestado en la región yuxtamedular por un aumento de la presión intrarrenal, con una mayor resistencia al flujo sanguíneo, y un aumento de la presión intratubular.

VI.- Inervación simpática.

El sistema de autorregulación de la filtración glomerular por la mácula densa, presenta la paradoja de que la fibra muscular lisa de las arteriolas renales es la única de nuestra economía que no responde in vitro a la angiotensina, ni aun en presencia de elevadas concentraciones (45). Esta falta de respuesta no es debida a un fenómeno de taquifilaxia, pues no es reversible por la angiotensinasa, sino que es una propiedad intrínseca de este músculo. No obstante, sabemos que la acción de la angiotensina sobre la fibra muscular in vivo se ejerce a través de dos mecanismos, a) uno directo, ineficaz en el caso de la arteriola renal, y b) otro indirecto, neurogénicamente dependiente, basado en la capacidad que tienen la angiotensina de bloquear la recaptación de la noradrenalina en las terminaciones adrenérgicas.

Por otra parte, el sistema simpático adrenérgico influye directamente en la liberación de renina, cuya heterogénea presencia en la corteza renal ya se ha citado. El conocimiento de ambos hechos predispone a atribuir al sistema simpático un papel preponderante en los mecanismos de redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal durante la hipotensión hemorrágica, el shock, etc.

VII.- Factores hormonales.

El papel de los factores hormonales en la regulación del flujo sanguíneo intrarrenal y de la eliminación renal de sodio es, sin ninguna duda muy importante, si bien probablemente se les ha implicado en ocasiones de forma injustificada, en perjuicio de factores puramente físicos o hemodinámicos. Hemos repasado la probable significación fisiológica de la renina. Nos falta revisar ahora el papel desempeñado por la aldosterona y por la hormona natriurética.

La aldosterona estimula la reabsorción renal de sodio y la excreción de los iones potasio, hidrógeno, amonio y magnesio. Su acción retenedora de sodio en el túbulo distal, donde clásicamente se describe, aunque es probable que no se limite a este nivel, tiene una gran importancia. No se conoce exactamente el mecanismo íntimo a través del cual actúa la aldosterona, aunque existen numerosas hipótesis (53). No parece probable que se deba, como propuso Leaf, a un aumento de la síntesis de los enzimas que facilitan la difusibilidad del sodio al interior de la célula tubular renal a través de su superficie mucosa. tiene un mayor fundamento la teoría de Edelman y cols., según la que la aldosterona estimularía la síntesis de alguno de los enzimas integrantes del

ciclo de Krebs y a través de este mecanismo sería responsable de un mayor aporte de energía a la bomba de sodio que, según se sabe actúa en el polo basal de la célula tubular. Sin embargo la acción de la aldosterona parece ser mas compleja de lo que indica esta hipótesis (Lorsert y cols.). Dies y Iotapcich han emitido la hipótesis de que la aldosterona pueda también proporcionar hidrogenaciones libres para el intercambio con el sodio a través de la activación del enzima NADPH₂-citocromo c - reductasa. Es bien conocida la acción estimuladora de la secreción de aldosterona que posee la angiotensina y suele decirse que ambos factores hormonales se comportan como antagonistas por su acción sobre la eliminación renal del sodio, actuando la primera como retenedora de sodio y la segunda como factor natriurético. En realidad, la acción de la angiotensina es mas compleja y diversos investigadores han descrito paradójicamente, en experimentos de perfusión de angiotensina en animales, efectos diuréticos y natriuréticos por un lado, y antidiuréticos y antinatriuréticos, por el otro. Recientemente (52), Fourcade, Navar y Guyton han intentado conciliar estas diferencias. Admiten tres acciones renales de la angiotensina:

- a) Una acción vasoconstrictora sobre las arteriolas renales, por la que reduce el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.
- b) Un efecto sobre los túbulos por el que reduce la reabsorción de sodio.
- c) Una acción indirecta, a través de un aumento de la tensión arterial, que repercute en un mayor volumen urinario y en una mayor eliminación renal de sodio.

Cuando las dosis perfundidas son pequeñas, predominan los efectos segundo y tercero y la situación resultante es de diuresis y natriuresis. Por el contrario cuando las dosis son mayores predomina la acción vasoconstrictora intrarrenal y se produce una antidiuresis y una antinatriuresis.

El complejo sistema integrado por numerosos factores (físicos, hemodinámicos y hormonales) implicados en el control de la eliminación renal de sodio, deja todavía sin explicar algunas observaciones experimentales, lo cual ha motivado la aceptación provisional de una nueva hormona, la hormona natriurética. Su existencia fue "profetizada" por Homer Smith en 1.957 (46), y la primera "evidencia" experimental, que mas tarde resultó ser errónea (47), se debe a Wardener en 1.961 (48). Más adelante Lichardus y Pearce (49) y Bahlman y Wardener (50) asentaron una base experimental más sólida. La investigación de la hormona natriurética se ha beneficiado especialmente de dos tipos de técnicas: a) La expansión del volumen plasmático en un animal, al que, al mismo tiempo, se controla la presión de perfusión renal mediante un balón hinchable en la aorta torácica de forma que permanezca constante, y b) experimentos de circulación cruzada sometiendo tan solo a un animal a la expansión de volumen. Lógicamente, para que los resultados sean válidos, debe evitarse todo aumento del flujo sanguíneo renal o toda dilución sangui-

na. Utilizando estas técnicas, con más o menos variantes, se han ido sumando experiencias que sugieren la existencia de una hormona distinta de la aldosterona, capaz de actuar sobre el transporte tubular de sodio. Queda por resolver actualmente cual es su estructura química, saber dónde se produce y en qué condiciones se libera, cuál es íntimamente su modo de acción y su importancia fisiológica, y finalmente, conocer de que forma se comporta en estados patológicos. Aunque sean todas ellas preguntas elementales las respuestas están dentro del campo de la hipótesis, no existiendo uniformidad en las opiniones. Como prueba de ello reproducimos una tabla publicada por J. H. Cort y B. Lichardus en la introducción del Symposium sobre la hormona natriurética de Smolenice Castle:

Origen	Naturaleza	Autores	Fecha
Hígado	Desconocida	Milnes	1.960
Riñón	Angiotensina	Leyssac	1.963
Prostag	Prostaglandina	Lee y Ferguson	1.969
	Péptido	Mills	1.969
Cerebro	Péptido	Cort	1.966
	Péptido (tipo oxitocina)	Cort et al.	1.968
	Péptido (p.m. 800 - 1.100)	Sedlakova y cols.	1.969
	Desconocida (p.m. 1.000)	Buckalew	1.969
	Desconocida	Andersson	1.969
	- MSH	Orias y Johnson	1.969

De todas estas hipótesis cabe destacar la posibilidad de que la hormona natriurética sea una prostaglandina y tenga un origen renal, si bien parece más posible que se trate de un péptido, que se produzca en el hipotálamo, siendo de interés el reciente hallazgo de que un análogo de la oxitocina, la 4-leucina-oxitocina, ha perdido casi todas las propiedades de hormona originaria, siendo en cambio natriurética y capaz de inhibir la actividad de la adenosintrifosfatasa.

Desde el punto de vista fisiopatológico el papel principal de la hormona natriurética es de explicar el fenómeno de escape, gracias al cual el organismo deja de retener sodio bajo la acción de la aldosterona. Sin embargo, también es posible que fenómeno de escape no sea más que una respuesta intrínseca del riñón frente a una expansión del volumen extracelular. Además, en el caso de que la hormona natriurética fuese responsable del fenómeno de escape, su acción debería limitarse al riñón, puesto que las glándulas salivales y sudoríparas, y el tracto gastrointestinal no "escapan" a la acción retenedora de sodio de la aldosterona (51).

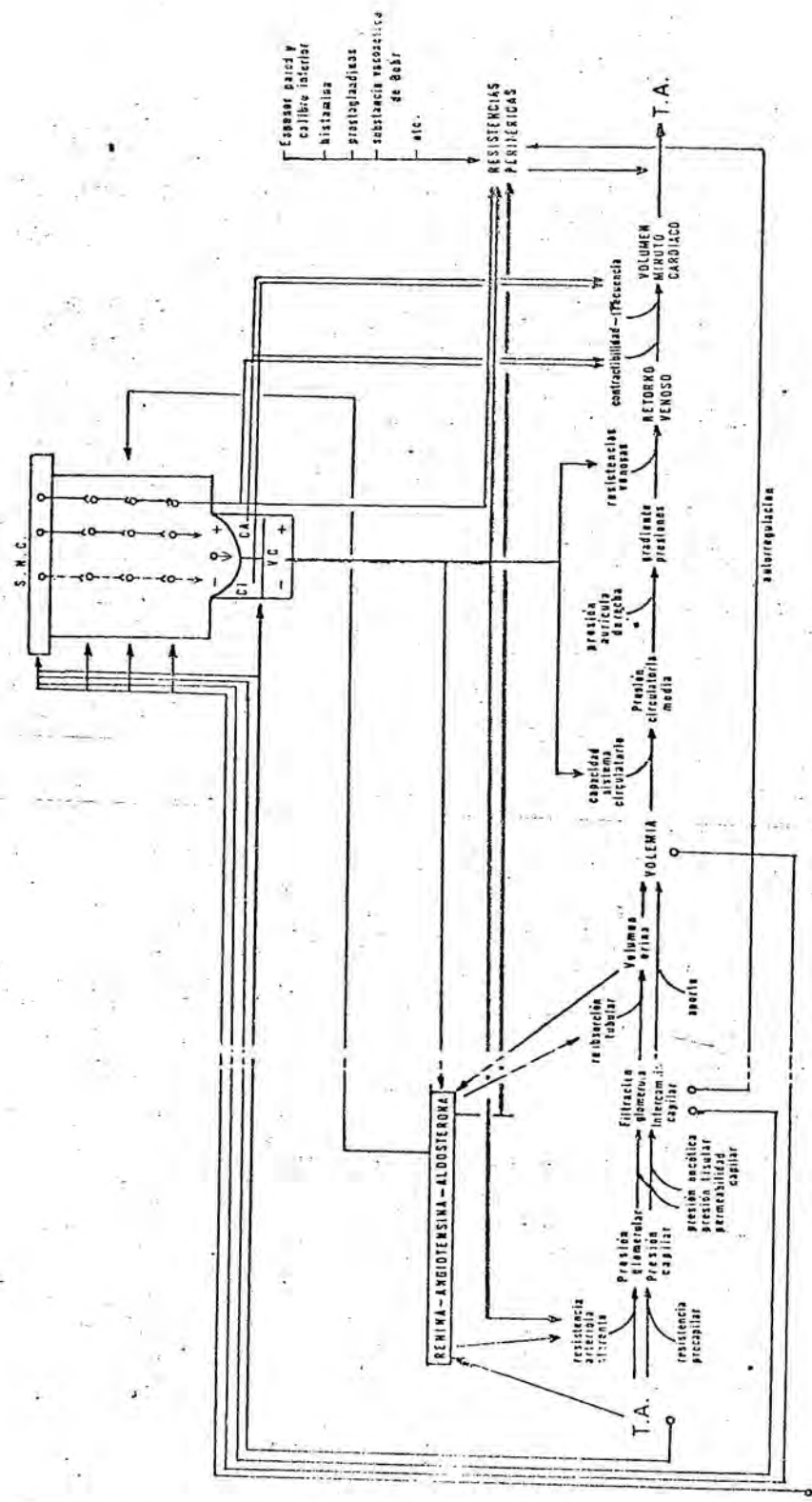
5 Concepto y regulación de la tensión arterial.

La función de la circulación, que, como dijo Claude Bernard, es la de mantener la constancia del medio interno, es posible gracias a la existencia, en el sistema circulatorio, de un gradiente de presión. Si en un momento determinado desapareciera este gradiente de presión y se llegara a un equilibrio la presión resultante recibe el nombre de presión circulatoria media y depende de la relación existente entre el volumen sanguíneo y la capacidad del sistema circulatorio en un momento determinado. Esta, a su vez depende principalmente del estado de la inervación simpática, mientras que el volumen sanguíneo está condicionado por el intercambio capilar y de la eliminación renal de sodio, de la que se ha tratado anteriormente. El intercambio capilar está regulado por las leyes de Starling y ha sido ampliamente estudiado por Guyton (1) y por Wiederhielm (2). La importancia fisiológica del concepto teórico de presión circulatoria media se debe a ser el factor que, junto con la presión a nivel de aurícula derecha, controla el gradiente de retorno venoso. El retorno venoso, la contractibilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca determinan el volumen minuto cardíaco, que, gracias a las resistencias periféricas y a la elasticidad de los vasos arteriales, da lugar a la creación de una presión en el interior del sistema arterial, que se conoce con el nombre de tensión arterial y que mantiene el gradiente de presión necesario para la circulación de la sangre.

En resumen, existen una serie de factores implicados en el mantenimiento de la tensión arterial, todos ellos interdependientes y, en consecuencia, de regulación muy compleja. Esta regulación tiene lugar a tres niveles, humoral, nervioso y local, que ha menudo se superponen, a pesar de lo cual, para la buena comprensión de los mismos, conviene tratar independientemente sus distintos aspectos (esquema).

I.- Sistema renina-angiotensina.

La acción fisiológica de la renina sobre la regulación de la eliminación renal de sodio, tanto directamente por su acción intrarenal oponiéndose a pérdidas excesivas de sodio (Thurau), como indirectamente por su acción sobre la producción de aldosterona, tiene mayor aceptación que la acción de la renina sobre el mantenimiento de la tensión arterial en condiciones normales. Sin embargo, las acciones farmacológicas de la angiotensina podrían explicar una acción directa del sistema renina-angiotensina sobre el mantenimiento de la tensión arterial. Por otra parte, en la sensibilidad del aparato yuxtaglomerular a variaciones de la presión de percusión renal (teoría del barorreceptor) es fácil intuir una posible regulación renal de la tensión arterial.



Dejando a un lado la acción de la angiotensina sobre la regulación hidrosalina, su acción sobre la tensión arterial puede tener lugar a través de los siguientes mecanismos:

A) Acción periférica directa sobre la fibra muscular lisa de las arterias y arteriolas, en donde parecen existir receptores específicos para la angiotensina II (3). La taquifilaxia a la angiotensina parece ser debida a una ocupación persistente de estos receptores por un exceso de hormona, como parece indicarlo el hecho de que sea reversible por la angiotensinasa (4) o por la resina Dowex 50(5). Su acción se debe probablemente a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular al calcio, pero se desconoce el mecanismo íntimo a través del cual se produce (6). Sobre el corazón la angiotensina tiene un efecto inotrópico positivo, pero menor que el de la noradrenalina. Lo mismo ocurre a nivel del sistema venoso (7).

B) Acción periférica neurógena (7).

La comprobación de una taquifilaxia cruzada con la tiramina es un ejemplo de los múltiples experimentos que demuestran una acción de la angiotensina sobre las terminaciones adrenérgicas. Se han propuesto dos hipótesis: a) Que estimule la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas, y b) que bloquee su recaptación.

C) Acción sobre el sistema nervioso central (7).

Bickerton y Buckley demostraron en experimentos de circulación cruzada que la inyección de angiotensina en una cabeza aislada producía una respuesta hipertensiva en el resto del cuerpo, al que sólo estaba unida por la médula espinal. Experiencias posteriores demuestran la importancia de la vía de administración de la angiotensina, produciéndose también respuestas variables según que se trabaje con animales anestesiados o no, y según el tipo de anestesia que se utilice (8). Es probable que las respuestas sean desencadenadas por un mecanismo de isquemia del centro vasomotor. En un reciente trabajo, Dickinson (9), ha obtenido respuestas positivas utilizando dosis muy pequeñas.

La importancia de todas estas acciones es más probable en situaciones patológicas que fisiológicas. Sin embargo, en una reciente publicación de Worcel y colaboradores (10) se comunica la producción de una hipotensión transitoria en ratas sanas mediante inyecciones de plasma antiangiotensina, así como una disminución de la reactividad vascular a la noradrenalina. Por el contrario, no pueden reproducir estas observaciones cuando utilizan ratas macho nefrectomizadas cuarenta y ocho horas antes. Por lo tanto, según estos experimentos, puede deducirse que la angiotensina contribuye al mantenimiento de la tensión arterial en condiciones fisiológicas.

II.- Conservación renal de sodio y aldosterona.

Se acepta que la existencia de mecanismos adecuados para la

conservación renal de sodio es un factor imprescindible para el mantenimiento de la tensión arterial dentro de sus valores normales, así como condición sine equanon para el desarrollo de cualquier tipo de hipertensión. Por otra parte, se sabe que un incremento patológico de la conservación de sodio, sea por un efecto intrínseco renal, sea por un aumento de la secreción de mineral corticoides, puede ser responsable de la aparición de una hipertensión. Los mecanismos a través de los cuales el sodio es importante en el control de la tensión arterial son probablemente tres:

- a) Regulación de la volemia.
- b) Regulación de la reactividad vascular.
- c) Regulación del calibre interior de los vasos de resistencia.

Finalmente la acumulación de aldosterona marcada (11) en el citoplasma de las células musculares de las arteriolas sugiere también la posibilidad de alguna acción de la aldosterona sobre la contracción de las fibras musculares lisas. También se ha hablado de un posible mecanismo de acción neurógeno de la aldosterona (12).

III.- Regulación refleja de la tensión arterial.

En el individuo sano existen mecanismos reflejos destinados a garantizar la constancia de la tensión arterial dentro de unos estrechos límites, organizados en forma de un sistema de feed-back negativo. Un sistema de feed-back negativo consta de tres elementos (13):

- a) Un receptor para medir la variable que debe regularse.
- b) Un sistema de referencia que regula el nivel alrededor del cual debe mantenerse la variable.
- c) Un mecanismo o mecanismos efectores.

En el caso de la regulación refleja de la tensión arterial el receptor está constituido por los barorreceptores. El sistema de referencia lo integran un complejo número de neuronas existentes en el sistema nervioso central, que reciben múltiples informaciones de la periferia y según las cuales pueden modificar el "punto de referencia" ("set point"), alrededor del cual debe mantenerse la tensión arterial. Entre las informaciones colaterales que reciben estas neuronas destacan las procedentes de los quimio y dolorreceptores. Los mecanismos efectores actúan sobre el corazón, el sistema de capacidad, el sistema de resistencias y la médula suprarrenal.

A) Receptores:

En la pared de la mayor parte de las grandes arterias del tórax y del cuello existen muchas fibras nerviosas de forma aracnoidea, especialmente abundantes en el arco aórtico y en el seno carotídeo, que son estimulables por cualquier deformación de la pared vascular. Como que en condiciones fisiológicas las distorsiones de esta pared son debidas a cambios de la presión intravascular, se les denomina barorreceptores. La estimulación de sus fibras nerviosas, por encima de un umbral (que es variable para cada fibra), genera potenciales de acción, cuya frecuencia aumenta progresivamente con la intensidad del estímulo hasta llegar a un máximo. La información recibida por el sistema nervioso central dependerá, pues, del número

de fibras estimuladas (según sea su umbral de excitación) y de la frecuencia de los potenciales de acción. Por lo general cuando la estimulación de un receptor es persistente el número de potenciales de acción cae al cabo de un cierto tiempo a un valor menor pero sostenido, recibiendo este fenómeno el nombre de "adaptación del receptor". En el caso de los baro y quimiorreceptores el grado de adaptación es pequeño pero puede tener importancia en el mantenimiento de algunas hipertensiones rebeldes al tratamiento (14) (esquema).

B) Sistema de referencia. Durante el último decenio, la concepción clásica de un centro vasomotor bulbar, centralizador de todas las informaciones y de todas las respuestas, ha sido sustituida por otra más amplia en la que el área vasomotora bulbar ha sido desplazada de su situación central, pasando a representar tan solo un estadiillo inferior de un complejo conjunto de neuronas, integrado por la corteza cerebral, el sistema límbico, el mesencéfalo y el diencefalo, racionados entre sí y con la periferia por vías excitadoras e inhibitoras. A partir de cualquiera de estas neuronas pueden originarse órdenes, que transmitidas por las fibras nerviosas descienden, haciendo o no sinapsis a nivel bulbar, hasta las neuronas medulares preganglionares, que son capaces de integrar los impulsos excitadores e inhibidores recibidos, constituyendo una vía final común. Como se verá, la nueva concepción de un control nervioso de la tensión arterial tiene muchos puntos de desacuerdo con la concepción clásica, incluso en lo que hace referencia a los mecanismos efectores. Sin embargo se sigue aceptando que los reajustes cardiovasculares reflejos originados en los barorreceptores aórtico y carotídeo son mediados principalmente por el área vasomotora bulbar, que mantiene una actividad ininterrumpida transmitiendo en todo momento impulsos a través de los nervios simpáticos y del vago.

Los impulsos aferentes originados en los barorreceptores pasan al bulbo y probablemente a centros más elevados, ejerciendo una acción frenadora sobre el aumento de la tensión arterial que espontáneamente los centros nerviosos tienden a desarrollar (reserva de tensión arterial según Heymans) (15), manteniéndola a un nivel de referencia ("set point" de los anglosajones) que está determinado por las múltiples informaciones colaterales sobre el estado de otros sistemas homeostáticos (quimiorreceptores, volorreceptores; receptores de la distensión pulmonar, etc.), que el sistema nervioso central recibe e integra. La adaptación de este punto de referencia a modificaciones en otros sistemas homeostáticos no tienen nada que ver con la adaptación periférica de los barorreceptores. También puede producirse una readaptación central del punto de referencia por la sección de alguno de los nervios procedentes de los barorreceptores.

C) Informaciones colaterales.

Pueden originarse en cualquier lugar de nuestro organismo. Destacan los quimiorreceptores, que se localizan en el cuerpo carotídeo y en arco aórtico, cerca de los orígenes de las subcláveas y consisten en una células epitelioides rodeadas de una tupida red de sinusoides, y que son sensibles a variaciones de la pO_2 y de la pCO_2 . Además de los barorreceptores se conocen también otros receptores mecánicos situados en la aurícula derecha y en las grandes venas, y en los ventrículos del corazón (cuya función probablemente está en relación de la regulación de la volemia y del gasto cardíaco respectivamente), y en la circulación pulmonar cuyo papel fisiológico es desconocido y probablemente no tengan importancia en la regulación de la tensión arterial. Por último, la información recibida por las áreas del sistema nervioso central implicadas en la regulación de la tensión arterial no se limita a los receptores ya citados, sino que es mucho más amplia incluyendo también otras muchas señales originadas en cualquier lugar de nuestro organismo, por ejemplo la piel, los receptores de distensión pulmonar (16), etc.

D) Mecanismos efectores.

Están constituidos por los nervios simpáticos y el vago. La acción de los nervios simpáticos se desarrolla a tres niveles, sobre la contracción de las arteriolas, sobre el tono de las venas y sobre la frecuencia, contractibilidad y excitabilidad del corazón actuando de forma positiva en los tres casos. La actividad tónica del simpático asegura una tensión arterial aproximadamente doble de la que existiría en su ausencia. Un conocimiento relativamente reciente (17) es el de que una descarga simpática generalizada puede desencadenar respuestas localizadas según la frecuencia de la estimulación. Así cuando esta es baja, solo aumenta la contracción de los segmentos vasculares de capacidad (venas), pero cuando aumenta se contraen también las arteriolas. El interés funcional de este tipo de respuesta diferencial en algunas situaciones, como por ejemplo una hemorragia, es evidente. Otro conocimiento importante es el de que la acción del sistema simpático sobre los segmentos vasculares de resistencia (arteriolas) es muy distinta según las regiones de que se trate, siendo escasa en aquellas con un tono basal elevado (corazón, cerebro) y grande en las que tienen un tono basal pequeño.

La acción de los nervios vagos se ejerce sobre el corazón, disminuyendo la frecuencia y la excitabilidad cardíacas. De todas formas la acción dominante del centro vasomotor es el efecto vasoconstrictor simpático.

La teoría dualista de Bayliss (18), que admitía la existencia de

un centro vasodilatador activo bulbar, está abandonada y toda vasodilatación de origen bulbar parece producirse por un mecanismo pasivo. Sin embargo Aoki y Brody demostraron la existencia de un sistema vasodilatador activo bulbar, no colinérgico y que puede ser inhibido por antihistamínicos (19).

IV.- Otras acciones del sistema nervioso central sobre la tensión arterial.

Si bien se acepta todavía un papel principal de los centros bulbares en la regulación refleja de la tensión arterial, actualmente se reconoce que las acciones del sistema nervioso central sobre la tensión arterial son mucho más complejas y no caben todas ellas dentro del concepto clásico de regulación refleja.

A niveles superiores y especialmente en el hipotálamo existen neuronas, cuya actividad depende de las órdenes emitidas por la corteza cerebral y cuyos cilindroejes establecen sinapsis en el mesencéfalo, pero no el bulbo, descendiendo hasta las neuronas preganglionares. Algunas de estas fibras constituyen un sistema dilatador colinérgico y otras están destinadas al corazón, aumentando según Rushmer su contractibilidad (20). La estimulación de distintas regiones del hipotálamo es capaz de reproducir las respuestas que normalmente se observan asociadas con una reacción de alarma, o con la actividad muscular o con los procesos relacionados con la alimentación. Folkow y Rubinstein oponen los efectos cardiovasculares desencadenados por la estimulación de las áreas hipotalámicas responsables de la reacción de defensa y alarma, y de la conducta relacionada con los procesos de nutrición. En el primer caso se produce un aumento marcado de la tensión arterial, una reducción del flujo sanguíneo intestinal y una vasodilatación muscular. En el segundo, se observa un aumento moderado de la tensión arterial, un aumento del flujo sanguíneo intestinal y una vasoconstricción en el territorio muscular. Por otra parte estos efectos cardiovasculares ligados a ciertos comportamientos son tan rápidos que, en lugar de una regulación refleja, se tiene que hablar de una regulación "anticipadora" que tendría su origen en la corteza cerebral. Los centros corticales cardiovasculares parecen estar situados en el área sensitivo-motora, corteza temporal posterior, en la ínsula y en sistema tèmpero-cingular.

La corteza cerebral no solo actúa como activadora de centros inferiores, sino que puede presentar también una acción inhibidora:

- a) La corteza cerebral ejerce una acción reguladora sobre el tono simpático, siendo capaz de contrarrestar una intensificación del mismo secundaria a toda excitación brusca del sistema reticular activador. Así contribuye de forma importante a la estabilidad del tono vasomotor y facilita la regulación refleja de la tensión arterial a partir de los barorreceptores (20).

b) La existencia de un sistema simpático inhibitor fue demostrada por primera vez por Folkow, que lo localizó debajo de la comisura anterior (Folkow, 1.959). Löfving en 1.961 descubrió una zona en la región anterior de la corteza cingular, cuya estimulación produce efectos depresores generalizados. Este sistema establece sinapsis en la zona ventromedial del bulbo y puede ser responsable de los síncope de tipo emocional. Por último, el conocimiento más profundo de la complejidad de las acciones del sistema nervioso central a dado pie a algunos psiquiatras para abrir un nuevo campo de investigación. Según ellos (21) (22), es demasiado rígida la distinción entre el comportamiento voluntario racional de la musculatura esquelética, bajo el control del sistema nervioso cerebroespinal, y el comportamiento que se supone irracional e involuntario de las glándulas y de las vísceras, bajo el control del sistema nervioso autónomo. Han demostrado que el sistema nervioso autónomo no sólo es capaz de un aprendizaje involuntario de tipo pavloviano, sino también de un aprendizaje instrumental. Una potencial área de aplicación de este aprendizaje sería el tratamiento de enfermedades causadas por transtornos de la regulación del sistema nervioso autónomo, como puede ser el caso de la hipertensión arterial sistémica.

V.- Regulación del gasto cardíaco.(23).

La presión en la aurícula derecha es un factor de gran importancia por cuanto regula, al mismo tiempo, el retorno venoso y, por efecto de la ley de Frank-Starling, el gasto cardíaco, disminuyendo el primero y aumentando el segundo. Como que el retorno venoso y el volumen cardíaco son necesariamente iguales, la presión auricular derecha está determinada por la eficacia contractil del corazón; cuando esta aumenta, lo hace también el retorno venoso y disminuye la presión auricular derecha; por el contrario cuando disminuye la eficacia contractil del corazón, aumenta la presión auricular derecha y disminuye el retorno venoso. La eficacia contractil del corazón puede estar aumentada por efecto de la estimulación simpática o por la disminución de las resistencias periféricas(24). A su vez, puede estar influida por la frecuencia cardíaca pues, durante una bradicardia la dilatación cardíaca necesaria para compensar la disminución de la frecuencia se ve limitada por otros factores como son la inextensibilidad pericárdica; por otra parte, durante una taquicardia, la duración de la diástole puede resultar insuficiente para conseguir una buena repleción ventricular.

VI.- Regulación de las resistencias periféricas.

Las pequeñas arterias y las arteriolas son las responsables de casi la totalidad de las resistencias periféricas. Se puede, por lo tanto, homologar la regulación de las resistencias periféricas a la regulación del calibre de las arteriolas. Las arteriolas están formadas por tres capas, el endotelio, una o varias capas de mus-

culatura lisa que constituyen la media, y una capa adventicia de fibroblastos y colágena. Las modificaciones de calibre pueden producirse por la contracción de las fibras musculares de la capa media con proyección hacia el eje del vaso del endotelio, el tejido subendotelial y las membranas elásticas, lo cual supone una reducción del calibre todavía mayor. En la contracción del músculo vascular debemos distinguir tres componentes, uno neurógeno, otro humoral y otro autónomo. Junto a estas modificaciones contráctiles del calibre vascular, existe un segundo mecanismo, que se basa en la observación de Buntig y Buntig que destacaron la presencia de mucopolisacáridos en la pared arteriolar como peculiaridad que la distinguía de otros tejidos musculares lisos. La capacidad de estos mucopolisacáridos, que se comportan como polianiones, fijando cationes y, en consecuencia, agua, puede actuar sobre el calibre vascular por dos mecanismos: a) Simplemente, por un aumento de espesor de la pared vascular, y b) modificando la contractibilidad de la fibra muscular lisa.

A) El proceso contráctil de la fibra muscular lisa (25) (26) (27). El proceso contráctil del músculo liso no está también conocido ni también estudiado como el del músculo esquelético. La existencia en la célula muscular lisa de fibras de actina y de miosina hacen suponer que fundamentalmente es similar al del músculo esquelético, por deslizamiento de unas fibras sobre otras. Por otra parte la ausencia de estriaciones, de bandas Z y la mayor abundancia de sarcoplasma son tal vez responsables de que la contracción del músculo liso sea más lenta y prolongada. La combinación de las fibras de actina y miosina constituye la proteína contráctil básica, la actomiosina, que posee actividad adenosintrifosfatásica, inhibida, en ausencia de calcio, por la troponina. Durante el estado de reposo muscular la concentración de calcio en el interior de la célula es insignificante, en parte debido a la presencia de unos grana de setecientos a cien Å de diámetro, con un sistema enzimático responsable de un transporte activo de calcio, y que se conocen con el nombre de factor relajante. En consecuencia, durante el reposo muscular, las moléculas de ATP se pueden acumular en los centros activos de la miosina, evitando así la formación de enlaces químicos entre la actina y la miosina, o disminuyendo la atracción electrostática entre los grupos ionizados de ambas moléculas. Sin embargo, existen algunas diferencias entre la actomiosina del músculo esquelético y del músculo liso: a) en los extractos en glicerina y en los fragmentos miofibrilares, las dos poseen la misma necesidad de calcio para exhibir su actividad adenosintrifosfatásica y los fenómenos de contracción y superprecipitación, si bien estos procesos se producen de forma más lenta en el caso de que los extractos sean de músculo liso, y b) los preparados obtenidos a partir de musculatura lisa y almacenados durante tres semanas a

0°C, poseen actividad adenosintrifosfatásica y superprecipitan en ausencia de calcio. La presencia de proteínas reguladoras lábiles y difíciles de extraer es probablemente responsable de ambos fenómenos (28).

Aunque no se conoce con exactitud en todos los casos el mecanismo a través del cual distintos estímulos desencadenan la contracción de la fibra muscular lisa, parece cierto que un factor común es la liberación de calcio al interior de la célula, que puede ser debida a un potencial de acción (activación eléctrica) o no (activación farmacomecánica). En el interior de la célula, el calcio se combina con la troponina, que así pierde su capacidad de inhibir la adenosintrifosfatasa, destruyéndose en consecuencia el ATP fijado en los centros activos de la miosina y teniendo lugar la contracción.

B) Inervación adrenérgica.

La aplicación de técnicas histoquímicas y de la microscopia electrónica ha hecho posible el estudio de la inervación de las arteriolas. Las fibras nerviosas se extienden, en primer lugar por fuera de la adventicia para penetrar luego y situarse entre esta y la media sin entrar nunca en la capa muscular. Son fibras amielínicas envueltas por el citoplasma de las células de Schwann que, por fuera de la adventicia no contienen vesículas sino tan sólo neurofilamentos y neurotúbulos (con la excepción de los vasos cerebrales) (29). Las fibras que corren entre la media y la adventicia presentan un aspecto arrosariado, con segmentos delgados con neurofilamentos y neurotúbulos y otros engrosados que contienen vesículas y no están cubiertos por las células de Schwann y están separadas de las células musculares por un espacio que va de ochocientos a cuatrocientos Å. Las fibras noradrenérgicas se distinguen de las adrenérgicas por el predominio de vesículas agranulares pequeñas de cuatrocientos a seiscientos Å, mientras que las adrenérgicas contienen gránulos. La activación de las células musculares situadas en las capas más interiores de la médula se produce por la difusión del transmisor y por la propagación muscular de la activación. Se acepta que las vesículas de las terminaciones adrenérgicas contienen noradrenalina, que es liberada al espacio sináptico como agente neurotransmisor, siendo captado por receptores específicos; se discute en cambio la existencia extravesicular de noradrenalina. Las vesículas son de dos tamaños (diámetros cincuenta y ochenta m), siendo probablemente las mayores, con una función de transporte desde el cuerpo a la terminación nerviosa, precursoras de las más pequeñas. Desde un punto de vista funcional existen por lo menos dos "pools" de noradrenalina (30), uno mayor del almacenamiento y otro menor liberable y que es renovado a partir del anterior y también por síntesis a partir de precursores circulantes y por recaptación. La noradrenalina liberada actúa sobre los receptores y es inactivada por recaptación axonal o, por captación muscular,

no existiendo probablemente una inactivación enzimática extracelular. Se supone que muchos de los procesos responsables de la captación, depósito, conducción y transmisión dependen en algún grado de gradientes iónicos, por lo que se ha hablado de la posibilidad de que la concentración de sodio intracelular conduzca a alteraciones en la función del sistema nervioso simpático (31).

Al mismo tiempo que la noradrenalina se liberan al espacio sináptico otros componentes de las vesículas, como la cromogranina A y la dopamina- β -hidroxilasa, que sólo se sintetizan en el cuerpo neuronal. Aunque no existe todavía un completo acuerdo sobre el papel desempeñado por las cromograninas, existen dos hipótesis relevantes: a) que estén relacionadas con el depósito de las catecolaminas en las vesículas, junto con el ATP, y b) que actúen como un factor trófico sobre el receptor, controlando así la reactividad de la musculatura lisa a la noradrenalina.

Alcuist clasificó los receptores adrenérgicos en dos tipos, alfa y beta, dependiendo la respuesta de un tejido a una estimulación adrenérgica de su riqueza en receptores alfa o beta. Por lo general los receptores alfa son excitadores y los beta inhibidores. La adrenalina y la noradrenalina poseen ambas acción alfa y acción beta, pero la acción de la noradrenalina sobre los receptores beta es muy débil. Por lo general, en un órgano con inervación adrenérgica predominan los receptores de un tipo, aunque pueden existir también un número discreto del segundo tipo. Así en los vasos esqueléticos predominan los receptores beta, cuya activación por la noradrenalina produce una vasodilatación, pero existe también un pequeño número de receptores alfa que posibilitan la acción vasoconstrictora de la noradrenalina. En otras regiones sólo existen receptores alfa, por ejemplo, en la piel.

El análisis matemático de las curvas dosis-efecto para la adrenalina (32) hablan en favor de la naturaleza enzimática del receptor adrenérgico. Probablemente una adenosintrifosfatasa de membrana forma parte del receptor alfa. El calcio desempeña un papel importante en la regulación de la permeabilidad de la membrana celular al sodio y al potasio, como si existiera un mecanismo competitivo para la ocupación de los poros permeables de la membrana. Es sabido que el potencial de reposo es mantenido gracias a una extracción activa de sodio con acumulación de potasio en el interior de la célula, invirtiéndose esta distribución durante el potencial de acción. Así pues el calcio puede regular el potencial de reposo, y al disminuir la diferencia entre el potencial de reposo y el umbral de excitación, facilitar el desarrollo de un potencial de acción. La activación del receptor alfa produciría la activación de la adenosintrifosfatasa de membrana y la liberación de fósforo de alto nivel energético a partir del ATP, paso necesario probablemente para la liberación del calcio fijado en la membrana, iniciándose así un potencial de acción, con una entrada masiva de sodio y

calcio al interior de la célula y una salida de potasio. Por otra parte se ha pensado que el receptor beta pueda estar formado por la adenil-ciclasa, que a través de la formación de AMP3-5-cíclico activaría la glicogenolisis con la consecuente producción del ATP necesario para el buen funcionamiento de las bombas de sodio y de calcio. Se ha observado además que el AMP3-5-cíclico estimula la captación de calcio por el retículo sarcoplasmático (33). Contradictoriamente, Bartelstone demostró que el AMP3-5-cíclico y los fármacos que aumentan su concentración en los tejidos potencian la contracción inducida por las catecolaminas en la aorta de conejo y en músculo uterino (34).

C) Inervación no adrenérgica.

Actualmente se acepta, por lo menos para las arteriolas de la musculatura esquelética, la existencia de una inervación colinérgica. La acción depresora de la acetilcolina sobre el músculo liso vascular puede explicarse por un aumento selectivo de la permeabilidad a los iones pequeños, como el potasio y el cloro que condiciona una hiperpolarización de la membrana y un potencial postsináptico inhibitorio (35). La vasodilatación colinérgica producida experimentalmente por la estimulación de la cadena simpática lumbar tiene dos componentes uno rápido y uno lento, de los cuales solamente el primero parece atribuible a la acetilcolina. Beck y colaboradores (36) han implicado a las prostaglandinas en la patogenia de el componente lento de esta vasodilatación. El efecto vasodilatador de las prostaglandinas podría ser atribuido, según la hipótesis antes citada de Bartelstone, por antagonizar la formación de AMP3-5-cíclico por la adenilciclasa. Actualmente es más posible que la acción de las prostaglandinas sobre la contracción de la musculatura lisa se ejerza a otros dos niveles (37): a) A nivel de la membrana celular disminuyendo la fijación de calcio y reduciendo, por lo tanto el potencial de reposo y el umbral de excitación, y b) a nivel intracelular, a donde llega fácilmente gracias a su naturaleza lipídica, haciendo el calcio iónico electroquímicamente inactivo. A pequeñas dosis predominaría el segundo efecto dando lugar a una relajación. A dosis mayores predominaría el primero desencadenándose un potencial de acción. Sin embargo, esta teoría no pasa de ser una hipótesis muy debatida.

Aoki y Brody (19) han demostrado la existencia de una vasodilatación activa inducida por estimulación a nivel bulbar y mediada por la histamina. Es notable que la respuesta de las arteriolas a la histamina varíe con la escala zoológica; así en las ratas produce una potente contracción; en los gatos una contracción débil, y en los monos una vasodilatación. Por otra parte, sabemos hoy que existen varios tipos de receptores específicos para la histamina, aunque no se conozcan con exactitud. Tampoco se conoce el mecanismo íntimo a través del cual actúa la histamina sobre los receptores

pero no parece ser muy diferente de los citados en el caso de las catecolaminas y de la acetilcolina.

D) Contracción tónica de las arteriolas.

La contracción tónica de la musculatura vascular es atribuible a un nivel basal de actividad simpática, pero persiste en parte después de la denervación, lo que indica que existe también un tono basal no neurogénico, que es variable según el vaso de que se trate. Esta variabilidad probablemente está relacionada con la permeabilidad de la membrana muscular al calcio y, desde un punto de vista fisiológico con la función de los distintos vasos. Así las arteriolas que riegan el músculo esquelético, de necesidades tan variables según el momento funcional, poseen un tono vascular elevado que proporciona un amplio margen a la vasodilatación (38), mientras que los vasos mesentéricos no destinados a la pared intestinal están desprovistos de tono miógeno, si bien responden adecuadamente a los factores vasoconstrictores. La observación de que existe en el plasma una sustancia vasoconstrictora de acción prolongada, capaz de contraer los vasos mesentéricos desprovistos de tono miógeno, sugiere la posibilidad de un tono humoral (39). Tal vez el mecanismo de acción de esta sustancia se produce también a través de un aumento de la permeabilidad al calcio de la célula muscular.

Se sabe también que la membrana de las células musculares de algunos vasos tiene propiedades de marcapaso, habiéndose demostrado *in vitro* contracciones rítmicas de origen miógeno (40).

E) Reactividad arteriolar.

En la pared arteriolar el sodio es principalmente extracelular, encontrándose a concentraciones tres veces superiores a las del suero y de cinco a diez veces mayores de las del músculo esquelético. De este sodio probablemente dos terceras partes se encuentra ligado a polianiones macromoleculares, principalmente mucopolisacáridos, que desempeñan así un papel importante en el mantenimiento del cociente sodio intracelular/sodio extracelular y en consecuencia sobre la reactividad vascular. Así ha sido demostrado por Harris (41), que mediante la despolimerización de los mucopolisacáridos presentes en la pared arteriolar mediante hialuronidasa testicular o mediante ácido ascórbico y oxígeno, ha observado una disminución del contenido de sodio de las arteriolas, así como de su reactividad a los agentes vasoconstrictores.

Aunque con una buena base experimental, esta hipótesis contrasta en parte con las experiencias de otros autores (42) que describen un aumento del sodio intracelular en diversos tipos de hipertensión experimental y atribuyen el aumento de la reactividad vascular a una disminución del cociente sodio extracelular/sodio intracelular, a través de un mecanismo de alteración del potencial de membrana (43). Igualmente se ha descrito un aumento de la reactividad

vascular al aumentar el cociente potasio extracelular/potasio intracelular. Por último está plenamente demostrada la acción vasoconstrictora del calcio, así como la vasodilatadora del magnesio, tal vez por substituir al calcio en algún proceso fundamental de la contracción.

F) Matriz extracelular de las arteriolas y resistencias periféricas. Tobian y Binion (44) y Friedman y Friedman han defendido la posibilidad de que las resistencias vasculares periféricas no sólo estén determinadas por el estado de contracción de la fibra muscular lisa, sino que la matriz extracelular también pueda desempeñar algún papel, actuando a través de sus propiedades de intercambiador de iones, pudiendo así alterar el calibre interior de las arteriolas gracias a un mayor o menor almacenamiento de agua en sus paredes.

VII.- Autorregulación.

Se conoce con este nombre la regulación local del flujo sanguíneo para que se ajuste a las necesidades del tejido que irriga. Se han emitido muchas hipótesis para su explicación:

A) Teoría miógena: Bayliss en 1.902 (45) sugirió que el tejido muscular liso de las arteriolas podría responder a un aumento de la presión intravascular con una mayor contracción.

B) Presión parcial de oxígeno: Carrier, Walker y Guyton (46) propusieron que un aumento de la presión parcial de oxígeno arteriolar, primario o secundario a un aumento del flujo sanguíneo, aumentaría la contractibilidad de sus fibras musculares.

C) Producción de catabolitos vasodilatadores, como el anhídrido carbónico hidrogeniones, adenosina etc/ (47) (48) de

D) Otros agentes químicos relacionados posiblemente con la regulación local del flujo sanguíneo, pero cuyo papel fisiológico todavía no está bien comprendido, son la substancia P de Von Euler y Gaddum, la histamina, la serotonina, las cininas y las prostaglandinas.

III Metodologia.

Dosificación de la actividad renina plasmática según la técnica de Boucher.

I.- Fundamento de la determinación.

Se basa en determinar la cantidad de angiotensina formada a partir del angiotensinógeno y renina del plasma problema. Para impedir que la angiotensina se destruya a medida que se va formando se inhiben las angiotensinasas mediante acidificación ligera del plasma y se elude la acción de las restantes peptidasas por absorción de la angiotensina sobre la resina Dowex 50 W X₂ (NH₄⁺). Al final de la incubación se eluye la angiotensina fijada a pH alcalino. El eluido se concentra y purifica por evaporaciones sucesivas. Luego se redisuelve en un volumen fijo de suero fisiológico y se determina la concentración de la solución así obtenida, comparando su acción sobre la tensión arterial de la rata binefrectomizada 24 horas antes, con la de una concentración patrón de Hipertensina CIBA. Esta determinación se realiza por el "método de los 4 puntos".

El valor obtenido depende tan solo de la actividad renina, pues los otros factores que intervienen en esta reacción, o están en exceso (angiotensinógeno, enzima conversor: angiotensina I-angiotensina II), o son inhibidos (angiotensinasas, peptidasas).

II.- Condiciones de estudio.

- a) Aporte alimentario de sodio normal desde, por lo menos, 5 días. Aproximadamente 7 gr. de ClNa al día.
- b) Aporte de potasio normal.
- c) Supresión de toda terapéutica diurética por lo menos una semana antes.
- d) No actuar sobre la volemia.
- e) Condiciones de la extracción de sangre: es importante que siempre se analice a una hora fija. El paciente estará en ayunas, acostado desde la víspera (21 horas) ; la simple incorporación, es capaz de influir sobre la secreción de renina. Se extraen 30 cc. de sangre venosa por la mañana antes de las 9 . Se distribuye inmediatamente en tres tubos siliconados conteniendo cada uno 0,3 cc. de una solución de EDTA disódico al 5 % y sulfato de neomicina al 2%, que se guardará en una caja termostatoz con hielo. Se centrifuga rápidamente a 3.000 rpm, durante 10 minutos y se guarda el plasma, en un congelador a -20 °C., donde es posible conservarlo durante meses.

Con esta determinación previa en condiciones standard se pueden valorar resultados obtenidos en el mismo paciente bajo condiciones diversas, como dietasódica, influencias posturales , etc.

III .- MATERIAL

1. Manómetro de mercurio con su rama recta calibrada de forma que permita el registro directo de las variaciones de tensión arterial.
- 2.- Bomba de vacío.
- 3.- Rotavapor y condensador de nieve carbónica.
- 4.- Agitador-baño maria Koterman.
- 5.- Micro - pH metro. Beckman.
- 6.- Centrífuga .
- 7.- Recipientes y material de vidrio completamente siliconados después de cada uso.
- 8.- Catéteres de polietileno y jeringuillas Hamilton de 500 λ
- 9.- Material de disección para ratas.
- 10.- Parafilm.
- 11.- Reactivos
 - a) Amoníaco 0,2 N:
 - Amoníaco RP (21188): 9,2cc.
 - Agua bidestilada : 250 cc.
 - b) Dietilamina 0,1 M:
 - Dietilamina para síntesis MERCK (3010): 2,6 cc.)
 - Agua bidestilada : 250 cc.
 - c) Acetato de amonio 0,2 N pH 6:
 - Acetato de amonio RP(21200):15,52 g
 - Agua bidestilada 1 litro.
 - Acido acético hasta llevar el pH a 6.
 - (Conservar a + 4°C.)
 - d) Alcohol etílico 80°:
 - Alcohol absoluto : 200 cc.
 - Agua bidestilada 50 cc.
 - e) Acido clorhídrico 2N :
 - CIH RP (20252) : 200 cc.
 - Agua bidestilada : 1 litro.
 - f) Hidróxido sódico 4N:
 - NaOH RP (28252):160 gr.
 - Agua bidestilada : 1 litro.
 - g) Solución en suero fisiológico de EDTA disódico al 5 % y sulfato de neomicina al 2 %.
- 12.- Silicona : todo el material de vidrio debe siliconarse con silicona al 3 % en tricloroetileno. Se seca en la estufa a 180°C durante 3 horas. Después de la utilización de este material, su lavado debe realizarse con solución alcohólica de cloruro potásico (5 gr.CIK en 95 cc. de alcohol de 96°) caliente. Se pasa por agua destilada y se deja secar durante 24 horas.

- 13.- Hipertensina CIBA : Se obtiene facilmente una solución standart que contenga 50 mg de angiotensina/mlilitro, a partir de ampollas comerciales de hipertensina CIBA (0,5 mg.): 0,5 mg → 5cc. (0,1 mg./cc.); 0,1 cc → 10cc (0,001 mg./cc.); 0,5cc → 10cc (0,00005mg/cc. Esta solución standart se distribuye en fracciones de 1 cc. que se conservan en el congelador a - 20°C. Debe aconsejarse, sin embargo, la utilización de la angiotensina para standarts biológicos, preparada especialmente por CIBA y proporcionada por la OMS. (Medical Research Council, Division of Biological Standarts National Institute for Medical Research, Mill Hill, London, N.W.7)
- 14.- Anestésicos : se utiliza eter anestésico y uretano (280 gr/l. con una dosis de 0,5 cc. por 100 gr. de peso, es decir 140 mg. de uretano por 100 gr. de peso.).
- 15.- Tartrato de pentolinio (2,5 mg./100 gr.).
- 16.- Polivinil pirrolidona (PVP) al 12,5 %.
- 17.- Resina Dowex⁵⁰ W X 2 100-200 mesh: resina de intercambio catiónica, fuertemente ácida, cuyos grupos de intercambio están representados por ácidos sulfónicos fijados sobre una matriz de poliestireno divinil benceno (DOWEX 50 W). Débilmente reticulada (X 2). Sus partículas son bastante finas (100-200 mesh). En consecuencia, es de manejo bastante fácil y elución rápida, pero no permite separaciones muy finas. De hecho, no tenemos necesidad de separar la angiotensina de otros péptidos no presores. En cambio, hay necesidad de purificarla y hacerla pasar a la forma muñ. Con este fin, se colocan 500 gr. de resina en una cuba de diámetro bastante ancho y se añade agua bidestilada. Agitaciones repetidas de mezcla, seguidas de un corto tiempo de reposo, permiten eliminar la mayor parte de las impurezas contenidas en la resina, así como las partículas mas finas, cuya persistencia pone en peligro la homogeneidad de las columnas. Una vez purificada así la resina, se coloca en una columna cuyo fondo está tapado con lana de vidrio. Su preparación propiamente dicha puede empezar comprendiendo:
- 3 litros de hidróxido sódico 4 N.
 - se lava abundantemente con agua bidestilada hasta que la sal de sodio salga de la columna.
 - 2 litros de ClH 2 N.
 - se lava con agua bidestilada
 - por fin se hace pasar el tapón acetato de amonio pH 6 hasta que se alcanza el equilibrio.

Deben esperarse varias horas entre cada fase. Se conserva en acetato de amonio pH 6 (un volumen de tampón para dos volúmenes de resina) a $+ 4^{\circ}\text{C}$. Cada día, después de la agitación y de la decantación, se verifica el pH del sobrenadante antes de utilizar la resina. Normalmente varía de 0,01 a 0,02 U. pH. Cuando al cabo de 1 a 3 meses estas variaciones aumentan, se debe regenerar la resina.

IV.- Técnica. Etapa Química.

a) Preparación del plasma: Se descongela bajo una corriente de agua fría y luego se ajusta el pH al valor 5,5 \pm 0,01, añadiendo ClH 1 N y, si hay necesidad, NaOH 10N. La determinación del pH se hace con un microelectrodo termostatado a 37°C . Debe perderse el menor tiempo posible, pues al aumentar la temperatura empieza a actuar la renina. Se filtra el plasma en lana de vidrio con el fin de librarlo del precipitado que se forma durante la acidificación. Se miden con precisión 10cc. de este plasma filtrado a pH 5,5 y se introducen en un erlenmeyer de cuello largo que contiene ya 4cc. de resina Dowex 50 W X 2 NH_4^+ .

b) Incubación: Se tapa el erlenmeyer con un tapón de goma cubierto con parafilm, con el fin de evitar toda proyección de angiotensina. Luego se dispone en el agitador baño maria a 37° y se agita durante tres horas a una velocidad teóricamente constante para que sea perfecta la homogeneización de la mezcla resina-plasma.

c) Extracción y purificación de la angiotensina formada: Se vacía el contenido del erlenmeyer en un tubo centrífuga siliconado. Se apura el lavado del erlenmeyer pasando dos veces por sus paredes tres centímetros de acetato de amonio a pH 6, que se añadirá al tubo de centrífuga. Se procede entonces a una centrifugación de 5 minutos, lo más lenta posible (500 r.p.m.), con el fin de separar la resina del resto del plasma. Se desecha este sobrenadante. Se añaden a la resina 6cc. de acetato de amonio a pH 6 y después de la homogeneización se coloca el total en una columna de 1cm. de diámetro y 10 cm. de largo, conteniendo ya 1cc. de resina Dowex dispuesta sobre una capa de lana de vidrio lo más pequeña posible.

A continuación se realiza el lavado de la columna con:

- 10cc. de acetato de amonio a pH 6.
- 20cc. de ácido acético al 10%.
- 30cc. de agua bidestilada.

Entonces puede practicarse la elución de la angiotensina, mediante:

- 25cc. de dietilamina 0,1 M.
- 25cc. de hidróxido amónico 0,2 N.

La elución debe realizarse a una velocidad de una gota cada dos segundos.

Se recoge el eluido en un matraz de rotavapor de cuello largo conteniendo 1cc. de polivinilpirrolidona al 12%. La función de la polivinilpirrolidona es la de prevenir la absorción de la angiotensina y de facilitar más tarde la redisolución del residuo.

A continuación se realizan 8 evaporaciones sucesivas mediante el rotavapor. Para evitar proyecciones se tapam las bocas de los matraces con parafilm agujereado. El baño maría del rotavapor se regula a 37°C. En la primera evaporación, de 40-90 minutos de duración se llega a partir de los 50cc. iniciales a un residuo sólido que se redissuelve en 2cc. de alcohol de 80°. En la segunda evaporación a partir de estos 2cc. se obtiene de nuevo un residuo seco que se redissuelve también en 2cc. de alcohol de 80°. Estas evaporaciones duran aproximadamente 10 minutos cada una. De la misma forma se actúa en una 3ª, 4ª, 5ª y 6ª evaporaciones sucesivas; tras la 7ª evaporación se disuelve el residuo con agua destilada. Trás la 8ª se redissuelve de nuevo con alcohol de 80°. Finalmente tras la última evaporación se tapan los matraces y se colocan a - 20°C hasta el momento del dosaje.

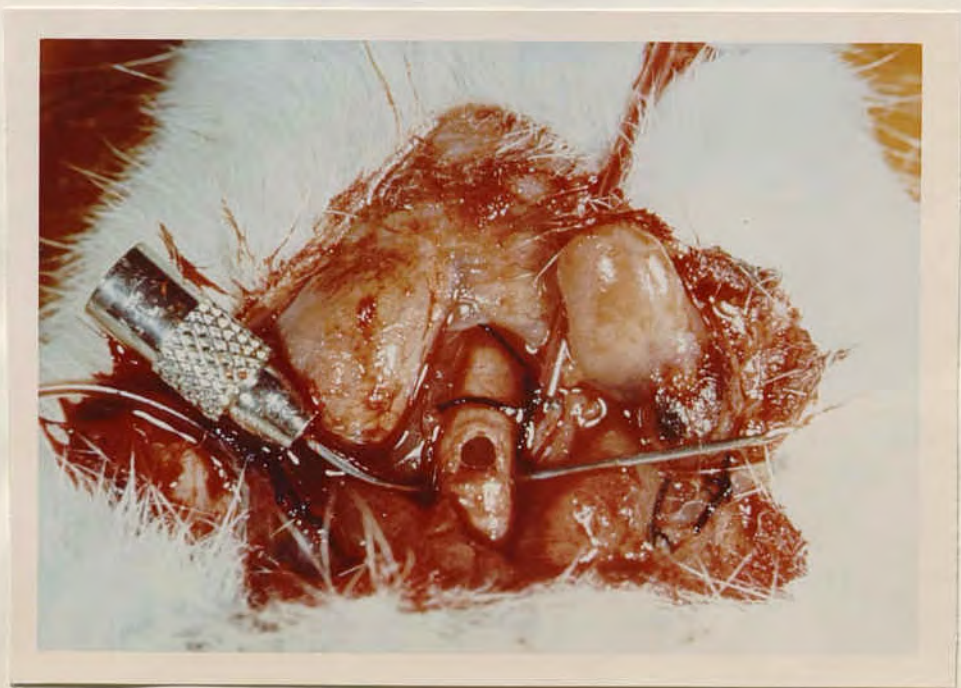
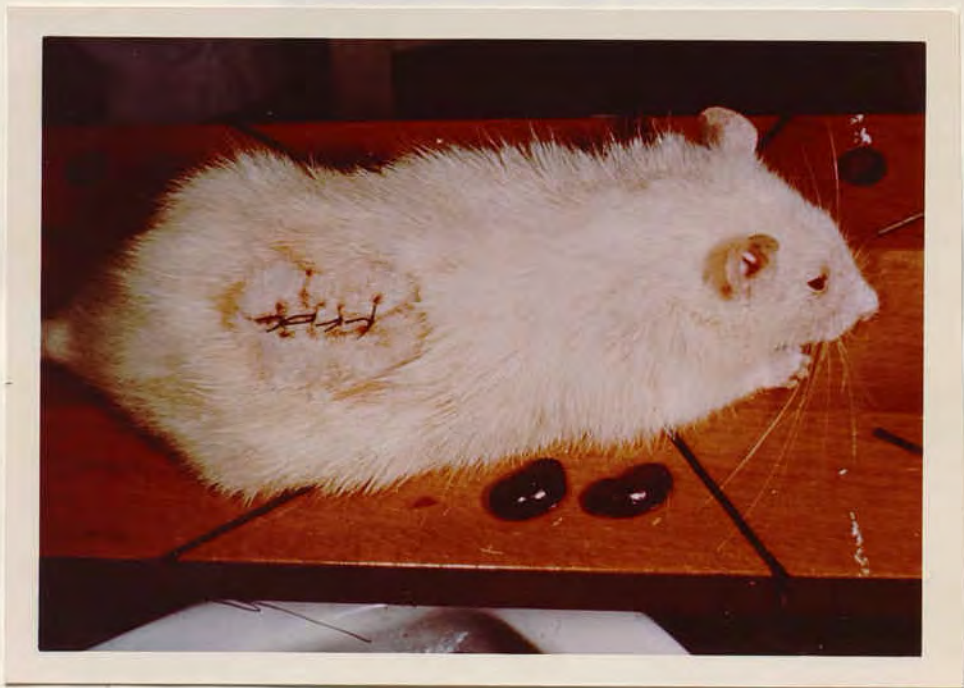
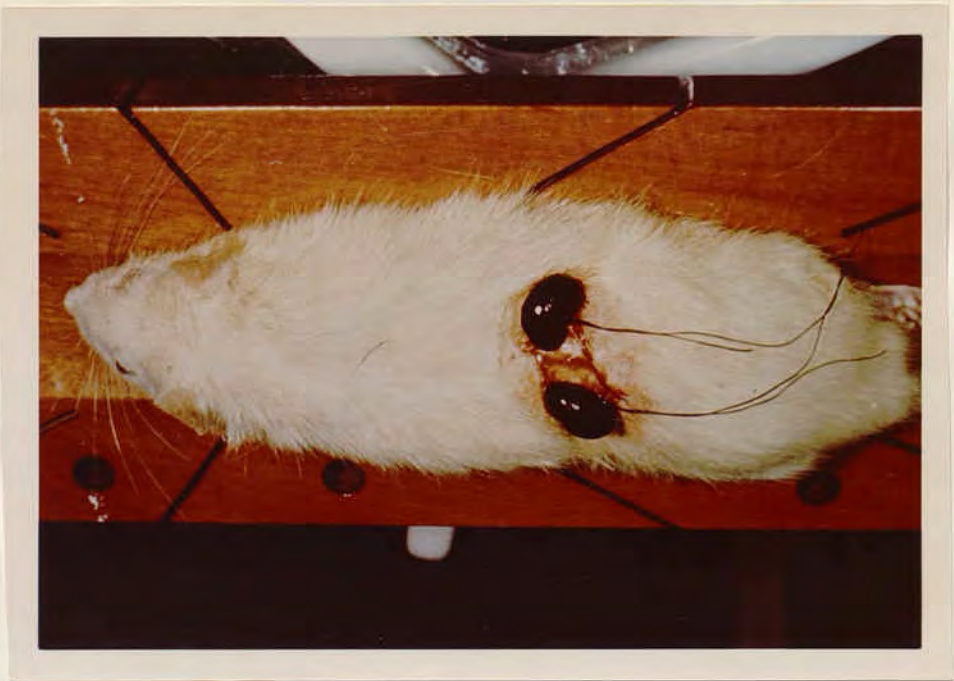
V.- Técnica. Etapa biológica.

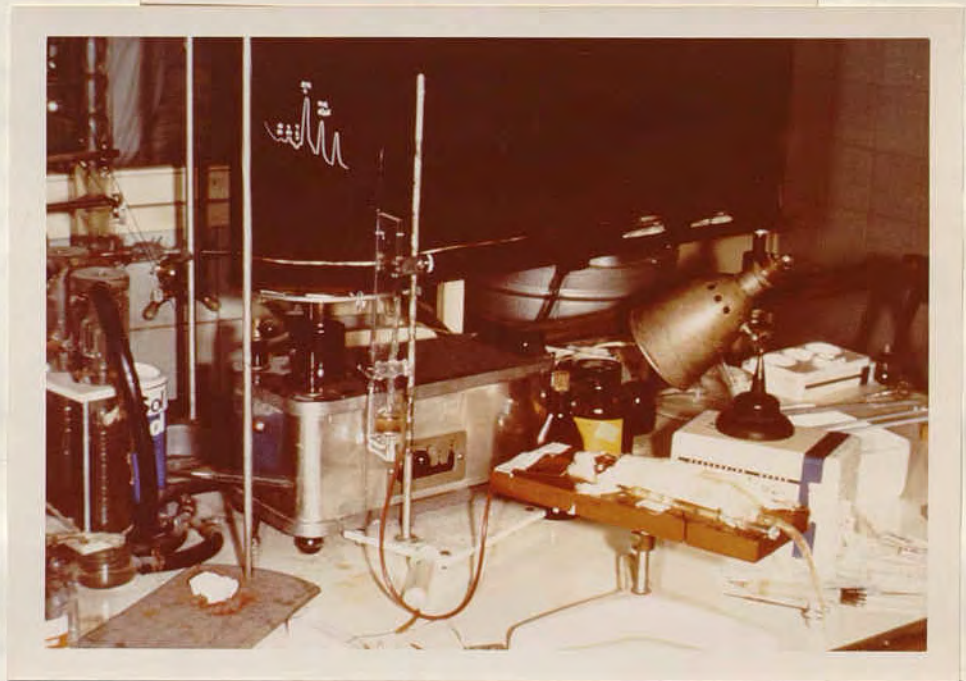
El último residuo seco se toma con grandes precauciones con 1cc. de suero fisiológico. El problema está pues, en determinar la concentración de angiotensina de esta solución, lo que nos permitirá conocer la cantidad de hormona producida por los 10cc. de plasma en el curso de 3 horas de incubación. Esto se hace estudiando los efectos en la presión arterial de la rata, en relación a los de una solución de Hipertensina CIBA de concentración conocida.

- a) Se practica labnefrectomía de la rata de 12 a 24 horas antes del dosaje. Para ello se anestesia a la rata con éter.
- b) Para el dosaje el animal de nuevo anestesiado por inyección intraperitoneal de 0,5cc./100gr. de peso rata, de una solución de uretano a 28gr./l. Recibe además un gangliopléjico (tartrato de penolintio) por via subcutánea. Se coloca el animal cerca de una fuente de calor (radiador, lámpara, etc.). Se esperan de una a dos horas para el dosaje, pues, si se realiza inmediatamente, el animal está hipotenso y es poco sensible a las sustancias presivas. Transcurrido este tiempo se practica:

- Traqueotomía.
- Cateterización de ambas yugulares, una para inyección de angiotensina problema y otra para angiotensina patrón.
- Cateterización de una carótida y conexión del cateter al dinógrafo para la determinación de la tensión arterial de la rata.
- Vagotomía bilateral.

c) El dosaje se realiza comparando los efectos presivos de la angiotensina patrón y la angiotensina problema, para dos volúmenes diferentes, uno doble del otro, mediante el método de los cuatro puntos. Para la inyección de las muestras patrón y problema debe tenerse la prevención de cebar los catéteres de forma que se puedan inyectar volúmenes exactos. Igualmente deberá comprobarse que la inyección de suero fisiológico sólo modifica de forma insignificante la presión arterial.





VI.- Discusión de la técnica.

Mediante la técnica de Boucher , lo mismo que ocurre con las demás técnicas de que disponemos para la determinación de la reninoplasemática , se obtienen valores que reflejan la actividad enzimática de la renina más que su concentración. Para que la técnica sea sensible y reproducible es necesario preservar la angiotensina de toda destrucción y determinar su concentración en condiciones biológicas aceptables. Aun así pueden existir inhibidores o activadores de la renina, que actúen sólo in vitro, o también in vivo, y cuya participación en la reacción enzimática no puede ser prevista, por lo que es posible que en ocasiones los valores de actividad renina obtenidos no se correspondan con las concentraciones reales de renina en el plasma. Por otra parte , aunque esta técnica se base en que , desde un punto de vista teórico, el sustrato de la reacción enzimática se encuentra en exceso, se admite que un aumento de la cantidad de sustrato puede repercutir en un aumento de la actividad renina. Así parece ocurrir en determinadas circunstancias, como por ejemplo durante el embarazo y el tratamiento con anovulatorios. Así pues existen unos factores previsibles, a los que debe prestarse gran atención en el laboratorio, y unos factores imprevisibles, que deben tenerse en cuenta en el momento de interpretar los resultados.

A) Prevención de la destrucción de la angiotensina por las angiotensinasas .

En el plasma se han descrito dos angiotensinasas, la angiotensinasa A cuyo pH óptimo es de 7,5 , es activada por el Ca^{++} ionizado y en consecuencia inactivada por el EDTA (Khairallah. 1963). y la angiotensinasa B que representa una fracción menor que la primera, cuyo pH óptimo es el de 5,5 y es inactivada por el diisopropilfluorofosfato (D.F.F.) (Pickens y Cols. 1965). En la técnica que utilizamos la protección de la angiotensina frente a las angiotensinasas se obtiene: 1) por acidificación a pH 5,5 ; 2) por la captación inmediata de la angiotensina producida por la resina Dowex, y 3) por la adición de EDTA al plasma.

B) Prevención de la contaminación bacteriana: Mediante la adición de sulfato de neomicina.

C) Prevención de la adsorción de la angiotensina en las paredes de vidrio (Page y Bumpus 1961).

Con esta finalidad se silicona todo el material de vidrio y se añade la polivinilpirrolidona durante la concentración y purificación de los extractos de angiotensina en el rotavapor.

D) Utilización de ratas sensibles para la dosificación biológica de la angiotensina.

La sensibilidad de las ratas puede constituir una fuente no desprecia-

ble de problemas, pues en ocasiones sin motivo aparente, o, con mayor frecuencia, asociándose a una enfermedad respiratoria está disminuida. La consideramos adecuado cuando la rata responde a la administración de 5mg. de angiotensina standart con un ascenso tensional de 1 cm. de nuestro manómetro. La binefrectomía de 12 a 24 horas antes que la dosificación biológica y la preferencia del uretano al pentobarbital en la anestesia tienen por objeto aumentar la sensibilidad del animal a la administración de angiotensina.

E) Substrato de la renina:

Está constituido por una α_2 -globulina, que recibe el nombre de angiotensinógeno, su origen hepático fué bien demostrado por Page (1941), Leloir (1942) Verniory y Dumont (1946) y Drury (1951). La concentración plasmática del substrato de la renina aumenta durante el embarazo, en la hipertensión maligna, tras la nefrectomía o la lesión tubular por tóxicos renales y por la administración de ACTH, cortisona y dietilestilbestrol, y disminuye en la cirrosis hepática, así como tras la adrenalectomía y la hipofisectomía. Recientemente Blaine y Davis han defendido la posibilidad de que la concentración plasmática del substrato de la renina esté relacionada de alguna manera con la filtración glomerular.

F) Regoli, Brunner y Gross (1961) afirmaron la existencia de un factor humoral, probablemente de origen renal, capaz de inhibir la acción enzimática de la renina. Carzetero y Gross han atribuido a la desaparición de este factor tras la nefrectomía, el aumento de la respuesta presora a la administración endovenosa de renina en animales nefrectomizados, mientras que otros autores explican esta observación tan solo por el aumento de la concentración plasmática del substrato. La hipersensibilidad de los perros nefrectomizados a la renina desaparece tras la transfusión de cantidades importantes de sangre procedente de animales normales (Page y Helmer, 1940). Otra observación que parece indicar la existencia de factores que modifiquen la acción enzimática de la renina consiste en que la adición de una misma cantidad de renina a diferentes plasmas produce cantidades variables de angiotensina. Por otra parte Blaquier y cols. afirman la existencia de un factor activador de la renina. Sen, Smeby y Bumpus (1967) aislaron un fosfolípido del riñón de perro, capaz de inhibir la renina. Se trata de un fosfatidilaminoácido semejante a la fosfatidilserina. Este compuesto probablemente no inhibe la renina directamente sino que debe ser convertida previamente en un lisofosfolípido por la acción de una fosfolipasa B. La capacidad que la heparina posee, según algunos autores, de inhibir la actividad enzimática de la renina, podría ser mediada por la activación de esta fosfolipasa.

G) Interferencia por sustancias vasodepresoras o sustancias presoras atípicas: Según nuestra experiencia la presencia de sustancias vasodepresoras o presoras atípicas en ocasiones puede constituir una complicación de orden técnico. No creemos que sea atribuible a la contaminación del material o de algún reactivo, pues nunca hemos observado actividades de este tipo en numerosas recuperaciones practicadas a partir de un tampón al que se ha añadido una cantidad determinada de angiotensina, y al que se ha sometido al mismo proceso técnico que al plasma acidificado, ni tampoco a una contaminación bacteriana, que se previene mediante la adición al plasma de sulfato de neomicina. Algunos autores sugieren la realización de una extracción con butanol para evitar estas acciones presoras.

VII.-Revisión esquemática de las principales técnicas utilizadas en la dosificación de la renina; Determinaciones biológicas:

A) Dosificación directa: Determinando la actividad presora de la renina in vivo, mediante su administración endovenosa a animales de experimentación:

- Golblatt(1943); Haas(1953): En el perro.
- Peart(1961); Lever(1962); Gross (1964); y Katz (1966): En la rata nefrectomizada.

B) Dosificación indirecta, determinando la cantidad de angiotensina formada en determinado volumen de plasma, en un tiempo de incubación fijo:

	Anticoagulante	Incubación pH tiempo	EDTA	DFP	Extracción	Valoración
Helmer y Judson(1963)	Heparina	5,5 1h.	-	-	-	aorta conejo
Yoshinaga (1963)	"	5,5 2h.	-	-	butanol Dowex 50WX	rata
Fasciolo (1964)	"	5,1 2h.	-	-	butanol Aminex 50WX	"
Boucher (1964)	EDTA	5,5 3h.	+	-	Dowex 50WX	"
Warzynski, Demirgian y Kahn (1964)	Heparina	5,1 30m.	-	-	butanol	"
Pickens (1965)	"	5,5 4h.	+	+	-	"
Gould, Skeggs y Kahn (1966)	Suero	7,5 16h.	+	-	-	"
Gunnells (1967)	Heparina	5,5 1h.	-	-	-	"

En todas estas técnicas la renina se expresa en forma de equivalente a nanogramos de hipertensina CIBA/ volumen de plasma/tiempo de incubación, siendo las tres variables según las técnicas.

C) Dosificación indirecta, determinando la velocidad inicial de la reacción enzimática, que es directamente proporcional a la concentración del enzima, en presencia de un exceso de sustrato (homólogo o heterólogo) y para un determinado sistema enzima-sustrato. La velocidad inicial de la reacción enzimática puede conocerse determinando

la producción de angiotensina por unidad de tiempo (como en las técnicas de Lever y cols., 1.964; Brown, 1.964; Lee y cols., 1.966, etc.) o bien determinando el consumo del angiotensinógeno (Munoz y cols., 1.943; Poulsen, 1.967). Aunque estas técnicas proporcionan una idea bastante aproximada de la concentración real de la renina en el plasma, suprimiendo la influencia que pueda tener la concentración de substratos del plasma, no pueda prevenirse la existencia de activadores o inhibidores o proteínas extrañas que puedan alterar la velocidad de reacción. En estos métodos la renina se expresa en unidades arbitrarias cuya significación es diferente para cada uno de ellos. Así, por ejemplo, en las técnicas de Lever y de Brown, una unidad de renina es definida como "la cantidad de renina que incubada con 5 cc. de substrato de buey con una concentración de 30 u./ml a pH 5,7, a una temperatura de 37°C., forma 0,1 γ de angiotensina/ml. de la mezcla incubada/hora", siendo la unidad de substrato definida como "la cantidad de substrato que incubada con un exceso de renina humana forma 0,01 γ de angiotensina".

Métodos fisicoquímicos:

Roth y Reinhanz (1.966) desarrollaron un método químico para la determinación de la renina, en el que esta es incubada con un substrato sintético, un octapéptido, y la β -naftilamida formada es dosificada por fluorimetría.

Métodos radioinmunológicos.

Es desarrollo de las técnicas radioinmunológicas ha permitido la aplicación de radioinmuncensayos para la angiotensina a la dosificación de la actividad renina, substituyendo a las determinaciones biológicas, más complejas en su realización y con mayores fuentes de error. El radioinmunoensayo de la angiotensina se basa como otras valoraciones radioinmunológicas similares, en la incubación de un suero problema, de un antisuero con anticuerpos específicos para la angiotensina y de angiotensina marcada con yodo radioactivo. Los anticuerpos se combinan con las dos hormonas proporcionalmente a su concentración en el medio de incubación, de forma que un aumento de la angiotensina marcada libre traducirá un aumento de la angiotensina en el suero problema, que puede determinarse mediante la realización previa ^{de una curva} que demuestra la disminución del cociente complejo angiotensina marcada-anticuerpo/angiotensina marcada libre, en función del aumento de cantidades conocidas de angiotensina no marcada. La obtención de anticuerpos frente a una molécula no antigénica, como la angiotensina, se consigue mediante su acoplamiento a carbodiimidias, o a la poli-L-lisina, o a micropartículas de carbón vegetal. Se han desarrollado técnicas radioinmunológicas para la dosificación de la angiotensina II (Valloton y cols., 1.967; Boyd y cols., 1.967; Catt y cols., 1.967; Hollemans y cols., 1.968;

Gocke y cols., 1.968; Goodfriend y cols., 1.969; Gundsford, 1.970), y más recientemente para la angiotensina I (Haber y cols., 1.969), aplicándose ambas a la dosificación de la actividad renina plasmática. Actualmente, existen en el comercio kits que facilitan la determinación radioinmunológica de la actividad renina, sin necesidad de producir y purificar los anticuerpos en cada laboratorio (kits de la Schwarz Bioresearch, de la CEA-CEN-SORIN, etc.)

VIII.- Valores normales.

Hemos dosificado la actividad renina periférica en seis individuos sanos y los valores obtenidos estuvieron comprendidos entre 6,2 y 17,3 ng/l/m, con una media aritmética de 11,3 y una desviación standard de 3,4 ng/l/m, resultados que están de acuerdo con los hallados en otros laboratorios, entre $9,4 \pm 2,3$ ng/l/m (Michelakis) y $14 \pm 4,2$ ng/l/m (Bargon). Sin embargo no hemos estudiado en individuos normales las variaciones de la actividad renina producidas en diversas situaciones o por diversos estímulos, por lo que reproducimos los resultados obtenidos por Michelakis:

- Clinostatismo (dieta normosódica: 150 mEq/día): $9,4 \pm 2,3$ ng/l/m (B).
- Clinostatismo (dieta hiposódica: 10-15 mEq/día): $12,0,5 \pm 4,5$ ng/l/m (B x 1,28)
- Ortostatismo (dieta normosódica : 150 mEq/día): $22,2 \pm 13,3$ ng/l/m (B x 2,3)
- Ortostatismo (dieta hiposódica: 10-15 mEq/día): $31,6 \pm 15,5$ ng/l/m (B x 3,3)
- Ortostatismo (dieta normosódica+ 1 h, ejercicio ligero): $28,3 \pm 15$ ng/l/m (B x 3)
- Ortostatismo (dieta hiposódica + 1 h, ejercicio ligero): $33,3 \pm 5$ ng/l/m (B x 3,5)

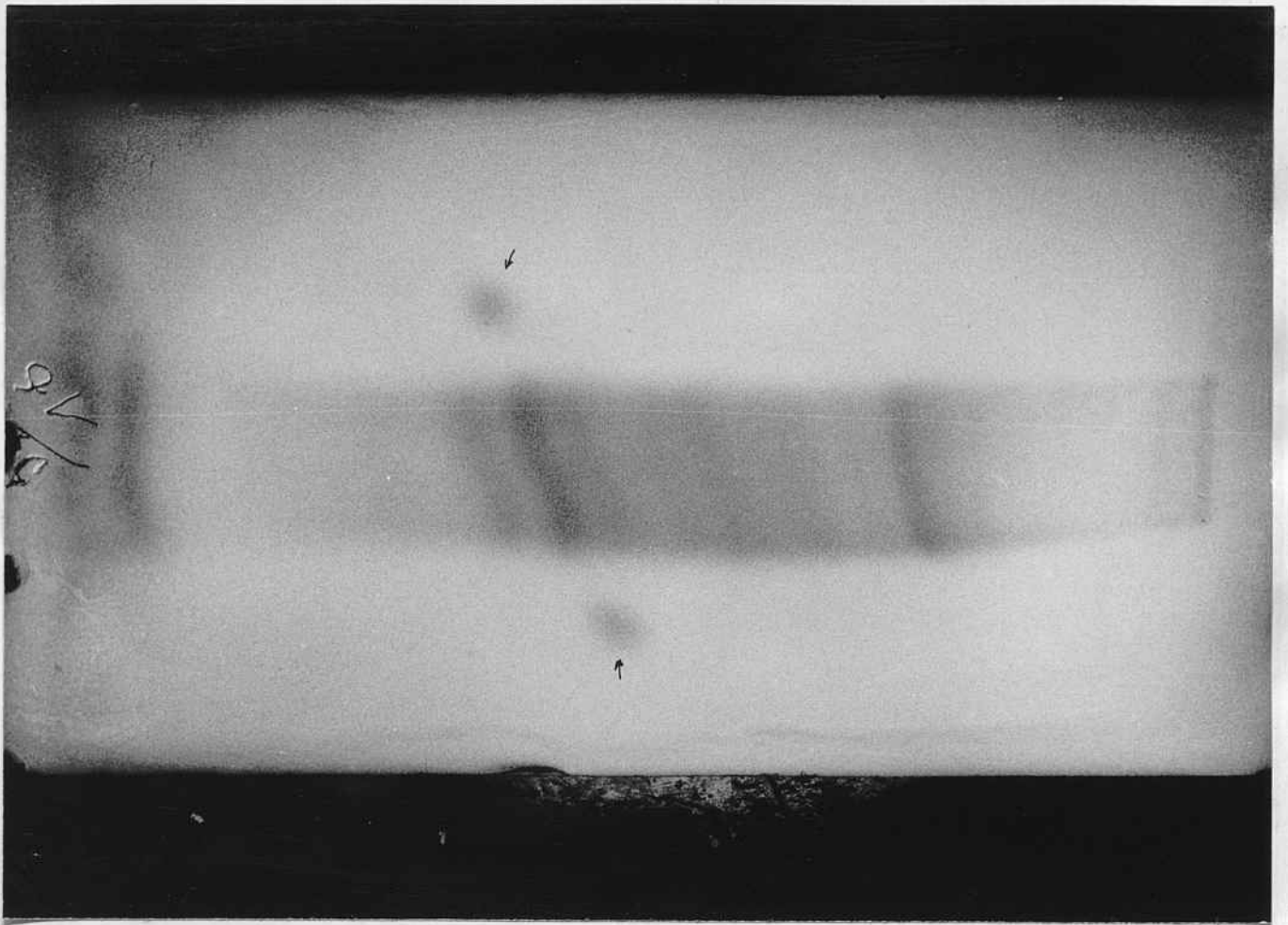
La administración endovenosa de furosemida (20,40 ó 60 mg) produce una estimulación similar a la observada por el ortostatismo.

Junto con la técnica de Boucher, las técnicas más utilizadas son las de Brown (valores normales : $8,2 \pm 2,7$ U/l, para Brown y $9,4 \pm 5,8$ U/l para Toussaint) y la de Pickens ($9,1 \pm 0,73$ ng/ml/4h).

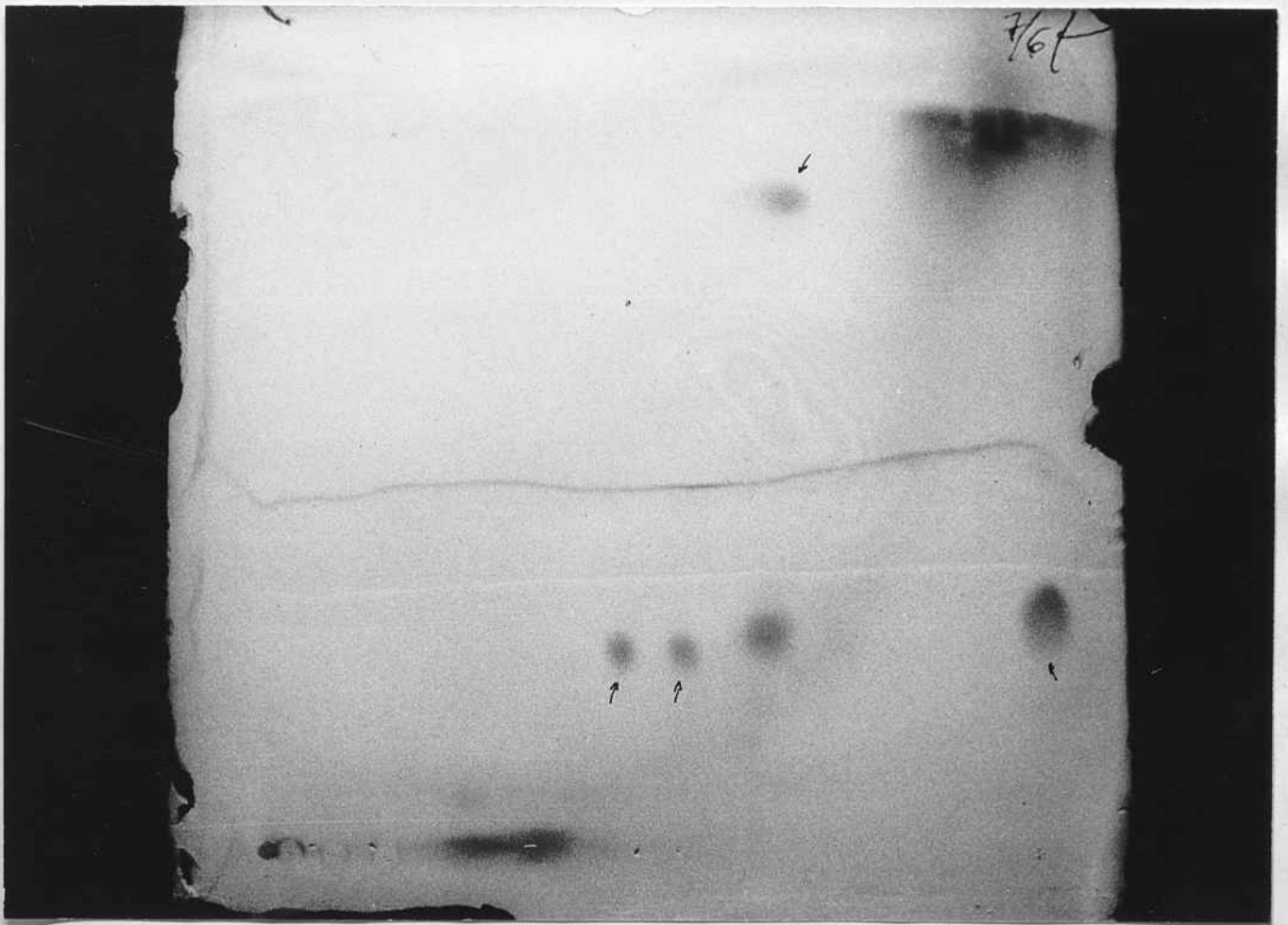
Determinación de la aldosteronuria según la técnica de Cavini-Giccoli - Sardini (cfr. Steroids, 14 / 3 : 315-325 (1969)).

Esta dosificación consta de una hidrólisis ácida , una extracción clorofórmica, un desarrollo cromatográfico en columna , dos desarrollos en capacina , uno monodimensional y otro bidimensional, y una determinación colorimétrica , utilizando una solución alcalina de azul de tetrazo lío . Algunas de las dosificaciones de aldosterona en la orina practicadas a los enfermos estudiados en esta tesis se han realizado en otros laboratorios y por otras técnicas (de Xalabarder , de Romani, etc.).

Cromatografía en columna



Primera cromatografía en capa fina, monodimensional. 35 x 20 cm, Standars de aldosterona marcados con una flecha, LUZ UV.



Segunda cromatografía en capa fina, bidimensional. 20 x 20 cm. Hiper-aldosteronuria. Standars de aldosterona marcados con una flecha.



La misma orina a la que se han añadido 15 de aldosterona, para realizar una recuperación. Standars de aldosterona marcados con una flecha.



La misma placa teñida con azul de tetrazolio

57

IV Discusión de resultados:

Papel de la renina en la etiopatogenia de las diversas formas de hipertensión y utilidad de su dosificación en el diagnóstico y pronóstico de los enfermos hipertensos o con una insuficiencia renal aguda.

- (7) Posibilidad etiopatogénicas de la hipertensión esencial.
- (8) Hipertensión arterial esencial; casuística.
- (9) Etiopatogenia de la hipertensión arterial en el hiperaldosteronismo primario.
- (10) Hiperaldosteronismo primario: Casuística.
- (11) Etiopatogenia de la hipertensión vasculorrenal.
- (12) Hipertensión vasculorrenal: Casuística.
- (13) Etiopatogenia de la hipertensión en las nefropatías intersticiales.
- (14) Actividad renina en las nefropatías intersticiales: Casuística.
- (15) Hipertensión en las glomerulonefritis agudas; Etiopatogenia y casuística.
- (16) Etiopatogenia de la hipertensión en la insuficiencia renal crónica.
- (17) Insuficiencia renal crónica e hipertensión casuística. I Enfermos no incluidos en un programa de diálisis de crónicos.
- (18) Insuficiencia renal crónica e hipertensión: Casuística. II Enfermos incluidos en un programa de hemodiálisis periódicas.
- (19) Etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda.
- (20) Actividad renina plasmática en la insuficiencia renal aguda: Casuística.

7 Posibilidades etiopatogénicas de la hipertensión esencial.

Actualmente se acepta que la hipertensión arterial sistémica no es una enfermedad causada por un agente etiológico único, sino por un trastorno de los complejos mecanismos implicados en la regulación de la tensión arterial. En unos casos se conoce el factor etiológico. Así, por ejemplo, en el caso de un feocromocitoma, o un síndrome de Conn, o en un síndrome de Cushing. En otros, como en la hipertensión vasculorrenal, se presupone, o, como en la poliquistosis renal o en las nefropatías crónicas, se sospecha. Por último, en otras ocasiones se desconocen cuáles son los factores etiopatogénicos responsables y se habla, en todos estos casos de hipertensión esencial. Se han hecho estudios estadísticos, que demuestran la influencia de factores genéticos y ambientales. Page propuso la teoría del mosaico, según la que pueden imaginarse los factores reguladores de la irrigación tisular y de la tensión arterial (químicos, nerviosos, elasticidad, reactividad y calibre vascular, volemia, viscosidad y gasto cardíaco) dispuestos en los vértices de un octágono regular, estando cada uno de ellos condicionado y condicionando a los demás. La alteración de uno o varios de estos factores podría conducir a la hipertensión. Miall y Oldham llegan a la conclusión de que existe una transmisión hereditaria de la tensión arterial y que debe ser poligénica, dando una base genética a la teoría del mosaico de Page y a la concepción multifactorial de Pickering. Este último autor ha insistido en la falsedad de una línea divisoria entre normotensión e hipertensión, así como de la clasificación en estadios de normotensión, prehipertensión, hipertensión intermitente, hipertensión labil e hipertensión establecida.

Desde un punto de vista teórico, para que sea posible el desarrollo de una auténtica hipertensión arterial sistémica, con un aumento de la tensión arterial diastólica, existen unos factores cuya participación es obligada y que se pueden catalogar como factores permisivos. Por otra parte, muchas alteraciones en cualquier punto del complejo sistema de regulación de la tensión arterial pueden considerarse como factores desencadenantes o contribuyentes. Finalmente, existen algunos mecanismos responsables del mantenimiento de la hipertensión arterial, una vez establecida.

I.- Factores permisivos.

A) Se sabe que la hipertensión por sí sola es capaz de inducir una diuresis rica en sodio. Como ésta a su vez ejercería una acción antihipertensiva, es necesario que cualquier mecanismo desencadenante de una hipertensión prevenga la acción diurética que le es propia, por un mecanismo de vasoconstricción renal (1).

B) Cooper y colaboradores demostraron la imposibilidad de producir una respuesta hipertensora en un perro con un corazón transplantado

y desprovisto de inervación, por diversos mecanismos de activación directa o refleja del sistema nervioso central, como la estimulación centripeta del vago, la estimulación hipotalámica y la oclusión bilateral de la carótida, que habitualmente proveocan una respuesta hiposensora en un perro normal.

C) Guyton y colaboradores, han demostrado, durante la primera fase de una hipertensión experimental por sobrecarga salina, una disminución de las resistencias periféricas y un aumento del volumen minuto cardíaco. Este experimento, como el anterior subraya la importancia del corazón en el desarrollo de una hipertensión experimental.

D) En una segunda fase del mismo experimento Guyton y colaboradores observaron un aumento de las resistencias periféricas, al mismo tiempo que disminuía el gasto cardíaco. Explican el aumento de las resistencias periféricas por un mecanismo de autorregulación.

II.- Factores desencadenantes o contribuyentes.

A) Sistema renina-angiotensina-aldosterona-sodio.

Hace algunos años, el sistema renina-angiotensina parecía que iba a aclarar la etiopatogenia de muchas hipertensiones esenciales (3). Sin embargo, la mayor parte de autores concuerdan en el hallazgo de valores de actividad renina normales o bajos en la hipertensión esencial no complicada (4) (5) (6) (7). Por otra parte, también parece demostrado que en estos enfermos los valores de aldosteronuria y la tasa de secreción de la aldosterona están dentro de los límites normales, existiendo un buen paralelismo entre las cifras de aldosterona y de las de renina. Actualmente, el sistema renina-angiotensina-aldosterona solo parece conservar alguna importancia en la fisiopatología de la fase acelerada de la hipertensión esencial. Sin embargo, incluso en estos casos no se ha podido demostrar si el aumento de actividad renina encontrado tiene una importancia causal en la etiopatogenia de la hipertensión maligna, o bien si se trata de un fenómeno secundario.

Entre los factores ambientales uno de los que probablemente tenga más importancia en la etiopatogenia de la hipertensión esencial, es el de la ingesta de sodio (8), como lo demuestran estudios estadísticos, en los que se observa una baja incidencia de hipertensión arterial en pueblos con una ingesta pobre en sodio, de uno a dos gramos diarios, (aborígenes australianos, indios Cuna del Panamá, tribus aborígenes de las montañas de China, etc.), y una gran incidencia en ciertas regiones del Japón con una ingesta media de sodio de veintiséis gramos diarios.

Por último, Blair-West (8) ha logrado mantener aldosteronemias elevadas en una oveja en condiciones experimentales, a la que había provocado una neurosis, demostrando así la posibilidad de un hiperaldosteronismo inducido por el sistema nervioso central.

B) Sistema nervioso autónomo.

En varias formas de hipertensión experimental se ha observado un aumento de la síntesis y metabolización de los depósitos cardíacos de noradrenalina. Pueden citarse los trabajos de De Champlain y cols. (9) con sobrecarga sódica y administración de DOCA; el de Volicer (10) y cols. con extirpación unilateral y neurectomía contralateral, y por encapsulamiento renal, y, por último el de De Quattro (11) por denervación de los barorreceptores. Como factores responsables se ha hablado de un aumento de los impulsos nerviosos, de un exceso de la síntesis, o de un déficit de almacenamiento, recaptación o inactivación de la noradrenalina, relacionados o no con un balance iónico intraxonal crítico (9). Como es lógico el interés de los investigadores sobre la posible responsabilidad del sistema nervioso autónomo y de las catecolaminas en la etiopatogenia de la hipertensión esencial es antiguo. Sin embargo los resultados obtenidos fueron siempre negativos (12). En un reciente trabajo, Nestel y cols. (13), estudiando un grupo de jóvenes hipertensos, sin tratamiento, observaron que respondían al stress con una mayor liberación de catecolaminas que los individuos normales. Smirk (14) ha estudiado los componentes neurógeno y no neurógeno de la tensión arterial en varias formas de hipertensión experimental y en la hipertensión humana. Ha observado que el componente neurógeno de la tensión arterial es mucho mayor en el enfermo hipertenso que en el sano normotenso, y en la rata con hipertensión genética que en otros tipos de hipertensión experimental.

Las posibles implicaciones de un trastorno de la regulación del "punto de referencia" ("set point") en la etiopatogenia de la hipertensión arterial han sido revisadas por Korner (15). Una alteración del sistema inhibitor simpático podría constituir también un factor etiológico importante, como lo parece indicar el hecho de que en un animal decorticado, una estimulación del sistema reticular da lugar a una hipertensión a pesar de la integridad de los clásicos mecanismos reguladores de la tensión arterial (16). Por último, Beck y cols. (17) propusieron que la hipertensión esencial podría resultar de un desequilibrio entre el sistema adrenérgico y el de dilatación sostenida, siendo corregido mediante la utilización de fármacos que, como la guanetidina, no sólo minimizan la acción vasoconstrictora adrenérgica, sino que reducen también la inhibición adrenérgica del sistema de vasodilatación sostenida, que según estos autores es mediada por una prostaglandina. También Lee (18) ha planteado la posibilidad de un déficit local de prostaglandinas a nivel de las arteriolas como un factor responsable de la hipertensión esencial.

C) Reactividad vascular.

En una revisión realizada por J. F. Cier (19), reuniendo su propia experiencia y la de otros autores, sobre las alteraciones del equilibrio iónico en distintas hipertensiones experimentales, concluye que en todas ellas hay un aumento de la reactividad vascular, probablemente atribuible a un aumento del sodio intracelular y a una disminución de la relación calcioextracelular/sodiointracelular. Según este autor, el aumento del sodio intracelular acarrearía trastornos metabólicos que conducirían a las lesiones anatomopatológicas propias de la enfermedad hipertensiva. Sin embargo no se ha demostrado todavía este aumento intracelular de sodio cuando se limita la ingesta sódica del animal de experimentación para evitar que este retenga sodio.

Por último recordaremos los trabajos de Harris (20) Tbian y Binion (21), y Friedman (22), sobre la importancia de los mucopolisacáridos en la pared arteriolar, tanto actuando sobre la reactividad muscular, como regulando el espesor de la pared vascular. No se ha demostrado si el aumento de los mucopolisacáridos que se produce en la pared arteriolar de los animales hipertensos es una consecuencia o la causa de la hipertensión, si bien se conocen datos (23) (24), que hacen más creíble la primera posibilidad.

III.- Factores que explican la persistencia de la hipertensión una vez establecida.

La persistencia de una hipertensión después de solucionar el factor desencadenante es un hecho frecuente tanto en la hipertensión clínica como en la hipertensión experimental, y puede tener importancia en la etiopatogenia de la hipertensión esencial. Se han propuesto los siguientes mecanismos (25):

- A) Wilson y Byrom, en 1.941, defendieron la creación de un círculo vicioso a través de una afectación vascular renal.
- b) La adaptación periférica de los barorreceptores probablemente juega un papel importante en la rebeldía al tratamiento de algunas hipertensiones.
- C) La adaptación de las resistencias periféricas a un mayor nivel para mantener su equilibrio hemodinámico, gracias a una hipertrofia de la media de las arteriolas.

8 Hipertensión arterial esencial: Casuística

Hemos dosificado la actividad renina plásmatica en 48 enfermos afectos de hipertensión arterial sistémica calificada como esencial, por haberse descartado las restantes causas desconocidas de hipertensión. Junto con la actividad renina plásmatica se han escogido como parámetros de estudio:

- a) Existencia de antecedentes familiares de hipertensión.
- b) Fecha del descubrimiento de la hipertensión.
- c) Cifras tensionales medias.
- d) Signos de vasculopatía hipertensiva (fondo de ojo, electrocardiograma función renal, proteinuria, renograma y biopsia renal.)
- e) Valores de ionograma en plasma y en orina.
- f) Aldosteronuria en aquéllos enfermos en que ha sido posible la determinación.

Los resultados obtenidos se exponen en las gráficas 1, de los enfermos con una escasa repercusión vascular de su hipertensión, y en la gráfica 2, de aquéllos que padecen ya una vasculopatía hipertensiva importante. La observación de las gráficas de dispersión entre la renina y los distintos parámetros estudiados (graf. de 4 a 7), demuestra que no existe una correlación estadísticamente significativa entre los valores de natremia, natriuria, kalemia, kaliuria, y actividad renina. Por el contrario sí existe una cierta correlación entre actividad renina por un lado y tensión arterial media, duración de la hipertensión y signos de vasculopatía hipertensiva, por otro. Llama la atención el elevado porcentaje de valores subnormales (40,5%) entre el grupo de hipertensiones esenciales con escasa repercusión vascular de la hipertensión. Las cifras de aldosteronuria en el corto número de enfermos en que se ha determinado son normales o están en los límites superiores de la normalidad. En el grupo de enfermos con una repercusión vascular importante de la hipertensión los valores de actividad renina son elevados.

Revisión de la literatura.

Genest y cols. en 1.956, Garst y cols. en 1.960 y Vennig y cols. en 1.961 sugirieron que la hipertensión esencial benigna podría constituir una forma de hiperaldosteronismo crónico benigno, encontrando en un 25% de los enfermos afectos una excreción urinaria aumentada de aldosterona. En cuanto a la probable dependencia de este aumento de la secreción de aldosterona de una hiperactividad del sistema renina-angiotensina, Meyer y cols. en 1.966, en una revisión de 261 hipertensos, descubren un aumento de la actividad renina en la hipertensión esencial benigna. Mielsen y Moeller en 1.969, también encuentran un aumento de la actividad renina en 16 hipertensos esenciales. Del mismo modo Catt y cols. en 1.970, encuentran valores de angiotensina II en plasma determinados por radioinmunoensayo, significativamente elevados en este tipo de enfermos (6,4 ng/100 cc. so-

RENINA

PROCE	ANTECEDENTE FAMILIAR DISCUR	F.O.	E.C.G.	Rote in ovic	B.K.	Reurograma	Ion. upu	Ion. uo	Cr. upu	Cl. Cr	Aldosteron. mg	RENINA			
												N2↑	E	N2↓	E
1	P.O.A. 21a	6a	145/100	T	H		147 20 205		0.80			2			
2	P.O.V. 31a	6a	180/105	N	N		147 20 215		1			2			
3	P.O.V. 1377 35a	2a	170/110	N	N		144 19 120				6	2	6		
4	P.O.V. 40a	9a	110	N	N		147 20 215		1.17		25	2	2		
5	P.O.V. 167 44a	15a	160/90	N	N	Pis	147 11 134		0.73			2			
6	P.G. 0705 43a	3a	180/105	I	N		140 05 166	236	0.82		10	2			
7	P.O.V. 373 54a	6a	200/105	N	V		138 02 160	148	1		9.4	2	2	2	
8	Disp. Nefr. 33a	3a	160/105	N	N	Pis	137 02 160	140	1			2.8			
9	P.O.V. 43a	6a	200/120	II	N		130 02 231	215				3			
10	Cl.S. J. 167 47a	6a	170/110	N	N	-	144 09 123		0.05		30	33	2		
11	Part. 46a	4a	190/100	N	N	-	130 00 164	76	0.70		6	4,6			
12	Urol. 233 30a	7a	185/105				140 02		1			4,6			
13	Part. 44a	4a	170/110	I	HVI	+ +						4,7			
14	P.O.V. 44a	6a	190/115	N	HVI	-	141 10 169	142	1.1			5,285			
15	Urol. 168 44a	6a	175/110	N	N		140				13	5,4	7,2	15,2	
16	Disp. Nefr. J.C.		160/105									5,7			
17	P.O.V. 202 42a	13a	200/125	N	HVI	Med Sel.	142		1.16			6			
18	P.O.V. 55a		180/100			0.68	147 10 102	81				6,2			
19	Part. 34a		150/100	N	N	Pis + +						8,5			
20	P.O.V. 38a	4,5	150/110				142 10 116	94				12			
21	P.O.V. 166 35a	5	180/110	N		-	142 10 116	94				12,5			
22	P.O.V. 476 57a	3a	180/105	N	HVI	Pis	135 10 159	153	0.7			13	21		
23	Disp. Nefr. 42a	3a	180/110	I	N	Pis	143 10 123		0.93			15,1			
24	P.O.V. 35a	3m	190/110	N	N		136 09 167	105	0.75			16			
25	Urol. 210 42a	4a	210/130				134 00 110	115				27			
26	P.G. 0030 47a		180/110	N	N	-	140 04		1			35			
27	P.O.V. 171 35a	1m	190/110	I	HVI	Sel	142 14 145		1.5			32			
28	P.O.V. 270 10a	1a	165/105	N	HVI	Pis	138 52		0.90			44			
29	P.O.V. 43a		165/90	N			144 04 148	21				4,6			
30	P.O.V. 62a		180/110				140 08		1,27			64			
31	Cl.S. J. 509 47a		180/105			Pst Mit	140 10					24	30		
32	P.O.V. 22707 14a	6m	160/105	N	T-V	-	142 10 122	26				67			

GRAF. 2

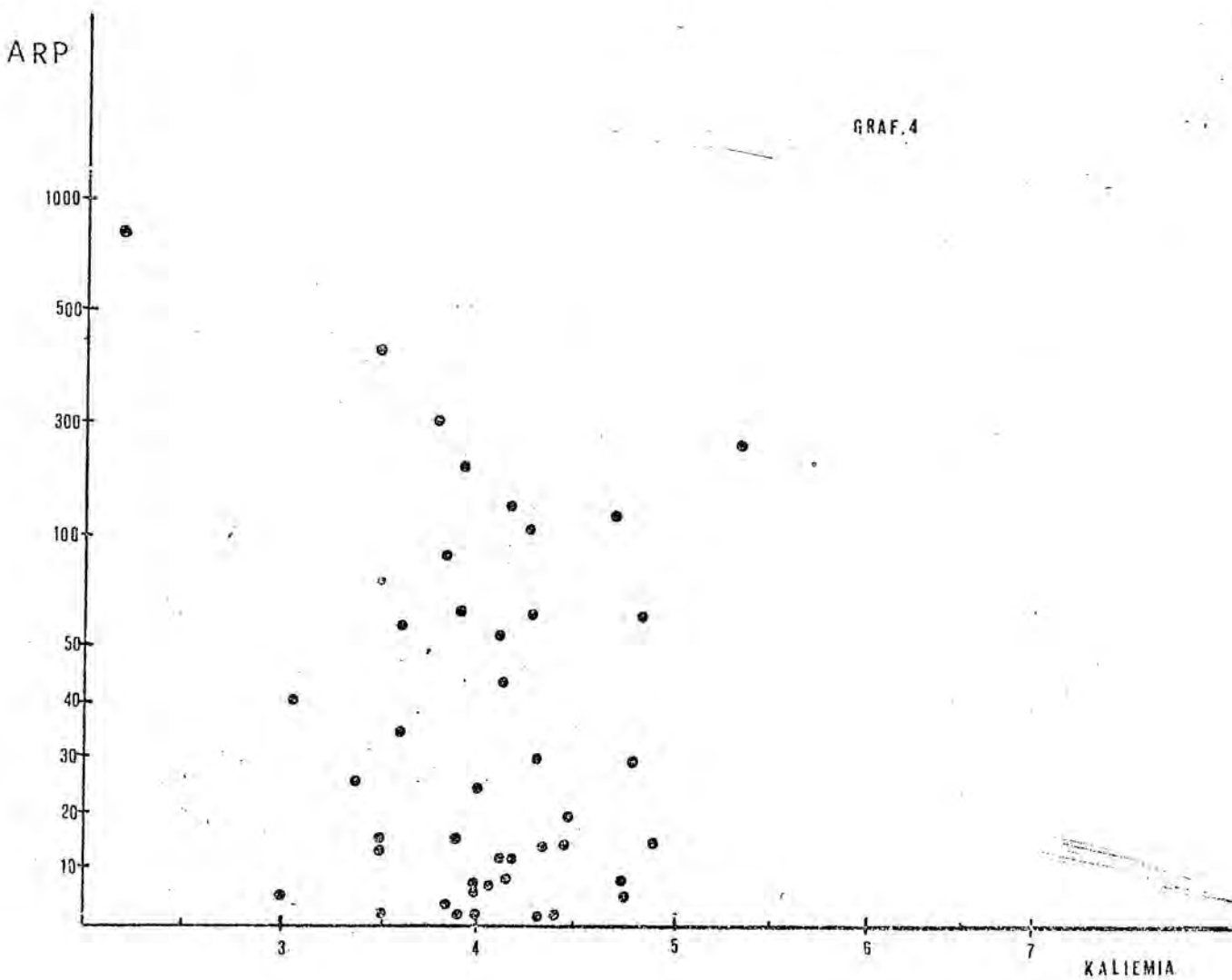
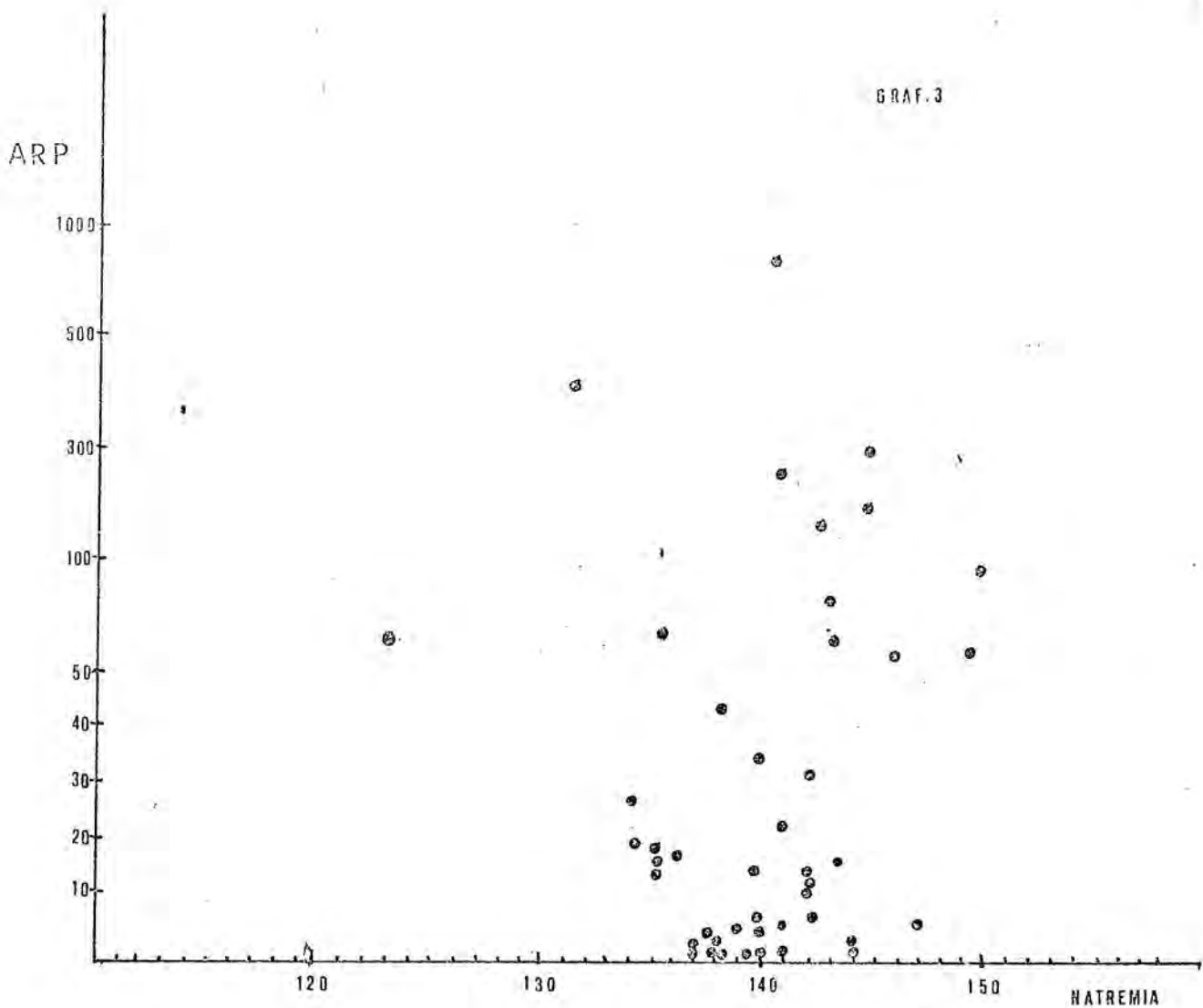
1		36a	+ 6a	210/120	II					145	75	2,1	61	
2	R.A.	J.C.C.		220/130	II	SVI	+	x		145	46	32	18	23
3	R.A.	R.C.C.		215/140	II	SVI	+	y		140			9	28
4	R.A.	T.C.C.		190/120	I		+			142	15	14	60	31
5	R.A.	P.V.	+ 6a	190/125	II	SVI	+	+++	+	134	207		69	20
6	R.A.	J.C.S.	2a	210/130	III	HVI								54
7	R.A.	B.C.C.	- 2a	220/150	II	SVI	+	+++	x	138	99	70	79	2,9
8	R.A.	M.P.M.	6a	220/140	III		+	+++	y	138	96	50	43	1,4
										4	20	30	43,8	4,6
										128	88	56	60	7,6
										4,9	36			61
9	R.A.	M.P.M.	+ 7a	220/130	II		+			142	20	135	17	1,5
										4,2	23	72	89	14
10	R.A.	F.B.C.	+ 2a	230/140	II	SVI	+	x		136	98	14	19	5,3
										3,9	22	37		62
11	R.A.	J.D.C.	+ 4a	180/120				+		150	110			81
										4,3				98
12	R.A.	P.A.J.	+ 9a	210/130	I	SVI		+		144	141	1,4		300
										3,7	30	46	93	
13	R.A.	J.C.M.	+ 2a	160/120		HVI	+	+		142	45	1,9		16
										4,8	35	45	45	44
14	R.A.	A.B.S.	+ 10a	190/130	I	SVI		+		131				435
						isc				3,5	26			
15	Fund. Puig.	N.C.	+ 8a	210/130	I	SVI				140	80			300
										2,2	28			860

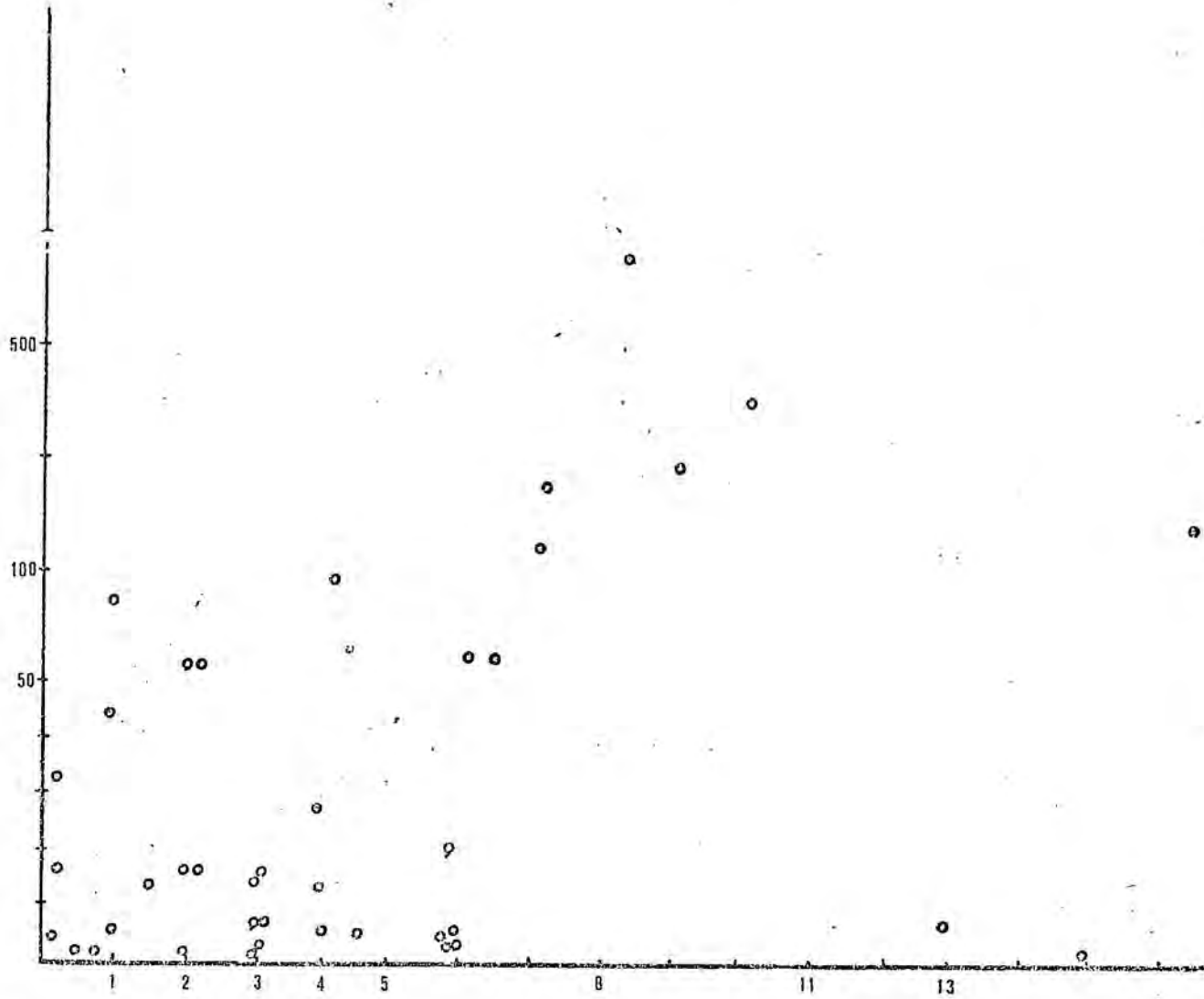
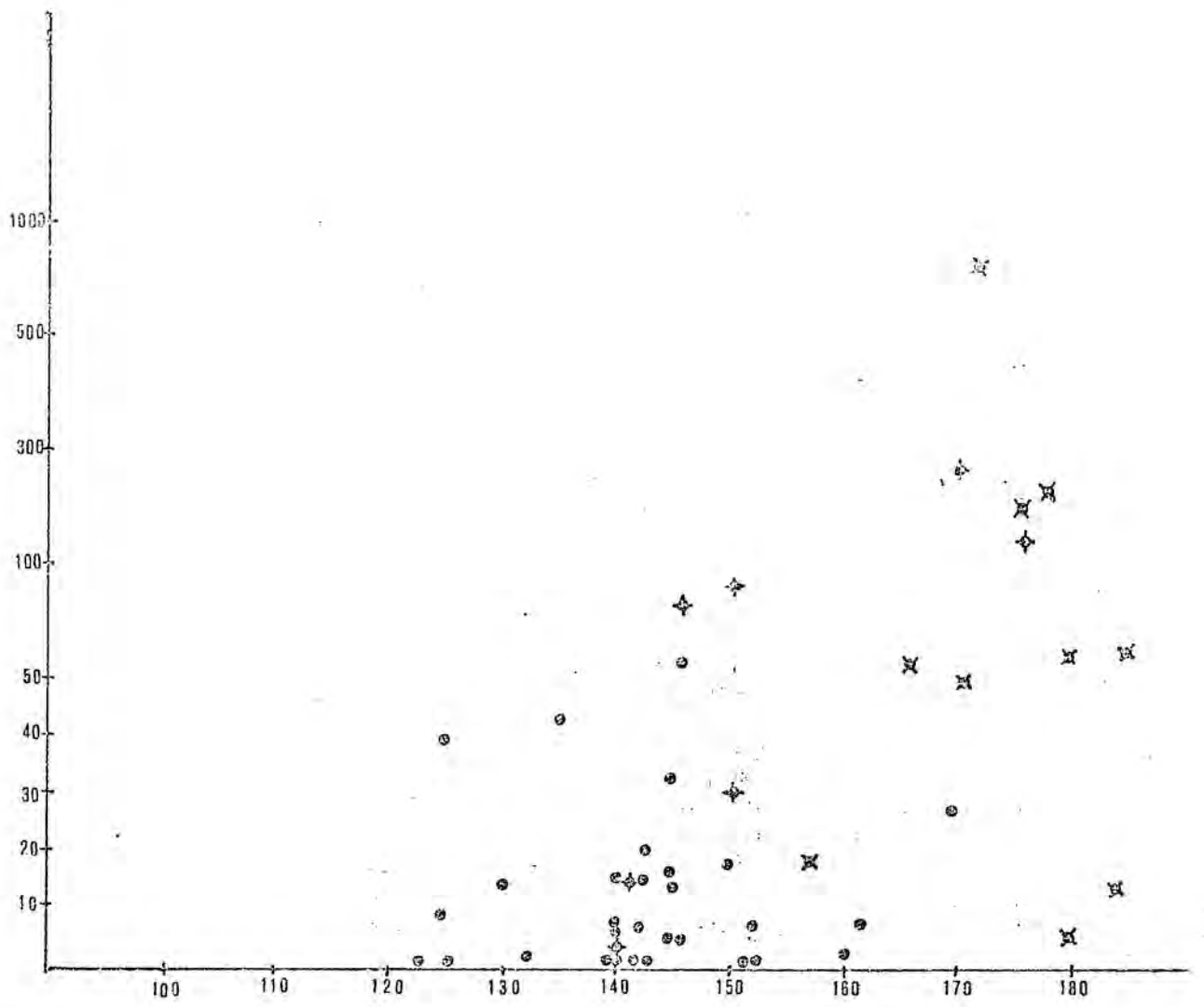
Biopsia renal: + = Nefroangiosclerosis

Renograma : + = Alargamiento tránsito intrarrenal

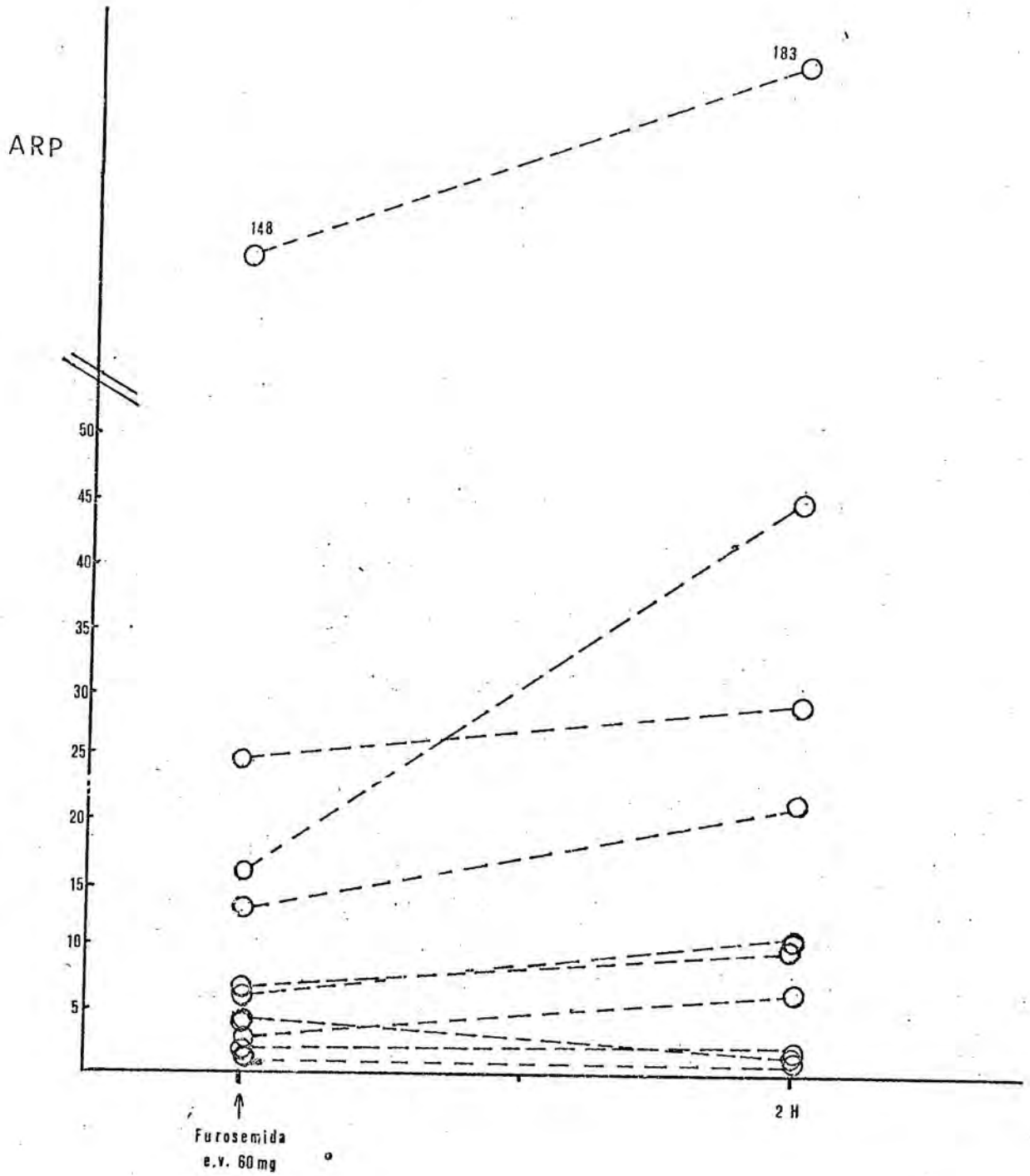
x = trazado de insuficiencia renal

E : Estimulación mediante la administración endovenosa de 60 mg de furosemida.





GRAF. 7



bre 2,5 ng/100 cc. en los individuos normales). Otros autores como Greco, Brown y Weinberger hallan valores que no se separan significativamente de los normales.

A pesar de todas estas comunicaciones, actualmente el papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la etiopatogenia de la hipertensión esencial benigna, no sólo está puesto en duda, sino que muchos otros autores no han podido encontrar ningún signo de hiperactividad del sistema. Laragh y cols. en 1.960, utilizando, técnicas isotópicas para la dosificación de la aldosterona, más precisas que las que habían utilizado sus predecesores, encuentra que la eliminación de aldosterona en la hipertensión esencial no complicada se halla dentro de los límites normales, aumentando sólo cuando sobreviene una complicación renal o cardíaca. En un trabajo de este mismo investigador (1.966) se subraya que en la hipertensión esencial benigna existe un buen paralelismo entre las cifras de actividad renina y las de secreción de aldosterona, lo mismo que ocurre en los individuos normales. Por otra parte se ha descrito en muchos hipertensos calificados como esenciales una supresión de la actividad renina o una falta de respuesta de la misma frente a los estímulos habituales. Aúrea José y cols. en 1.970 hacen una revisión del tema que reproducimos y a la que añadimos los resultados publicados por Channick y cols. 1.969:

	Estímulo	Enfermos estudiados	Porcentaje ARP suprimidas o hipostimulable.
Helmer (1965)	ninguno	600	29%
Bedingham (1967)	ninguno	68	11,7%
Creditor (1967)	dieta hiposódica + tiazidas	30	40%
Creditor (1967)	ortostatismo	30	53%
Kuchel (1967)	dieta hiposódica + diazóxido	25	32%
Kuchel (1967)	diazóxido	25	41%
Weinberger (1968)	dieta hiposódica + ortostatismo	14	42,8%
Granger (1968)	dieta hiposódica + ortostatismo	60	26,6%
Fishman (1968)	dieta hiposódica + ortostatismo	24	20,8%
Kaneko (1968)	nitroprusiato	28	42,8%
José (1969)	dieta hiposódica + ortostatismo	45	26,6%
Channick (1969)	furosemida	100	38%
	Total	1.048	33,6%

Merece destacar que mientras algunos autores (Creditor, Kuchel) encuentran sólo reninas hipocestimulables en aquellos hipertensos esenciales con reninas basales subnormales, otros (como Weinberger) describen respuestas inadecuadas tanto en la hipertensión esencial con reninas normales como con reninas bajas. Pertenece al terreno de la discusión el dilucidar si la hipertensión esencial con renina suprimida se trata de una entidad con una personalidad propia, o bien si se trata de una situación extrema de un proceso mucho más amplio. De todas formas su conocimiento es de gran interés en el diagnóstico diferencial con cuadros de hiperaldosteronismos o pseudohiperaldosteronismos, y, si bien se ha estudiado siempre en adultos, se ha descrito ya un caso en un niño (Gruskin y cols. 1.971). Por último, en tres publicaciones recientes se ha llamado la atención sobre ciertos comportamientos peculiares del sistema renina-angiotensina-aldosterona en algunos enfermos afectos de hipertensión arterial esencial:

A) Woods y cols. (1.969) y Collins y cols. (1.970) describen hipertensiones esenciales con una actividad renina suprimida y una secreción discretamente aumentada de aldosterona, (o incluso normal, pero desproporcionadamente alta cuando se la compara con los valores de actividad renina) incapaz, sin embargo de responder adecuadamente tanto a la depleción como a la sobrecarga sódica, comportándose como perdedores de sal en el primer caso y como retenedores en el segundo. Estos enfermos presentan un aumento del volumen del líquido extracelular y su hipertensión se corrige rápidamente al administrar un inhibidor de la síntesis suprarrenal.

B) Strøeten y cols. (1.969) y Williams y cols. (1.970) estudian un grupo de hipertensos esenciales cuyo sistema renina-angiotensina responde adecuadamente a la depleción sódica, pero no así la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. El defecto parece estar situado a nivel de la acción de la angiotensina II sobre la corteza suprarrenal, puesto que la secreción de aldosterona responde adecuadamente a la perfusión de ACTH. Otra explicación menos probable sería un defecto del enzima conversor.

C) Frolich y cols. (1.970), en un estudio de 21 hipertensos jóvenes, afectos de un estado circulatorio hiperdinámico y una hipertensión arterial lábil, encuentran un aumento significativo de la actividad renina, mientras que en la hipertensión esencial benigna los resultados que obtienen están dentro de los límites normales.

Finalmente existe un común acuerdo entre los distintos autores sobre el hallazgo de valores elevados de renina tanto en la hipertensión arterial maligna como en las fases avanzadas de una hipertensión arterial de larga evolución. El aumento de la actividad renina que suele encontrarse en la hipertensión arterial maligna, traduce, como ocurre también en la insuficiencia renal aguda, en la

hipotensión hemorrágica y en el síndrome hepatorenal, una isquemia de la región cortical superficial, según se ha podido comprobar mediante estudios de difusión de gases inertes. Lo que no se sabe es cual de los dos fenómenos es causa y cual es efecto, o si ambos responden a un mismo estímulo.

Discusión de nuestros resultados:

1.- En nuestro grupo de 32 enfermos afectados de hipertensión esencial de grado benigno o moderado, la media aritmética de las valoraciones basales de renina realizadas es de 11,2 ng/l/m. De estos treintidós enfermos, trece (40,6%) han tenido valores de actividad renina plasmática subnormales. El aumento de la actividad renina observado tras la estimulación mediante la administración endovenosa de 60 mg. de furosemida (ver grafica) ha sido menor en los enfermos con actividades renina subnormales que en aquellos otros con valores de renina normales. Entre estos enfermos dos (nº 31 y nº 32), padecen trastornos hemodinámicos secundarios a una cardiopatía. El papel que estos trastornos pudieran tener sobre la tensión arterial se discutirá más adelante al hablar de la hipertensión vasculorrenal.

2.- En el segundo grupo de 16 enfermos afectados de una hipertensión arterial maligna o encontrándose ya en una fase avanzada de la enfermedad hipertensiva, los valores de actividad renina obtenidos han sido considerablemente elevados. La media aritmética de las valoraciones practicadas en enfermos sometidos a dieta normosódica fué de 73 ng/l/m., mientras que la de aquellos otros bajo régimen hiposódico fué de 166,3. Finalmente dos enfermos presentaron signos biológicos de hiperaldosteronismo secundario y la media de las determinaciones que se les practicaron fué de 653 ng/l/m.

3.- Las escasas dosificaciones de aldosterona practicadas en estos enfermos han sido en su mayoría normales. Sin embargo en dos de ellos (nº 31 y nº 32), se observaron aldosteronurias discretamente elevadas. Uno de ellos llegó a ser intervenido bajo el diagnóstico provisional de enfermedad de Conn. Tal vez estos dos casos pudieran ser homologados a los observados por Woods y Collins, a los que se ha hecho alusión anteriormente.

Conclusiones:

1.- La actividad renina plasmática en la hipertensión esencial benigna es normal o subnormal. Por el contrario se encuentra elevada en la hipertensión arterial maligna o en una fase avanzada de la enfermedad hipertensiva.

2.- Probablemente bajo el nombre de hipertensión esencial se confunden entidades diferentes que tal vez puedan llegar a conocerse mejor a través de una determinación más frecuente de la actividad renina del plasma y de la secreción o excreción de aldosterona.

3.- Se ha descartado un papel etiológico del sistema renina-angiotensina en el desencadenamiento de la hipertensión arterial, si bien es

posible que tenga alguna importancia en la etiopatogenia de la fase acelerada de la hipertensión arterial, o sea responsable del círculo vicioso que condiciona su evolutividad. El trabajo de Stokes y cols. (1970) en que el control de una hipertensión arterial mediante fármacos simpaticolíticos o simpatectomía se acompaña de una normalización de la actividad renina, parece abogar en favor de esta posibilidad.

Etiopatogenia de la hipertensión arterial en el hiperaldosteronismo primario.

Suele aceptarse (1) que los trastornos electrolíticos y renales secundarios a la hiperproducción de aldosterona son los responsables de la hipertensión arterial en el hiperaldosteronismo primario. Pueden hacerse, sin embargo, dos objeciones a esta presunción:

- 1) La ausencia de elevación de la tensión arterial cuando se administra aldosterona a ratas, perros u hombres sanos.
- 2) El hecho de que el acetato de desoxicorticosterona tenga una mayor acción hipertensiva cuando se administra a dosis equipotentes, desde el punto de vista de retención de sodio (2).

De todas formas, Pickering (1) opina que el fracaso en el intento de reproducir experimentalmente la hipertensión de la enfermedad de Conn mediante la administración de aldosterona, se podría atribuir a ser la dosis o la duración del experimento insuficientes.

Otra posibilidad sería el hacer responsable a otra hormona de la hipertensión de la enfermedad de Conn. En muchos enfermos con un hiperaldosteronismo primario se ha demostrado una hiperproducción de desoxicorticosterona y corticosterona y se ha sugerido que podrían potenciar la acción de la aldosterona sobre el metabolismo electrolítico (3). Más hipotética es la participación de alguna otra hormona desconocida. En un trabajo reciente, Biglieri y cols. (4) estudian la acción de la administración de DOCA en grandes cantidades a individuos normales, enfermos hipertensos de diversas etiologías y a pacientes afectos de una hipertensión arterial lábil una vez normalizada su tensión arterial por el reposo subsiguiente al ingreso hospitalario. En los individuos normales se produjo el fenómeno de "escape" tras un aumento de peso y una retención de sodio de 250 a 750 mEq. En los enfermos hipertensos no se produjo retención de sodio, ni, por lo tanto, fenómeno de "escape". Por el contrario en los hipertensos lábiles en fase de normotensión pudieron observar un aumento de peso, una retención de sodio, el "escape renal" y la reaparición de la hipertensión. Sería fácil deducir de estos resultados que la aparición de una hipertensión frente a una producción exagerada de aldosterona podría depender de factores condicionantes preexistentes. Esta hipótesis parece estar apoyada por los hallazgos de Kokko y cols. (1967) en 1495 necropsias (5), en que encontraron adenomas corticosuprarrenales con una frecuencia de 1,41% e hiperplasia suprarrenal en un 7,37%, siendo la incidencia de hipertensión igual en estos dos grupos y en los individuos con glándulas suprarrenales normales.

Por último, Burstyn y Horrobin (1970), (6) basados en experimentos realizados en conejos (aplicación local de aldosterona en el seno carotídeo, perfusión endovenosa de aldosterona y experimentos de circulación cruzada), emiten la hipótesis de que la aldosterona pudiera actuar también sobre el barorreceptor carotídeo, siendo responsable así de un

componente neurógeno en la hipertensión arterial de la enfermedad de Conn. Recientemente en un trabajo de Marsen y cols., (1971) (7) se comunica un caso de hiperaldosteronismo primario con un volumen plasmático normal, un aumento de las resistencias periféricas y un aumento de la eliminación urinaria de catecolaminas. La hipertensión y el cuadro biológico de este enfermo se corrigen mediante la administración de espirolactona. La interpretación fisiopatológica de este enfermo bajo el punto de vista de la hipótesis de Burstyn y Horrobin sería fácil.

10 Hiperaldosteronismo primario: Casuística.

Hemos determinado la actividad renina plasmática en siete enfermos que han sido intervenidos con el diagnóstico provisional de enfermedad de Conn. Los principales datos de la historia clínica y resultados de laboratorio están resumidos en la gráfica 1. En cinco de ellos existían antecedentes familiares de hipertensión. La hipertensión era bien tolerada, a excepción del caso n° 6. El diagnóstico estaba bien fundamentado por el síndrome clínico (polidipsia, poliuria y cefaleas en todos los casos, astenia en cinco y calambres musculares en tres), los datos de laboratorio de rutina (valores promedio de natremia superiores a 140 mEq/l en todos los casos, kaliemias medias inferiores a 3 mEq/l en cuatro casos y alcalosis metabólica manifiesta en cuatro casos), y la hiperaldosteronuria y el test de la espironolactona positivo en todos los casos. En la intervención se extirpó un adenoma en tres casos; en otro, un adenoma junto con una glándula suprarrenal hiperplasiada; En los otros tres se extirpó una glándula suprarrenal que resultó ser normal.

La evolución postoperatoria de los tres enfermos en los que se encontró un adenoma fué favorable desde el punto de vista del síndrome biológico en todos ellos, si bien en el caso n° 1 la hipertensión reapareció al poco tiempo de la intervención y en el caso n° 3 el tiempo transcurrido desde la intervención es demasiado corto para poder valorar los resultados. Desgraciadamente no podemos conocer la evolución que hubiera seguido el enfermo n° 4 pues falleció en el postoperatorio a causa de una embolia pulmonar. En estos cuatro enfermos, los valores de actividad renina determinados fueron subnormales e hipoestimulables. En un caso se produjo un aumento de la actividad renina hasta valores superiores normales tras el tratamiento con Aldactona, mientras que en otro en que también se determinó la actividad renina bajo el tratamiento con espironolactona el resultado obtenido se encontraba en los límites inferiores de la normalidad.

De los tres enfermos en que la exploración quirúrgica fué negativa, uno (n° 5) tenía una actividad renina basal suprimida y la estimulación era pobre tanto por la administración endovenosa de furosemida, como por una dieta hiposódica y la ingesta de clorotiazida. Ya nos hemos referido a este enfermo al revisar la hipertensión esencial.

La enferma n° 6 es la que poseía una historia de hipertensión más acusada y los valores de actividad renina que se determinaron fueron más elevados (800 y 860 ng/l/m.). lo que indicaba que se trataba de un hiperaldosteronismo secundario.

La enferma n° 7 también presentaba cifras elevadas de actividad renina (media aritmética de las determinaciones basales: 71,3 ng/l/m. y de las estimulaciones: 113 ng/l/m.). En esta enferma llamaba la atención la existencia de trastornos de la menstruación que habían necesitado el tratamiento de un especialista (amenorrea secundaria). Seis

PROCEDENCIA	HISTORIA FAMILIAR HT	DESCUBRIMIENTO HT hace...	ASTENIA	POLIDIPSIA POLIURIA	CEFALEA	CALAMBRES	F.O.	U. S. G.	FILTRADO GLOMERULAR	IONOGRAMA PLASMA	IONOGRAMA ORINA	IONOGRAMA	17 - OH	ALDOSTERONA	ARP BASAL	ARP ESTIMULACION	ARP bajo ALDACTONE	T. SOBRECARGA SONICA	TEST del ALDACTONE	TIPO de la OBRA ANTERIOR	INTERVENCION	EVOLUCION
1 P.A.n139	R.G.C 38	3a	+	+	+	+	I	K	N	142 108 2,9 29,4	73 97 24	7,9 36,5	N	36,5	2;4	27	36	+	+	Adenoma 20 mm	S. Biol. HT	
2 P.P.F. 12.847	T.G.V. 24	1a	+	+	+	+	N	N	N	142 104 3,4 26	148 157 43 5,4	N 28,5	N	28,5	0	0;8	6	+	+	Adenoma 15 mm	S. Biol. HT	
3 Clin. SanJorge	N.	"	+	+	-	-	N	N	N	145 96,3 2,4 35,7	141 62,9	N 30,9	N	30,9	2	2;8	6	+	+	Adenoma		
4 R.P.F. 12.479	J.S.B 49	14a	+	+	+	+	II		N	141 102 4,2 26	201 185 45	N 35	N	35	2	27		+	+	Suprarrenal + Adenoma		
5 Clin. SanJorge	A.A. 47	6a	+	+	+	+	N		N	146 95,3 3,8 25,5	122,5 57 5	N 23	N	23	3,3	2;32		+	+	Suprarrenal normal	HT	
6 Fund. Puigvert	N.C. 28	8a	+	+	+	+	I-II	R I	N	140 80 2,2 28,2	13,6	N 50	N	50	500;860			+	+	Suprarrenal normal	HT	
7 R.A.n250	O.F. 36	5a	+	+	-	I	I	K	N	143 97 2,9 26,2	127 180 45,2	N 22,7	N	22,7	3;46;160	21;97 119;215	166	+	+	Suprarrenal normal	S. Biol. HT	
8 P.A.	J.R. 57	30a	+	+	+	I	I		N	142 100 3		N 44,3	N	44,3	2;5	11;14,5 81	127	+	+	Suprarrenal normal	HT	
9 Cl. Méd. R. M.M.			+	+	+	I	I	F.A.	N	146 103 2,8 30		N	N		2	2		+	+			
10 R.F.F.F.	J.R.Ch		+	+	+				N	140 1,5		N	N					+	+			
11 P.A.	J.P.		+	+	+				N	148 104 2,8 31	82,5 62	N	N		3,2	2		+	+			



ADENOMA enf n1



meses después de la intervención, se practicaron dos nuevas determinaciones de la actividad renina que esta vez resultaron ser indosificables. Al mismo tiempo se practica una aldosteronuria que es de 48,8 /24h. y una determinación de estrógenos urinarios que dan un resultado muy elevado 234 γ /24h. (valores normales < 90 γ /24h.). Aunque no se haya llegado en esta enferma a ningún diagnóstico seguro que podría considerarse como un caso de hiperaldosteronismo secundario, similar al que se observa con alguna frecuencia en las mujeres que toman anticonceptivos y que parece ser debido a un aumento de la síntesis de angiotensinógeno por la acción de los estrógenos. Aun en el caso de que esta hipótesis fuera cierta queda por explicar por qué se encontró una actividad renina suprimida en las dos últimas determinaciones (¿hiperaldoesteronismo terciario?).

Hemos tenido ocasión de estudiar otro enfermo (nº 8), que hace siete años presentó el síndrome clínico y biológico característico de la enfermedad de Conn, por lo que fué intervenido. Durante la exploración de ambas suprarrenales no se palpó ningún adenoma por lo que se practica una suprarrenalectomía izquierda. El examen histológico demostró que se trataba de una glándula suprarrenal normal. La evolución postoperatoria se produjo en el sentido de una mejoría tanto del síndrome biológico, como de la hipertensión, aunque sin llegar a corregirse ninguno de los dos. Actualmente las dosificaciones de aldosteronuria dan resultados elevados y las de actividad renina en condiciones basales dan valores subnormales si bien responden de forma adecuada a la estimulación. Los valores de actividad renina más altos en estos enfermos se han encontrado bajo el tratamiento con Aldactone. Por último otros tres enfermos están actualmente en estudio y tanto el síndrome clínico como el síndrome biológico que presentan parece indicar que se trate probablemente de hiperaldosteronismos primarios (nº 9-10 y 11).

Discusión:

- 1.- Aún sin negar el valor que poseen el síndrome clínico y el síndrome biológico característicos de la enfermedad de Conn, así como ciertas pruebas diagnósticas como el test de la espirolactona o el de la sobrecarga sódica, su interés ocupa un segundo lugar después de la dosificación conjunta de la actividad renina y de la aldosterona. El hallazgo de una actividad renina suprimida o hipoestimulable es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad de Conn.
- 2.- La existencia de síndromes clínicos y biológicos que fácilmente podrían confundirse con un hiperaldosteronismo primario obliga a conocer bien todas las posibilidades del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Conn. Así, por ejemplo, nuestro caso nº 6 podría tratarse de un síndrome de hiperactividad del aparato yuxtglomerular, y el nº 8 de un hiperaldosteronismo idiopático no adenomatoso.
- 3.- La reaparición de la hipertensión en la enferma nº 1 podría dar lugar a muchas hipótesis: Existencia de otro adenoma que no se extirpó

Formación de un nuevo adenoma, coincidencia del adenoma con una hipertensión esencial, existencia de lesiones renales que explicaran la irreversibilidad de la hipertensión, etc. Por otra parte muchos autores no considerarían como un hiperaldosteronismo primario el caso nº4, sino como una hiperplasia adenomatosa secundaria a algún factor desconocido (hiperaldosteronismo pseudoprimario o idiopático).

Revisión esquemática del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Conn

1.- Hipermineral corticoidismo primario;

- Adenoma secretor de aldosterona. (1)
- Adenoma secretor de DOCA. (2)
- Adenoma secretor mixto.
- Hiperaldosteronismo, primario normokaliémico. (3)

La extirpación del adenoma suele condicionar la curación del enfermo aunque con numerosas excepciones. Se ha descrito la asociación de estos adenomas en poliendocrinopatías. Por ejemplo Dluyn y Williams describen un caso en un enfermo acromegálico.

2.- Hiperaldosteronismo pseudoprimario o hiperaldosteronismo idiopático o hiperaldosteronismo no adenomatoso. (4, 5, 6)

Estas tres denominaciones han sido propuestas para sustituir a los términos "hiperplasia bilateral suprarrenal o hiperplasia nodular" utilizados anteriormente. Probablemente no se trata de un grupo homogéneo de enfermos, sino que se incluyen en él hiperaldosteronismos de origen desconocido y posiblemente múltiple.

La hipertensión de estos enfermos no parece atribuible a la hiperactividad suprarrenal pues persiste aún después de extirpar ambas suprarrenales. La distinción preoperatoria de esta enfermedad y el adenoma es difícil, pero de gran interés por sus implicaciones terapéuticas. Estudiando retrospectivamente grupos importantes de estos enfermos se ha visto que en el hiperaldosteronismo idiopático, la producción de aldosterona no está tan aumentada, ni la renina tan suprimida como en los adenomas. La hipernatremia, la hipokaliemia y la alcalosis también son más discretas. El índice de granularidad yuxtalomerular no está tan disminuido. En los enfermos sin adenoma es algo más frecuente una historia de nefropatía, especialmente pielonefritis, y la afectación vascular observada en las biopsias renales es más importante.

Sin embargo todos estos datos en un caso particular difícilmente son definitivos, si bien se ha sugerido como de gran ayuda su ordenación en un computador electrónico. Otros autores proponen diversos ensayos clínicos. Se ha propuesto por ejemplo que una respuesta positiva a la administración de 300 mg. diarios de Aldactone, tanto desde el punto de vista de la hipertensión, como del síndrome biológico, constituye una prueba de la existencia de un adenoma. No obstante, otros autores han encontrado el mismo número de enfermos, cuya hipertensión no se corrige con la administración de espirolactona, tanto en el grupo de

pacientes con un adenoma, como en el que presentaba una hiperplasia nodular. Todavía disminuye más el valor de este test, el hecho de que hiperaldosteronismos secundarios a una hipertensión maligna pueden dar resultados positivos.

3.- Hiperaldosteronismo familiar pluriado por la dexametasona o síndrome de Sutherland (1966). (7)

Su diagnóstico puede sospecharse por la historia familiar, un aumento de la eliminación urinaria del pregnandiol y de los 17-ceto y 17-hidroxicorticosteroides. La prueba diagnóstica definitiva consiste en la administración de 2 mg. diarios de prednisona durante 21 días.

4.- Hiperplasia suprarrenal congénita. (8)

Una hipertensión con una alcalosis metabólica hipopotasémica puede asociarse a dos déficits enzimáticos suprarrenales, el de la 17-hidroxilación y el de la 11-hidroxilación. El primero sólo se ha descrito en mujeres y en su cuadro clínico destaca una amenorrea primaria. El segundo cursa con virilización y el interés de su conocimiento se debe a la descripción reciente de formas leves y adquiridas en los adultos.

5.- La frecuencia de hipertensión con alcalosis metabólica hipopotasémica en el síndrome de Cushing es del 15% y, probablemente es atribuible a un exceso de producción de DOCA y corticosterona, puesto que la producción de aldosterona de estos enfermos suele ser normal. Los valores de actividad renina son bajos o normales. La alcalosis metabólica hipopotasémica suele ser factor predominante en el cuadro clínico de los Cushing de un síndrome paraneoplásico. (9)

6.- Pseudaldosteronismo o síndrome de Liddle (1963). (10)

Se debe a un defecto tubular renal con retención de sodio y pérdida de potasio. Es inhibido por el triamterene.

7.- Intoxicación por el ácido glicerricínico: que se encuentra en el regaliz y tiene una actividad aldosteronomimética. (11, 12, 13)

8.- Hipertensión esencial benigna con renina subnormal y aldosterona no supresible (cfr. hipertensión esencial: Woods y Collins.) (14, 15)

9.- Hiperaldosteronismos (cursando con hipertensión) secundarios a:

A) Hipertensión maligna o fase acelerada de la hipertensión arterial. (19)

B) Fase avanzada de la enfermedad hipertensiva.

C) Nefropatía unilateral. (16)

D) Hiperactividad del aparato yuxtglomerular (cfr. Laragh, 1966). (4)

E) Hipertensión tratada con saluréticos. Otras causas yatrógenas de alcalosis hipopotasémica por hiperaldosteronismo secundario pueden ser la administración de grandes dosis de penicilina o un tratamiento prolongado con gentamicina.

F) Ingesta de anticonceptivos. (17)

G) Hemangiopericitoma renal o síndrome de Robertson, que se considera como una neoplasia del aparato yuxtglomerular. (18)

- H) Tumor de Wilms: Aunque se acepta que la hipertensión que con frecuencia se asocia a esta neoplasia puede ser debida a un efecto isquemante sobre el parénquima renal, también es posible que se produzca renina en el tumor. Esta hipótesis explicaría la reaparición de la hipertensión al surgir las metástasis después de haberse extirpado la tumoración primitiva.⁽¹⁸⁾

10.- Hiperaldosteronismo terciario.

Actualmente parece aceptado por muchos autores y se han descrito algunos casos. Este diagnóstico supone una primera fase de hiperaldosteronismo secundario que más tarde se hace autónomo. Lauler y cols; citan un caso de una mujer con un aumento de la permeabilidad capilar tratada con diuréticos durante 10 años, en la que más tarde se encontró un aldosteronoma. Baer y cols. están el caso de una muchacha a la que se descubrió una hipertensión a la edad de 12 años, con un riñón izquierdo irregular, 2 cm. más pequeño que el derecho y que eliminaba tardíamente el contraste (riñón pielonefrítico). Los valores de actividad renina encontrados fueron normales o elevados y la excreción de aldosterona normal. A los 17 años la actividad renina estaba suprimida y la secreción de aldosterona persistentemente elevada. Se intervino a los 19 años y el examen histopatológico del tejido suprarrenal extirpado demostró una hiperplasia de la zona glomerular. (6)

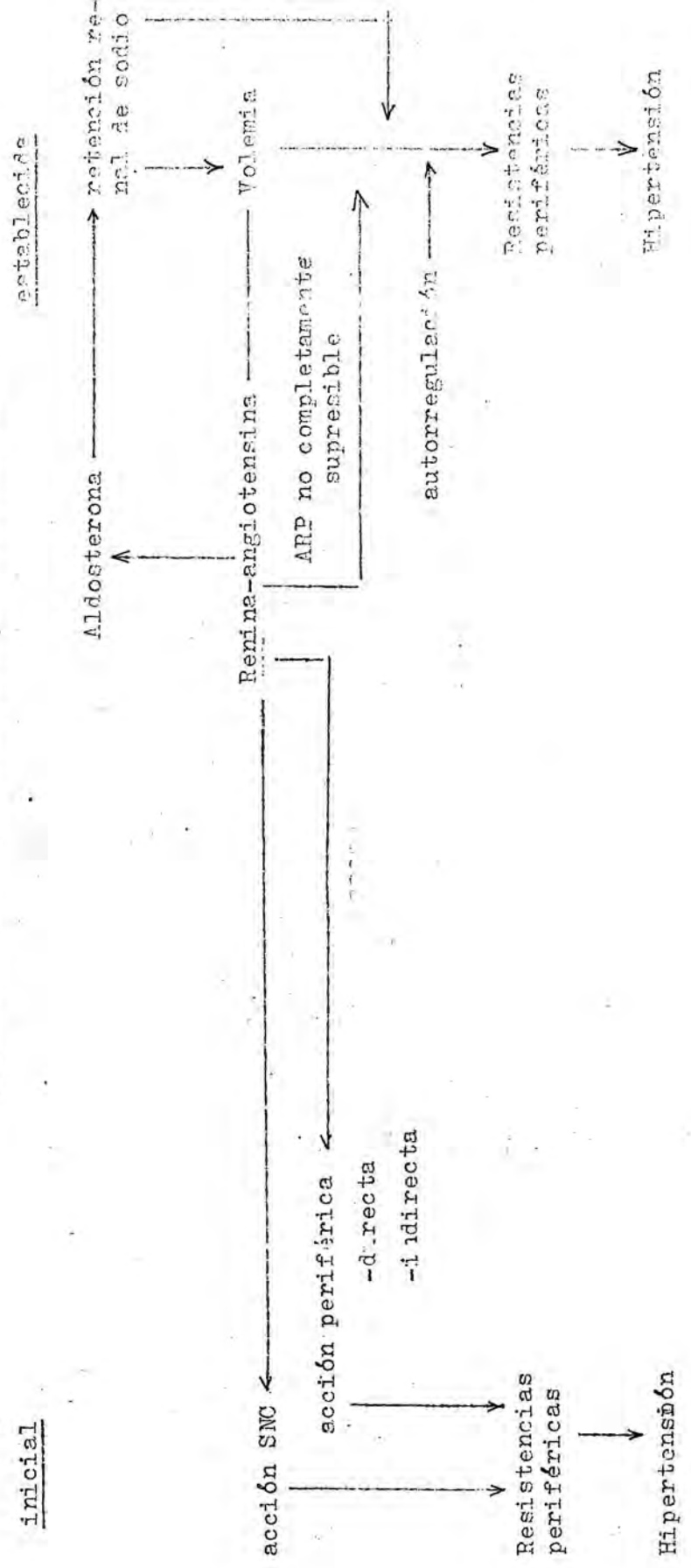
11 Etiopatogenia de la hipertensión vasculorrenal

Cuando en la cuarta década de este siglo se comprobó la capacidad de desencadenar una hipertensión mediante la producción experimental de una isquemia renal (Goldblatt, 1937) o la perfusión de renina en animales de experimentación (Hill y Pickering, 1939), la mayor parte de investigadores no dudaron en conceder a la renina un papel principal en la etiopatogenia de la hipertensión vasculorrenal. Más tarde surgieron las dudas ante la existencia de numerosos casos que no eran mejorables quirúrgicamente, ante la imposibilidad por parte de algunos autores (Pearl, 1959; Pickens, 1965) de encontrar valores de actividad renina plasmática elevados con una frecuencia significativa, ante la observación de que la hipertensión vasculorrenal experimental sólo se acompañaba de un aumento de la actividad renina en las fases iniciales, y finalmente, ante la incapacidad de prevenir el desarrollo de la hipertensión vasculorrenal mediante la inmunización del animal frente a la angiotensina II, como ha sido comunicado por Hedwall (1968), Eide y Aars (1969) y Louis y cols. (1970). Sin embargo no debe olvidarse que los hallazgos de numerosos autores sí están de acuerdo con el papel principal de la renina en la etiopatogenia de la hipertensión vasculorrenal, de tal forma que actualmente la existencia de una actividad renina periférica elevada y un aumento considerable de la actividad renina en la vena renal del lado afecto con respecto al lado sano constituye, según numerosos autores el índice más fiel de buen pronóstico tras la corrección quirúrgica. Si bien Genest y cols. (1966) no creen que se trata de un procedimiento seguro puesto que, en su opinión, la hipertensión sólo desaparece cuando no existe evidencia microscópica de nefrosclerosis. Por otra parte Wakerlin y cols. (1965), mediante la administración de anticuerpos antirenina, Osoy y Bumpus (1969), mediante la administración de preinhibidores de la renina, y Christlieb y cols. (1969) mediante la inmunización frente a la angiotensina II, han interferido el desarrollo de la hipertensión vasculorrenal, aunque parecen existir algunas dudas de orden técnico sobre los resultados obtenidos por el último autor.

Actualmente puede admitirse que la renina probablemente juega un papel importante en el desarrollo de una hipertensión vasculorrenal, pero que una vez establecida la hipertensión los valores de actividad renina encontrados se correlacionan más con la presencia o ausencia de una fase acelerada de la enfermedad hipertensiva y con los valores de natremia que con las cifras tensionales. En el gráfico nº1 se resumen los principales factores probablemente implicados en el desarrollo de la hipertensión renovascular y está basado en los trabajos que se comentan a continuación.

Bianchi y cols. (1970), siguiendo los estudios anteriores de Ledingham, Borst y Guyton, comprobaron que la hipertensión vasculorrenal experimental que en la fase inicial se explicaba por una hiperproducción de renina, más tarde se debía a una sobrecarga de volumen. Kaneko y cols. (1967)

Etiopatogenia de la hipertensión vasculorrenal



sugirieron que los valores de actividad renina encontrados en pacientes con una estenosis de arteria renal, que en sujetos normotensos podrían considerarse normales, podrían traducir, en situaciones de hipertensión, un aumento de la secreción de renina si se tiene en cuenta la acción de los mecanismos homeostáticos. Este autor comprobó además un aumento exagerado de la actividad renina en estos enfermos en respuesta a una hipotensión mediante nitroprusiato sódico. Por otra parte, Warren y Ferris (1970), comunican la imposibilidad de reducir la actividad renina hasta valores no detectables en enfermos vasculorrenales mediante la sobrecarga de sal y la administración de DOCA, a diferencia de lo que ocurre en las series de control. La no supresibilidad de la actividad renina en estos enfermos podría tener una importancia no sospechable por la mera dosificación de la actividad renina periférica en condiciones basales. No se insistirá aquí en los trabajos de Guyton y Coleman de los que ya se ha hablado anteriormente y que resaltan la importancia de los fenómenos de autorregulación en varias formas de hipertensión. Por último, en un trabajo reciente, Fournade, Navar y Guyton (1971) han demostrado que la perfusión directa de angiotensina en la arteria renal del perro a dosis no excesivamente elevadas, es capaz de producir una retención de agua y sal, aunque es dudosa la formación, en enfermos con una estenosis de arteria renal, de cantidades suficientes de angiotensina para afectar la función del riñón sano.

12 Hipertensión vasculorrenal: Casuística

Hemos dosificado la actividad renina plasmática en veinte enfermos afectados de una estenosis de arteria renal, en uno con una compresión extrínseca del pedículo vascular, en otro con una trombosis de la vena renal y finalmente en otro con una duplicidad del sistema arterial renal. Los resultados obtenidos se resumen en la gráfica 1. En la gráfica 2 se comparan los valores de actividad renina con los encontrados en la hipertensión esencial benigna y en los hiperaldosteronismos primarios. Ocho de los enfermos estudiados han sido intervenidos; en los restantes casos se ha descartado la intervención, salvo en unos pocos que están todavía en estudio. Los resultados obtenidos tras la intervención quirúrgica han sido favorables en seis casos (media aritmética de las actividades reninas en condiciones basales: 130,8 ng/l/m.) y negativos en dos (idem: 11 ng/l/m.). En un enfermo cuya hipertensión evolucionó favorablemente después de la intervención, la actividad renina periférica fue subnormal mientras que la dosificación de la actividad renina en la vena renal del lado afecto fue claramente elevada. En otras diez ocasiones se ha determinado la actividad renina en el plasma obtenido de las venas renales; los resultados se resumen en la gráfica 1. La dosificación de la actividad renina periférica dió resultados normales en la enferma con una duplicidad de la arteria renal, elevados en la niña con una trombosis bilateral de las venas renales y en los límites superiores de la normalidad en el caso de la compresión del pedículo vascular renal por una formación quística.

Revisión de la literatura

Suele aceptarse actualmente que la dosificación de la actividad renina periférica y especialmente de la actividad renina en las venas renales constituyen el índice más fiel para diferenciar las formas quirúrgicamente remediabiles de hipertensión vasculorrenal de las que no lo son (Helmer, y Judson, 1963; Cohen y cols., 1964; Brown y cols., 1965; Kirkendall, 1967; Bath y cols., 1968; Hunt, 1969; Bourgoignie y cols., 1970). Del mismo modo también es de gran utilidad la dosificación radioinmunológica de la angiotensina II (Catt y cols., 1971). Otros autores por el contrario no obtienen resultados tan optimistas (Pearl, 1959; Pickens, 1965; Grollman y Ebihara, 1968). Estos últimos comparan la actividad renina y la actividad presora del plasma sin tratar y sólo observan una correlación entre los dos valores en dos terceras partes de los casos. La falta de concordancia entre los distintos autores tal vez pueda atribuirse a la variedad de métodos utilizados para la dosificación de la renina, a su dificultad técnica y al hecho de que en muchos estudios no se haya considerado suficientemente la importancia del control de ciertos factores, especialmente la ingesta sódica, fundamentales en la determinación de la actividad del sistema renina-angiotensina.

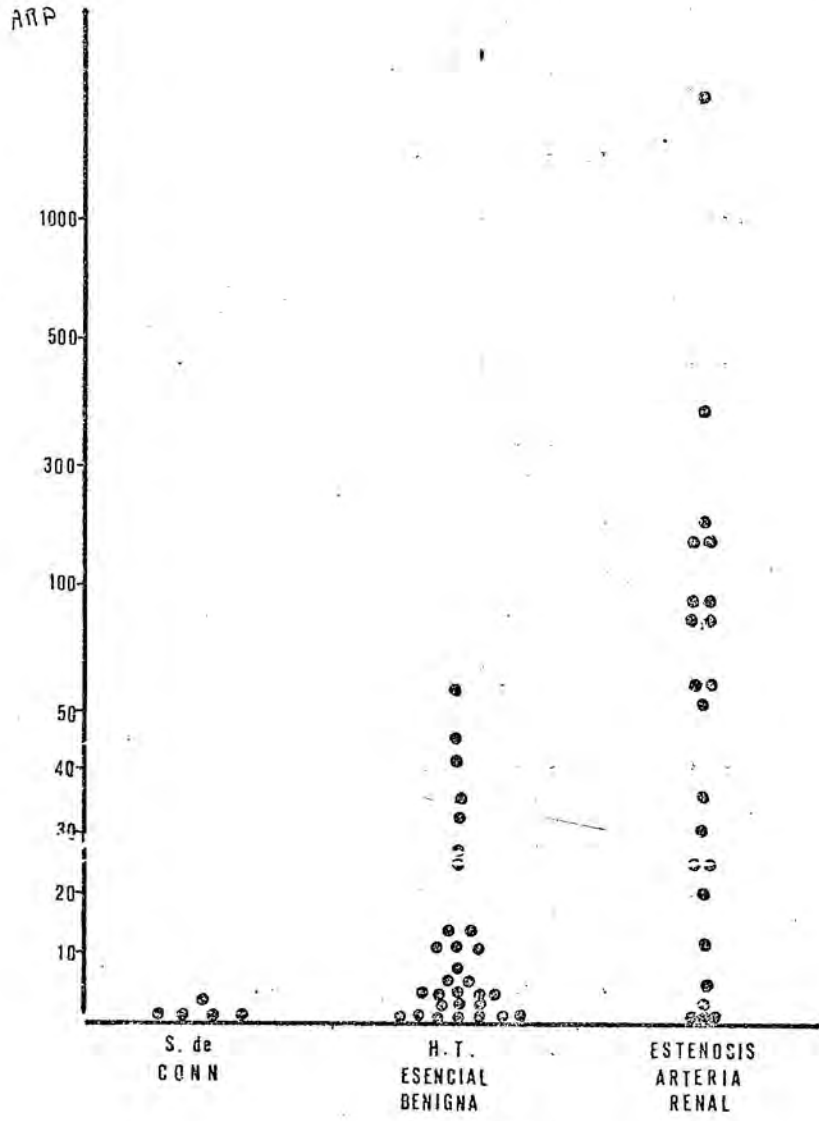
Con la finalidad de estandarizar y facilitar la expresión de los resultados obtenidos al dosificar la actividad renina en las venas renales se aconseja la obtención del cociente: AR en la vena renal del lado afecto / AR en la vena renal del lado sano.

GRAF. I

Estenosis de arteria renal

Nº	Procedencia		T.A.	A.R.P.	A.R.V.D.	Interv. vascular	T.A.	ARP
1	Fund. Puig.	J.H.A. 31a	240/140	1,425		Sí	130/80	16
2	R.F.F. 15.084	R.A.C. 21a	195/135	11,5 ; 11,3	266/172	Sí	120/80	
3	R.F.F. 15.084	F.M.	200/120	2	750	Sí	120/80	
4	Cl.S.Jor.	I.D. 54a	260/160		191/104	Sí	140/80	
5	R.F.F. 15.220	F.F.R. 26a	220/140	388		Sí	120/80	
6	R.F.F. 15.246	J.G.C. 23a	210/145	83 ; 142,5		vSí	130/75	
7	Cl.Med.B.	A.J.	200/120	2 ; 3,1	(Neg.)	Sí	210/120	
8	R.A.	C.B.H. 35a	215/110	22		Sí	175/105	
9	Fund. Puig.	A.M.B. 26a	180/115		51/36	Sí	?	
10	R.A.	V.R.T. 47a	205/110	75	360/192	No		
11	Part.	J.M.S. 43a	180/120	54		No		
12	Cl.Méd.C.	M.S.P. 47a	160/105	2 ; 11 ; 68	36/31	No		
13	R.A.	A.C.S. 56a	145/100	16 ; 26	36/40	no		
14	Fund. Puig.	J.L.S.		28				
15	R.A.	P.M. 32a	170/110	22		No		
16	Fund. Puig.	D.			36/32			
17		J.S.	190/120		89/32			
18	Cl.Méd.B.	C.A. 32a	170/100	72 ; 124 ; 88		No		
19	Disp.Nefr.	E.A.G. 57a	200/110	32		No		
20	Urol.	J.C. 18a	180/110	5,4				
Compresión extrínseca del pedículo vascular								
21	R.F.F. Procedencia	N.B.	185/105	19		Sí	135/80	
Duplicidad de la arteria renal								
22	R.A.	D.P.X. 31a	170/105	2 ; 50	18,5	No		
Trombosis de la vena renal								
23	R.F.F.	-- 6m	140/90	83				

GRAF. 2



AR en la vena renal del lado sano. Se acepta que existe una lateralización significativa cuando este cociente es superior a 1,6 (Bourgoignie y cols., 1970). En la amplia revisión, que sobre el tema se realiza en las actualidades nefrológicas del hospital Weber del año 1970, se indica que el pronóstico de la corrección quirúrgica de una estenosis de arteria renal es bueno cuando el cociente es superior a 2,5 y la actividad renina periférica superior a 32 ng/l/m. Por otra parte, se ha demostrado con alguna frecuencia la existencia de falsos resultados negativos al determinar la actividad renina en las venas renales; una causa habitual del enmascaramiento de las diferencias entre el riñón sano y el riñón afecto puede ser el clinostatismo. Por esta razón, se ha aconsejado (Hunt, 1969) la preparación de los enfermos mediante la utilización de una dieta hiposódica (20 mEq/día) y la administración diaria de 0,5 g de cloro tiacida, durante tres días, y una situación de ortoestatismo durante cuatro horas antes del cateterismo de las venas renales. Esta preparación parece potenciar las diferencias que existen en la secreción de renina entre el riñón sano y el riñón afecto. Aún así, cuando se tienen estas precauciones, es posible que la dosificación de la actividad renina en la sangre venosa renal no nos proporcione una información suficiente y, en condiciones óptimas, sería deseable la determinación simultánea de la actividad renina arterial y del flujo sanguíneo renal.

La trombosis de la vena renal por lo general no produce hipertensión. Cuando ambas coexisten probablemente son secundarias a una nefropatía. En cuanto a la asociación de una hipertensión con una duplicidad del sistema arterial renal, Marshall (1951) en cuatrocientas necropsias encontró una mayor incidencia de esta malformación en los individuos con una historia de hipertensión. Sin embargo, Davis y Sutton publicaron para probar esta observación mediante estudios angiográficos.

Por último haremos referencia al problema de la asociación entre hipertensión arterial y estenosis mitral, que en el caso de que fuera significativa, podría deberse a una situación hemodinámica semejante en parte a la propia de la estenosis arterial renal o secundaria a fenómenos embólicos renales. De todas formas de la revisión realizada por Corea y cols., que reproducimos a continuación, se puede deducir la dudosa importancia de esta asociación (cfr. hipertensión esencial: casuística). Revisión de Corea y cols. ver página siguiente.

Conclusiones

- 1.- Los valores de actividad renina obtenidos en el grupo de enfermos con una hipertensión vasculorrenal son significativamente superiores a los encontrados en la hipertensión esencial benigna.
- 2.- El hallazgo de actividades periféricas de renina elevadas y, principalmente de una lateralización de los valores determinados en sangre procedente de las venas renales, constituye un signo de buen pronóstico. Arbitrariamente se han fijado como resultados claramente favorables una-

Gráfica 3.

Asociación entre hipertensión arterial y estenosis mitral

	<u>% HT en enfermos con EM</u>
Boas y Fineberg (1926);	29%
Brumm y Smith (1941):	2%
Horus (1944) y Roseman y Wasserman (1951):	10% (edad <45a) • 30% (edad >45a) •
Gray (1954) :	16,5% •
Wood (1956) :	3%
Obeyesekere y cols. (1965):	50% (TAD: 90mm Hg) •• 12% (TAD:110mm Hg) 2% (TAD:130mm Hg)
Davies (1966) :	16,5% (♂) •• 13,5% (♀) •
Corea y cols. (1968) :	11,5% (♂) • 11,2% (♀)

- asociación no significativa con respecto a las series de control.
- asociación significativa con respecto a las series de control.

ARP superior a 32 ng/l/m y un cociente de lateralización superior a 2,5.

13 Etiopatogenia de la hipertensión en las nefropatías intersticiales

El estudio de la asociación de la hipertensión con las nefropatías intersticiales, y en especial con la pielonefritis crónica, es particularmente difícil, debido a la inespecificidad de las lesiones anatomopatológicas que con frecuencia no permiten un diagnóstico seguro y el hecho de que la hipertensión, por un lado constituye un factor predisponente para el desarrollo de una pielonefritis, y por el otro puede dar lugar a una nefropatía por abuso de analgésicos, no teniendo, como es lógico, en ninguno de los dos casos un papel desencadenante la nefropatía intersticial. Si bien existe un acuerdo entre los distintos autores sobre el insignificante papel de la pielonefritis aguda en la producción de una hipertensión, la importancia de la pielonefritis crónica, bilateral o unilateral es mucho más debatida. Los resultados obtenidos en diversas revisiones son contradictorios. Así Goldring y Chasis (1944), concluyen que la incidencia de la hipertensión en la pielonefritis bilateral o unilateral no es superior a la de las series de control. Por el contrario Pickering y Heptinstall (1953) observan una curación de la hipertensión tras la nefrectomía en aproximadamente la mitad de sus enfermos con una pielonefritis unilateral asociada a cifras tensionales elevadas. Actualmente, con la práctica habitual de aortografías, no pueden atribuirse casos similares a la asociación de una estenosis de una rama principal de la arteria renal. Por otra parte Pickering encuentra una distribución según el sexo y la edad superponible a la de la hipertensión esencial y pone una interrogación a la posibilidad de que la pielonefritis cuando se asocia a hipertensión sea secundaria a una hipertensión esencial. La mejor prueba a favor de un papel etiológico de la pielonefritis en la hipertensión la constituyen los casos que se presentan en niños o adultos jóvenes y que son quirúrgicamente remediables. Queda sin explicar sin embargo porqué en unas ocasiones se desarrolla hipertensión y en otras no.

En resumen podemos aceptar que la asociación causal entre pielonefritis crónica e hipertensión es real, aunque menor de lo que han pretendido algunos autores debido a diagnósticos equivocados (pielonefritis secundarias a una hipertensión esencial, pielonefritis unilateral sobreañadida a una hipertensión vascular renal, etc.). En cuanto a la etiopatogenia de la hipertensión en estos casos se han propuesto varias hipótesis:

A) En las nefropatías intersticiales, lo mismo que ocurre en las glomerulares, la incidencia de la hipertensión es mayor cuanto más prolongada es su evolución, asociándose con frecuencia a un grado mayor o menor de insuficiencia renal y tal vez a la puesta en marcha de mecanismos presores como el sistema renina-angiotensina, determinada por el desarrollo de una isquemia parenquimatosa. Estos factores serán revisados más adelante al hablar de la hipertensión en la insuficiencia renal crónica. Sólo interesa destacar aquí que algunos autores (Grieble y Jackson, 1960; Sommers, 1962) aceptan que la hipertensión de la pielonefritis

crónica bilateral puede ser de tipo renovascular. Sin embargo, esta hipótesis carece de fundamento en la hipertensión asociada a una nefropatía intersticial unilateral.

B) La descripción en la pielonefritis crónica de una endarteritis inflamatoria, con proliferación de la íntima y destrucción de la elástica, que afecta desde las arterias interlobares a las arteriolas, y de lesiones parenquimatosas sugestivas de isquemia, con glomérulos retraídos separados por túbulos atróficos, similares a las encontradas en la estenosis de la arteria renal, induce a pensar en la posibilidad de la participación de factores etiopatogénicos semejantes a los de la hipertensión vascularrenal. Kincaid-Smith destacó que la asociación de las lesiones vasculares con la hipertensión sólo se encuentra cuando los vasos dañados irrigan áreas de isquemia, y no cuando van destinados a zonas de parénquima con otros aspectos anatomopatológicos de la pielonefritis (por ejemplo tejido pseudotiroideo). La similitud con la hipertensión vascularrenal es todavía mayor en los casos de pielonefritis unilateral. Sin embargo los valores obtenidos por algunos autores en la pielonefritis (Fitz, Kirkendall y Armstrong, 1965; Massani y cols., 1966) se encuentran dentro de los límites de la normalidad. Por otra parte Turgeon y Sommers observaron índices de granulación yuxtaglomerular normales tanto en presencia (8 enfermos) como en ausencia (10 enfermos) de hipertensión. En resumen, la importancia del sistema renina-angiotensina en la hipertensión asociada a una pielonefritis unilateral o bilateral, aunque se ha sospechado por el tipo de lesiones anatomopatológicas observado, no se ha podido comprobar mediante la dosificación de la actividad renina plasmática o la observación directa de los aparatos yuxtaglomerulares.

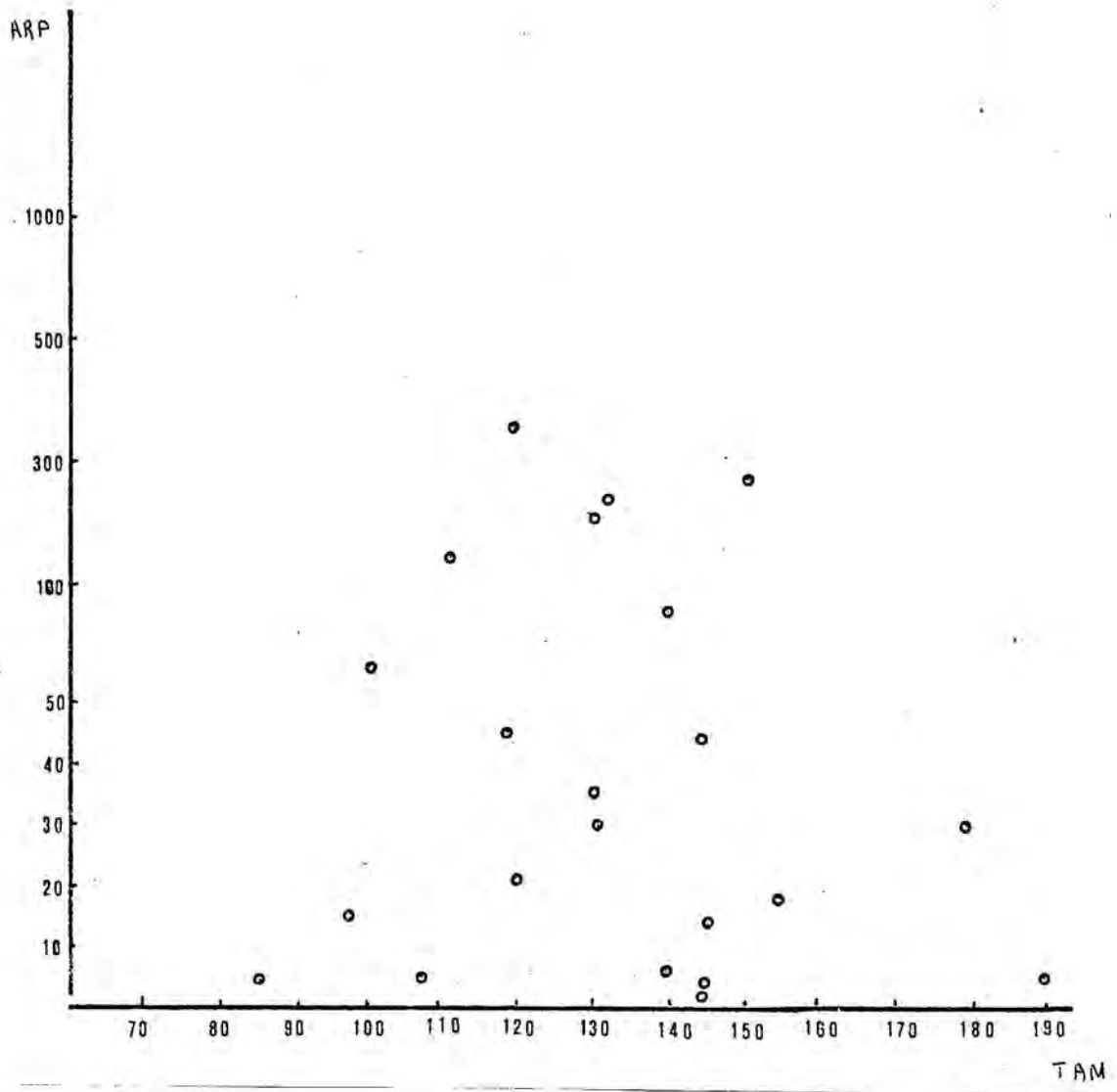
14. Actividad renina plasmática en las nefropatías intersticiales: Casuística

Hemos revisado veintitrés casos de nefropatía intersticial crónica en los que se ha dosificado la actividad renina plasmática. Los principales datos se resumen en la gráfica 1. Como puede verse en la gráfica 2 no existe una correlación entre actividad renina y cifras tensionales en estos enfermos. De los veintitrés enfermos, seis eran normotensos y los valores de actividad renina determinados en ellos fueron normales o subnormales, salvo en un caso (enfermo nº8) que se trataba de un perdedor de sal en una fase de insuficiencia renal avanzada. En el grupo de enfermos hipertensos se encontró una gran dispersión de valores de actividad renina, predominando los más elevados en los pacientes con un funcionalismo renal más deficiente (nº3-6) y en aquellos otros con una hipertensión asociada a una hipoplasia renal (nº11-12-13-14). En cuatro ocasiones se consideró que la hipertensión asociada a una nefropatía intersticial unilateral era remediable quirúrgicamente. Los resultados obtenidos se resumen a continuación:

nº	Diagnóstico	ARP	ARVR	Corrección HT
12	M. S. M 7a. Hipoplasia unilateral+reflujo bilateral.	185		(+) (ARP:16)
13	M. D. J. 20a. Hipoplasia renal segmentaria.	34	65	(+)
14	E. P. 18a. Hipoplasia renal+pielonefritis focal.	30		(+)
9	J. N. T 41a. Hidronefrosis,	207	181	(-)

Los valores de actividad renina obtenidos en los cuatro casos fueron elevados. Llama la atención el hecho de que los resultados favorables se obtuvieran en los individuos más jóvenes. También merece ser destacado el hecho de que en dos individuos (enfermos 12 y 16) con edades, sintomatología y hallazgos radiológicos muy similares, en un caso se desarrolló hipertensión y en otro no. No hemos incluido en este capítulo un enfermo con una hidronefrosis sobreañadida a una estenosis de arteria renal, en el que los valores de actividad renina periférica fueron repetidamente normales o bajos y no se encontraron diferencias significativas a nivel de las venas renales. La nefrectomía no mejoró en absoluto su hipertensión. En otro enfermo (nº18) con un riñón izquierdo disminuido de tamaño, los valores de actividad renina periférica fueron normales, no existiendo lateralización en los determinados en el plasma procedente de las venas renales. En resumen la determinación de la actividad renina plasmática en diecisiete enfermos hipertensos con una nefropatía intersticial crónica ha dado resultados normales o subnormales en once ocasiones y elevaciones francas (> 30 ng/l/m.) en seis.

		Diagnóstico	T.A.	Gr. "pu"	Na	K	APP	ARVP	Cor res. que	T.A.	APP
					Cl	OH					
1	R.A. S.P.C. 66	P.N.C.	150/90	1,8	43 4	108	22				
2	R.A. C.V.S. 60	P.N.C.	150/90	1,6	4,2	18,6	45				
3	R.A. L.A.M. 29	P.N.C.	180/120	18	120 4,8	21	267				
4											
5											
6	J.S.O. R.A.	Fibrosis re troperiton.	140/90	7,8	135 4	100 11,1	142				
	-	-	170/106	25	127 5,8		323				
7	R.A. E.M.Rr 52	Reflujo Ves- -Ur. Litiasis	180/100	0,92	142 4,6	104	8-31				
8	R.A. A.N.F. 34	Reflujo vesic co-ureteral	120/85	12	141 6,2	101 15	61				
9	R.A. J.N.T. 41	Hidrone- frosis.	175/100	0,8	136 4,2	20	207	181	sf	160/95	
10	CLMBA.A.A. 31	idem.	180/110	1	140 4,6	107	2				
11	R.A. S.G. 15	Hipoplasia R. segment. bil.	170/110	0'96	137 37	100	81				
12	R. WF M.S.M. 7	Hipoplasia R. der. + Refl. bil.	160/100				185		sf	110/60	16
13	Part M.D.J. 20	Hipoplasia R. segmentaria	160/100				34	65	sf	120/75	
14	E.P.	Hipopl. R. Seg + P.N. focal	160/100				30		sf	120/75	
15	R.A. M.D.C. 31	Hipopl. R. + Reflujo uni	135/80	1,82	150 4,9	105 26	6-45,4				
16	R. FF .P. 10	Hipoplasia R. der. + Refl. bil.	110/60				6,5		sf	110/60	
17	R.A. T.C.B. 59	Hidrone- frosis	120/75	1,56	137 4,6	101	16				
18	R.A. M.G.LL.	Riñón hipoplásico	190/105	1'4	139 4	100					
19	Part J.R.U. 52	Abuso Analgés Litiasis	240/140	1,2	142 3,9	96 24	4,7				
20	R.A. R.D.V. 68	P.N. litiasis	250/110	1,04	144 4,5	116 19,0	30				
21	R.A. R.V.D. 42	PN litiasica coraliforme	170/120	2	140 4,8	102	13				
22	R. FF C.G. 52	idem.	180/110	1,2	130 4,2	98	3,7				
23	R.A. M.D.M. 50	PN litiasica	195/115	1,3	134 4	105	19				



Conclusiones:

- 1.- La hipertensión asociada a una nefropatía intersticial crónica frecuentemente cursa con actividades renina normales o bajas.
- 2.- Sin embargo, el hallazgo de actividad renina elevada en algunos casos, especialmente en formas unilaterales remediables quirúrgicamente y con normalización de la renina después de la intervención (enfermo nº12) parece indicar que este factor puede tener importancia por lo menos en algunos casos de hipertensión asociados a una nefropatía intersticial crónica.
- 3.- La dosificación de la actividad renina puede tener valor pronóstico sobre la evolución de la hipertensión tras la práctica de una nefrectomía en los casos de pielonefritis unilateral. El valor pronóstico de la actividad renina en estas ocasiones debe entenderse en el sentido de que una renina normal o baja constituye un mal pronóstico. Por el contrario una actividad renina aumentada no asegura siempre la curación de la hipertensión (enfermo nº9), dependiendo de la existencia e no de lesiones de nefrosclerosis, por lo que
- 4.- otro factor de gran interés pronóstico es la edad del enfermo.
- 5.- Aunque el sistema renina-angiotensina puede explicar en algunos casos la hipertensión de estos pacientes quedan dos puntos oscuros:
 - a) Etiopatogenia de la hipertensión en los casos en que no se ha podido comprobar un aumento de la actividad renina:
 - Mecanismos de perpetuación de la hipertensión ?
 - Retención renal de sodio y aumento de las resistencias periféricas por un mecanismo de autorregulación?
 - Hipertensión renopriva?
 - Coincidencia con una hipertensión esencial?
 - b) ¿Por qué en unos casos existe hipertensión y en otros no?

15 Hipertensión en la glomerulonefritis aguda: Etiopatogenia y fisiopatología

Parece bien demostrado el aumento del volumen plasmático y del volumen sanguíneo total en las glomerulonefritis agudas y la mayor parte de autores atribuyen a un estado hiperdinámico de la circulación, secundario a esta hipervolemia, la hipertensión que con frecuencia acompaña a esta enfermedad. Eisenberg (1958) (1) (3), utilizando hematies marcados con cromo radiactivo, comunica un aumento del volumen plasmático del 38% y del volumen sanguíneo total de un 29% en la glomerulonefritis aguda con edema e hipertensión. Davies (1951) (1) encontraron en estos enfermos volúmenes minuto cardíacos en los límites superiores de la normalidad y presiones venosas discretamente elevadas. Estos hallazgos fueron comprobados por De Fazio y cols. (1959) (4) que observaron además la normalidad de las resistencias periféricas. Earle (1965) (2) observó que la hipertensión es más frecuente en los casos de glomerulonefritis aguda que cursan con insuficiencia renal. Por lo general, en los estudios realizados sobre la actividad renina en estos pacientes, los valores obtenidos han sido normales o subnormales (5), si bien en otras ocasiones algunos autores han comunicado un aumento de la actividad renina. Así, por ejemplo Masaani y cols. (1966) (6), utilizando el método de Scornik y Palanini determinaron la concentración de angiotensina circulante en cinco enfermos, encontrando valores elevados en los tres que eran hipertensos y normales en los otros dos normotensos. Resumimos a continuación los valores que hemos obtenido en cinco enfermos;

		Diagnóstico -	Natremia -	Creatinina -	T.A. -	A.R.P.
A.S.C.	12a	G.N.A.	140	1,32	120/80	12
J.M.G.	19a	G.N.A.	139	1,28	120/80	2,4
J.M.P.	9a	G.N.A.	142	1,3	110/70	2
S.M.P.	9a	G.N.A.	141	4,9	135/90	6,5
		(maligna)	137	7	125/70	6
L.C.M.	52a	G.N.A.	130	-	150/100	11
		(maligna)	134,5	13,5	150/100	9
bajo dieta normosódica						
bajo dieta hiposódica						

De la revisión de la literatura realizada y de los resultados obtenidos parece poder concluirse que la renina no juega un papel importante en la etiopatogenia de la hipertensión en la glomerulonefritis aguda, si bien en los cinco enfermos que hemos estudiado las cifras tensionales eran normales o sólo discretamente elevadas, si se tiene en cuenta la edad de los enfermos. Sin embargo, en un trabajo reciente, Birkenhäger y cols. (5) describen un aumento de las resistencias periféricas en la hipertensión de las glomerulonefritis agudas; por el contrario, no encuentran un aumento del volumen minuto cardíaco, ni de la presión venosa.

En los dos enfermos que estudiamos hallamos valores normales o subnormales de actividad renina antes de iniciar la restricción sódica; durante la misma la actividad renina asciende hasta los límites superiores de la normalidad o valores discretamente elevados. Estos autores emiten la hipótesis de que la supresión de la actividad renina no es de la magnitud que correspondería a la importancia de la retención hidrosalina en estos pacientes, y admiten la posibilidad de que una renina no completamente supresible pueda ser responsable en parte del aumento de las resistencias periféricas que ellos han encontrado en la glomerulonefritis aguda.

Conclusiones:

- 1.- Los valores de actividad renina que hemos determinado en cinco enfermos afectados de una glomerulonefritis aguda son normales o subnormales (media aritmética: 6,84 ng/l/m).
- 2.- La hipertensión que con frecuencia se encuentra en la glomerulonefritis aguda probablemente es secundaria a un síndrome hipervolémico.
- 3.- Sin embargo, también se considera la posibilidad de que la renina, cuya secreción sólo se encuentra parcialmente suprimida, pueda participar también en la etiopatogenia de la hipertensión en estos pacientes.

16 Etiopatogenia de la hipertensión en la insuficiencia renal crónica.

A) Capital sódico.

La regulación de la eliminación renal de sodio en la insuficiencia renal crónica es muy deficiente, y los trastornos tanto, pueden originarse por un defecto como por un exceso, atribuibles en el primer caso a la disminución de la filtración glomerular y en el segundo a la disminución de la reabsorción tubular. Parece existir en estos enfermos una relación entre capital sódico y cifras tensionales, que es enmascarada por la existencia de factores renales, en especial el sistema renina-angiotensina, como lo demuestran:

1) La mayor parte de enfermos con hipertensión se benefician de una reducción del capital sódico a niveles normales mediante una restricción dietética o por hemodiálisis.

2) Wilkinson y cols. encuentran sólo una correlación significativa entre tensión arterial y sodio intercambiable en los enfermos binefrectomizados. ⁵

Soleman y Bower han realizado estudios, sobre la etiopatogenia de la hipertensión por un aumento del capital sódico y del volumen extracelular, en enfermos binefrectomizados por razones terapéuticas, similares a los practicados por Guyton en perros nefrectomizados. El aumento de la tensión arterial se produce en dos fases, mediadas probablemente por un mecanismo de autorregulación. Durante la primera aumenta considerablemente el volumen minuto cardíaco, modificándose poco las resistencias periféricas. En la segunda éstas últimas aumentan al mismo tiempo que disminuye el volumen minuto cardíaco. ¹¹

Del mismo modo que la utilidad de la binefrectomía en el control de la tensión arterial, demostrada en numerosas ocasiones, destaca la importancia de factores renales en la hipertensión de la insuficiencia renal crónica. La persistencia de cifras tensionales elevadas que en algunos casos se ha podido comprobar después de la binefrectomía subraya la existencia de otros factores renoprivos o tal vez extrarrenales. ^{10, 1}

B) Sistema renina-angiotensina.

Llama la atención la existencia de valores de actividad renina normales o elevados en enfermos con insuficiencia renal crónica, lo que supone que sus riñones pequeños y anulados funcionalmente pueden todavía desempeñar un papel fisiológico importante a través de su función hormonal. La mejor prueba del origen renal de la renina en estos enfermos es la tinción de los gránulos con la técnica de Bowie en el parénquima renal de estos enfermos. La existencia de valores normales o elevados de renina en algunos podría tener las siguientes explicaciones: ⁷

1.- Producción acelerada de renina por los aparatos yuxtaglomerulares conservados que serían capaces de responder a estímulos fisiológicos.

2.- Aumento de la concentración de sustrato, que se ha encontrado elevado en los animales binefrectomizados, pero normal en la insuficiencia renal crónica por diversos autores (Laragh; Skinner; Kozchen).

3.- Disminución de la concentración de un inhibidor fisiológico de la renina, según ha sido sugerido por Kotchen. Está en contradicción con un trabajo de Maebashi que comunica un aumento del inhibidor de la renina en las glomerulonefritis crónicas, no encontrándose en otras formas de insuficiencia renal crónica.

4.- También se ha sugerido la posibilidad de un aumento de la concentración de un activador.

Las mejores pruebas existentes de la relación de la renina con la hipertensión de la insuficiencia renal crónica consisten en:

1) La observación por numerosos autores de que los valores de la actividad renina periférica pueden constituir un buen sistema de pronóstico para decidir qué enfermos pueden beneficiarse de una binefrectomía. ^{10,1}

2) La demostración de un aumento de la concentración de renina en el parénquima renal de los enfermos que se beneficiaron de una binefrectomía (Shibagaki y cols., 1965). ⁹

No se conoce con seguridad si el papel desempeñado por la renina es etiológico, siendo muchos los autores que dudan de esta posibilidad. La reactividad vascular a la angiotensina estudiada en estos enfermos mediante el test de Kaplan y Silah, no presenta ninguna característica especial cuando se la compara a la que presentan los individuos normales (Kaplan y Silah, 1964; Hocken y cols., 1966; Zech y cols., 1969.). Por último, algunos autores (Hampers y cols., 1967) han llamado la atención sobre algunos enfermos que presentan inadecuadamente valores bajos de actividad renina periférica y una tendencia clínica a la hipotensión. El sistema renina-angiotensina de estos enfermos no se estimula por la depleción sódica ("autonefrectomía"). ¹⁰

C) Factores renoprivos.

La hipertensión renopriva ha sido bien demostrada en animales apareciendo incluso cuando se limita la ingesta de sodio. Los mecanismos a través de los cuales podría explicarse la hipertensión renopriva se resumen en la tabla siguiente: ^{12, 13}

1.- Redistribución del sodio y el agua secundaria a la pérdida de la función renal.

2.- Defecto de metabolización o de eliminación de algún factor por el parénquima renal (renotrofina de Braun-Menéndez, 1952).

3.- Defecto de alguno de los factores antihipertensivos demostrados en los extractos renales:

-Totales:

Page(1940):Substancia hipotensora no dializable(¿ar-

tafacto?)

Fasciolo(1953):Angiodactina(lipoide vasodilatador).

Milliez(1966):Lípido de naturaleza desconocida.

-Corticales:

Hamilton y Grollman(1958):Péptido.

-Medulares:

Muirhead(1960):Lípido neutro.

Lee(1963),Hickler(1964),Strong(1966) y Daniels(1967):
Prostaglandinas.

=====

Es dudosa la participación de factores renopresivos en la hipertensión de la insuficiencia renal crónica en el hombre,por cuanto no se ha observado nunca la aparición de una hipertensión tras la realización de una binefrectomía en un individuo normotenso, siempre que se evite una sobrehidratación.

D) Factores extrarrenales.

Pueden ser los mismos a los que se ha atribuido la irreversibilidad de la hipertensión en algunos casos después de suprimir los factores desencadenantes. Por ejemplo, podría tener alguna importancia la readaptación de los barorreceptores. Llama la atención que muchos enfermos con insuficiencia renal crónica e hipertensión presenten un test de la regitina positivo, que supone una participación del sistema nervioso simpático. Otra prueba en favor de un trastorno del sistema nervioso autónomo es la ausencia de la bradicardia refleja en la cuarta fase de la maniobra de Valsalva. Es posible la explicación de estas observaciones sobre la base de la teoría de la readaptación de los barorreceptores. 13

17 Insuficiencia renal crónica e hipertensión: Casuística.

Enfermos no incluidos en un programa de diálisis de crónicos.

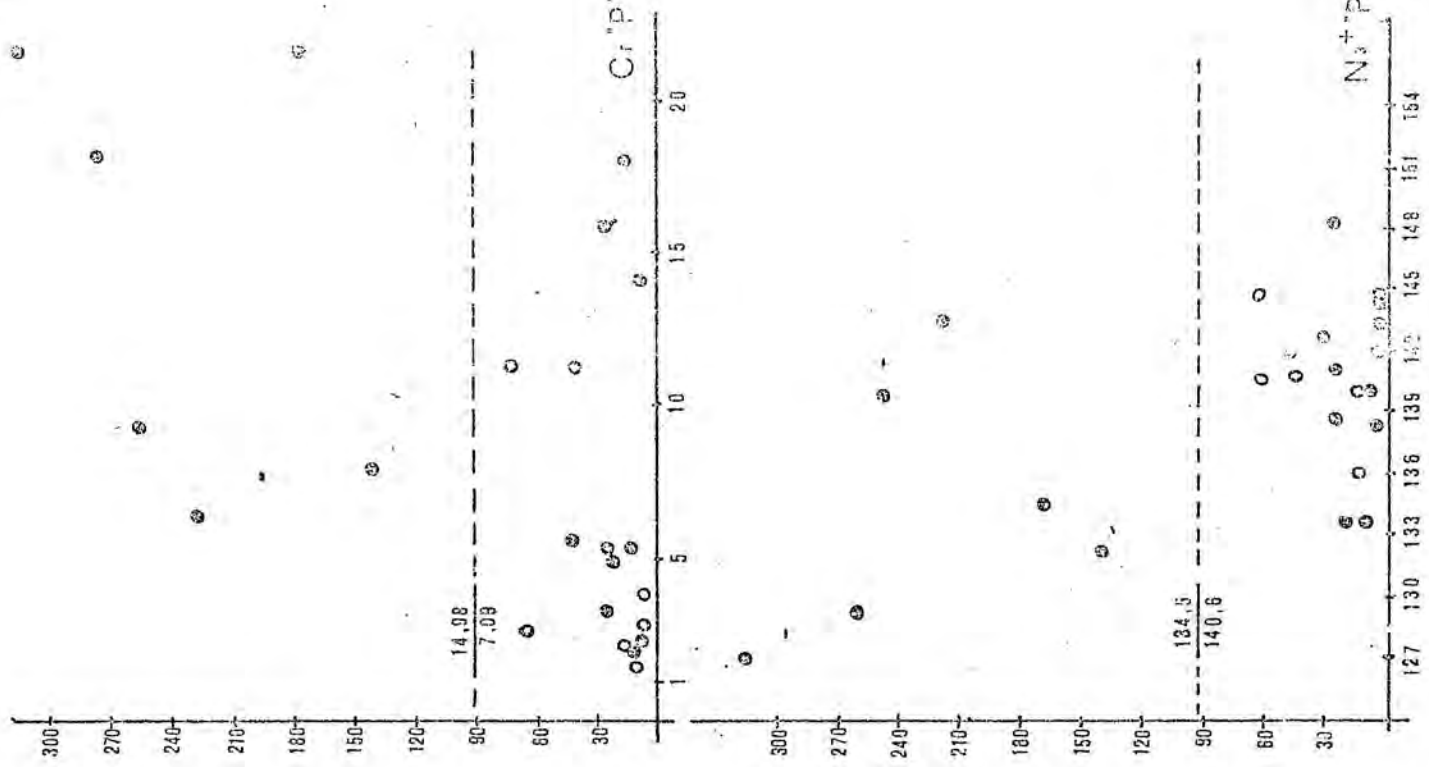
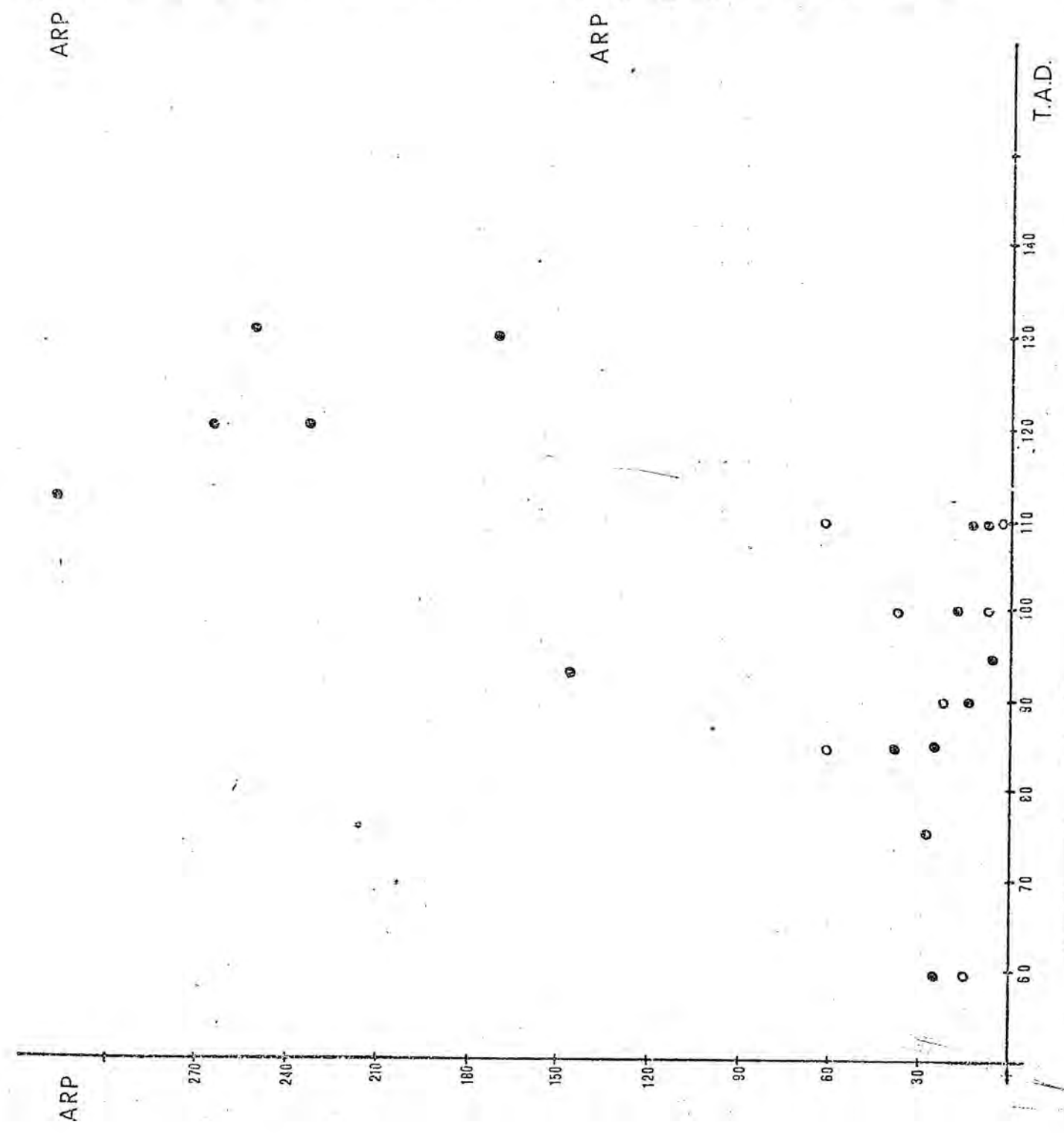
Hemos estudiado 22 enfermos afectados de una insuficiencia renal crónica de diversas etiologías (graf. 1). Siete de ellos no eran hipertensos, mientras que los demás presentaban una hipertensión que oscilaba entre los límites de la normalidad y elevaciones tensionales muy acusadas. Se ha investigado la existencia de correlación entre la actividad renina, por un lado, y las cifras tensionales, la natremia, y la concentración plasmática de la creatinina por otro. Los resultados obtenidos se resumen en la gráfica 2, donde se representa con círculos claros a los enfermos estudiados bajo un aporte normal de sodio y con círculos oscuros a aquellos otros sometidos a una dieta hiposódica. Se observa una correlación positiva entre la tensión arterial diastólica y la actividad renina plasmática, mientras que existe una correlación negativa entre ésta y la natremia. Por el contrario la correlación es menos evidente entre los valores de creatinina plasma y actividad renina, si bien la media aritmética de las creatininas plasmáticas de los enfermos con una actividad renina elevada ($> 30 \text{ ng/l/m. o } > 60 \text{ ng/l/m}$ según fuera la dieta normosódica o hiposódica) es claramente superior a la de las creatininas de los enfermos con actividades de renina plasmática inferiores. La correlación de la actividad renina con los parámetros estudiados es mejor en los enfermos con dieta hiposódica que en aquellos en los que no estaba limitado el aporte de sodio. Se puede explicar, tal vez, por el hecho de que éstos últimos poseen un funcionalismo renal más conservado y probablemente están más influidos por el tipo de evolución de la nefropatía subyacente. Quizás, la dieta hiposódica podría acrecentar también las diferencias entre los distintos enfermos. La observación de los valores más altos de renina en los enfermos sometidos a dieta hiposódica que en los que reciben un aporte normal de sodio no permite deducir que el sistema renina-angiotensina de los enfermos con insuficiencia renal crónica es sensible a los estímulos fisiológicos, puesto que no se trata de dos grupos homogéneos. Se ha relacionado también los valores de actividad renina con la etiología de la insuficiencia renal crónica (graf. 3). Los valores más altos se han encontrado en las nefroangioesclerosis y en un enfermo con una fibrosis retroperitoneal. Los más bajos en la poliquistosis renal. Llama la atención la existencia de valores subnormales o normales en dos enfermedades de Kimmelsteil-Wilson, con un anasarca generalizado.

Revisión de la literatura

Algunos autores (Brown³, 1965; Toussaint¹, 1969; Wilkinson⁵, 1970) han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre actividad renina periférica, por un lado, y cifras tensionales y natremia por otro. Otros (Zech⁶, 1969) no encuentran una correlación absoluta. Oestli¹⁴ observa actividades reninas elevadas en las insuficiencias renales crónicas

N		Patología	T.A.	Cr. "P"	Tonograma Plasma		APP	
					Na	Na	Na	Na
1	A.M.F 34	P.N.C. por nef. v. u. bil	120/85	12	141 6,2	109 15	61	
2	L.A.H 29	P.N.C.	180/120	12	148 4,8	109 21		267
3	P.G.S. 48		190/110	3,9	142 5,5	109 24,3	2	
4	J.C.C 21		160/90	18	134 6,5	95 14		8
5	J.S.G	Fibrosis re- troperitoneal	140/90	7,8	132 4	100 11		142
6			170/105	25	127,4 5,8			323
7	A.B.B 31	G.N.C.	150/85	5,6	143 4,1	101 23		38 ; 82
8	M.P.G 36	?	130/75	3,7	149 6,3	111 18,5		25
9	A.G.G 48	Nefroangio- clerosis	190/130	24	135 3,5	11,8		166
10	J.C.G. 58	idem.	220/120	6,1	144 3,8	19,7		230
11	R.L.T. 38	idem.	220/130	9	140 2,3	97,5		252
12	J.S.M. 46	idem.	140/90	1,9	142 4,5	21	16	44
13	M.N.P. 36	idem.	210/110	2,1	145 4		61	
14	J.G.B. 32	G.N.C.	180/110	5,2	140 4,7	104,5		6
15	J.P.F. 18	idem.	160/95	14,5	138 5,6	96		4
16	G.N.C 41	Poliquisto- sis renal	180/110	2,3	143 4,4	102		3;4
17	J.G.R. 50	?	140/85	6	141 5,7	106		22
18	M.I.L. 34	Nefropatia diabetica	200/100	12,1	140 4,2		36	
19	J.M.N 48	idem.	165/100	2,76	144 6,2	105	4	
20	M.P.C. 56	Kimmelsteil- Wilson	180/100	2	132 4,7	92		3,8
21	J.J.C 58	Nefropatia del mieloma	110/60	16	138 6,1			22
22	A.M.N. 49	idem.	110/60	1,9	137 4	96	11	
23	D.C.C	Kimmelsteil- Wilson.	200/100	5,12	134 5,6	101		16,6

Cr. "P" = Creatinina plasma



que coexisten con una hipertensión maligna. Finalmente otros autores (Hodler, 1968) no encuentran ninguna correlación entre tensión arterial y actividad renina.

Desde el punto de vista de la relación de la actividad renina con la etiología de la insuficiencia renal crónica, algunos autores han destacado la existencia de valores bajos de actividad renina plasmática en la pielonefritis crónica y en la poliquistosis renal, que explican por una destrucción importante del parénquima, mientras que otros autores han encontrado valores normales o discretamente elevados en la poliquistosis renal. Reubi y Hodler (1968)¹⁵ describen valores más elevados de actividad renina de la insuficiencia renal crónica en la glomerulonefritis crónica azotémica. Kotchen⁷ llama la atención sobre la observación de actividades renina plasmáticas subnormales en tres enfermos de Kimmelsteil-Wilson.

Conclusiones

- 1.- Existe una cierta correlación entre la actividad renina y la tensión arterial en la insuficiencia renal crónica.
- 2.- Los valores de actividad renina parecen ir en aumento a medida que disminuye el clearance de creatinina.
- 3.- Los valores más elevados de actividad renina los hemos encontrado en las nefroangiosclerosis y en un caso de fibrosis retroperitoneal. Los valores más bajos en la poliquistosis renal.

18 Insuficiencia renal crónica e hipertensión: Casuística

II Enfermos incluidos en un programa de hemodiálisis periódicas.

Hemos estudiado 19 enfermos afectados de insuficiencia renal crónica y mantenidos por hemodiálisis periódicas. (graf 1). Por lo general se practican dos diálisis semanales de ocho horas de duración y entre ellas los enfermos siguen una dieta hiposódica más o menos estricta. Se ha fijado la atención en los siguientes puntos:

A) Evolución de la tensión arterial y de la actividad renina periférica de estos enfermos entre su introducción en el programa de hemodiálisis periódicas y el momento actual; importancia del control del peso corporal como medida indirecta del volumen extracelular y del capital sódico de estos pacientes. De los 19 enfermos estudiados, tres lo han sido accidentalmente (nº 17, 18 y 19), por lo que carecemos de datos suficientes para analizar su evolución. De los 16 restantes, cuatro (nº 1, 2, 3, 4) eran normotensos en el momento de su introducción en el programa de hemodiálisis. Los enfermos 1-2 y 3 nunca han desarrollado hipertensión. Por el contrario el enfermo nº 4 sigue de forma bastante irregular las prescripciones dietéticas, por lo que con frecuencia llega a las diálisis con un exceso de peso e hipertensión. Constituye el ejemplo más puro de hipertensión que responde favorable y fácilmente a una mayor restricción sódica y arrastre durante las hemodiálisis (graf. 2). Otros doce enfermos (del 5 al 16) eran hipertensos en el momento de su introducción en el programa de diálisis de crónicos. La hipertensión arterial de ocho de estos enfermos (del 5 al 12) respondió favorablemente a las hemodiálisis periódicas, probablemente a causa de una reducción del capital sódico y del volumen extracelular, que indirectamente se refleja en una reducción del peso corporal. No obstante esta reducción del peso corporal secundaria a una disminución del volumen extracelular puede estar enmascarada por el aumento de peso debido al predominio anabólico que acompaña a la mejoría del enfermo. Dentro de este grupo se puede escoger como ejemplo más representativo el del enfermo nº 5 (graf. 3). La hipertensión del paciente nº 13 tal vez podría atribuirse a no haberse logrado un control satisfactorio de su volumen extracelular. Finalmente en otros tres enfermos (14, 15 y 16) no ha sido posible la reducción de la hipertensión mediante una mayor restricción sódica y una mayor ultrafiltración durante las hemodiálisis, que era mal tolerada por los enfermos (hipotensión, colapso) y conducía, más tarde, como por una acción de rebote a un mayor agravamiento de la hipertensión. Los valores de actividad renina fueron elevados en los tres casos. En dos de ellos se ha practicado la nefrectomía, bilateral en el enfermo nº 14 y del lado izquierdo en el nº 15, por poderse presuponer que era el riñón de este lado el responsable de la hipersecreción de renina (graf. 4). Se trataba de una enferma en una fase ~~acelerada~~ de su hipertensión arterial, secundaria probablemente a una hipoplasia renal izquierda, a la que se practicó una arteriografía renal derecha desarrollando una insufi-

Pro- gen- cia	Micro- bio	Fecha de adm.	Poso 1960	T.A. 1960	T.A. actual	Peso cot.	APP	
1 P.A.	R.S. 29a	Necrosis cortical	20-11-69	52	100/60	100/60	62,5	10;10 [*] ;11,4;8;8 [*] ; <2;<2
2 P.A.	M.C. 33a	Necrosis M.I. aguda	6- 9-68	43	110/60	105/55	48,5	44;53;8;61 [*]
3 P.A.	P.M. 24a	Necrosis cortical	13- 3-70	56,	120/70	130/70	49	(690):7
4 P.A.	J.E. 21a	PH. cron. refl. bil.	10- 5-69	67	130/80	140/80	68	15,7;6,5; 2
5 P.A.	J.A. 27a	G.N.C.	26- 1-70	69	180/120	120/70	60	258;1120 ^{**} ;285; 466 [*] ;17; 49;41 [*] ;12
6 P.A.	P.B. 49a	G.N.C.	1- 9-69	53	180/100	140/75	60	125;778 [*] ;14;78;33 [*] ;6
7 P.A.	A.J. 33a	G.N.C.	9- 5-70	64	155/95	130/75	80	4;4 [*] ; < 2
8 P.A.	M.C. 20a	G.N.C.	20-11-70	48	160/100	110/55	51	36; 9;12 [*] ; 2
9 P.A.	BC. 53a	P.N.C.	10- 3-70	74	140/90	140/80	75	<2;<2 [*] ;20,3;14,5;9,5
10 P.A.	BA 49a		16-12-70	53	185/115	145/80	59	37;138 [*]
11 P.A.	J.O. 60a	G.N. maligna	13- 6-69	71	180/100	120/80	+	48,6;138
12 RFF	J.L. 15a	P.N.C.	22- 3-71	56	165/105	160/110	61	2
13 RFF	L.D. 6a	P.N.C.	24- 5-7	18	165/85	140/70	18	22
14 P.A.	E.T. 19a	H. P. piel. + I.R.A.	15- 1-69	47	150/100	140/90 [*]	43,5	7500 ^p ;6500 ^p ;14,4;37 [*]
15 P.A.	E.B. 45a	P.N.C.	12-12-70	49	210/110	180/100	46	18;42 [*] ;68;24;66 [*] ;52;46 [*] 41,7;13,7 [*] ;23,1;47,5 [*]
16 P.A.	F.O. 27a	G.N.C.	11-11-69	54	165/100	150/95	54	125 [*] ;235;155;187;148 [*] 18;8
17 P.A.	E.M. 20a	G.N.C.				130/70	49,5	4.7
18 P.A.	G.M.	Rechazo						8
19 P.A.	S.R.					120/80		0

* Final hemodiálisis.

** Crisis hipotensiva.

^p Expresado en ng/100 cc. (V.N. 170ng/100 cc.).

() En I.R.A.

J.E. 22 a.

T.A. Nd⁺

31-V

2-VIII

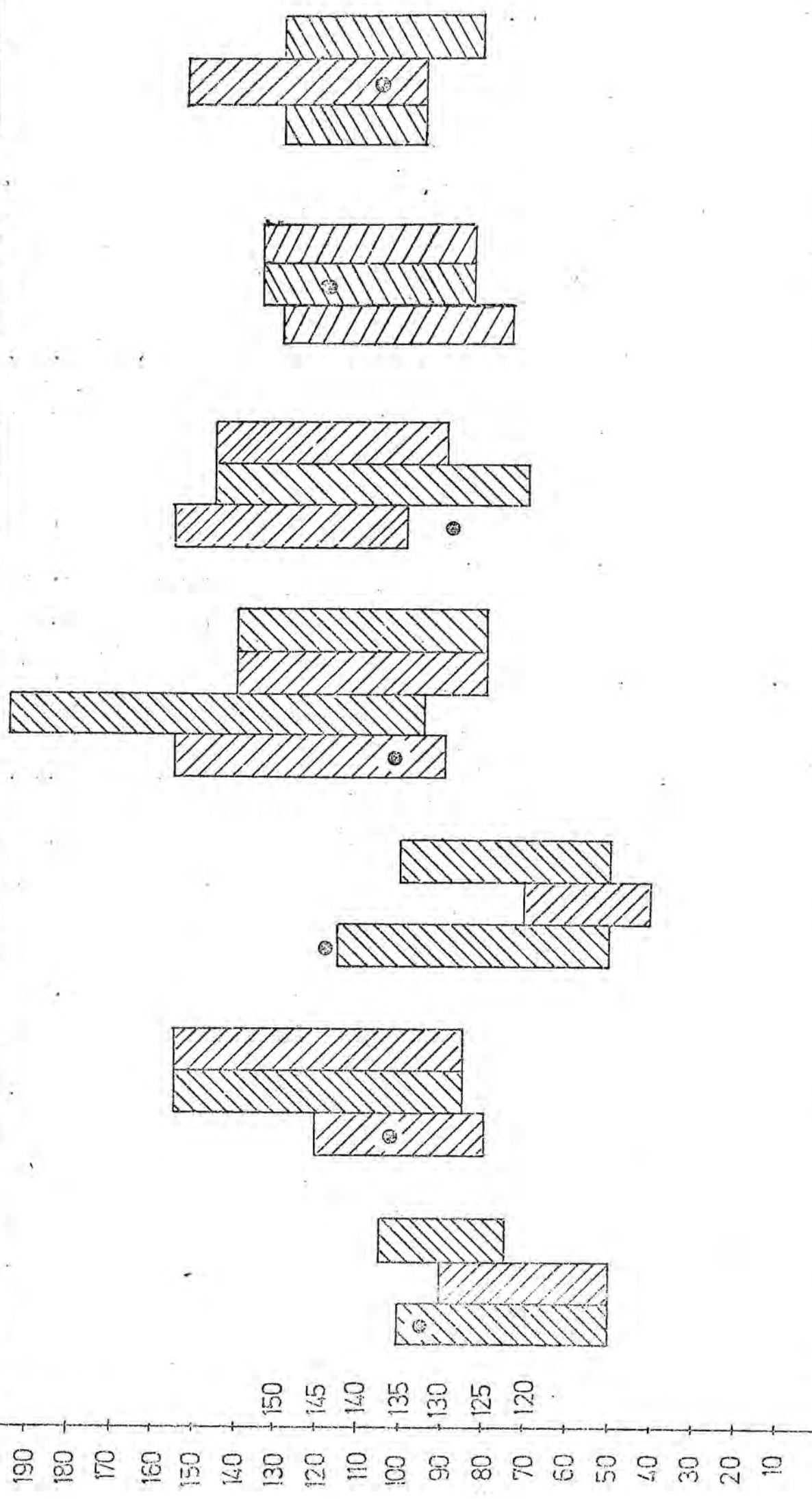
28-X

25-XII

17-III

16-IX

15-II



peso inicio HD

64'3

67'3

64'-

68'5

69'5

67'7

69

A.R.P.

64'3

67'3

64'-

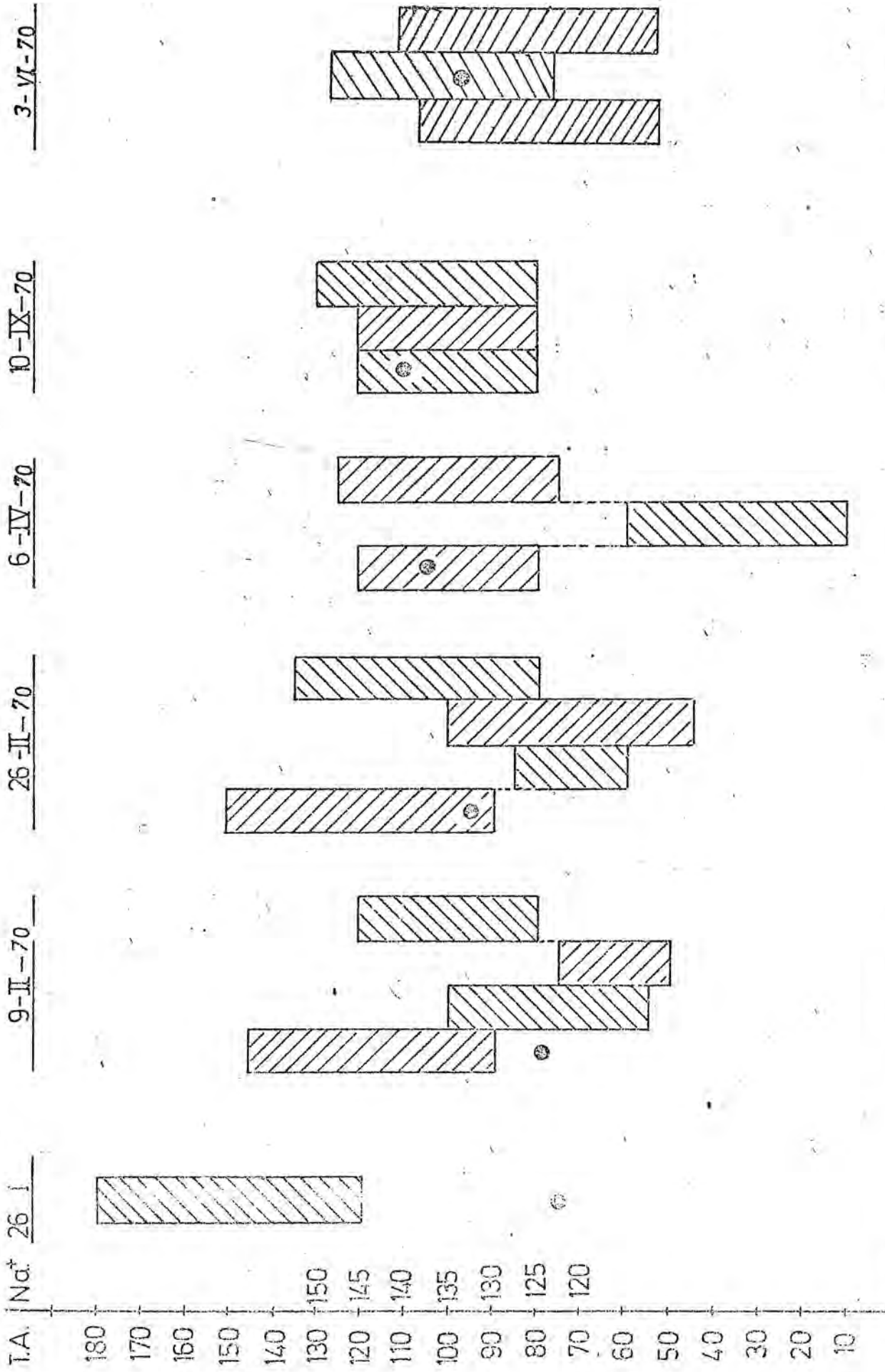
68'5

69'5

67'7

69

J.A. 27 a.



peso inicio HD 59 62'75 60 61 58'7 58'2

A.R.P. 258 (inicio) 1120 (hipotension) 285 (inicio) 17 (inicio) 12 (inicio)

ciencia renal aguda que evolucionó a la cronicidad. Los resultados obtenidos en esta enferma fueron favorables. Igualmente parecen serlo en el caso nº 14, si bien es prematuro sacar conclusiones pues no se ha sobrepasado todavía la fase postoperatoria inmediata. Por último en el paciente nº 15. Los valores de actividad renina determinados han sido altos en todas las ocasiones, salvo en las dos últimas dosificaciones sin que exista una justificación aparente. La normalización de la actividad renina en este paciente ha coincidido con la aparición de una pericarditis y la instauración de una heparinización regional durante las hemodiálisis. Por lo general, dejando a un lado estos tres enfermos cuya hipertensión se ha mostrado rebelde a la hemodiálisis, se ha podido comprobar una reducción progresiva de la actividad renina plasmática.

B) Correlación entre tensión arterial y actividad renina periférica determinadas al inicio de las hemodiálisis: Como puede verse en la gráfica nº6 se ha encontrado una buena correlación entre tensión arterial media y actividad renina plasmática.

C) Modificación de la actividad renina plasmática por las hemodiálisis: Como puede verse en la gráfica nº7 se han observado los tres tipos de relación posible entre los valores de actividad renina pre y post-diálisis (igualdad, aumento y disminución). Aunque no hayamos podido comprobar una correlación significativa entre la pérdida de peso durante las hemodiálisis y las modificaciones de actividad renina, parece cierto que las mayores disminuciones ponderales coinciden con los mayores aumentos de actividad renina periférica.

D) Correlación entre la actividad renina plasmática y la etiología de la insuficiencia renal crónica (graf.8):

Utilizando el primer valor de actividad renina dosificado en cada uno de los enfermos, se comprueba que son más elevados en el grupo de glomerulonefritis crónica (siete casos; media aritmética: 88,2 ng/l/m.) que en la pielonefritis crónica (cuatro casos; media aritmética: 23,5 ng/l/m.)

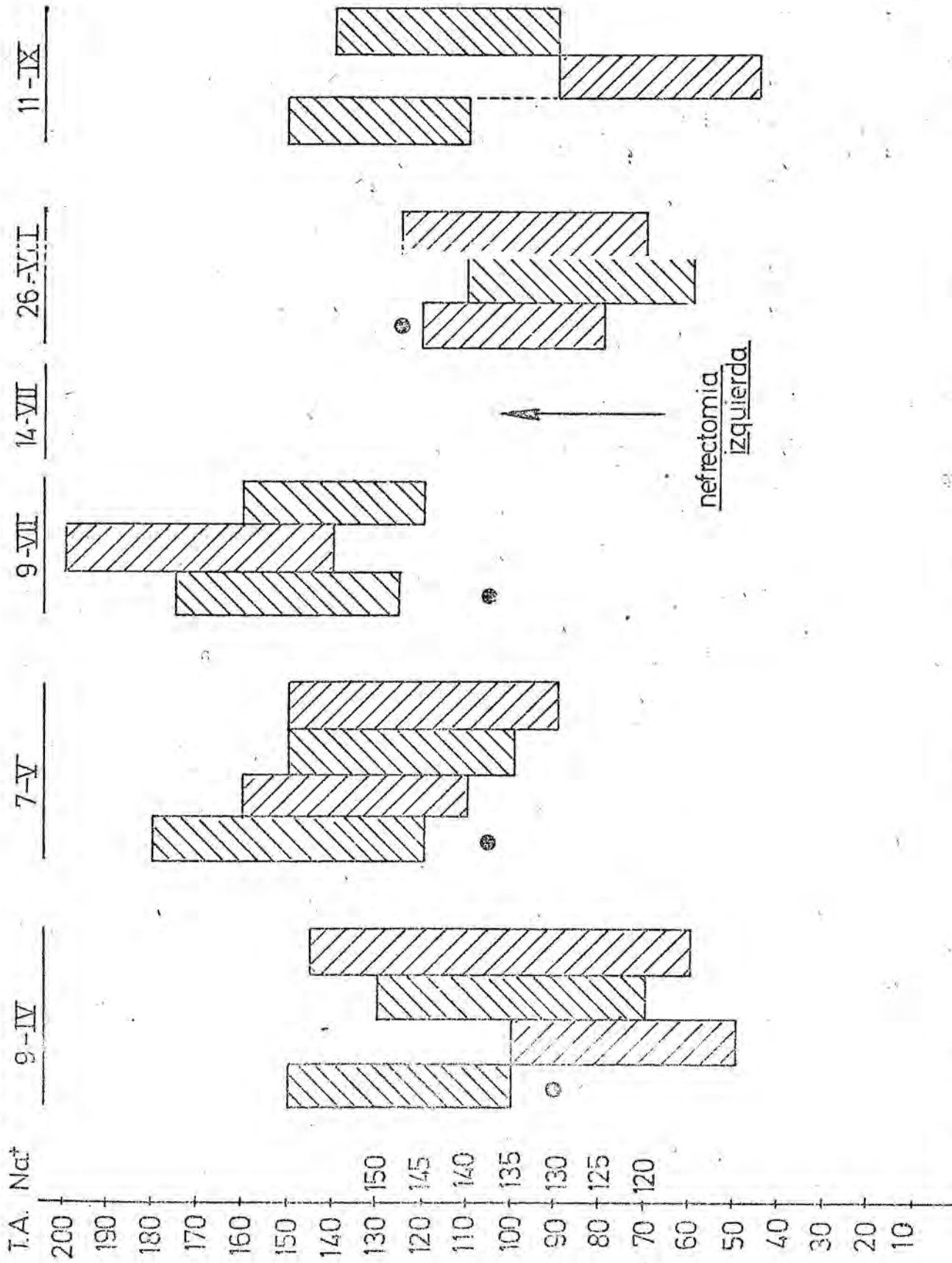
E) Actividad renina plasmática y binefrectomía:

Hemos tenido ocasión de dosificar la actividad renina plasmática en dos enfermos que han sido binefrectomizados (nº18 y 19). En el primer caso se trataba de un enfermo que había sufrido un rechazo y la actividad renina encontrada fué de 8 ng/l/m. La binefrectomía se había realizado tres semanas antes y el enfermo estaba politransfundido. En el segundo caso se trataba de una enferma procedente de otro servicio de riñón artificial y que fué dializada en el del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona con motivo de un viaje. La binefrectomía había sido realizada varios meses antes y el estado de la paciente era satisfactorio. El valor obtenido fué de 0 ng/l/m.

Revisión de la literatura

La importancia del capital sódico y de factores renales en la hipertensión de los individuos mantenidos mediante hemodiálisis periódicas es

E.T. ♀ 19a



nephrectomia
izquierda

45

41'5

14'4

44

46'4

47'5

peso inicio HD.

A.R.P
7500/100 cc.
(VN=170/100 cc.)

AR.P

260

240

220

200

180

160

140

120

100

80

60

40

20

60

70

80

90

100

110

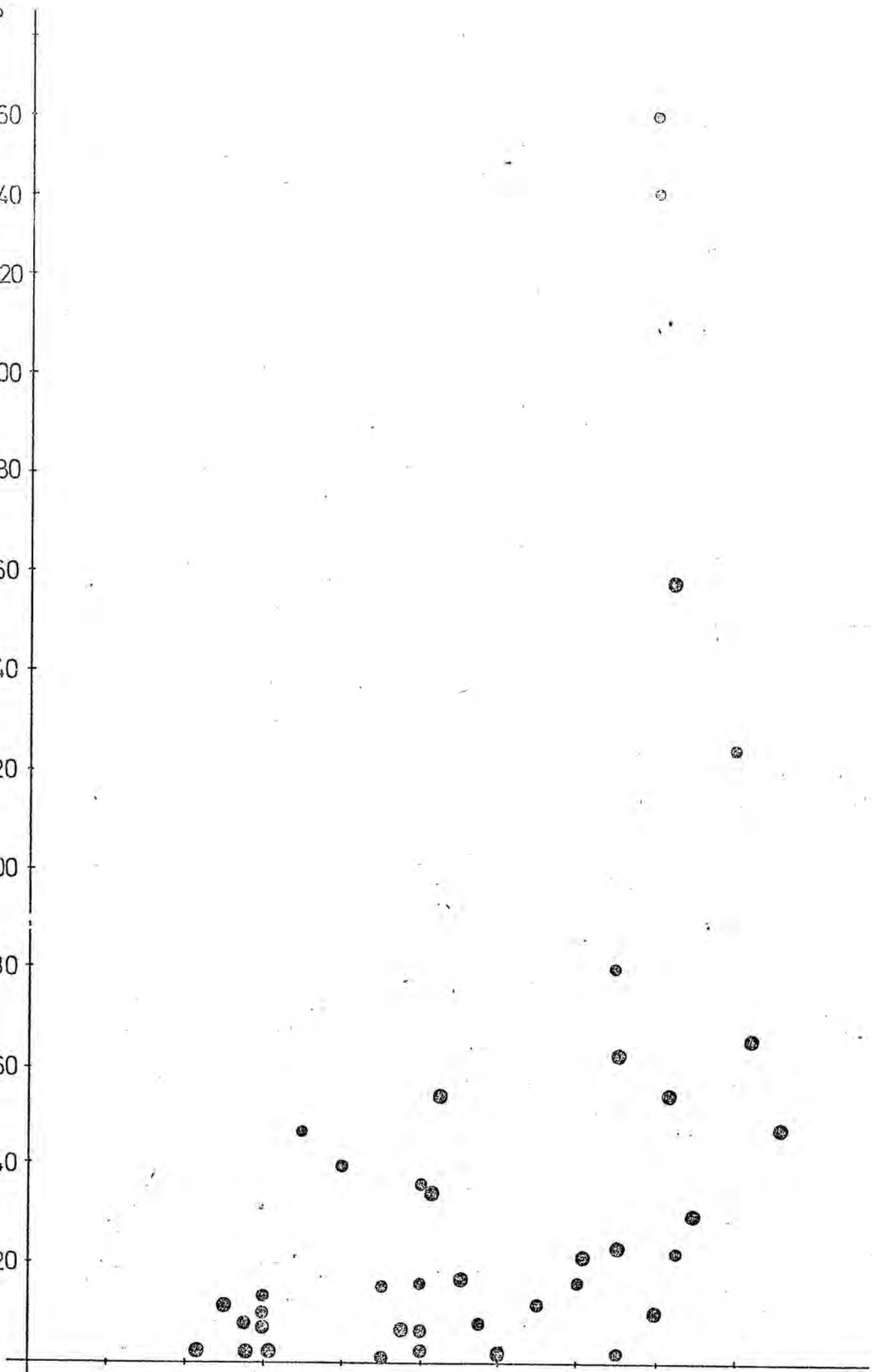
120

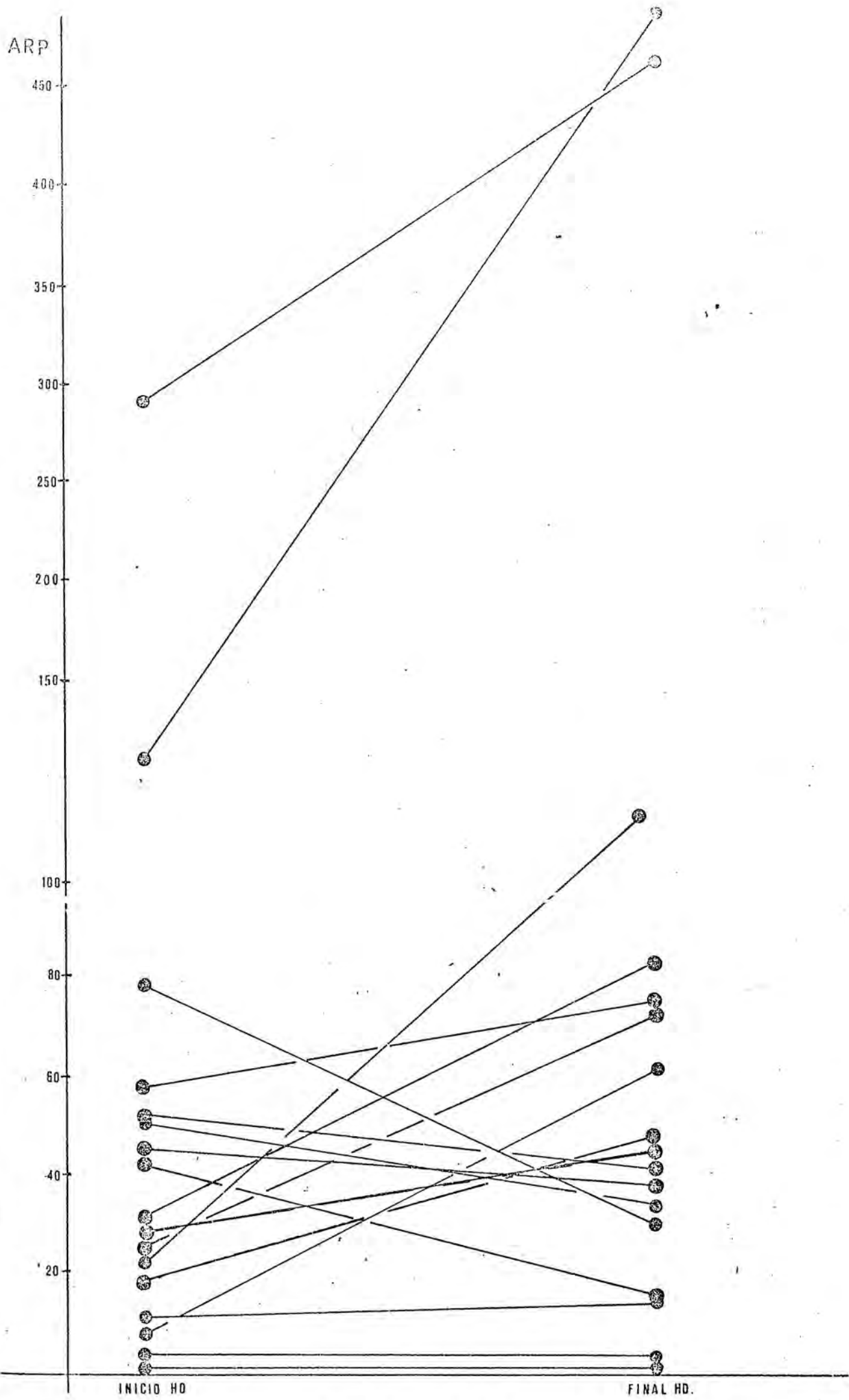
130

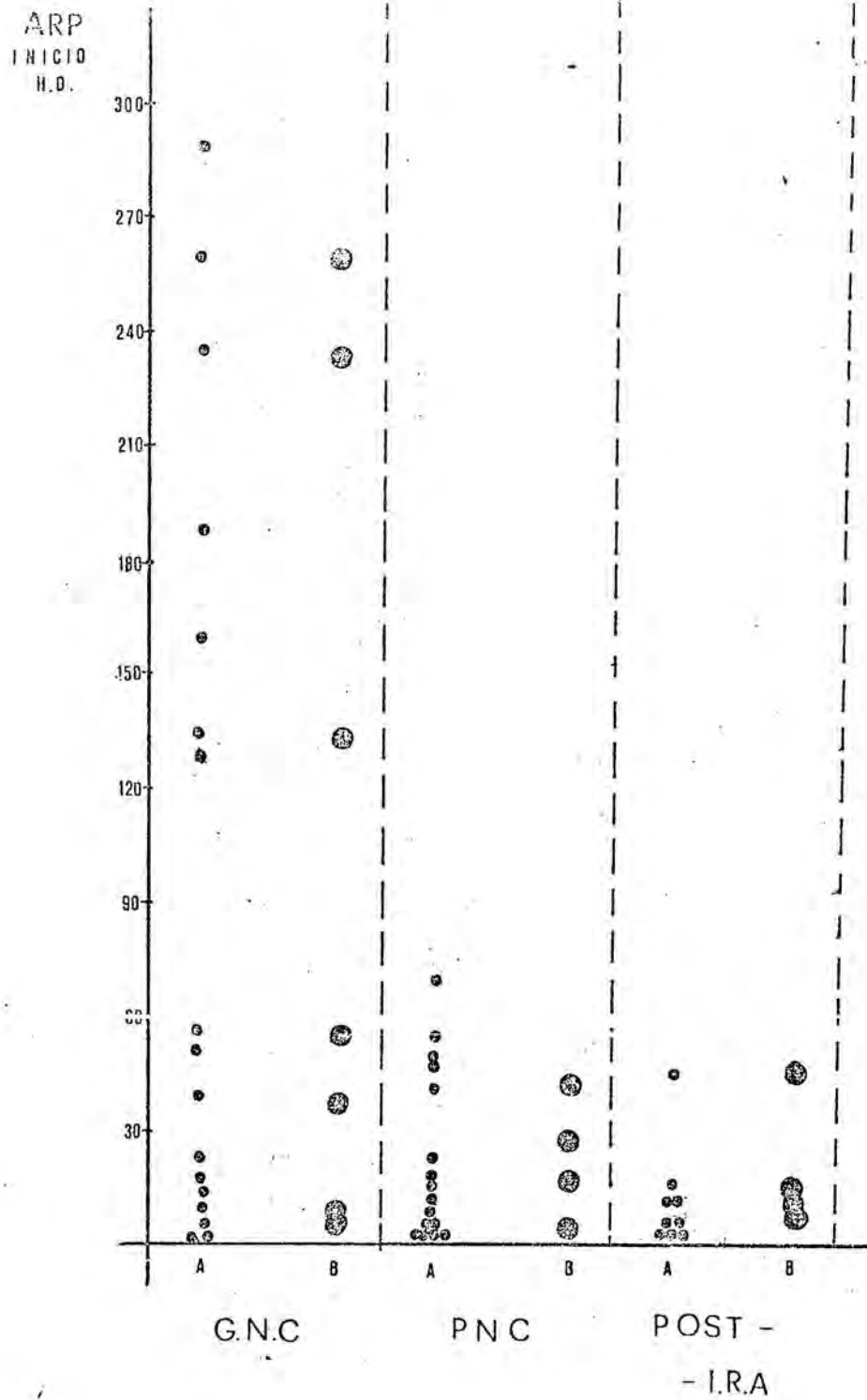
140

T.A.M.

VALORES PRE-HEMODIALISIS







A: Todas las determinaciones.

B: Primera dosificación en gada enfermo.

un hecho bien establecido, resumiéndose que la determinación de la actividad renina constituye un dato de gran valor pronóstico en los casos que se plantea el problema de la binefrectomía como solución terapéutica a una hipertensión rebelde al tratamiento (Kolfz y cols. Schupak y cols., Hume y cols., 1966) (1). Diversos autores admiten la posibilidad de que la realización de una ultrafiltración exagerada para reducir una hipertensión puede desencadenar un círculo vicioso con un agravamiento de la hipertensión mediado por el sistema renina-angiotensina (Gleadley y cols. (2); Brown y cols. (3); Barjon y cols. (4); Wilkinson y cols. (5)). En relación a la etiología de la insuficiencia renal crónica Toussaint y cols. (1970) (1) comunican que en las causadas por una poliquistosis renal la hipertensión responde favorablemente a la hemodiálisis, mientras que la insuficiencia renal crónica por nefroangiosclerosis constituye por sí sola una indicación para la binefrectomía. Por otra parte las glomerulonefritis crónicas obligan con mayor frecuencia a practicar una binefrectomía que las nefropatías intersticiales crónicas.

Los resultados obtenidos por diversos autores sobre las modificaciones de la actividad renina por la hemodiálisis son bastante conflictivos, puesto que, mientras Zech (6) y cols. no encuentran modificaciones importantes de la actividad renina antes y después de las hemodiálisis en ocho enfermos, Kotchen (7) y cols., comunican un aumento de la actividad renina en 20 enfermos sobre 24, encontrando una "correlación sugestiva, aunque no significativa" entre la pérdida de peso y el aumento de la actividad renina. Toussaint (8) determinó la actividad renina plasmática antes y después de la hemodiálisis en 17 ocasiones encontrando las mismas medias aritméticas en ambos casos. Otro autor observó una disminución de la actividad renina cuando la pérdida ponderal durante la hemodiálisis era inferior a 2 Kg., mientras que si era superior encontraba un aumento de la misma. Probablemente estas discordancias puedan explicarse según el tipo de riñón artificial utilizado o variaciones de en la técnica de la diálisis. El aumento de la actividad renina en respuesta a la depleción hidrosalina durante las hemodiálisis supone que el sistema renina-angiotensina de estos enfermos es capaz de responder a estímulos fisiológicos. Sobre los resultados obtenidos por diversos autores al correlacionar los valores de actividad renina y las cifras tensionales, no se insiste por haberse revisado en el capítulo anterior. Diversos autores (Brown, Toussaint (1), Barjon (4), etc.) han observado actividades de renina plasmática subnormales o en los límites inferiores de la normalidad en sujetos anéfricos, lo cual ha planteado la posibilidad del origen extrarrenal de esta renina "residual". Probablemente la actividad renina determinada en estos enfermos se deba a las transfusiones que reciben. Por último una aplicación posible de la dosificación de la actividad renina es la del diagnóstico de un rechazo, durante el cual se produce un aumento de la actividad renina plasmática.

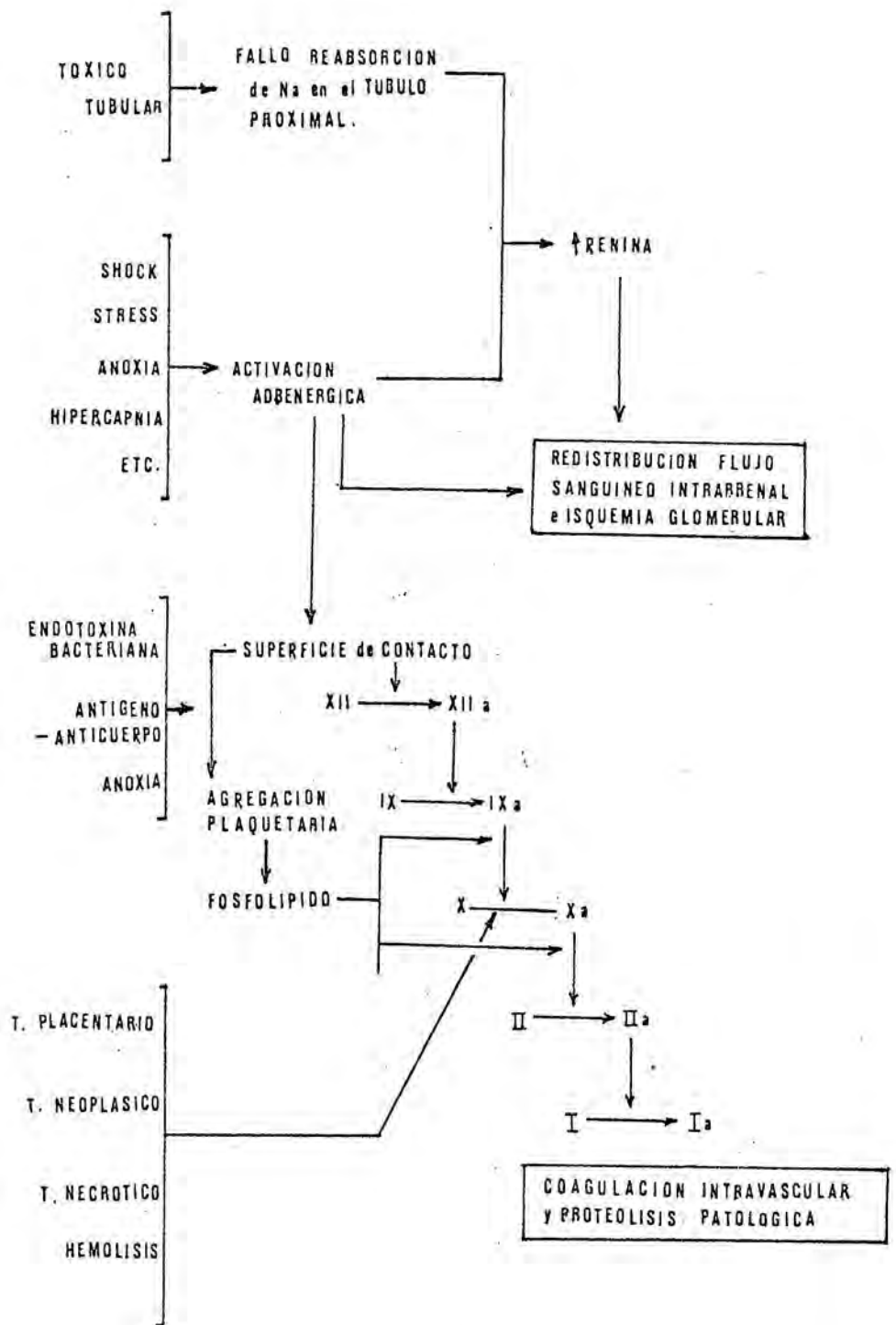
Conclusiones

- 1.- Existe una correlación positiva entre la actividad renina plasmática y las cifras tensionales.
- 2.- La mayor parte de los casos de hipertensión en la insuficiencia renal crónica pueden resolverse mediante la realización correcta de las hemodiálisis. La actividad renina de estos enfermos que, en el momento de su introducción en el programa de hemodiálisis periódicas, puede ser elevada, se normaliza en el transcurso de las hemodiálisis. (ej: gráf. 3)
- 3.- En un número menor de casos, con valores de actividad renina persistentemente elevados, los enfermos son candidatos a la binefrectomía. Es posible que la ultrafiltración exagerada durante las hemodiálisis para reducir estas hipertensiones rebeldes pueda ser responsable del desencadenamiento de un círculo vicioso mediado por el sistema renina-angiotensina (ej: gráf. 4)
- 4.- El control del peso corporal es un factor de gran importancia pues nos da una medida indirecta del volumen extracelular y del capital sódico (ej: gráf. 2 y 3).
- 5.- Las modificaciones de la actividad renina por las hemodiálisis demuestran que el sistema renina-angiotensina todavía es capaz de responder en estos enfermos a los estímulos fisiológicos.
- 6.- Los valores de actividad renina plasmática son más elevados en los enfermos con una glomerulonefritis crónica que en los pielonefriticos crónicos.
- 7.- Es posible encontrar valores dosificables de actividad renina plasmática en sujetos anéfricos. Probablemente se trata de ~~una~~ renina procedente de las transfusiones y que actúa sobre el substrato que en estos enfermos se encuentra aumentado.

19 Etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda.

La insuficiencia renal aguda puede definirse como una disminución brusca e importante de la función renal, que conduce, en último término, al síndrome clínico de la uremia. Desde un punto de vista etiológico las causas se han clasificado (1) en prerrenales, glomerulares, tubulares y postrenales (esquema). Desde un punto de vista patológico es preferible hablar sólo de insuficiencia renal aguda cuando existen lesiones renales bien establecidas, dejando a un lado las oligurias funcionales prerrenales y los procesos obstructivos postrenales. Los factores implicados más probablemente en la etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda, están resumidos en el esquema adjunto y son discutidos a continuación. Como se verá destacan el sistema renina-angiotensina y los procesos de coagulación intravascular. Ambos factores son capaces de explicar la persistencia de la insuficiencia renal aguda, una vez desaparecidos los factores desencadenantes.

Como es lógico, la participación de sustancias vasoactivas en la etiopatogenia de un "síndrome isquémico" ha sido investigada desde antiguo. Desde un punto de vista experimental (2), el papel de la adrenalina fue estudiado por Penner y Bernheim en 1.940; el de la vasopresina por Byrom en 1.937; en otros trabajos, Byrom y Prat (1.959) observaron que la oxitocina y la vasopresina producían una necrosis cortical en ratas ooforectomizadas, tratadas con estrógenos y progesterona. Goormaghtigh (3), en 1.942, propuso que un aumento de la formación de angiotensina en el glomérulo podía ser responsable de la insuficiencia renal aguda en el crush syndrome y en la eclampsia. La considerable incidencia de insuficiencias renales agudas en procesos caracterizados por un aumento importante de la actividad reninoplasmática, como son el embarazo, la insuficiencia cardíaca congestiva y la cirrosis hepática, y la mayor frecuencia de lesiones isquémicas en las zonas de la corteza renal más ricas en renina, sugieren la veracidad de esta hipótesis. Por otra parte, la liberación de renina puede constituir un factor etiopatogénico común para dos tipos de insuficiencia renal aguda que clásicamente se han considerado diferentes (Oliver, 1.951), el tipo circulatorio y el tipo tóxico. La responsabilidad de la renina en el primero es más probable, pero también es posible que desempeñe algún papel en la insuficiencia renal aguda de tipo tóxico. Schenerman y cols., en 1.966, observaron que, tras una hemorragia, aumentaba la carga distal de sodio y se producía un colapso del túbulo proximal; atribuyeron esta observación a una disminución de la reabsorción proximal de sodio por un túbulo lesionado y a la consiguiente liberación de renina, según la concepción de Thurau. Del mismo modo, podría explicarse un aumento de la actividad renina en algunas insuficiencias renales agudas de tipo tóxico por afectación del túbulo proximal, si bien Brown y cols. (4) sólo de-



OTRAS HIPOTESIS

- Obstrucción luz tubular (a) intrínseca (probablemente falsa)
(b) extrínseca
- Reabsorción total de la orina (Idem.)
- Reducción del flujo sanguíneo renal (falsa)

fienden este mecanismo para el tipo circulatorio. Estos mismos autores han estudiado veinticinco casos de insuficiencia renal aguda y comprobado valores de actividad renina periférica muy elevados en casi todos ellos. Resultados similares han sido obtenidos por Schroeder (5). Según Brown algunos resultados normales encontrados en estos enfermos no contradicen esta hipótesis, pues según este autor la dosificación de la actividad renina periférica sólo constituye una medida indirecta, que en ocasiones puede ser errónea por la existencia de factores plásmáticos desconocidos, de la actividad renina y concentración de angiotensina in situ. La formación de angiotensina in situ ha sido defendida y demostrada por Thurau. En un trabajo muy reciente, Brown y cols. (6) comunican la producción de una insuficiencia renal aguda mediante la perfusión endovenosa de dosis elevadas de angiotensina; anteriormente Byrom, utilizando dosis menores, había fracasado en el intento. Otro argumento indirecto que apoya la candidatura de la renina a un lugar relevante en la etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda es la demostración por Thiel y cols. (7) de que las ratas deplecionadas de renina mediante una sobrecarga sódica desarrollan una insuficiencia renal aguda de una importancia y una duración mucho menor que las ratas normales, tras la inyección intramuscular de glicerina al 50%.

Actualmente, se da a los fenómenos de coagulación intravascular una gran importancia tanto en la etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda, como en la de las glomerulonefritis inmunológicas. Es muy probable que la formación de fibrina constituya el mecanismo a través del cual se producen las lesiones anatomopatológicas de las glomerulonefritis inmunológicas (8). El papel de los procesos de coagulación intravascular en la etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda de origen isquémico ha sido revisado por Clarkson y cols. en un reciente trabajo (9). Anteriormente Hardaway había producido una insuficiencia renal aguda en animales mediante la inducción de una coagulación intravascular y llamó la atención sobre la importancia que este mecanismo podía tener en la etiopatogenia de esta enfermedad. Clarkson y cols. observaron, mediante el estudio de material biopsico con microscopía electrónica, la presencia de depósitos de fibrina en el interior de los vasos glomerulares, que en la microscopía óptica parecían normales; también comprobaron trastornos de la coagulación y de la fibrinólisis, destacando en la fase oligúrica un aumento de los productos de degradación de la fibrina, del fibrinógeno plasmático, de los complejos solubles de monómeros de fibrina y del factor plaquetario 4; la recuperación de la función renal se acompañaba de la corrección de los trastornos de coagulación, así como de la eliminación en la orina de grandes cantidades de productos de degradación de la fibrina. La importancia de los trastornos de la coagulación intra-

vascular en la insuficiencia renal aguda, puede imaginarse fácilmente si se considera que ambas pueden tener un gran número de causas comunes (esquema). Por otra parte es posible que la importancia de la activación adrenérgica en la etiopatogenia de la insuficiencia renal aguda se deba no sólo a las alteraciones hemodinámicas intrarrenales que provoca, sino también a través de la activación del sistema de protrombina intrínseco (10). La perfusión endovenosa de dosis elevadas de adrenalina puede conducir a la aparición de un colapso irreversible y de una coagulación intravascular diseminada. El mecanismo a través del cual se produce esta coagulación intravascular parece estar mediado por un receptor alfa-adrenérgico, puesto que es bloqueado por la fenoxibenzamina. El proceso implicado parece ser la activación del factor Hageman, como lo demuestra su consumo significativo durante la perfusión de adrenalina. Es posible que la estimulación alfa-adrenérgica cause la activación del factor Hageman al poner en contacto la sangre con el colágeno, o con gránulos específicos de los leucocitos, o por algún otro mecanismo.

20 Actividad renina plasmática en la insuficiencia renal aguda: casuística.

Hemos estudiado la existencia de correlación entre los valores de la actividad renina plasmática y otros parámetros, como son la tensión arterial media (graf.2), la fase de evolución de la insuficiencia renal aguda (graf.3), las cifras de natremia y de kaliemia (graf.4 y 5), y la concentración de urea en sangre (graf. 6) en 28 enfermos, afectados de insuficiencia renal aguda, con un número total de 40 determinaciones (graf.1). Como se deduce de la observación de las gráficas de dispersión (graf. de 2 a 6) solo existe una correlación negativa entre la actividad renina y el tiempo de evolución de la insuficiencia renal aguda, no habiendo ninguna correlación entre los demás parámetros.

Se ha investigado también la distribución de los valores de la actividad renina según las diferentes etiologías y la evolución de los enfermos. Los resultados se expresan en las gráficas 7 y 8. Los valores más altos se han encontrado en las insuficiencias renales agudas de origen séptico (6 casos), en las del post-parto (3 casos), post-aborto (2 casos), postquirúrgico (8 casos) y en las situaciones de bajo gasto cardíaco (2 casos). Se han encontrado actividades discretamente elevadas en las insuficiencias renales agudas posttransfusionales (3 casos), y normales o bajas en las glomerulonefritis malignas (2 casos). Por otra parte, el hallazgo de actividades de renina plasmática muy elevadas parece constituir un índice de mal pronóstico. En nuestro grupo de enfermos el valor más alto encontrado en una insuficiencia renal aguda de buena evolución fue de 92.5, aunque debe señalarse que el alto porcentaje de mortalidad (71,4 %) no es atribuible a la insuficiencia renal en sí, sino a los procesos acompañantes. Por lo tanto es posible que exista una relación entre el estado general del enfermo y las cifras de actividad renina, que no aparece al estudiar la correlación entre actividad renina y parámetros individuales como pueden ser la tensión arterial, urea en sangre, natremia, etc.

Nueve determinaciones se practicaron en enfermos que estaban recibiendo grandes dosis de furosemida. Los valores obtenidos se han representado en las gráficas como círculos negros y puede observarse que su distribución no presenta características peculiares.

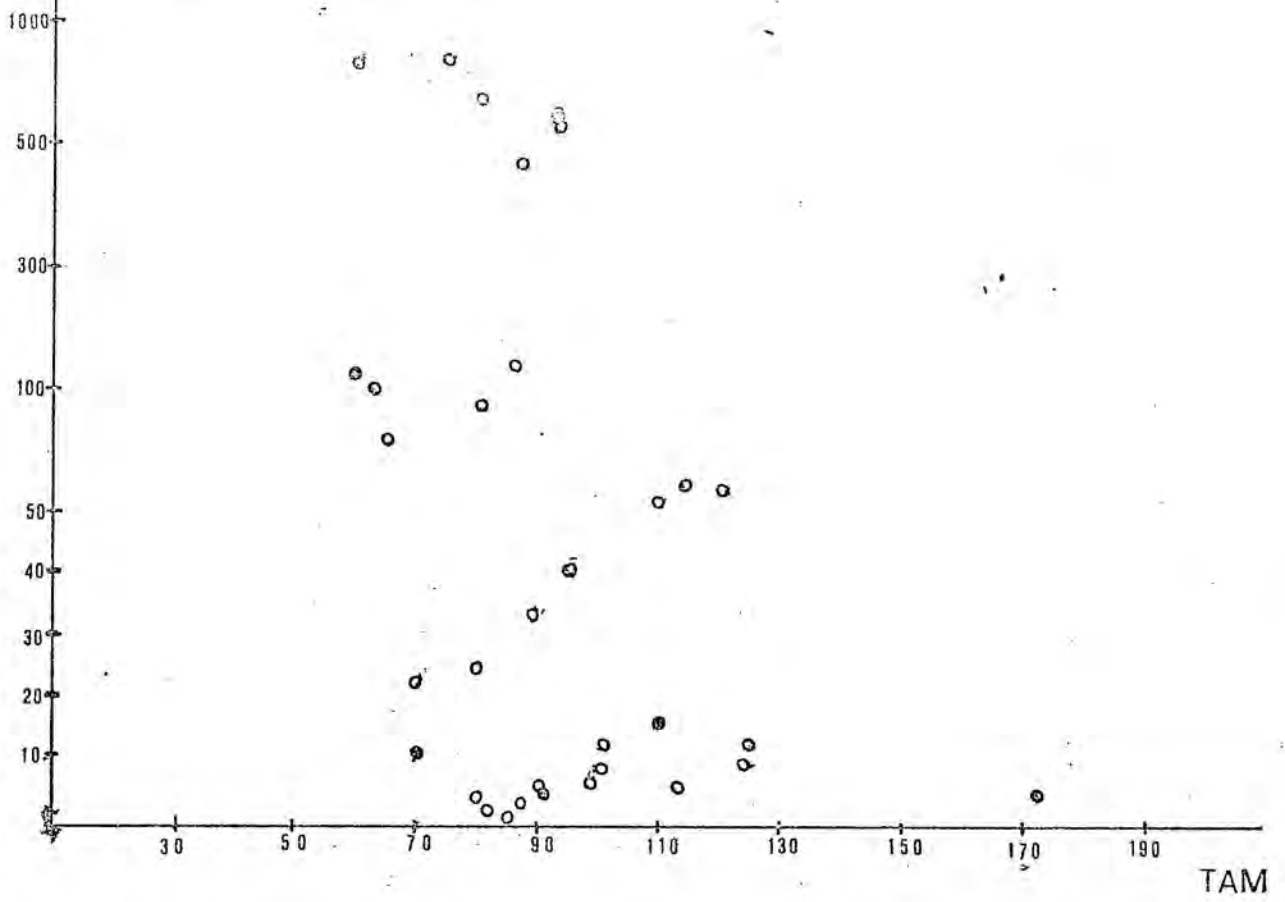
Merece llamar la atención sobre la frecuencia en este pequeño grupo de pacientes, de estados predisponentes para la insuficiencia renal aguda, caracterizados por la existencia de cifras elevadas de actividad renina periférica. Así, sobre 28 enfermos, observamos:

Embarazo - - - - -	en 5 casos	: 17,8 %
Cardiopatía + I.C.-	en 7 casos	: 25,0 %
Cirrosis hepática	en 3 casos	: 10,7 %
Total - - - - -	15 casos	: 53,5 %

PROCEDEN- CIA	GC	ETIOLOGIA	PATOLOGIA PREVIA	BIOPSIA o NECROPSIA	DIATESIS MEMORRA- GICA	TIPO- TENSION	HEMO- LISIS	ICTE- RICIA	SEPSIS	DIA (extrae- cion)	T.A.	IONOGRAMA PLASMA	CREATI- NINA	UREA	ACTIVIDAD RENINA	EVOLU- CION	Nº DIA LISIS
1	RA	sepsis gram- urologica	tuberculosis renal							2	65/-				1296	H	1
2	RA n 282	sepsis	politraumatico			+	-	-	+	5	130/50	138 4.3 141.5 5.1 15.7		2.54	4	H	1
3	RA n 438	sepsis meningococica		necrosis cortical		-	-	-	+	6	120/95	141.5 5.1 15.7		1.5	4	H	4
4	RA n 385	sepsis biliar	colangitis cronica con			+	-	-	+	5	100/50	121.5 4.3		0.96	864	H	1
5	cl med B15349	sepsis estafilococica endocarditis				-	-	-	+	3	105/55	128 3.6		1.55	1388	H	-
6	RA n 457	sepsis biliar	infarto miocardio			+	-	+	+	2	105/80	131.5 5.6 9.2 18.5		2.25	555	H	-
7	RA n 371	sepsis postaborto				+	+	+	+	3	90/50	137 4.6 16.5	4.8	1.60	22.2	C	-
8	RA n 409	idem				+	+	+	+	5	105/55	139 5.1 15.5	7.4	2.20	24	-	-
9	RA n 417	idem				+	+	+	+	8	100/60	136 6 22.2	7.05	-	5	-	-
10	RA n 422	idem				+	+	+	+	12	110/65	122 8.7	10	-	5	-	-
11	RA n 422	idem				+	+	+	+	16	115/65	127 10.2	5.9	0.7	6	-	-
12	RA n 409	sepsis postaborto				+	+	+	+	20	110/60	137 3.2 9.8 15.6	6.7	1.3	Indosi- ficable	-	-
13	RA n 417	postpartum		necrosis cortical		+	+	+	?	9	90/30			3.12	1351	H	1
14	RA n 422	postpartum				+	+	+	?	1	80/40	127 4.2	2.3	1	860	H	-
15	RA n 422	sepsis postparto				+	+	+	+	10	110/70	138 8.7 17.8	8.6	2.4	33	C	7
16	RA n 422	postpartum		necrosis cortical parcial		+	-	-	?	6	100/60	133 4.4 11.7	13.9	1.82	690	E	40
17	RA n 445	idem		idem		-	-	-	-	90	125/70	139.5 10.5 16.5	0.90	8	7	-	-
18	RA n 445	postcolectectomia peritonitis	colecistitis			+	-	-	-	3	70/50	137 3.8		1.68	118.5	H	1
19	RA n 454	postquirurgica hemodilucion	ins. mitro-tricuspid			-	-	-	-	3	125/60	120 6.7 20.15		3.84	566	H	1
20	RA n 482	postquirurgica		necrosis cortical		?	-	+	-	4	145/70	122 4.4		2.78	13.8	H	3
21	RA n 418	postquirurgico ulcus perforado	cardiopatía mitroaortica			?	-	-	-	3	150/70	132 5		1.85	1950	H	1
22	RA n 482	bronconeumonia postquirurgica				+	-	-	-	5	115/75	128 3.9		1.30	40	H	3
23	RA n 442	postquirurgica	neoplasia de ciego			+	+	+	+	2	105/55	142 9.9		1.08	92.5	C	5
24	RA n 290	postquirurgica	amiloidosis por bronquiectasias	amiloidosis renal		+	-	-	-	6	140/80	124.5 8.7	10.4	1.6	52	C	5
25	RA n 278	postquirurgica ileus paralitico	apendicitis gangrenosa			+	-	-	?	3	85/40	130 8.5 17.5	11	-	102	H	1
26	RA n 459	bloqueo AV	cor pulmonale			-	-	-	-	3	115/60	122 6.3		2.64	460	H	1
27	RA n 241	icr. bajo gasto cardiaco	doble lesion aortica			S	-	-	-	15	110/60	135 9.0 4.1	2.9	2.6	132	H	3
28	cl quiron	error transfusional				+	+	+	-	4		139 9.6 3.9		3.68	69	C	-
29	cl quiron	error transfusional	cirrosis hepatica diabetes			+	+	+	-	4		121 4.4		1.93	55	H	-
30	RA n 485	error transfusional	doble lesion mitral			-	+	-	-	4	145/80	128 8.9 6.1		2.68	54	C	4
31	RA n 388	post arteriografia	cardiopatía mitral emboligena	necrosis cortical parcial		?	-	-	-	4	150/90	106.5 6.1 25.4		3.12	58	H	11
32		id	id	id		-	-	-	-	10	110/55	133.5 9.3 5.2 19		1.83	42	-	-
33		id	id	id		-	-	-	-	18	125/70	136 9.8 5.3 20.5		1.7	42	-	-
34		id	id	id		+	-	-	?	26	90/40	132 100 3.6 24.3	9.16	-	78.5	-	-
35		id	id	id		+	-	-	+	35	90/50	130.5 9.5 14.8	8.7	129	8	-	-
36	RA n 266	alergia al allopurinol	HTA. gola			+	-	+	-	14	125/80	131 9.9	12	-	12	H	7
37	RA n 428	glomerulonefritis maligna	erupcion eritematosa			-	-	-	-	13	135/90	141.5 3.5 19.2	4.9	0.86	6.5	E	7
38	RA n 244	glomerulonefritis maligna				-	-	-	-	29	125/70	137 9.8	7	-	6	-	-
39		id				-	-	-	-	8	150/100	130 4		2	11	H	3
40		id				-	-	-	-	25	150/100	134.5 3.5	13.5	2.54	9	-	-

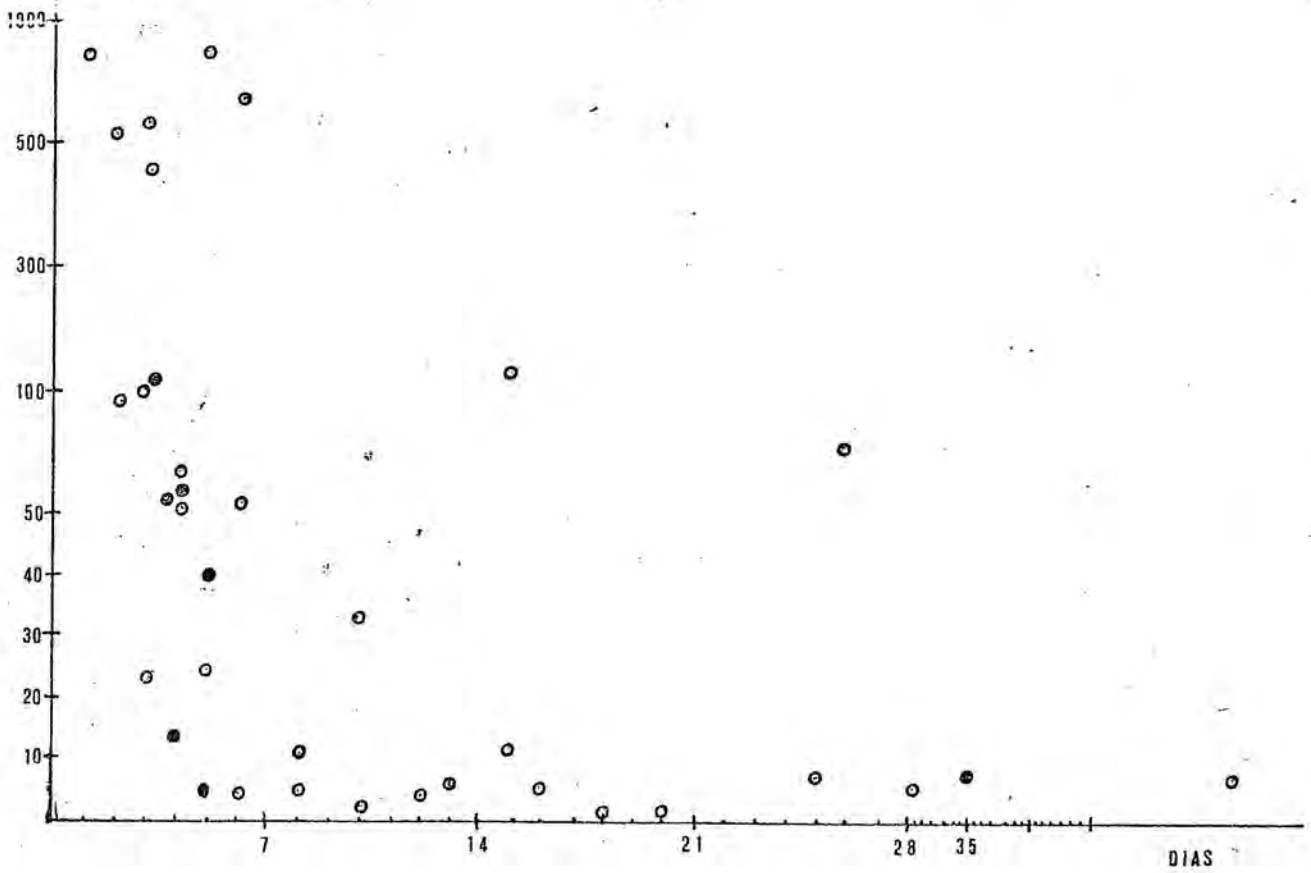
ARP

GRAF. 2



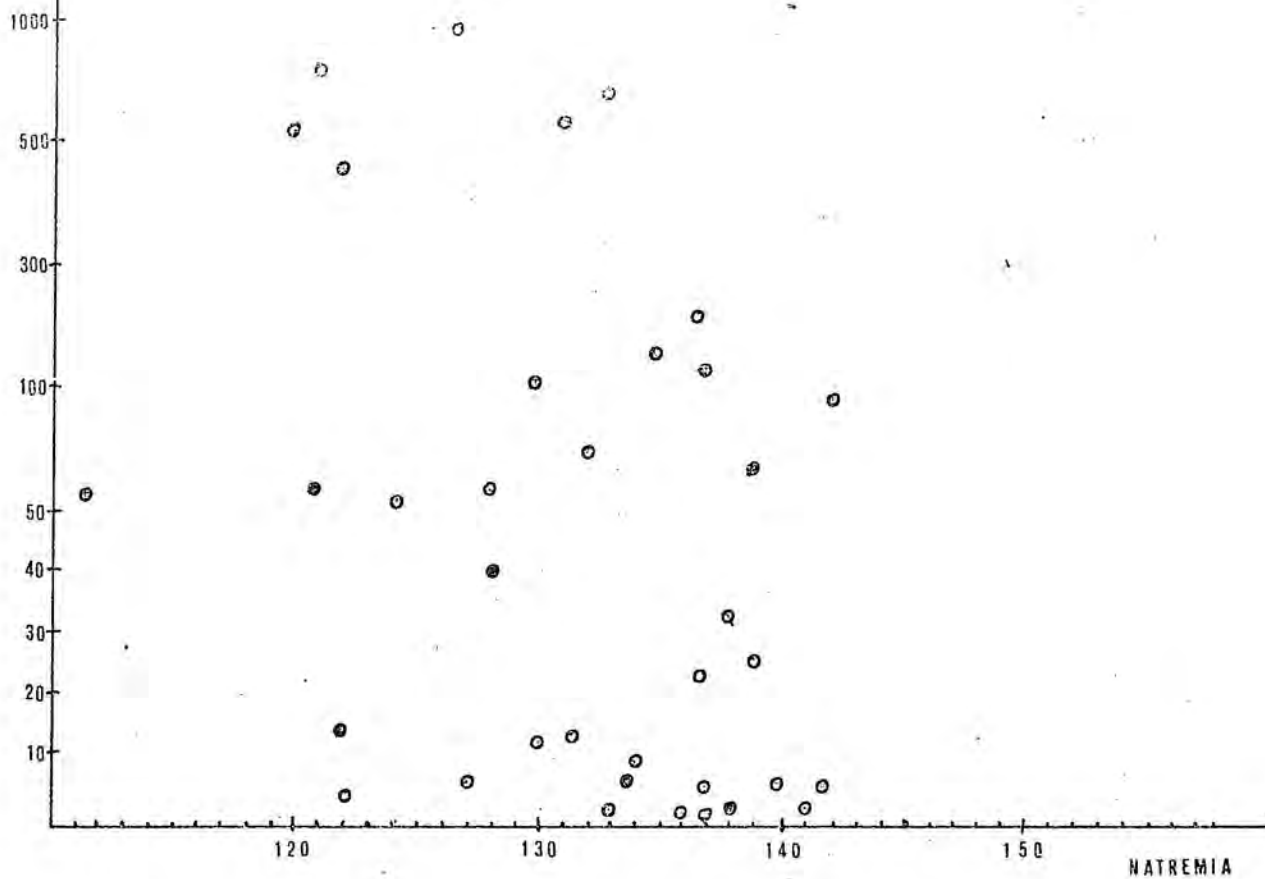
ARP

GRAF. 3



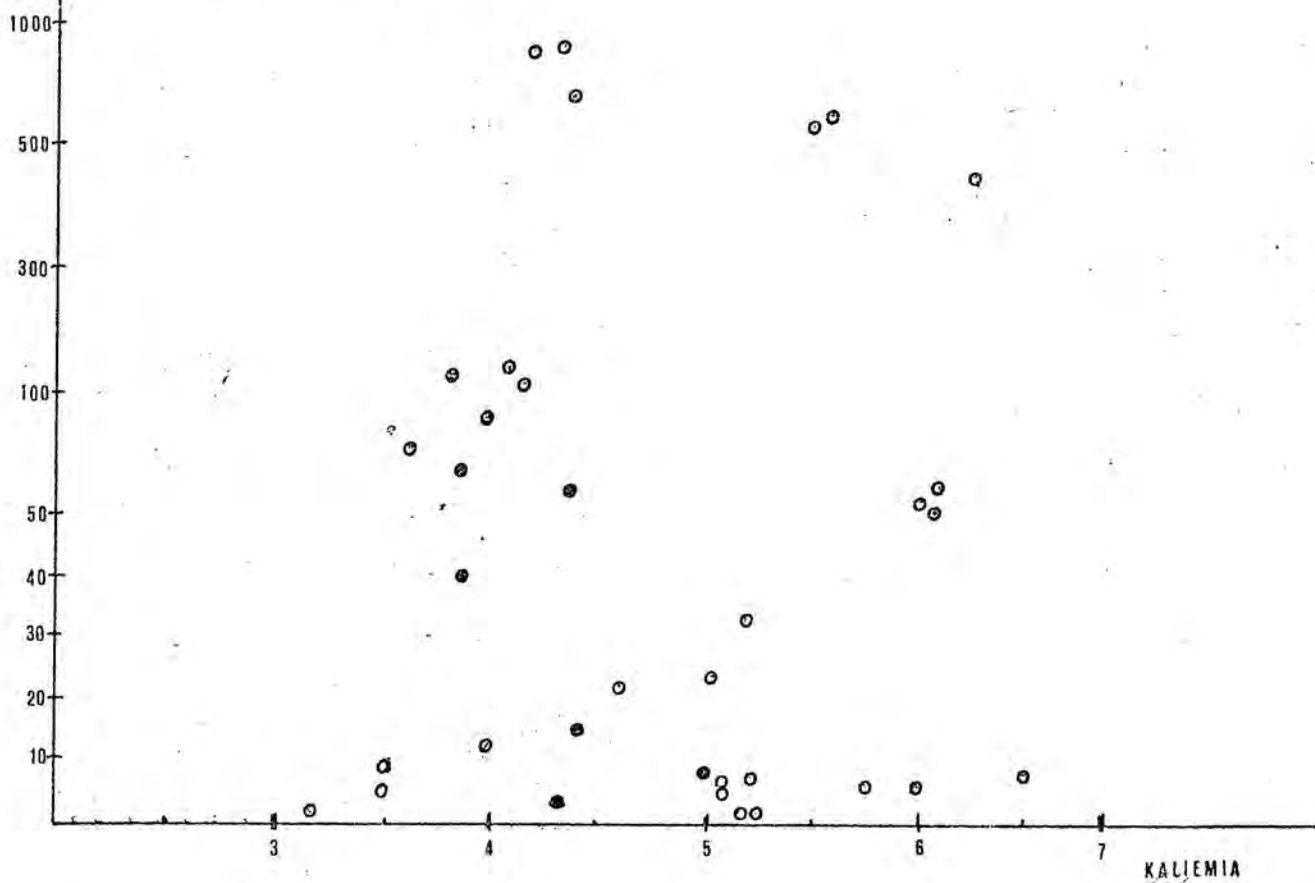
ARP

GRAF. 4

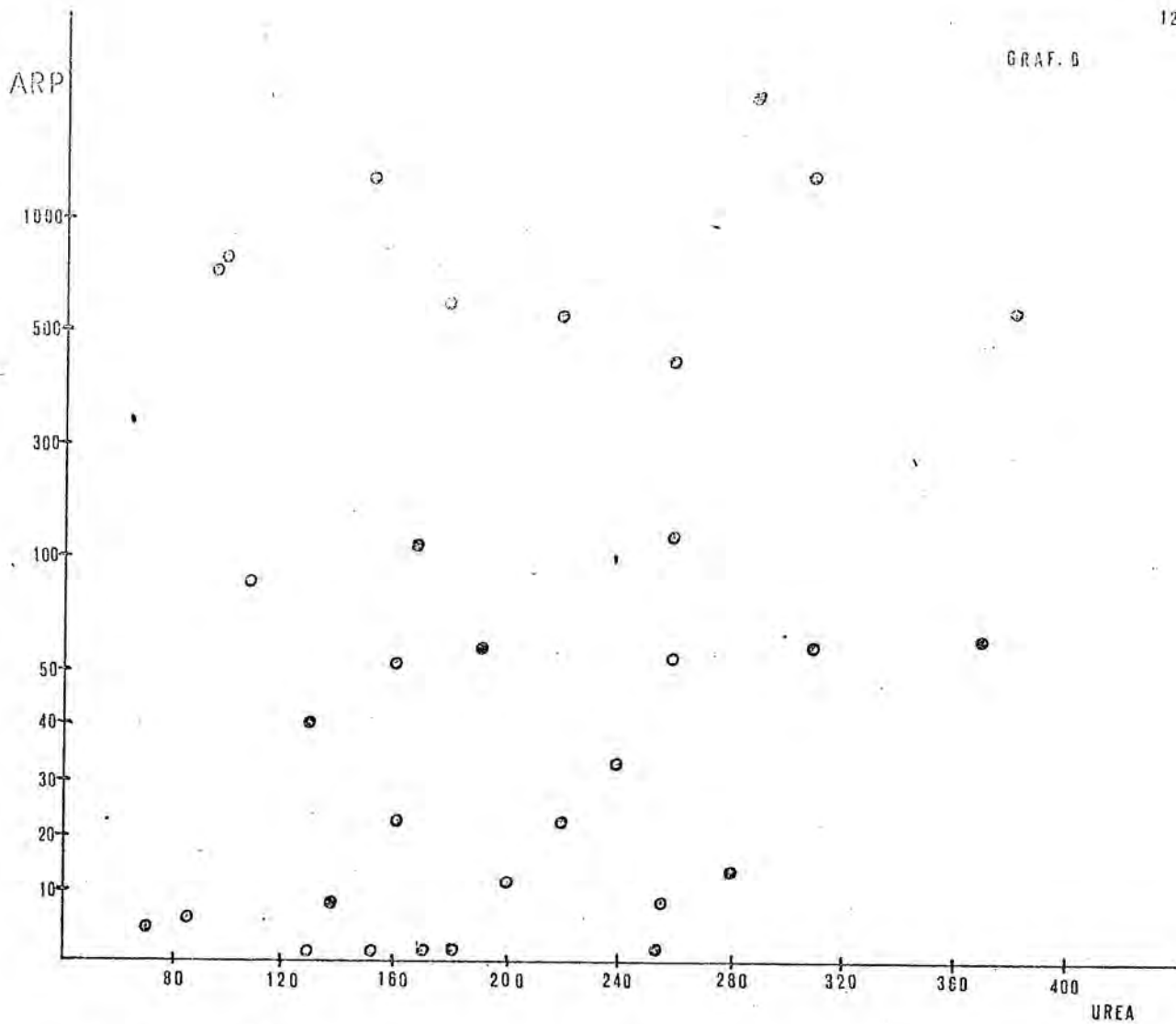


ARP

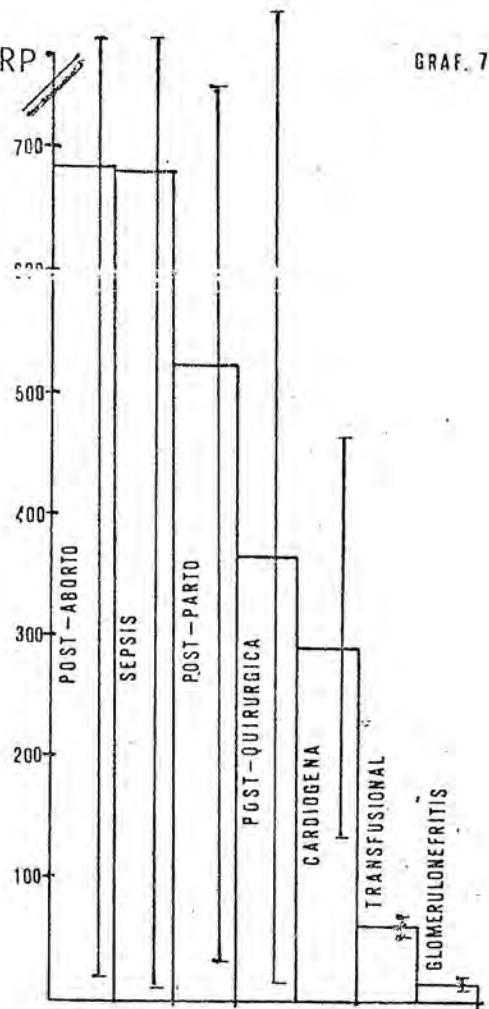
GRAF. 5



GRAF. 6

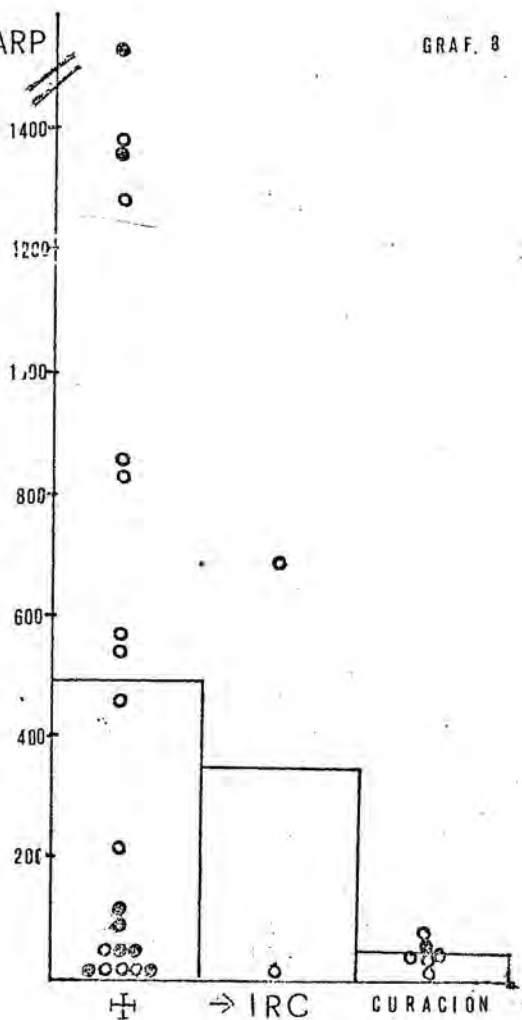


ARP



GRAF. 7

ARP



GRAF. 8

→ IRC CURACION

Revisión de la literatura

En 1965, Tu¹¹ comunicó su hallazgo de actividades de renina plasmática elevadas durante la fase oligúrica de la necrosis tubular aguda, que se normalizaban durante la fase poliúrica.

Kokot y Kuska¹², en 1969, estudiaron 37 casos de insuficiencia renal aguda con 76 determinaciones y una mortalidad del 62,1%, incluyendo 7 casos de glomerulonefritis aguda. Observan valores elevados de actividad renina en la fase oligúrica (media: 65,3 ng/l/m.) y también en la fase poliúrica (media: 26,3 ng/l/m.), si bien, en vías de normalización. Solo en 1 enfermo comprobaron actividades de renina plasmática subnormales durante la fase oligúrica (4 ng/l/m.) y suponen que este caso se trataba de una insuficiencia renal aguda establecida sobre una insuficiencia renal crónica. Dejando a un lado este enfermo y otros con una glomerulonefritis aguda el valor más bajo es de 13,7 durante la fase oligúrica. Por el contrario tras la recuperación de la diuresis, 12 valoraciones sobre 26 dan valores inferiores a 20 ng/l/m., siendo tres de ellos inferiores a cinco ng/l/m. Merece destacar también que los valores obtenidos en la fase oligúrica en cuatro enfermos afectados de una insuficiencia renal aguda posttransfusional solo son discretamente elevadas (entre 20 y 35 ng/l/m.) modificándose poco, y aumentando incluso en un caso, en la fase poliúrica. Estos autores no encontraron ninguna correlación entre actividad renina y natriemia, kaliemia, urea en sangre o tensión arterial.

Brown y cols.⁴, en un trabajo publicado en el British Medical Journal en 1970, estudian 25 enfermos con un total de 47 determinaciones, y con un índice de mortalidad del 64%. El valor más bajo obtenido por ellos fué de 6 u/l. (valor normal 8,2 u/l.). No observan diferencias entre enfermos tratados con hemodiálisis o con diuréticos, ni tampoco ninguna correlación entre actividad renina, natriemia, kaliemia y urea en sangre. Por el contrario, a diferencia de Kokot y Kuska, sí encuentran una correlación negativa entre tensión arterial sistólica y diastólica y actividad renina plasmática. Como en nuestro grupo de enfermos los valores de actividad renina periférica disminuyen a medida que evoluciona la insuficiencia renal aguda. La media aritmética de las cifras de actividad renina periférica en las insuficiencias renales agudas de buena evolución fué de 52 u/l., mientras que la de las observadas en los enfermos que fallecieron fué de 401 u/l.

De todas estas observaciones, avaladas además por la experimentación animal (Brown y cols. en conejos, 1970), se puede concluir que un aumento de la actividad renina es un dato biológico frecuentemente implicado en la insuficiencia renal aguda. Actualmente, constituye un terreno de discusión el tipo de relación existente entre ambos factores, que puede ser etiológica o accidental y sobre ello se ha escrito anteriormente (ver pag 117). Tampoco existe un acuerdo entre los autores que defienden un papel etipatogénico para el aumento de la actividad renina

en la insuficiencia renal aguda, sobre el mecanismo a través del cual se produce este aumento de secreción. Existen muchas hipótesis, aumento de un activador, disminución de un inhibidor, disminución de la carga total o de la concentración de sodio a nivel de la mácula densa por un aumento de la reabsorción proximal por el tubulo lesionado, o bien todo lo contrario, aumento de la concentración o carga total de sodio a nivel de la mácula densa debida a una disminución de la reabsorción proximal de sodio por el tubulo lesionado. Esta última hipótesis es la que cuenta con mayores posibilidades y ya nos hemos referido a ella anteriormente.

Discusión de nuestros resultados

- 1.- Como Kokot y Kuska no hemos encontrado una correlación entre actividad renina y los valores de natremia, kaliemia, urea en sangre o tensión arterial. Por el contrario Brown y cols. han observado una correlación significativa entre tensión arterial y actividad renina.
- 2.- Como en el trabajo de Brown y cols. nuestros resultados indican que el hallazgo de una actividad renina muy elevada (por encima de 200 ng/l/m.) constituye un índice de mal pronóstico.
- 3.- Los resultados obtenidos por nosotros son del orden de los hallados por Brown y cols., y, por el contrario significativamente más altos que los de Kokot y Kuska, utilizando el primero su propia técnica y el segundo, como nosotros, la técnica de Boucher. Es probable que estas diferencias esten en relación con la distinta composición de los grupos estudiados, como lo indican los porcentajes de mortalidad (71%, 64 % y 62 % respectivamente).
- 4.- Como en el trabajo de Kokot y Kuska, los valores obtenidos en las insuficiencias renales agudas posttransfusionales son significativamente inferiores a las que se observan en la insuficiencia renal aguda de origen séptico, postparto, postaborto o postquirúrgico.
- 5.- Kokot y Kuska observan en sus 7 enfermos con una glomerulonefritis aguda con insuficiencia renal valores elevados, normales y subnormales, disminuyendo los primeros y aumentando los últimos durante la fase poliúrica. En nuestros dos enfermos (4 determinaciones) las actividades de renina plasmática fueron normales o ligeramente subnormales.
- 6.- Kokot y Kuska proponen que la actividad renina puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre la insuficiencia renal crónica y la insuficiencia renal aguda. Atribuyen una actividad renina baja, observada en una insuficiencia renal aguda, a una insuficiencia renal crónica preexistente. Brown y cols. no incluyen en su serie los enfermos con una insuficiencia renal crónica previa. Dos de los enfermos de nuestro grupo estaban afectados de una nefropatía, una amiloidosis renal por bronquiectasias y una tuberculosis renal. Sin embargo los valores de actividad renina que se determinaron al desarrollarse la insuficiencia

renal aguda fueron elevados(52 y 1296 ng/l/m⁴) respectivamente.

Conclusiones

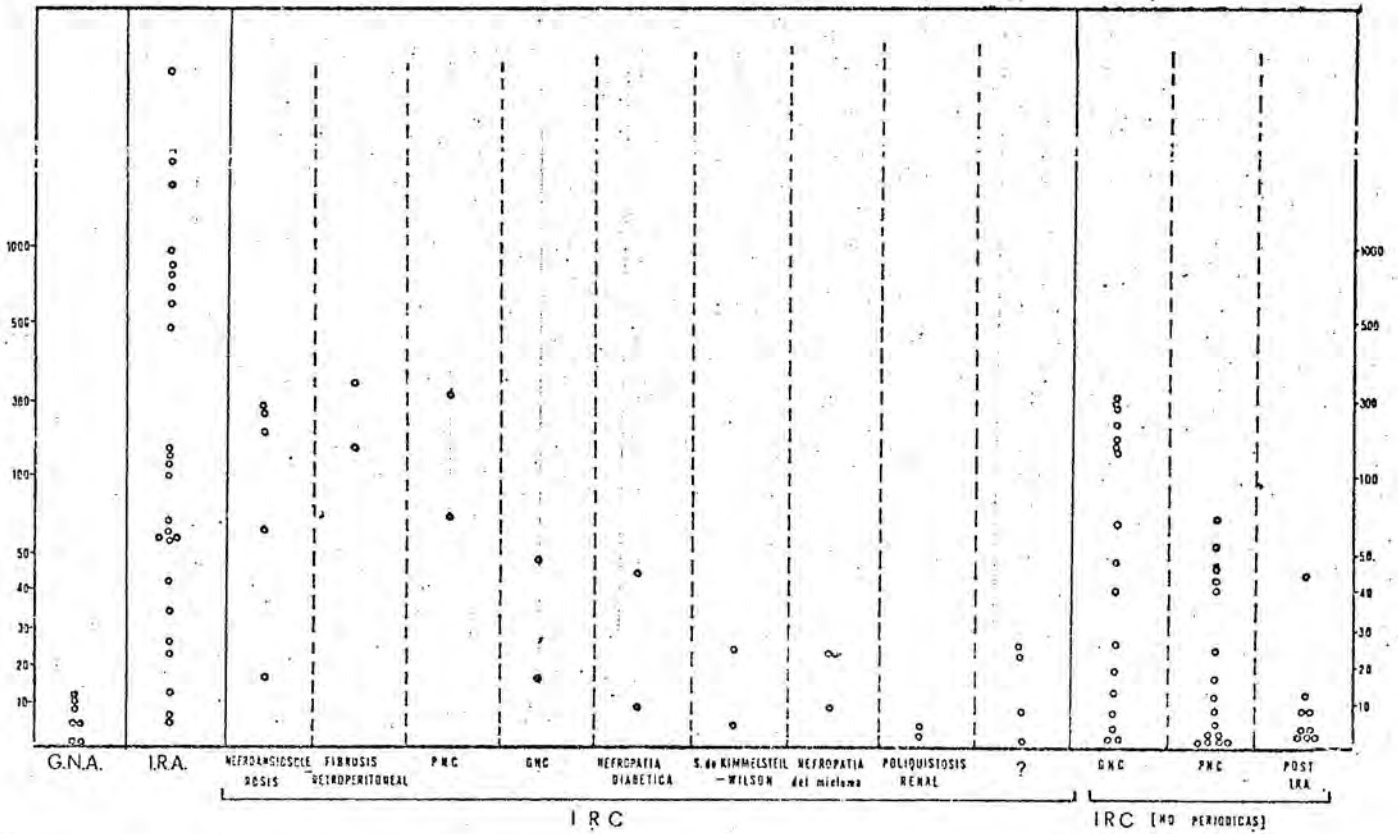
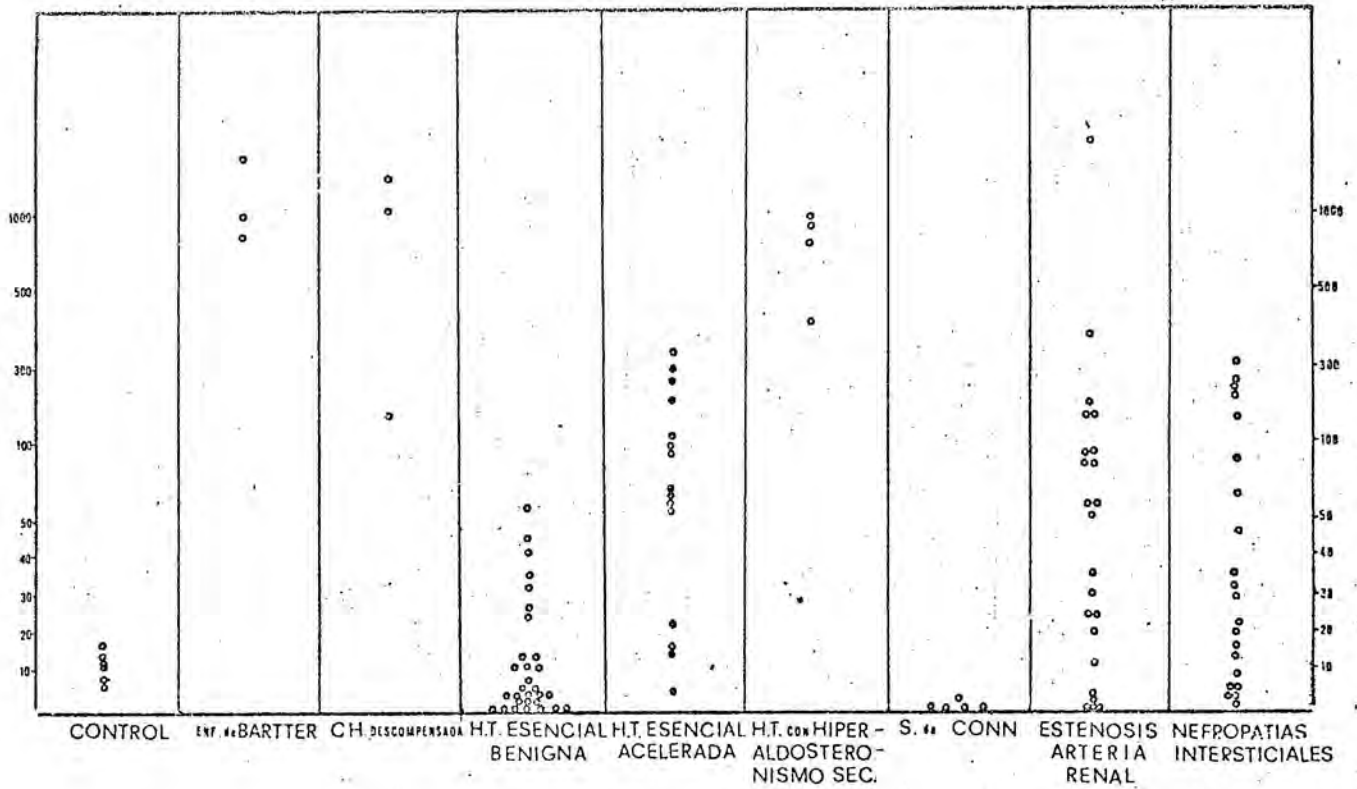
- 1.- La actividad renina se encuentra frecuentemente aumentada en la insuficiencia renal aguda.
- 2.- No existe una correlación entre actividad renina, natremia, Kalie-mia y urea en sangre.
- 3.- Los valores de actividad renina se van normalizando a medida que evoluciona la insuficiencia renal, aguda.
- 4.- un aumento de la actividad renina hasta valores muy elevados(ar-bitrariamente , superiores a 200 ng/l/m.) constituye un signo de mal pronóstico.
- 5.- Probablemente los valores obtenidos en enfermos con una insufi-ciencia renal aguda causada por una glomerulonefritis son normales o bajos.
- 6.- Los valores obtenidos en la insuficiencia renal aguda de origen posttransfusional son inferiores generalmente a los observados en las de origen séptico, postparto , postaborto y postquirúrgico y de bajo gasto cardíaco.

V Conclusiones.

Conclusiones.

La determinación, aislada o en repetidas ocasiones, de la actividad renina plasmática en 187 enfermos, respaldada por una adecuada revisión de la literatura, nos ha permitida llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- La actividad renina plasmática en la hipertensión esencial benigna es normal o inferior a la normal. Por el contrario, se encuentra elevada en la hipertensión arterial maligna o en una fase avanzada de la enfermedad hipertensiva.
- 2.- Probablemente, bajo el nombre de hipertensión esencial se confunden entidades diferentes, que tal vez puedan llegar a conocerse mejor a través de una determinación más frecuente de la actividad renina del plasma y de la secreción o excreción de aldosterona. En este sentido se ha hecho referencia a las comunicaciones de Woods (1969) Collins (1.970), Streeten (1.969), Williams (1.970) y Frolich (1.970).
- 3.- Se ha descartado un papel etiológico del sistema renina-angiotensina en el desencadenamiento de la hipertensión esencial, si bien es posible que tenga alguna importancia en la etiopatogenia de la fase acelerada de la hipertensión arterial o que sea responsable del círculo vicioso que condiciona su evolutividad. El trabajo de Stokes y cols. (1.970) en el que el control de una hipertensión arterial mediante fármacos simpaticolíticos o mediante una simpatectomía, se acompaña de una normalización de la actividad renina, parece abogar en favor de esta posibilidad.
- 4.- Los valores de actividad renina obtenidos en el grupo de enfermos con un hiperaldosteronismo primario son significativamente inferiores a los encontrados en la hipertensión esencial benigna.
- 5.- Aún sin negar el valor que poseen el síndrome clínico y el síndrome biológico característicos de la enfermedad de Conn, así como ciertas pruebas diagnósticas como el test de la espiro-nolactona o el de la sobrecarga sódica, su interés ocupa un segundo lugar después de la dosificación conjunta de la actividad renina y de la aldosterona, debido a su falta de especificidad. No equivale esto a decir que una hipertensión con una renina suprimida y una secreción de aldosterona aumentada sea necesariamente una enfermedad de Conn. La existencia de "síndromes clínicos y biológicos que fácilmente podrían confundirse con un hiperaldosteronismo primario obliga a conocer bien todas las posibilidades del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Conn.
- 6.- Por otra parte los hiperaldosteronismos primarios son objeto de gran polémica y tres hechos fundamentan principalmente el escepticismo de algunos autores, la imposibilidad de producir una hipertensión mediante la administración de aldosterona, el hallazgo necrótico de



aldosteronomas en individuos normotensos y la persistencia de hipertensión, que se ha observado con cierta frecuencia, tras la extirpación de un adenoma. Sin embargo, la observación habitual de una curación definitiva tras la extirpación de un aldosteronoma apoya el carácter primario de éstos tumores y su importancia en la etiopatogénesis de algunas hipertensiones, si bien en ocasiones es posible admitir su producción con un carácter secundario o terciario. Por el contrario no parece correcto en la actualidad considerar como formas primarias a los hiperaldosteronismos, cuyo sustrato anatómico es una hiperplasia suprarrenal. Por otra parte con una frecuencia cada vez mayor se comunican posibles casos de hiperaldosteronismo terciario.

7.- Los valores de actividad renina obtenidos en el grupo de enfermos con una hipertensión vasculorrenal son significativamente superiores a los encontrados en la hipertensión esencial benigna.

8.- El hallazgo de actividades periféricas de renina elevadas y, principalmente, de una lateralización de los valores determinados en sangre obtenida de las venas renales, constituye un signo de buen pronóstico. Arbitrariamente se han fijado como resultados claramente favorables una actividad renina periférica superior a 32 ng/l/m y un cociente de lateralización superior a 2,5.

9.- Es probable que la renina desempeñe realmente un papel en la etiopatogénesis de la hipertensión renovascular. Se han resumido los mecanismos posiblemente implicados en un esquema basado en los trabajos de Bianchi y cols. (1.970), Warren y Ferris (1.970) y Fournade, Navar y Guyton (1.971).

10.- No parece existir una asociación significativa entre la hipertensión arterial por un lado y la duplicidad de la arteria renal o la estenosis mitral, por otro.

11.- La hipertensión asociada a una nefropatía intersticial crónica frecuentemente cursa con actividades renina normales o bajas.

Sin embargo el hallazgo de actividad renina elevada en algunos casos, especialmente en formas unilaterales remediables quirúrgicamente, y con normalización de la renina después de la intervención, parece indicar que este factor puede tener importancia por lo menos en algunos casos de hipertensión asociados a una nefropatía intersticial crónica.

12.- La dosificación de la actividad renina puede tener un valor pronóstico sobre la evolución de la hipertensión tras la práctica de una nefrectomía en los casos de pielonefritis unilateral.

13.- Los valores de actividad renina determinados en cinco enfermos afectados de una glomerulonefritis aguda son normales o inferiores a la normalidad.

La hipertensión que con frecuencia se encuentra en la glomerulonefritis aguda probablemente es secundaria a un síndrome hipervolémico. Sin embargo, también se considerara la posibilidad de que la renina, cuya secreción sólo se encuentra parcialmente suprimida puede participar

también en la etiopatogenia de la hipertensión en estos pacientes.

14.- Existe una cierta correlación positiva entre las cifras tensionales y la actividad renina plasmática, en los enfermos con una insuficiencia renal crónica, tanto en el grupo incluido en un programa de diálisis de crónicos, como en los que todavía no han necesitado ser diálizados o no han superado los criterios de selección.

15.- Los valores más elevados de actividad renina, en el grupo de enfermos no incluidos en el programa de hemodiálisis periódicas, los hemos encontrado en las nefroangioesclerosis y en una caso de fibrosis retroperitoneal. Los valores más bajos en la poliquistosis renal. En el grupo de enfermos incluidos en el programa de diálisis de crónicos se han hallado valores de actividad renina más elevados en los enfermos que padecen una glomerulonefritis crónica que en los pielonefriticos crónicos.

16.- La mayor parte de los casos de hipertensión en la insuficiencia renal crónica pueden yugularse mediante la realización correcta de las hemodiálisis. La actividad renina de estos enfermos que, en el momento de su introducción en el programa de hemodiálisis periódicas puede ser elevada, se normaliza en el transcurso de las diálisis.

17.- En un número menor de casos, con valores de actividad renina persistentemente elevados, los enfermos son candidatos a la binefrectomía. Es posible que la ultrafiltración exagerada durante las hemodiálisis, para reducir estas hipertensiones rebeldes, pueda ser responsable del desencadenamiento de un círculo vicioso mediado por el sistema renina-angiotensina.

18.- El control del peso corporal es un factor de gran importancia, pues nos da una medida indirecta del volumen extracelular y del capital sódico en estos enfermos.

19.- Las modificaciones de la actividad renina por las hemodiálisis de muestran que el sistema renina-angiotensina todavía es capaz de responder, en estos pacientes a los estímulos fisiológicos.

20.- Es posible encontrar valores dosificables de actividad renina plasmática en individuos anéfricos. Probablemente se trata de renina procedente de las transfusiones y que actúa sobre el sustrato, que en estos enfermos se encuentra aumentado.

21.- La actividad renina se encuentra frecuentemente aumentada en la insuficiencia renal aguda.

22.- No existe en estos enfermos ninguna correlación entre actividad renina, natremia, kaliemia y urea en sangre.

Los valores de actividad renina se van normalizando a medida que evoluciona la insuficiencia renal aguda.

23.- Un aumento de la actividad renina hasta valores muy elevados (arbitrariamente, superiores a 200 ng/l/m) constituye un signo de mal pronóstico.

24.- Los valores obtenidos en la insuficiencia renal aguda de origen

post-transfusional, generalmente, son inferiores a los observados en las de origen séptico, post-parto, post-aborto, post-quirúrgico y de bajo gasto cardíaco.

VI Bibliografía.

Bibliography. 2-3

- 1.- Barajas, Bing, Boucher, Deodhar, Genest, Goldblatt, Gross, Haas, Hartroft, Helmer, Jatta, Lentz, Peart, Skeggs, and Smeby (R.R.) and Pampus (T.M.): Renin. In: Renal hypertension. Year book medical publishers, inc. Chicago (1.968).
- 2.- Biron, Boucher, Deodhar, Genes, Gross, Khairallah, Khosla, Lentz, Peart, Riniker, Skeggs and Pampus (T.M.) and Smeby (R.R.): Angiotensin In: Renal hypertension. Year book medical publishers, inc. Chicago. (1.968).
- 3.- Bunag (R.D.), Vander (A.J.), Kaneko (Y.), Mc Cubbin (J.W.): Control of renin release. In: Renal hypertension. Year book medical publishers, inc. Chicago (1.968).
- 4.- Pickering (C.W.): High blood pressure. Second edition. J. and A. Churchill Ltd. London (1.968).
- 5.- Lee (J.B.); Renin and hypertension (1.968).
- 6.- Third International Congress of Nephrology. Washington. Vol. 1. physiology (1.966).
- 7.- Windhager (E.E.): Micropuncture techniques and nephron function. Butterworths (1.968).
- 8.- Davies (J.O.): Review: What signals the kidney to release renin?. Circulation Research. March. Vol. XXVIII, 1.971.
- 9.- Blaine (E.H.), Davis (J.O.) and Prewitt (R.): Renin release from the denervated, non-filtering dog kidney. Amer. Fed. Clin. Res. 18: 494 (1.970).
- 10.- Abbrecht (P.H.), and Vander, (A. J.): Effects of chronic potassium deficiency on plasma renin activity. J. Clin. Invest. 49: 1.510-1.516 (1.970).
- 11.- Cooke (C.R.), Brown (T.C.), Zacherle (B.J.) and Walker (W.G.): Effect of altered sodium concentration in the distal nephron segments on renin release. J. Clin. Invest. 49: 1630-1638 (1.970).
- 12.- Navar (L.G.) and Baer (P.G.): Renal autoregulatory and glomerular filtration responses to graded ureteral obstruction. Nephron 7, 301-316 (1.970);
- 13.- Thurau (K.): Micropuncture evaluation of local control of arteriolar resistance of kidney and brain. Suppl. I to Circulation Research. Vols. XXVIII-XXIX, January 1.971).
- 14.- Davis (B.B.) and Knox (F.G.): Current concepts of the regulation of the urinary sodium excretion. A. Review. The Amer. J. of the Med. Sci. Vol. 259, 373 June 1.970.
- 15.- Brunner (H.R.), Baer (L.), Sealey (J.), Ledingham (J.G.) and Laragh (J.H.): The influence of potassium administration and of potassium deprivation on plasma renin in normal and hypertensive subjects. The J. of Clin. Invest, Vol. 49 (1.970).
- 16.- Sealey (J.E.), Clark (I.), Bull (M.B.) and Laragh (J.H.): Potassium balance and the control of renin secretion. The J. of Clin. (1.970)

4 Bibliographie:

- 1.- Waugh (W.): Circulatory Autoregulation in the fully isolated kidney and in the humorally supported isolated kidney. *Circulat. Res.* 14/15: I, 156 (1.964).
- 2.- Bayliss (W.M.): On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J. Physiol.* 28, 220 (1.902).
- 3.- Thurau, (K.): Nature of autoregulation of renal blood flow. *Proc. 3rd. Int. Congr. Nephrol., Washington, vol. 1; pp. 162-173, (1.966).*
- 4.- Kelman, (R. B.): A theoretical note on exponential flow in the proximal part of the mammalian nephron. *Bull. Math. Biophys.* 24, 303, (1.962).
- 5.-Gertz (K. H.): Der zusammenhang zwischen der glomerulären Filtrationsrate und der Resorption aus dem proximalen Komolulot der Rattenniere. (Thesis, Free University of West Berlin, 1.964).
- 6.- Nizet (A.): Comparative role of blood dilution, volume changes and natriuretic factor in sodium excretion. Regulation of body fluid volumes by the kidney. Karger, Basel/München/Paris/New-York, 1.970
- 7.- Pearce (J.W.), Sonnenberg (H.), Lichardus (B.) and Veress (A.T.): Interaction of extrarenal and intrarenal factors in "Volumen Natriuresis". Regulation of body fluid volumes by the kidney; pp 72-92. Karger/ Basel / Paris / New-York, 1.970.
- 8.- Brunner (F.P.) rector (F. C. Jr.) and Seldin (D.W.): Regulation of proximal tubular fluid resorption as studied by stopped flow microperfusion in the rat kidney, *J. Clin. Invest.*, 44, 1.031 (1.965).
- 9.- Windhager, (E.E.): Micropuncture techniques and nephron function, pp. 112-114. Butterworths (1.968).
- 10.- Vereerstraeten (P.) et Toussaind (C.): mécanismes de l'excrétion du sodium par le rein du chien. *Nephron* 7: 15-36 (1.970).

- 11.- Mergsen (T.): A micropertusion study of some factors controlling sodium absorprium and glomerular filtration in the nephron of the rat. Suppl. II to Circulation Researcs, vols. XXVI and XXVII, october 1.970.
- 12.- Ljungqvist (A.) and Wagermark(J.): The adrenergic innervation of intrarenal glomerular and extraglomerular circulatory routes. Nephron, 7: 218-229 (1.970).
- 13.- Fisher (R.D.), Grünfeld (J.P.) and Barger (A.C.): intrarenal distribution of blood flow in diabetes insipidus: Role of ADH. Amer. J. Physiol. 10, 133, (1.970).
- 14.- Koester (H.I.), Locke (J.C.) and Swann (H.G.): Effluent constrictions in the renal vascular system. Texas Rep. Biol. Med. 13: 251-271 (1955).
- 15.- Rector (F.C.), Martínez-Maldonado (M.) and Kurtzman (J.C.): Demonstration of a hormonal inhibitory of proximal tubular reabsorption during expansion volume with isitonic saline. J. Clin. Invest. 47:761-773, (1.968).
- 16.- Leyssac (P.P.): Dependence of glomerular filtration rate on proximal tubular reabsorption of salt. Acta Physiol. Scand. 58, 236 (1.963).
- 17.- Windhager (E.E.): Adaptional changes in sodium reabsorption by Henle's loop. Micropuncture techniques and nephron function, pp. 187-192. Butterworths (1.968).
- 18.- Thurau (K.): Micropuncture evaluation of rocal control of arteriolar resistance of kidney and brain. Suppl. I to Circulation Researchs. Vols. 28-29, january 1.971.
- 19.- Hess (R.) and gross (F.): Glucose-6-phosphate dehydrogenase and renin in kidneys of hypertensive or adrenalectomized rats. Am. J. Physiol. 197: 869(1.959).
- 20.- Vander (A.J.) and Miller (R.): Control of renin secretion in the anesthetized dog. Am. J. Physiol. 207: 537 (1.964).
- 21.- Page (I.H.) and Mc.Cubbin (J.W.): Renal hypertension, pp. 105-110. Year book medical publishers, inc. 1.968.
- 23.- Thurau (K.), Schnermann (J.), Nagel (W.), Horster (M.) and Wahl (M.): Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the justaglomerular apparatus. Suppl. II to Circulation Researchs. Vols. XX and XXI. July 1.967.
- 24.- Cooke (C.R.), Brown (T.C.), Zacherle (B.J.) and Walker (W.G.) the effect of altered concentration in the distal nephron segments on renin release. The J. of Clin. In vest. Vol. 49 (1.970).
- 25.- Lever (A.F.) and Pear (W.S.): Renin and angiotensin-lique activity in renal limph. J. Physiol. (London). 160: 548(1.962).

- 26.- Simpson (F.O.): Renal vasculature and hypertensive mechanisms. Histological aspects. Suppl. II to Circulation research. Vols. XXVI and XXVII. October 1.970.
- 27.- Davis (B.B.) and Knox (F.G.): Current concepts of the regulation of urinary sodium excretion. A review. The Amer. J. of the Med. Sci. Vol. 259, 575. June, 1.970.
- 28.- Vander (A.J.): Inhibition of distal tubular sodium reabsorption by angiotensin II. Amer. J. Physiol. 205: 133, (1.963).
- 29.- Navar (L.G.) and Baer (P.G.): Renal autoregulatory and glomerular filtration responses to graded ureteral obstruction. Nephron 7: 301-316 (1.970).
- 30.- Baines (A.D.) and Davis (C.): Pan-cortical shifts in glomerular tubular function. Influence of volume expansion. Regulation of body fluid volumes by the kidney. Pp.40-55 (Karger, Basel-München-Paris-New-York 1.970).
- 31.- Mc. Nay (J.) and Abe (Y.): Pressure-dependent heterogeneity of renal cortical blood flow in dogs. Circulation Research. Vol. 27. October 1.970.
- 32.- Moffat (D.D.) and Fourman (J.): The vascular pattern of the rat kidney. J. Anat. London, 97, 4 pp 543-553 (1.963).
- 33.- Trueta (J.), Barclay (A.E.) Daniel (P.M.) Franklin (K.J.) and Pritchard (M.): Studies of the renal circulation. Oxford 1.947. Blackwell Scientific Publications.
- 34.- Mc. Nay (J.L.) and Abe (Y.): Redistribution of cortical blood flow during renal vasodilation in dogs. Circ. Research, Vol. XXVII, December 1.970.
- 35.- Hollemberg (N.K.) Epstein (M.) Guttman (R.D.) Conboy (M.) Basch (R.I.) and Merrill (J.P.): Effects of sodium balance on intrarenal distribution of flow in normal man. J. appl. Physiol., 28, 312 (1970).
- 37.- Horster (M.) and Thurau (K.): Micropuncture studies on the filtration rate of single superficial and juxtamedullary in the rat kidney. Pflügers Arch. ges. Physiol. (1.968) 301, 162.
- 38.- Tobian (L.), Yshii (M.) and Duke (M.): Relationship of cytoplasmic granules in renal interstitial cells to postsalt hypertension. J. Lab. clin. Met. February 1.969.
- 40.- Herzog (J.P.) Johnston (H.H.) and Lauler (D.P.): Effects of prostaglandins E₁, E₂ and A₁ on renal hemodynamics, sodium and water excretion in the dog. Pp. 147-161 (1.968).
- 41.- Barger (A.C.): Intern. Congres. Nephrol, 1: 95, 1.966.
- 42.- Lee (J.B.): Cardiovascular implications of the renal prostaglandines. Pp. 131-146. Prostaglandin Symposium of the Worcester foundation for Experimental Biology (New-York 1.968).
- 43.- Pomeranz (B.H.), Birtch (A.G.) and Barger (A.C.): Neural control of intrarenal blood flow. Amer. J. Physiol. 215: 1.067-1.081 (1.968).

- 46.- Smith (H.W.), Salt and water volume receptors. *Amer. J. Med.* 23: 623 (1.957).
- 47.- Cort y Richardus: Symposium sobre la hormona natriurética de Leo lenice Castle: Introducción (1.970-).
- 48.- De Wardener (H.F.), Mills (I.W.), Chapman (W.F.) and Hayl (C.J.) Studies on the efferent mechanism of sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci.*, 21. pp 249-258 (1.961-).
- 49.- Richardus (B.) and Pearce (J.W.): Evidence for a humoral natriuretic factor released by blood volume expansion. *Nature (Lond.)*, 209 1.966).
- 50.- Cfr. De Wardener (H.F.): Factor hormonal distinto de la aldosterona con acción sobre la eliminación renal de sodio. *Actualités Nephrologiques de L'Hôpital Necker* (1.961).
- 51.- Mulrow (P.J.): Efectos metabólicos de las hormonas mineral corticoides suprarrenales. En : la corteza suprarrenal de A. Eisenstein. Edt. Toray (1.968).
- 52.- Fourcade (J.C.), Navar (I.G.) and Guyton (A.C.): Possibility that angiotensin resulting from unilateral kidney disease affects contralateral renal function. *Nephron*, vol. 8 n. 1 (1.971).
- 53.- Losert (W.), Gitt (R.), Senft (G.), Bergman (K.v.) and Zesch: Biochemical studies on mechanisms of action of compounds influencing tubular sodium transport. *Progress in Nephrology* edited by G. Peter and F. Roch-Ramel (1.969).

5 Bibliografia.

- 1.- Guyton (A.C.) and Coleman (T.G.): Long-term regulation of the circulation: Interrelationships with body fluid volumes. In physiological bases of circulatory transport: Regulation and exchange. 1.967, pp. 179.
- 2.- Weiderhielm (C.A.): Analysis of small vessel function. 1.957. pp. 313.
- 3.- Goodfriend (T.L.) and Lin (S.Y.): Receptors for angiotensin I and II. Supplement I to circulation research, vols. XXVI and XXVII, July 1.970.
- 4.- Khairallah (P.A.), Page (I.H.), Bumpus (F.M.) and Turker (R.K.): Angiotensin tachyphylaxis and its reversal, circulation res. 19:247, 1.966.
- 5.- Page and McCubbin: Renal hypertension, pp. 154, 1.968.
- 6.- Vokaer (R.): Mécanismes d'actions intracellulaires des hormones. 1.970.
- 7.- Gross (F.), Khairallah (P.A.), McGiff (J.C) and Bunag (R.D.): Pharmacology of angiotensin. Renal hypertension, 1.968.
- 8.- Dickinson (C.J.) and McCubbin (J.W.): Pressor effect of increased cerebrospinal fluid pressure and vertebral artery occlusion with and without anesthesia. Circulation Research, 12:190, 1.963.
- 9.- Dickinson (C.J.): Neurogenic hypertension, with special reference to the central neurogenic effects of angiotensin. Supplement II to Circulation Research, vols. XXVI and XXVII, October 1.970.
- 10.- Worcel (M.), Meyer (P.), Angles d'Auriac (G.), Papanicolau (N.) and Milliez (P.): The role of angiotensin. Indirect studies with antiangiotensin plasma. Supplement II to Circulation Research, vols. XXVI and XXVII, October 1.970.
- 11.- Hollander (W.), Kramsch (D.M.), Chobanian (A.V.) and Melby (J.C.): Metabolism and distribution of intravenously administered d'aldosterone-1,2-H³ in the arteries, kidneys, and heart of dog. Supplement I to Circulation Research, vols. XVIII and XIX, June 1.966.
- 12.- Burstyn (P.G.) y Horrobin (D.F.): Possible mechanism of action for aldosterone-induced hypertension. Lancet, pp. 973 (1.970).
- 13.- Kelman (G.R.): Applied cardiovascular physiology. pp.93-97.1971.
- 14.- Pickering (G.): High blood pressure. pp.199. 1968.
- 15.- Heymans (C.): La régulation de la pression artérielle et l'hypertension. Actualités de physiologie pathologique: La pression artérielle et sa régulation. 1968.
- 16.- Korner (P.): Central nervous control of autonomic function. Possible implications in the pathogenesis of hypertension. Supplement II to circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.



17.- Bonvallet (M.) :Action des centres supra-spinaux sur les activités cardio-vasculaires. Actualités de physiologie pathologique:La pression artérielle et sa régulation.

18.- Bayliss (W.M.) : On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. J. Physiol., 28, 220, 1902.

19.- Aoki (V.S.) and Brody (M.J.) : Medullary control of vascular resistance an electrophysiological analysis. Supplement I to Circulation research, vols. XVIII and XIX, June 1966.

20.- Rushmer (R.F.) : Effects of nerve stimulation and hormones on the heart; the role of the heart in general circulatory regulation. In handbook of physiology, Sect. 2, Circulation, vol. I, 533-550. 1962.

21.- Miller (N.E.), DiCara (L.V.), Solomon (H.), Weiss (J.M.) and Dworkin (B.) : Learned modifications of autonomic functions: A review and some new data. Supplement I to Circulation research, vol. XXXVI and XXVII, July 1970.

22.- Shapiro (D.), Tursky (B.) and Schwartz (G.E.) : Control of blood pressure in man by operant conditioning. Supplement I to circulation research, vols. XXVI and XXVII, July 1970.

23.- Kelman (G.R.) : Regulation of cardiac output. Applied cardiovascular physiology, pp. 103-125.

24.- Sarnoff (S.J.) : Myocardial contractility as described by ventricular function curves: Observations on Starling's law of the heart. Physiol. Rev. 35, 107, 1955.

25.- Bohr (D.F.) and Sitrin (M.) : Regulation of vascular smooth muscle contraction. Changes in experimental hypertension. Supplement II to circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.

26.- Haggis (G.H.), Michie (D.), Muir (A.R.), Roberts (K.B.) y Walker (P.M.B.) : Introduction a la biologie moléculaire, pp. 113-123.

27.- Kelman (G.R.) : Applied cardiovascular physiology.

28.- Ebashi (S.) : Role of regulatory proteins in muscle functions. Proc. Int. Union. Physiol. Sci. 6:17, 1968.

29.- Burnstock (G.), Gannon (B.) and Iwayama (T.) : Sympathetic innervation of vascular smooth muscle in normal and hypertensive animals. Supplement II to Circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.

30.- Geffen (L.B.), Livett (B.G.) and Rush (R.A.) : Transmitter economy of sympathetic neurones. Supplement II to Circulation research vols. XXVI and XXVII, October 1970.

31.- De Champlain (J.), Kakoff (L.) and Axelrod (J.) : Interrelationships of sodium intake, hypertension, and norepinephrine storage in the rat. Supplements I to Circulation research 24 and 25. I-75, 1969.

32.- Godfraind (T.) : Le récepteur adrénergique. Mécanismes d'actions intracellulaires des hormones.

33.- Strong and Bohr: Prostaglandin symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, pp. 227-245. New York, 1968.

34.- Bartelstone (H.J.), Nasmyth (P.A.) and Telford (J.M.), J. Physiol. London. 188:159, 1967.

- 35.- Goodman (J.S.) and Gilman (A.): The pharmacological basis of therapeutics. Fourth edition, 1970.
- 36.- Beck, Pollard, Harbo and Silver: Does prostaglandin mediate sustained dilation?. Prostaglandin symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology (New York, 1963).
- 37.- cfr. 33.
- 38.- Bohr and Sobieski: Non neurogenic tone in isolated perfused resistance vessels. Supplement I to circulation research, January 1971.
- 39.- Bohr and Sobieski: Vasoactive factor in plasma. Fed. Prog. 27: 1396, 1968.
- 40.- cfr. 25.
- 41.- Harris (G.S.): A relationship among arterial wall acid mucopolysaccharides, cation binding, and arterial reactivity. Supplement II to Circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.
- 42.- Cier (J.F.): Les perturbations de l'équilibre ionique dans l'hypertension artérielle expérimentale. Actualités de physiologie pathologique. La pression artérielle et sa régulation.
- 43.- Tobian (L.): The relationship of sodium to hypertension. Hypertension. Recent advances. The second Hahnemann Symposium on hypertensive disease, 1961.
- 44.- Tobian (L.) and Binion (J.T.): Tissue cations and water in arterial hypertension. Circulation 5: 754, 1952.
- 45.- cfr. 18.
- 46.- Citados por: McNay (J.L.) and Abe (Y.): Pressure-dependent heterogeneity of renal cortical blood flow in dogs. Circulation research, vol. XXVII, October 1970.

6 Bibliografía.

- 1.- Boucher (R.), Veyrat (R.), de Champlain (J.) and Genest (J.): New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels. *Canad. Med. Ass. J.*, 90: 194, (1.964).
- 2.- Sassard (J.): Determinación de la actividad renina plasmática. Cátedra de Fisiología A de la Facultad de Medicina y Farmacia de Lyon. Tesis doctoral (1.968).
- 3.- Methods for measurement of renin activity in plasma. In: *Renal hypertension*. Year book Medical Publishers, inc. Chicago (1.968).
- 4.- Bing (J.); Mechanism of the increased sensitivity to renin in nephrectomized animals. *Acta Path. microbiol. scand*: 60, 311-322 (1.964)
- 5.- Michelakis: The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man. Supplement I to *Circulation Research*, Vols. XXVI and XXVII July 1.970.
- 6.- Abbot (D.), Andrews (R.S.): *Introducción a la cromatografía*. Ed. Alhambra (1.966).
- 7.- Cavina-Giocoli-Sandini: *Steroids*, 14/3 p.315-325 (1.969).

7 Bibliografia.

- I.- Guyton (A.C.), Coleman (W.G.), Bower (J.D.) and Granger (H.J.): Circulatory Control in Hypertension. Supplement II to Circulation Research, vols. XXVI and XXVII, October 1, 1970.
- II.- Cooper (T.) Peiss (C.N.), Willman (V.J.) and Randall (W.C.): A Cardiac Factor in Hypertensive Responses. Supplement I to Circulation Research, vols. XVIII and XIX, June 1, 1966.
- 3.-Boucher (R.), Veyrat (R.), De Champlain (J.), and Genest (J.): New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels. Can. Med. Ass. J., 90, 194.
- 4.- Laragh (J.H.), Sealey (J.E.), and Sommers (S.C.); Patterns of Renal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects. Supplement I to Circulation research, Vols. XVIII and XIX, June 1966.
- 5.- Brown (J.J.), Davies (D.L.), Lever (A.F.), and Roberson (J.S.): Renin and angiotensin: a survey of some aspects. Postgrad. Med. J., 42, 153, 1966.
- 6.- Schwartz (J.), Bloch (R.), Velly (J.), Imbs (J.L.) et Warter (J.): Rénine et Hypertension artérielle. Actualités de Physiologie pathologique: La pression artérielle et sa régulation. (1968).
- 7.- Reubi (F.) et Hodler (J.): L'activité rénine au cours des néphropathies parenchymateuses avec et sans hypertension. Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. 1968.
- 8.- Blair-West (J.R.), Coghlan (J.P.), Denton (D.A.), Funder (J.W.), Nelson (J.), Scoggins (B.A.) and Wright (R.D.): Sodium Homeostasis, salt appetite, and hypertension. Supplement II to Circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.
- 9.- De Champlain (J.), Kakoff (L.) and Axelrod (J.): Interrelationships of sodium intake, hypertension, and norepinephrine storage in the rat. Supplementes to Circulation research 24 and 25 (suppl. I); I-75, 1969.
- 10.- Volicic (L.), Scheer (E.), Hilse (H.), and Visweswaram (D.): Turnover of norepinephrine in the heart during experimental hypertension in rats. Life Sci 7 : 525, 1968.
- 11.- De Quattro (V.), Nagatsu (T.), Maronde (R.), and Alexander (N.): Catecholamine synthesis in rabbits with neurogenic hypertension. Circulation research 24:545, 1969.
- 12.- Reader (R.): Essentielle Hypertonie. Supplement II to Circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.
- 13.- Nestel (P.J.) and Esler (M.D.): Patterns of catecholamine excretion in urine in hypertension. Supplement II to Circulation research, vols. XXVI and XXVII, October 1970.
- 14.- Smirk (F.H.): The neurogenically maintained component in hypertension. Supplement II to Circulation research, Vols. XXVI and XXVII, October 1970.

- 15.- Korner (P.T.): Central nervous control of autonomic function-possible implications in the pathogenesis of hypertension. Supplement to Circulation research, vols. XXVI and XXVII. October 1970.
- 16.- Bonvallet (M.): Action des centres supraéquinaux sur les activités cardiovasculaires. Actualités de Physiologie pathologique: La pression artérielle et sa régulation, pp. 81-117. (1968).
- 17.- Beck, Pollard, Harbo and Silver: Does prostaglandin mediate sustained dilation?. Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology (New York 1968).
- 18.- Lee (J.B.): Cardiovascular implications of The renal prostaglandins. Prostaglandin symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, pp. 131-146 (New York 1968).
- 19.- Cier (J.F.): Les perturbations de l'équilibre ionique dans l'hypertension artérielle expérimentale. Actualités de physiologie pathologique: La pression artérielle et sa régulation. 1968.
- 20.- Harris (G.S.): A relationship among arterial wall acid mucopolysaccharides, cation binding and arterial reactivity. Supplement II to Circulation research, vols. XXVI and XXVII October 1970.
- 21.- Tobian (L.), and Binion (J.T.): Tissue cations and water in arterial hypertension. Circulation, 5 : 754, 1952.
- 22.- Friedman and Friedman (C.L.): the ionic matrix of vasoconstriction. Supplement II to circulation research, vols. XX and XXI, July 1967.
- 23.- Hollander (W.), Madoff (I.M.), Kramsch (D.M.) and Yagi (S.): Arterial wall metabolism in experimental hypertension of coaction of the aorta. Hypertension, vols. XIII. New York, American Heart Association, 1965.
- 24.- Pickering (G.): High blood pressure, second edition, 1968. pp. 198-201.

8 Bibliografia.

- 1.- Genest(J.), Koiv(W.), Nowaczynski(W.) and Labouef(G.): Further studies on urinary aldosterone in human arterial hypertension, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97-676 (1968).
- 2.- Garst(J.D.), Summary(H.P.), Schwartz(H.) and Vernali(G.L.): Aldosterone excretion in essential hypertension, J. Clin. Endocrinol. 20:1351(1960)
- 3.- Venning(E.H.), Dyrenfurth(I.), Dossetor(J.B.) and Beck(J.C.): Essential hypertension and aldosterone. Circulation. 23:168 (1961).
- 4.- Meyer (P), Alexandre (JM) , Devaux (G), Leroux-Robert(C) et Milliez (P) Determination de l'activité rénine plasmatique chez 261 hypertendus. Presse médicale :74 : 2025 (1966).
- 5.- Nielsen (I) and Moller (I) : The postural plasma renin activity response in essential hypertension and primary hyperaldosteronism Acta med. scand. Vol. 186 pp.265-272 (1969).
- 6.- Catt (KJ), Cain (MD), Coghlan (JP), Zimmet (PZ), Cuan (E) and Best (JB) : Metabolism and blood levels of angiotensin II in normal subjects, renal disease and essential hypertension. Supplement II to Circulation Research .Vols XXVI and XXVII, October ,1970.
- 7.- Del Greco (F) , Simon NM), Goodman (S), and Roquska (J): Plasma renin activity in primary and secondary hypertension .Medicine 46:475(1967).
- 8.- Brown (MI), Davies (DL), Lever (AF) and Robertson (JI): Plasma renin concentration in human hypertension . Brit. Med. J:2:1215,1965, and Brit Med. J. 1:505,1966.
- 9.- Weinberger (MH), Dowidy (AJ), Nokes (GW) and Luestscher (JA): Plasma renin activity and aldosterone secretion in Hypertensive patients during high and low sodium intake and administration of diuretics J. clin. Endocr. 28:359.1968.
- 10.- Laragh (JH), Ulick (S), Januszewicz (V), Kelly (W G) and Lieberman (G): Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension .Ann. Intern. Med. 53,259 (1960).
- 11.- Laragh (JH), Sealey (J/E/) and Sommers (Sh.C.) : Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects. Supplement I To Circulation Research Vols. XVIII and XIX , June 1966.
- 12.- Jose (A), Crout (J.R.) and Kaplan (N.M) : Supressed plasma renin activity in essential hypertension : Ann of Int. Med. Vol .72. January 1970.
- 13.- Channick (B.J), Adlin (E.V) and Marcks (A.D.) : Supressed plasma renin activity in hypertension. Arch. Intern. Med. Vol. 123,(1969).
- 14.- Gruskin (S.B.) Linshaw (M), Cote (M.L.) and Fleisher (D.S.): Low-renin essential hypertension .Another form of childhood hypertension. The Journal of Pediatrics. Vol.78 (1971).
- 15.- Woods (J.W.) , Liddle (G.W.) , Stant (E.G.), Michelakis (A.M), and Brill (A.B.): Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patient with suppressed renin. Arch. Intern. Med. 123-366 (1969).

- 16.- Collins (R.D), Weinberger (M.H.), Dowdy (A.J), Nokes (C.W.)
Gonzales (C.M.) and Luetscher (J.A.): Abnormally sustained al-
dosterone secretion during salt loading in patients with various
forms of benign hypertension; relation to plasma renin activity
The J. of Clin. Invest. Vol. 49 (1970).
- 17.- Streeten (DHP), Scheter (FE) and Clift (G.V.) : Studies of
the renin-angiotensin - aldosterone system in patients with hy-
pertension and in normal subjects. Amer. J. Med. 46: 844-861
(1969).
- 18.- Williams (G.H.) , Rose (L.I.), Dluhy (R.G.), Mc.Ceughn (D)
Jagger (P.I.), Hickler (R.B.) and Lanier (D.P): Abnormal respon-
siveness of the renin aldosterone system to acute stimulation in
patients with essential hypertension Ann. Intern. Med. 72: 317-
326 (1970).
- 19.- Frohlich (E.D.), Kozul (V.J). Tarazi (R.C.) and Dustan (H.P)
: Physiological comparison of labile and essential hypertension.
Supplement I to Circulation Research. Vols. XXVI and XXVII July 1970.
- 20.- Blaufox (M.O), Fromowitz (A.) Lee (H.B), Meng (CH-H) and -
Elkin (M): Renal blood flow and renin activity in renal venous
blood in essential hypertension Circulation Research Vol XXVII,
December 1970.
- 21.- Stoker (G.S), Goldsmith (R/F.) Starr (L.M.), Gentle (J.L.)
Mani (M.K.) and Stewart (J.N): Plasma renin activity in human
hypertension. Supplement to Circulation Research Vols XXVI and
XXVII, October ,1970.

9 Bibliografia

- 1.- Pickering (G): High blood pressure, Second edition, pp. 569-581 (1968).
- 2.- Gross (F), Lóustalot (P), Meier (R): Acta endocr. Copenh., 26, 417 (1957).
- 3.- Ross (E.J), Hurst (P.E): Effect of prolonged administration of aldosterone and corticosterone on plasma and urinary electrolytes in man. Clin. Sc., 28: 91, 1965.
- 4.- Bigliari (E.G), Schambelan (M), Slaton (P.H), Stockigt (J.R): The intercurrent hypertension of primary aldosteronism. Suppl. I to Circulat. Res. Vols. XXVI and XXVII, July, 1970.
- 5.- Kokko (J.P), Brown (T.C) and Berman (M.M): Adrenal adenoma and hypertension. Lancet, I pp. 468 (1967).
- 6.- Burstyn (P.G) and Horrobin (D.F): Possible mechanism of action for aldosterone induced hypertension. Lancet, II, pp. 973 (1970)
- 7.- Marsen, Dissman, Oelkens, Lohman, Molzhan, Gotzen: Endokrinologische und Kreislaufbefunde bei einem Fall von primärem Aldosteronismus. Dtsch. Med. Woch. pp. 951. Mai, 1971.

- 1.- Conn (J.W.): Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J. Lab. Clin. Med. 45,6 (1.955).
- 2.- Biglieri (E.L.): Primary aldosteronism with unusual secretory pattern. J. Clin. Invest., 45 (1.966).
- 3.- Wolf (H.P.), Bruth (Ch.), Roscher and Vecsei and Braun (J.B.), Disterdieck (G.), Lever (R.B.) and Robertson (J.I.S.): Normo Kalemia primary aldosteronism. Progress in Nephrology. Edited By G. Peter and F. Roch-Ramel (1.969).
- 4.- Laragh (J.H.), Sealey (J.F.) and Sommers (S.C.): Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects. Suppl. I to Circulation Research. Vols. XVIII and XIX. June, 1.966.
- 5.- Ledingham (J.C.), Bull (M.B.) and Laragh (J.A.): The meaning of aldosteronism in hypertensive disease. Suppl II to Circulation Research Vols XX and XXI, July, 1.967.
- 6.- Baer (L.), Sommers (S.C.), Krakoff (L.R.) Newton (M.A.) and Laragh (J.H.). Suppl. I to Circulation Research p. 203 (1.970).
- 7.- Sutherland (D.J.A.), Ruse (J.L.) and Laidlaw (J.C.): Hypertension increased aldosterone secretion and low plasma renin relieved by dexamethasone. Canad. Med. Ass. J: 95:1.109 (1.966).
- 8.- Williams (R.H.): Tratado de Endocrinología Barcelona. Edi. Salvat (1.969).
- 9.- Christy (N.P.), Laragh (J.H.): Pathogenesis of hypokalaemic alkalosis in Cushing's syndrome. New England J. Med. 265 (1.961).
- 10.- Liddle (G.W.), Bledsoe (T.), Coppage (W.S.): A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. Trans. Ass. Amer. Physicians 76, 169 (1.963).
- 11.- Menard (J.), Safar (M.), Lagrue (G.), Gutzach (R.), Milliez (P.): Hipertensions artérielles par ingestion exagérée de glycyrrhizine. IMMEX, pag. 1347 (1.970).
- 12.- Milon (H.), Froment (A.): Effects cardiovasculaires de la consommation de faibles doses de glycyrrhizine. Rev. Lyon Med. 17, 781 (1.968).
- 13.- Tourniaire (J.), Pousset (G.) Bizzolon (Ch.), Toulouse (P.), Desirat (Ch.): Intoxication par la réglisse avec hyperaldostéronurie. Lyon Med., 719, (1.968).
- 14.- Woods (J.W.), Liddle (G.W.), Stunt (E.G.), Michelakis (A.M.) and Brill (A.B.): Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patient with suppressed renin. Arch. Intern. Med. (1.969).
- 15.- Collins (R.D.), Weinberger (M.A.), Dowdy (A.J.), Nokes (G.W.), Gonzales (C.M.), and Luetscher (J.A.): Abnormally sustained aldosterone secretion during salt loading in patients with various forms of benign hypertension; relation to plasma renin activity. The J. of Clin. Invest. Vol. 49 (1.970).

- 16.- Laidlaw (J.C.), Vendt (F.R.), Gornall (A.C.): Hypertension caused by renal artery occlusion stimulating primary aldosteronism, Metabolism 9, 612 (1.960).
- 17.- Larsch (J.H.), Sealey (J.P.), Ledingham (J.C.C.), Ross (W.A.): Oral contraceptives, renin, aldosterone and high blood pressure, JAMA 201, 250, (1.967).
- 18.- Cfr. Lee: Renin and hypertension: Three rare disorders. (1.968)
- 19.- Jaragh (J.H.), Ulick (S.), Janusewicz (V.), Kealy (W.G.) and Lieberman (G.): Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. Ann. Intern. Med. 53, 259, (1.960).

Bibliography 11-12

- 1.- Pickering(G): High blood pressure. Second edition, 1968.
- 2.- Page and McCubbin: Renal hypertension. Year book medical publishers, inc, 1968.
- 3.- Lee: Renin and hypertension (1968).
- 4.- Blair-West(JR), Cain(MC), Catt(KJ), Coghlan(JP), Denton(DA), Funder(JW), Nelson(JP), Scoggins(BA) and Wright(RD): Role of the kidney in experimental renovascular hypertension. Suppl II to Circulation Research, Vols. XXVI and XXVII, October 1970.
- 5.- Renal Hypertension. Lancet, 6 march 1971.
- 6.- Warren(DJ) and Ferris(TF): Renin secretion in renal hypertension. Lancet 24 January 1970.
- 7.- Pourcade(JC), Navar(LG) and Guyton(AC): Possibility that angiotensin resulting from unilateral kidney disease affects contralateral renal function. Nephron, Vol. 8 n°1, 1971.
- 8.- Angiotensin and renovascular hypertension. Lancet, 14 February 1970.
- 9.- Helmer (O.M.) and Judson (W.E.): The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension. Circulation, 27: 1050, (1.963).
- 10.- Cohen (E.L.), Conn (J.W.), Rovner (D.R.) and Nesbitt (R.): The effect of postural changes on plasma renin activity significance in diagnosis of renovascular hypertension. J.A.M.A. 190: 213 (1.964).
- 11.- Brown (J.J.), Davies (D.L.), Leyer (A.F.) and Robertson (J.I.S.): Plasma renin concentration in human hypertension. IV Renin in relation to treatment and prognosis. Brit. Med. J. 2: 268 (1.966).
- 12.- Kirkendall (W.M.), Fitz (A.E.) and Lawrence (M.S.): Renal hypertension: diagnosis and surgical treatment. New England J. Med, 276, 479, (1.967).
- 13.- Batj (N.M.), Gunells (J.G.) and Robinson (R.R.): Plasma renin activity in renovascular hypertension. Amer. J. of Med. Vol. 45. September (1.968).
- 14.- Hunt (J.C.), Strong (C.G.), Sheps (Sh.G.) and Bernatz (Ph.E.): Diagnosis and management of renovascular hypertension. The Amer. J. of Cardiology. Vol. 23, March 1.969.
- 15.- Hunt (J.C.): Diagnosis of renovascular hypertension. Bulletin of the New York Academy of Medicine. Vol. 45, n° 9, September 1.969.
- 16.- Bourgoignie (J.), Kurz (S.), Catanzaro (F.J.), Serirat (P.) and Perry (H.M.): Renal venous renin in hypertension. The Amer. J. of Medicine. Vol. 48, March 1.970.
- 17.- Grollman (A.) and Ebihara (A.): Comparison of the pressor activity and the renin content of the renal venous effluent in patients suspected of suffering from surgically remediable hypertension. Texas reports on Biology and Medicine. Vol. 26, n.3, (1.968).
- 18.- Catt (K.J.), Cran (E.), Zimmet (P.Z.), Best (J.B.), Cain (M.D.) and Coghlan (J.P.): Angiotensin II blood levels in human hypertension

Lancet, 6 March, 1.971.

19.- Gorea (F.), Grassi (V.), Benzi (V.) e Brunori (G.A.): Incidenze di ipertensione arteriosa sistemica nella stenosi mitralica. Cuore e ipertensione (1.968).

20.- Actualités néphrologiques de l'Hôpital Mecker (1.970).

- 1.- Goldring (V.) and Chasis (H): Hypertension and hypertensive disease. New York, Common wealth Fundation (1.944).
- 2.- Pickering (G.W.) and Heptinstall (R.H.): Nephrectomy and other treatment for hypertension in pyelonephritis. Quarterly J. of Med. 22,1 (1.953).
- 3.- Cfr. Berliner, Bricker, Brod, Gifford, Hoobler, Kincaid-Smith, Maxwell, McCormack, Meaney, Shapiro and Dustan (H/P.): Renal arterial stenosis and parenchymal diseases. In: Renal hypertension. Year book medical publishers, inc. Chicago 1.968.
- 4.- Sommers (S.C., Robin (G.B.), Rabin (B.S.) and Knaak (C.T.): Chronic pyelonephritis, renal tubular atrophy and hypertension. Arch. Intern. Med. 110: 505 (1.962).
- 5.- Kincaid- Smith (P.): Vascular obstruction in chronic pyelonephritic kidneys and its relation to hypertension. Lancet, 2: 1263 (1.955).
- 6.- Massani (Z.M.), Finkielman, Worcel (S.), Agrest (A.) and Paladini (A.): Angiotensin blood levels in hypertensive and nonhypertensive diseases. Clin. Sci. 30: 473, 1.966.
- 7.- Turgeon (L.) and Sommers (S.C.): Yuxtaglomerular cell counts and human hypertension. Amer. J. Path: 38: 227 (1.961).
- 8.- Guedon (J.), Cornier (J.M.), Wajner (G.): les hipertensions artérielles avec petit rein unilatéral. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Presse Med. 74, 1085 (1.966).

15 Bibliografía.

- 1.- Cfr. Pickering (G.V.): Nephritis and nephrosis. In: High blood pressure second edition J. & A. Churchill Ltd. London (1.968).
- 2.- Cfr. Page and McCubbin: Renal arterial stenosis and parenchymal diseases. The Renin and Hypertension. Year Medical Book Publishers, Inc Chicago (1.968).
- 3.- Eisenberg (S.): The hypervolemic syndrome associated with acute glomerulonephritis. Clin. Res. 6, 292 (1.958).
- 4.- De Fazio (V.), Christensen (R.G.), Regan (T.J.), Pier (L.J.), Morita (Y.), and Hellens (H.K.): Circulatory changes in acute glomerulonephritis. Circulation, 20, 190 (1.959).
- 5.- Birkenhäger (W.H.), Schalekamp (M.), Schalekamp-Kuyken (M.P.A.), Kolsters (G.), Krauss (X.H.): Interrelations between arterial pressure fluid volumes, and plasma renin concentration in the course of acute glomerulonephritis. Lancet, May, 23 1.970.
- 6.- Massani (Z.M.), Finkelman (S.), Worcel (M.), Agrest (A.) and Paladini (A.C.): Angiotensin blood levels in hypertensive and nonhypertensive diseases. Clin. Sc. 30: 473 (1.966).

Bibliografia 16-17-18

- 1.- Toussaint(C), Verniory(A), Vereerstraeten(P), Kinnaert(P), Buchin(R) et Seertruyden(J): Indications de la néphrectomie bilatérale dans l'hypertension du mal de Bright au stade terminal. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. (1970).
- 2.- Gleadle y cols.: Citado por Wilkinson, cfr. nº 5.
- 3.- Brown y cols.: Citado por Barjon, cfr. nº 4.
- 4.- Barjon(P), Mion(C), Roche(M), Mion(H), Florence(P), Issantier(R), Chonze-noux(R) et Mirouze(J).
- 5.- Wilkinson(R), Scott(D.F.), Uldall(PR), Kerr(DN) and Swinney: Renina plasmática y sodio intercambiable en la insuficiencia renal crónica. Guaterly J. of Med. N. S. XXXIX, 155, July 1970.
- 6.- Zech(P), Sassard(J), Moskovtchenko(J), Pozet(N) et Traeger(J): Action pressive de l'angiotensine et activité rénine chez les insuffisants rénaux chroniques traités par les épurations répétées. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1969.
- 7.- Kotchen(T.A), Knight(E.I), Kashgarian(M) and Mulrow(P.J): A study of the renin-angiotensin system in patients with severe chronic renal insufficiency. Nephron 7:317-330(1970).
- 8.- Toussaint(C), Verniory(A), Cremer(M), Vereerstraeten(P), Kinnaert(P) and Seertruyden(J): Blood renin level in terminal Bright's disease treated by haemodialysis and by renal autotransplantation.
- 9.- Shibakagi (M), Kolff (W.J.), Hass (E.) and Goldblatt (H.): Concentration of renin in kidneys of patient with hypertension. Lancet I, 1.247 (1.965).
- 10.- Hampers (C.L.), Skillman (J.J.), Lyons (J.H.), Olsen (J.E.) and Merrill (J.P.): A hemodynamic evaluation of bilateral nephrectomy and hemodialysis in hypertensive man. Circulation, 35: 272, (1.967).
- 11.- Coleman, (T.G.), Bower (J.D.), Langford (H.G.), Guyton (A.C.). Circulation, 42, 509 (1.970).
- 12.- Del Greco (F.), Grollman (A.), Ledingham (J.M.), Merrill (J.P.), Muirhead (E.E.), Masson (G.M.): Renoprival Hypertension. En: Renal Hypertension. Year book medical publishers, inc. Chicago (1.968).
- 13.- Hampers (C.L.) and Schupak (E.): Long term hemodialysis. William Heinemann Medical Books Ltd. London (1.967).
- 14.- Onesti (G.), Swartz (C.), Ramirez (O.) and Brest (A.N.): Bilateral nephrectomy for control of hypertension in uremia. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 14, pp 361-366 (1.968).

Bibliografía. 19-20

- 1.- Kuehrcke (R.C.): Acute renal failure: Diagnosis and management 1.969.
- 2.- Strauss (M.B.) y Welt (L.G.): Enfermedades del riñón, pp.: 491-492 (1.966).
- 3.- Citado por Brown (ver 4).
- 4.- Brown (J.J.), Gleadle (R.J.), Lawson (D.H.), Lever (A.F.), Linton (A.L.), Macadam (R.F.), Prentice (E.), Robertson (J.I.S.) and Tree (M.): Renin and Acute Renal Failure: Studies in Man. British Med. J. 31 January 1.970.
- 5.- Schröder, (E.): Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1.970. Citado por Brown (cfr. 4).
- 6.- Gavras (H.), Brown (J.J.), Lever (A.F.), Macadam (R.F.) and Robertson (J.I.S.): Acute renal failure, tubular necrosis, and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II. The Lancet, July 1.971.
- 7.- Thiel (G.), McDonald (F.D.) and Oken (D.E.): Micropuncture studies of the basis for protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. Nephron 7: 67-79 (1.970).
- 8.- Vassalli (P.) et (McCluskey): Rôle du processus de coagulation dans les affections glomérulaires d'origine immunologique. Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, pp. 55-72, 1.971.
- 9.-, Clarkson (A.R.) MacDonald (M.K.), Fuster (V.), Cash (J.D.) and Robson (J.S.): Glomerular coagulation in acute ischaemic renal failure. Quarterly Journal of Medicine, New Series, XXXIX, No.156, October 1.970.
- 10.- McKay (D.G.), Latour (J.G.) and Parrish (M.H.): Activation of Hageman factor by adrenergic stimulation. Thrombosis 1.971.
- 11.- Tu (W.H.): Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. Circulation, 31: 686 (1.965).
- 12.- Kokot (F.) y Kuska (J.): Nephron, 6, 115 (1.969).