

**ESTUDIO CINETICO DE LOS SISTEMAS DE
TRANSPORTE TRANSMEMBRANOSO DE SODIO
EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL**

Tesis presentada por **D. Alejandro de la
Sierra Iserte** para aspirar al Grado de
Doctor en Medicina.

Junio, 1987

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

III. OBJETIVOS

En la revisión bibliográfica hemos expuesto las evidencias que relacionan el sodio con la hipertensión arterial esencial, relación basada en consideraciones epidemiológicas, experimentales y clínicas. Especial interés merece el gran número de pruebas que implican las alteraciones del metabolismo celular del Na^+ en la etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial y, más concretamente, anomalías en los mecanismos responsables de su transporte a través de las membranas celulares. Las anomalías descritas hasta el momento tienen como denominador común la capacidad de provocar un aumento en la concentración intracelular de Na^+ que, a nivel de la musculatura lisa vascular, puede promover un incremento en el calcio libre citosólico, responsable del aumento del tono vascular y, por lo tanto, de las resistencias vasculares periféricas. Por todo ello los objetivos de esta tesis doctoral son:

1. Detectar las anomalías de los principales sistemas de transporte transmembranoso de Na^+ (ATPasa Na^+-K^+ , Cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$,

Contratransporte Na^+ - Li^+ y difusión pasiva de Na^+) en los eritrocitos de pacientes afectados de HTA esencial.

2. Caracterizar las anomalías detectadas en los sistemas de transporte activo, desde el punto de vista cinético, mediante el análisis de la velocidad máxima del sistema y la afinidad aparente para el Na^+ intracelular.

3. Establecer subgrupos de pacientes, afectados de HTA esencial, atendiendo a las distintas anomalías detectadas en el transporte de Na^+ .

4. Determinar las características clínicas diferenciales de cada uno de los subgrupos obtenidos.

V. MATERIAL Y METODOS

1. SELECCION DE LOS PACIENTES

Se ha estudiado un total de 102 individuos de los que 30 constituyen el grupo control y 72 el grupo de hipertensión arterial esencial.

La tensión arterial se ha determinado mediante el método recomendado por la OMS (6) utilizando un esfigmomanómetro de mercurio con un brazal de 12 cm de anchura colocado en el brazo del paciente. Con el paciente en decúbito supino, tras 5 minutos de reposo y con el estetoscopio situado en la fosa antecubital del codo correspondiente, se insufla rápidamente el brazal hasta alcanzar una presión a la que ya no se aprecia el pulso radial. A continuación se desinfla paulatinamente el brazal a una velocidad uniforme de 2 a 3 mm de Hg por segundo. Se toma como tensión arterial sistólica (TAS) aquella en la que el oído distingue el primer sonido arterial y como tensión arterial diastólica (TAD) el punto en que desaparece el último sonido arterial (fase 5 de Korotkoff). A los 5 minutos y con el paciente todavía en decúbito, se repite la determinación de tensión arterial, tomándose como cifra tensional la media entre las dos determinaciones.

La hipertensión arterial se ha definido arbitrariamente como una TAS igual o superior a 160 mm de Hg y, además o independientemente, una TAD superior o igual a 95 mm de Hg. La tensión arterial media (TAM) se ha calculado según la siguiente fórmula:

$$TAM = (TAS - TAD)/3 + TAD \quad (1)$$

1.1. GRUPO CONTROL

El grupo control está constituido por 30 individuos de ambos sexos, 14 varones y 16 mujeres con edades comprendidas entre 19 y 70 años.

Todos los individuos utilizados como controles han sido voluntarios sanos, normotensos, no obesos y sin antecedentes familiares conocidos de HTA en sus familiares de primer orden (padres, hermanos, hijos). Ninguno de ellos estaba sometido a tratamiento médico y ninguna de las mujeres estaba embarazada o tomaba anticonceptivos hormonales en el momento de realizar el estudio. Todos los individuos seguían una dieta libre en sodio.

1.2. GRUPO DE PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

Este grupo está constituido por 72 pacientes de ambos sexos, 39 varones y 33 mujeres, con edades comprendidas entre 29 y 75 años. Todos ellos proceden de la Policlínica del Servicio de Medicina Interna General del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

Para establecer el diagnóstico de hipertensión arterial esencial se ha aplicado a todos los pacientes el protocolo habitual de diagnóstico del Servicio de Medicina Interna General que incluye:

1. Anamnesis:

- A:** Antecedentes familiares de HTA en abuelos, padres, hermanos, tíos directos e hijos. Antecedentes familiares de diabetes, dislipemia, nefropatía (especialmente poliquistosis renal), cardiopatía isquémica y fallecimientos en edades tempranas por problemas cardiovasculares o muerte súbita.
- B:** Hábitos tabáquicos o alcohólicos, regaliz.

Medicamentos (anticonceptivos hormonales, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes nasales, antidepresivos tricíclicos, carbenexolona).

C: Antecedentes personales de diabetes, dislipemia, gota, HTA durante el embarazo, nefropatías, endocrinopatías, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica, accidentes cerebrovasculares.

D: Historia de la hipertensión arterial: antigüedad, cifras tensionales habituales, tratamientos anteriores, sintomatología (cefalea, inestabilidad, epistaxis, pérdida de la agudeza visual) y complicaciones (angina de pecho, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, claudicación intermitente, accidente vascular cerebral, encefalopatía hipertensiva).

E: Síntomas sugestivos de HTA secundaria: palpitaciones, sudoración, palidez, crisis de angustia, pérdida o ganancia de peso, hirsutismo).

2. Exploración física:

A: Toma de la tensión arterial tal como se ha especificado anteriormente.

B: Peso y talla. Se ha calculado el índice de

masa corporal (IMC) según la fórmula siguiente:

Indice de masa corporal = peso / talla ² (2)

considerándose normal si era inferior o igual a 25, entre 26 y 30, sobrepeso y, obesidad, por encima de 30.

C: Exploración general completa, con especial interés en:

Piel, al objeto de detectar neurofibromas o manchas café con leche.

Cabeza y cuello, en busca de soplos carotídeos, tiroides agrandado o cuello proconsular.

Corazón, para determinar la intensidad del latido de la punta y detectar posibles soplos, arritmias o signos de fallo ventricular.

Abdomen, en busca de masas renales, soplos abdominales o aneurisma aórtico.

Extremidades, al objeto de comprobar la presencia de los pulsos distales en extremidades inferiores y en busca de ausencia o retraso de los mismos respecto a los de las extremidades superiores.

3. Exploraciones complementarias:

A: Electrocardiograma, con especial interés en los signos de cardiopatía isquémica, arritmias o crecimiento ventricular izquierdo.

B: Radiografía de tórax en proyección posteroanterior y lateral.

C: Radiografía de abdomen en decúbito o nefrotomografías, al objeto de determinar el tamaño, situación y forma de las siluetas renales. Si existen diferencias en dicho tamaño o no se visualizan correctamente se practica una urografía intravenosa o una ecografía abdominal.

D: Análisis de laboratorio: hemograma, glicemia, BUN, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, ionograma, ácido úrico, calcio y fósforo. Sodio, potasio y proteinuria en orina de 24 horas.

E: Estudio hormonal: actividad renina plasmática basal y estimulada con furosemida. Aldosterona basal.

F: Fondo de ojo, graduándose sus alteraciones según la clasificación de Keith-Wegener:

Grado I: Estrechamiento arteriolar y/o aumento de la estría luminosa.

Grado II: Cruces arteriovenosos

patológicos (signos de Gunn) y/o arterias en hilo de cobre.

Grado III: Hemorragias y/o exudados retinianos.

Grado IV: Edema de papila.

En aquellos casos en los que existen síntomas o signos de sospecha de HTA secundaria se practican las pruebas pertinentes para descartar este diagnóstico.

A todos los pacientes se les ha explicado la finalidad del estudio y se ha solicitado su consentimiento. Durante los 15 días previos a la extracción seguían una dieta libre en sal y no recibían medicación alguna. Se han excluido del estudio los pacientes con insuficiencia renal definida por una creatinina igual o superior a 2,5 mg/dl, edema de papila en el fondo de ojo o las mujeres embarazadas o bajo tratamiento con anticonceptivos hormonales.

2. METODOS DE LABORATORIO

2.1. METODOLOGIA PARA LA DETERMINACION DE LA CINETICA ENZIMATICA DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE TRANSMEMBRANOSO DE SODIO

Para el estudio de los flujos de Na^+ a través de la membrana celular se ha elegido el hematíe por su fácil obtención y manipulación.

El flujo de sodio dependiente de la actividad ATPasa se ha considerado como el componente sensible a la ouabaina de la extrusión neta de Na^+ a través de la membrana eritrocitaria. El componente resistente a la ouabaina e inhibido por la bumetanida se ha considerado como el flujo de Na^+ catalizado por el cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$. El flujo de Na^+ dependiente de la actividad del contratransporte Na^+-Li^+ se ha considerado como el componente de la extrusión neta de Na^+ , resistente a la ouabaina y bumetanida, que es estimulado por Li^+ . Finalmente, el componente de la extrusión de Na^+ resistente a la ouabaina y bumetanida en un medio rico en Mg^{++} y sacarosa se ha asumido como el flujo pasivo (262).

Para determinar la cinética de los sistemas de transporte es necesario modificar el contenido eritrocitario de Na^+ , a fin de conseguir diferentes concentraciones intracelulares de este ion. Ello se consigue incubando los hematíes en un medio que contiene una mezcla de sales de fosfato sódico y potásico en diferentes proporciones. El Na^+ y el K^+ entran en el interior de la célula a través del transportador de aniones, utilizando el anión PO_4H^- en sustitución del CO_3H^- . Ello produce una pérdida o ganancia de Na^+ , que es compensada a su vez por una pérdida o ganancia de K^+ , con lo que el volumen del hematíe queda prácticamente inmodificado. El resultado es la modificación del contenido eritrocitario de Na^+ y K^+ (271).

A continuación se miden los flujos de Na^+ en diferentes medios de incubación que contienen sustancias capaces de bloquear o estimular la actividad de los sistemas de transporte, obteniéndose un flujo de Na^+ diferente dependiendo de su concentración intracelular.

Finalmente, se obtienen las curvas de estimulación de cada sistema mediante la determinación de 5 puntos de las mismas.

2.1.1. PREPARACION DE LOS ERITROCITOS

Se extraen 20 ml de sangre venosa en tubos con heparina. Se centrifugan a 1750 g durante 10 minutos a 4°C y se aspira el plasma y la capa de leucocitos. Los hematíes se utilizan inmediatamente o al día siguiente de la extracción, en cuyo caso se lavan dos veces con suero salino isotónico para ser posteriormente almacenados a 4°C en una solución conservadora que contiene ClK 140 mM, ClNa 10 mM, Cl₂Mg 1 mM y PO₄HNa₂ 2,5 mM (pH: 7,2 a 4°C).

Los eritrocitos se lavan dos veces en una solución de sacarosa 300 mM y se resuspenden en esta misma solución hasta alcanzar un hematocrito de aproximadamente el 50%.

2.1.2. MODIFICACION DEL CONTENIDO

ERITROCITARIO DE Na⁺

Se preparan 4 alícuotas de la suspensión de células en las que se modificarán las concentraciones intracelulares de Na⁺. Una quinta alícuota corresponde a las células frescas con la

concentración de Na^+ fisiológica. Esta última se lava por quintuplicado con una solución de Cl_2Mg 110 mM a 4°C y se guarda a esta misma temperatura para incubarse posteriormente con las cuatro anteriores en los medios para la determinación de los flujos.

Se añaden 2 ml de la suspensión de eritrocitos en sacarosa 300 mM a 20 ml de una solución de carga de Na^+ ó de K^+ . La solución de carga de Na^+ contiene PO_4HNa_2 100 mM y sacarosa 75 mM, mientras que la de K^+ contiene PO_4HK_2 100 mM y sacarosa 75 mM. Dichas soluciones se usan en proporción de 4 a 0, 3 a 1, 1 a 3 y 0 a 4, para cada alícuota.

Una vez preparadas las suspensiones, pasan a incubarse a 37°C durante 90 minutos, renovando el medio de carga a los 30 y 60 minutos.

Al finalizar el periodo de carga, los eritrocitos se centrifugan a 1750 g, durante 4 minutos a 4°C y se resuspenden en una solución de recuperación de Na^+ o de K^+ a fin de restablecer las propiedades funcionales de los sistemas de transporte de la membrana tras la agresión que supone la carga. La solución de recuperación de Na^+ contiene ClNa 150 mM, glucosa 10 mM, inosina 10 mM, adenina 5 mM y tampón MOPS-Tris 10 mM (pH: 7,4 a 37°C). La solución de recuperación de K^+ contiene

ClK 150 mM, glucosa 10 mM, inosina 10 mM, adenina 5 mM y tampón MOPS-Tris 10 mM (pH: 7,4 a 37°C). Al igual que las soluciones de carga, las de recuperación se usan en proporción de 4 a 0, 3 a 1, 1 a 3 y 0 a 4.

Estas suspensiones se incuban a 37°C durante 80 minutos, renovando el medio de recuperación a los 40 minutos.

Finalizada la incubación se centrifugan las distintas suspensiones a 1750 g a 4°C, durante 10 minutos y se procede al lavado por quintuplicado con una solución de Cl₂Mg 110 mM a 4°C.

Cada uno de los concentrados lavados se resuspenden en una solución de sacarosa-Mg⁺⁺, hasta alcanzar un hematocrito del 20-25%. Esta solución será la base para la determinación de los flujos de Na⁺ dependientes de cada sistemas de transporte. La solución de sacarosa-Mg⁺⁺ contiene:

Cl₂Mg 75 mM

Sacarosa 85 mM

Tampón MOPS-Tris 10 mM (pH: 7,4 a 37°C)

Glucosa 10 mM

Para cada suspensión se calcula el hematocrito (Hto. inicial) por capilar microhematocrito (duplicado) y la absorbancia de la hemoglobina (Ab. Hb. inicial) a 540 nm en un espectrofotómetro

Hitachi.

2.1.3. DETERMINACION DEL Na⁺ Y K⁺ INTRAERITROCITARIOS

Se obtienen 100 µl de cada una de las suspensiones eritrocitarias en sacarosa-Mg⁺⁺ y se procede a su lisis con 4,9 ml de agua bidestilada. Los restos de membranas se eliminan mediante centrifugación a 13500 g durante 9 minutos. Una muestra del lisado (20 µl) se utiliza para medir la absorbancia de la hemoglobina a 540 nm, con lo que se obtiene el hematocrito del lisado mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Hto.lisado} = \frac{\text{Hto. inicial} \times \text{Ab. Hb. lisado}}{\text{Ab. Hb. inicial}} \quad (3)$$

El resto de la muestra se utiliza para la determinación de Na⁺ y K⁺ intraeritrocitarios en un espectrofotómetro de absorción atómica Varian AA 575.

Para expresar el resultado de la medida de Na⁺ y K⁺ referido al volumen celular, los valores obtenidos en la lectura del fotómetro deben

multiplicarse por el factor de corrección siguiente:

$$\text{Factor de corrección} = \frac{100}{\text{Hto. lisado}} \quad (4)$$

expresándose el resultado final en mmol por litro de células (mmol/l.cel).

2.1.4. DETERMINACION DE LOS FLUJOS DE Na+ DEPENDIENTES DE CADA SISTEMA DE TRANSPORTE

Los hematíes se resuspenden en diferentes medios de incubación con una solución de sacarosa-Mg⁺⁺ hasta alcanzar un hematocrito del 5%. Esta solución se utiliza como base para la determinación de los diferentes sistemas de transporte. A ella se le añaden diferentes sustancias capaces de bloquear o estimular dichos sistemas. Para el cálculo del hematocrito de esta suspensión final (Hto. final) se determina la absorbancia de la hemoglobina (Ab. Hb. final), de manera que:

$$\text{Hto. final} = \frac{\text{Hto. inicial} \times \text{Ab. Hb. final}}{\text{Ab. Hb. inicial}} \quad (5)$$

De cada medio de incubación se preparan dos suspensiones idénticas. Las sustancias a añadir en cada medio son:

Medio 1. ClK 2 mM, que se utiliza para medir los flujos totales de Na⁺.

Medio 2. Ouabaina 0,1 mM, que bloquea el flujo dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺.

Medio 3. Ouabaina 0,1 mM y bumetanida 0,02 mM, con lo que se bloquean el flujo dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺ y el flujo dependiente del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻.

Medio 4. Ouabaina 0,1 mM, bumetanida 0,02 mM y ClLi 10 mM, con lo que se bloquean los flujos dependientes de la ATPasa Na⁺-K⁺ y Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y se estimula el flujo de Na⁺ dependiente del Contratransporte Na⁺-Li⁺.

En el tiempo 0 se inicia la incubación a 37°C. Previo al inicio de la misma se determina la concentración de Na⁺ en el sobrenadante de los medios 1 y 3.

A los 30 minutos se determina la concentración

de Na⁺ en el sobrenadante de los medios 1 y 2.

A los 60 minutos se determina la concentración de Na⁺ en el sobrenadante de los medios 3 y 4.

Para la medida del Na⁺ extracelular se enfrían los tubos correspondientes por inmersión en hielo durante 2 minutos y se centrifugan a 1750 g durante 4 minutos a 4°C. Posteriormente se aspira el sobrenadante, teniendo especial cuidado en evitar la contaminación por eritrocitos. Como control de la hemólisis se determina la absorbancia de la hemoglobina en el sobrenadante, la cual debe ser nula.

La determinación de Na⁺ del sobrenadante se realiza en un espectrofotómetro de absorción atómica Varian AA 575.

Los flujos de salida de Na⁺ se cuantifican según la ecuación:

$$\text{Fl. salida de Na}^+ = \frac{(\text{Dcat}) \times (1 - \text{Hto. final})}{t \times \text{Hto. final}} \quad (6)$$

donde t corresponde al tiempo de incubación, medido en horas y Dcat (en μmol/litro de sobrenadante) es la diferencia entre la concentración extracelular de Na⁺ entre el tiempo 0 y la incubación a 37°C. El resultado final se expresa en μmol por litro de

células por hora⁻¹ ($\mu\text{mol}/\text{l.cel}/\text{h}^{-1}$).

El flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺ se obtiene sustrayendo el flujo de Na⁺ del medio 2 (ouabaina) del flujo de Na⁺ del medio 1 (flujo total).

El flujo de Na⁺ dependiente del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ se obtiene sustrayendo el flujo de Na⁺ del medio 3 (ouabaina y bumetanida) del flujo de Na⁺ del medio 2 (ouabaina).

El flujo de Na⁺ dependiente del Contratransporte Na⁺-Li⁺ se obtiene sustrayendo el flujo de Na⁺ del medio 4 (ouabaina, bumetanida y ClLi) del flujo de Na⁺ del medio 3 (ouabaina y bumetanida).

El flujo de Na⁺ por difusión pasiva se define como la diferencia entre la concentración de Na⁺ entre los tiempos 0 y 60 en el medio 3 (ouabaina y bumetanida).

2.1.5. CALCULO DE LOS PARAMETROS CINETICOS DE CADA SISTEMA DE TRANSPORTE

Para cada sujeto estudiado y para los tres sistemas de transporte que utilizan proteínas

transportadoras (ATPasa Na⁺-K⁺, cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y contratransporte Na⁺-Li⁺) el flujo de salida de Na⁺ puede expresarse en función de la concentración intracelular de dicho ion, lo que permite calcular las curvas de estimulación de cada sistema de transporte. Dichas curvas pueden definirse por dos parámetros cinéticos básicos. La Velocidad máxima (V_{max}), es decir, el flujo máximo de Na⁺ que puede catalizar cada sistema y la K50%, que se define como la concentración intracelular de Na⁺ a la que el sistema consigue una velocidad de extrusión que es la mitad de su velocidad máxima. Hemos calculado ambos parámetros en cada sistema de transporte según la siguiente metodología:

2.1.5.1. ATPasa Na⁺-K⁺ Y COTRANSPORTE Na⁺-K⁺-Cl⁻

Para cada sujeto estudiado, el flujo sensible a la ouabaína o a la bumetanida (V) se calcula en función de la concentración intracelular de Na⁺ [Na⁺]. Dicha función es sigmoide y puede definirse por la ecuación:

$$V = \frac{V_{max}}{1 + \left(\frac{K_{Na}}{[Na^+]} \right)^3} \quad (7)$$

donde V_{max} representa la velocidad máxima de transporte, K_{Na} es la constante de disociación aparente para el Na^+ y 3 es un factor fenomenológico que en el caso de la ATPasa coincide con el número de receptores para el Na^+ intracelular. Utilizando modificaciones matemáticas la ecuación (7) puede convertirse en:

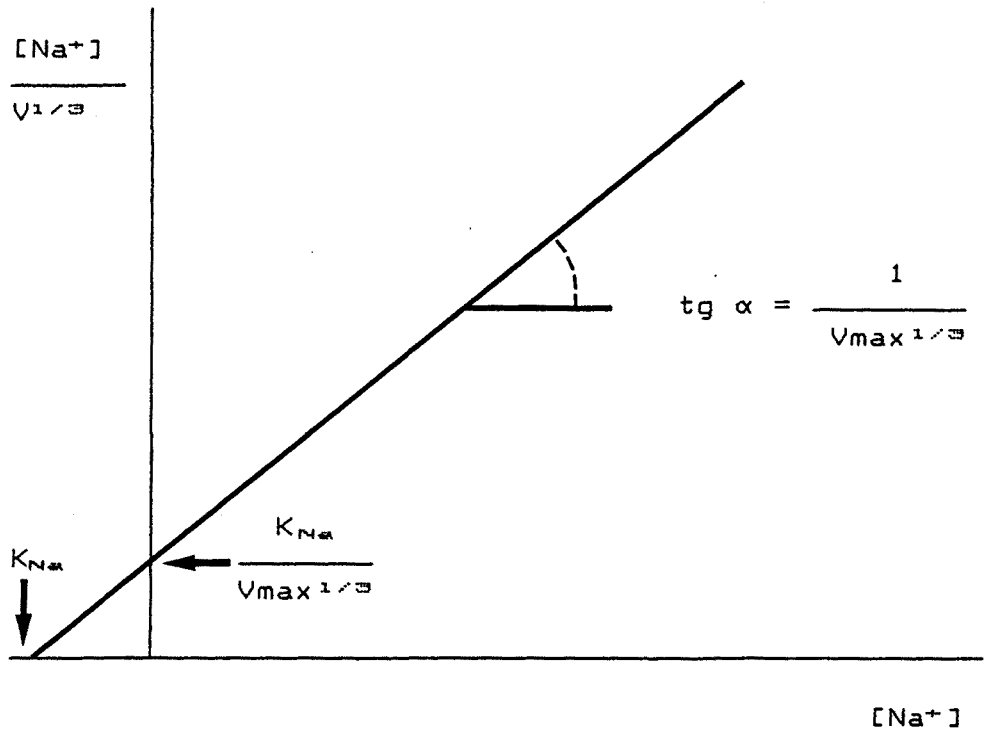
$$\frac{1}{V} = \frac{1 + \left(\frac{K_{Na}}{[Na^+]} \right)^3}{V_{max}} \quad (8)$$

$$\frac{1}{V^{1/3}} = \frac{1}{V_{max}^{1/3}} + \frac{K_{Na}}{V_{max}^{1/3} \times [Na^+]} \quad (9)$$

y multiplicando ambos factores por $[Na^+]$:

$$\frac{[Na^+]}{V^{1/3}} = \frac{[Na^+]}{V_{max}^{1/3}} + \frac{K_{Na}}{V_{max}^{1/3}} \quad (10)$$

así, el primer factor puede expresarse como una función lineal del sodio intracelular y puede representarse mediante un gráfico de Hanes:



El cálculo de K_{Na} y V_{max} puede efectuarse de forma gráfica. K_{Na} corresponde al punto de intersección de la recta con la abscisa en valor absoluto y $V_{max}^{-1/3}$ es la pendiente de la recta ($\text{tg } \alpha$).

Asimismo K_{Na} y V_{max} pueden calcularse a través de la ecuación de la recta obtenida, siempre que el coeficiente de correlación lineal de la misma sea superior a 0,951 para $J=3$ y $\alpha=0,01$. Así, en la ecuación (10):

$$b = \frac{1}{V_{max}^{1/3}} \quad (11)$$

$$a = \frac{K_{Na}}{V_{max}^{1/3}} \quad (12)$$

por lo que:

$$V_{max} = \frac{1}{b^3} \quad \text{en } \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1} \quad (13)$$

$$K_{Na} = a \times V_{max}^{1/3} \quad \text{en mmol/l.cel} \quad (14)$$

La concentración intracelular de Na^+ a la que el sistema alcanza la mitad de su velocidad máxima (K50%) se obtiene:

$$\frac{V_{max}}{2} = \frac{V_{max}}{1 + \left(\frac{K_{Na}}{K50\%} \right)^3} \quad (15)$$

por lo que resolviendo la ecuación (15):

$$K\ 50\ \% = K_{Na} / 0,26 \quad \text{en mmol/l.cel} \quad (16)$$

2.1.5.2. CONTRATRANSPORTE $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$

El flujo de Na^+ dependiente del contratransporte $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ se considera como el flujo

de Na^+ resistente a la oubaina y bumetanida estimulado por el Li^+ extracelular. En estas circunstancias, dicho flujo depende de la concentración intracelular de Na^+ y tiene unas características cinéticas que pueden representarse por la ecuación de Michaelis-Menten:

$$V = \frac{V_{\max}}{1 + \left(\frac{K_{\text{Na}}}{[\text{Na}^+]} \right)} \quad (17)$$

por lo que siguiendo los mismos pasos del apartado anterior:

$$\frac{1}{V} = \frac{1 + \left(\frac{K_{\text{Na}}}{[\text{Na}^+]} \right)}{V_{\max}} \quad (18)$$

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{\max}} + \frac{K_{\text{Na}}}{V_{\max} \times [\text{Na}^+]} \quad (19)$$

multiplicando ambos factores por $[\text{Na}^+]$ tendremos:

$$\frac{[\text{Na}^+]}{V} = \frac{[\text{Na}^+]}{V_{\max}} + \frac{K_{\text{Na}}}{V_{\max}} \quad (20)$$

ello permite, asimismo el calculo de K_{Na} y V_{\max} por regresión lineal :

$$V_{\max} = 1/b \quad \text{en } \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1} \quad (21)$$

$$K_{Na} \text{ o } K_{50 \%} = a \times V_{\max} \quad \text{en mmol/l.cel} \quad (22)$$

2.1.5.3. PERMEABILIDAD PASIVA AL Na⁺

El flujo de Na⁺ por permeabilidad pasiva se calcula en función de su constante de permeabilidad (k_pNa) cuyo valor es el del cociente entre el flujo pasivo y la concentración intracelular de Na⁺. El resultado se expresa en horas⁻¹ (h⁻¹).

2.2. DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA (ARP)

La ARP se ha determinado por radioinmunoensayo mediante un kit de los laboratorios Squibb (Angiotensin I IMMUTOPE kit) con el siguiente método:

1. Extracción de 10 ml de sangre venosa que se recoge en tubos vacutainer con 14 mg de EDTA disódico. Centrifugación a 1750 g a 4°C y conservación del plasma a -20°C hasta el momento de

su utilización.

2. Determinación de la angiotensina I basal a 4°C.

3. Incubación del plasma con 10 μ l/ml de 8-hidroxiquinoleína y dimercaprol a pH 7,4 durante una hora a 37°C, con el objeto de evitar el paso de angiotensina I a angiotensina II por la acción de la enzima conversora.

4. Determinación de la angiotensina I a 37°C después de la incubación.

5. La diferencia entre el valor de la angiotensina I basal y angiotensina I después de la incubación nos dará el valor de ARP expresada en ng/ml/hora^{-1} , pues la renina existente en el plasma actúa sobre el angiotensinógeno y lo transforma en angiotensina I.

Los valores normales en decúbito son de $1,68 \pm 0,8 \text{ ng/ml/hora}^{-1}$ con un intervalo de confianza del 95% entre 0 y $3,32 \text{ ng/ml/hora}^{-1}$.

2.3. DETERMINACION DE LA ALDOSTERONA PLASMÁTICA

Se ha efectuado por radioinmunoensayo según el

método de Vetter et al (498) modificado.

1. Extracción de 10 ml de sangre venosa que se recoge en tubos vacutainer con 14 mg de EDTA disódico.

2. El antisuero de conejo se obtiene mediante el derivado aldosterona-3-O-carboximetiloxima-18,21 diacetato a títulos de 1/12500.

La aldosterona marcada (aldosterona-³H) que actúa como antígeno posee una actividad específica de 250 mCi/ng. Se ha utilizado un tampón fosfato 40 mM a pH 7,4.

Los valores normales calculados en nuestro laboratorio son de $10,5 \pm 5,44$ ng/100 ml.

3. ANALISIS ESTADISTICO

Los test estadísticos utilizados en esta tesis doctoral han sido:

1. Estadística univariante:

1.a. Medidas de tendencia central: Media aritmética (\bar{X}).

1.b. Medidas de dispersión: Desviación Standard (DS), Error Standard de la Media (ESM).

1.c. Verificación de la hipótesis de normalidad de las muestras: Prueba de Kolmogorov-Smirnov.

1.d. Establecimiento de los valores de normalidad del grupo control: Intervalo de confianza del 95%.

2. Estadística bivariante:

2.a. Relación entre 2 caracteres cualitativos: Prueba de χ^2 de Pearson, Cálculo de los residuales tipificados ajustados (RTA).

2.b. Comparación entre 2 grupos: Prueba de la t de Student-Fisher y prueba de la U de Mann-Whitney.

2.c. Relación entre 2 variables cuantitativas: Coeficiente de correlación lineal de Pearson.

2.d. Comparación entre más de dos grupos:
Análisis de la Varianza y prueba de
Kruskal-Wallis.

3.1. MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL:

MEDIA ARITMETICA

La media aritmética \bar{X} viene definida como:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^N X_i}{N} \quad (23)$$

donde N es el número de datos y X_i es el valor de cada uno de ellos.

3.2. MEDIDAS DE DISPERSION

3.2.1. DESVIACION ESTANDARD (DS)

Viene definida como:

$$DS = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{N - 1}} \quad (24)$$

es decir, la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los valores de la variable y la media aritmética.

3.2.2. ERROR ESTANDARD DE LA MEDIA (ESM)

Se define como:

$$ESM = \frac{DE}{\sqrt{N}} \quad (25)$$

3.3. PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

Verifica la hipótesis de normalidad de distribución de una variable cuantitativa continua, calculando las diferencias (Di) existentes entre los porcentajes acumulados (Pi) de los valores de la variable y los porcentajes acumulados (Si) en el supuesto de que dicha muestra siguiera una ley

normal. Se utilizan la media \bar{X} y varianza S^2 muestral como estimadores de la media m y varianza V^2 poblacional dado que éstos no se conocen. Se acepta la hipótesis de normalidad si la diferencia $P_i - S_i$ en valor absoluto no supera al valor de la tabla de Lilliefors en función del tamaño de la muestra N y el riesgo α .

3.4. INTERVALO DE CONFIANZA

Para considerar un valor como patológico deben establecerse previamente los valores límites de la normalidad. Estos límites se obtuvieron calculando el intervalo de confianza del 95% tomando como referencia el grupo control mediante la siguiente fórmula:

$$\text{intervalo de confianza} = \bar{X} \pm Z_{\alpha} \cdot DS \quad (26)$$

Para una probabilidad de error de 0,05 y para un grupo igual o superior a 30 individuos Z_{α} equivale a 1,96. Así, los valores superiores o inferiores a los límites obtenidos mediante la fórmula (26) pueden considerarse como patológicos

con una probabilidad de error del 5%.

3.5. PRUEBA DE LA χ^2 DE PEARSON

Bajo la hipótesis de independencia entre 2 variables se cumple que las diferencias entre las frecuencias observadas (f) y esperadas (e) siguen una distribución de Pearson.

El estadístico χ^2 se define como el sumatorio de los cuadrados de las diferencias entre frecuencias observadas (f) y esperadas (e), dividido por éstas últimas. Así,

$$\chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(f_{i,j} - e_{i,j})^2}{e_{i,j}} \quad (27)$$

Las frecuencias esperadas se obtienen

$$e_{i,j} = \frac{f_{i0} \times f_{0j}}{N} \quad (28)$$

donde f_{i0} es el total de la fila correspondiente y f_{0j} es el total de la columna.

Deben calcularse los grados de libertad, o número de categorías independientes

$$J = (i - 1) (j - 1) \quad (29)$$

El valor obtenido se compara con el de las tablas de χ^2 dependiendo de los grados de libertad y el riesgo α . Si el valor obtenido es inferior al de las tablas se puede afirmar que las dos variables son independientes. Si el valor obtenido es superior al de las tablas en función de los grados de libertad correspondientes puede afirmarse que existe relación entre las 2 variables con riesgo α .

3.6. RESIDUALES

En las tablas de contingencia cuyas variables tienen 2 categorías (tablas 2 x 2), la existencia de relación entre ellas permite establecer cual es su sentido. En las tablas con variables de más de dos categorías ello no es posible, dado que las fuentes de dependencia pueden situarse en una o varias casillas. Para ello se calculan los residuales tipificados (RT).

$$RT = \frac{f - e}{\sqrt{e}} \quad (30)$$

que corresponden a las diferencias entre frecuencias observadas (f) menos las frecuencias esperadas (e) y dividido por la raíz cuadrada de éstas últimas.

Los residuales tipificados siguen una distribución normal reducida de media 0 y varianza 1.

Dado que esta técnica purga especialmente las casillas con mayor número de efectivos es preferible utilizar los residuales tipificados ajustados (RTA) que se calculan dividiendo los RT por la raíz cuadrada de su varianza.

$$RTA = \frac{RT}{\sqrt{S^2 (RT)}} \quad (31)$$

Los RTA siguen asimismo una distribución normal reducida por lo que todos aquellos valores superiores, en valor absoluto, a 1,96 se alejan de la hipótesis de independencia y pueden considerarse como las fuentes de dependencia cuando existe relación entre 2 caracteres cualitativos.

3.7. PRUEBA DE LA t DE STUDENT

Permite conocer si 2 muestras obtenidas para una variable cuantitativa pertenecen o no a la misma población. Se calcula en base a la siguiente fórmula.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\left(\frac{(N_1-1)S^2_1 + (N_2-1)S^2_2}{N_1 + N_2 - 2} \right) \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}} \quad (32)$$

siendo N_1 y N_2 el número de valores de cada una de las muestras, \bar{X}_1 y \bar{X}_2 sus medias y S^2_1 y S^2_2 sus varianzas. Si el valor de t obtenido es superior al valor t de las tablas para $J = N_1 + N_2 - 2$ grados de libertad y $\alpha = 0,05$ las dos muestras obtenidas no proceden de la misma población.

Para la aplicación de la prueba de la t de Student debe cumplirse que las poblaciones origen de ambas muestras sigan una distribución normal y sus varianzas sean iguales.

3.8. PRUEBA NO PARAMETRICA DE MANN-WHITNEY

La prueba de la U de Mann-Whitney es la versión no paramétrica de la t de Student y se aplica cuando las muestras obtenidas no siguen una distribución normal. Se calculan dos índices U.

$$U_{12} = \frac{R_1 \cdot R_2 + R_1 (R_1 + 1)}{2 - R_1} \quad (33)$$

$$U_{21} = \frac{R_1 \cdot R_2 + R_2 (R_2 + 1)}{2 - R_2} \quad (34)$$

donde R_1 y R_2 son las sumas de los números de orden de ambos grupos, respectivamente. Las dos muestras no proceden de la misma población si se cumple que el valor U número es inferior al valor dado por la tabla para $\alpha = 0,05$.

3.9. COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL

El coeficiente de correlación r_{xy} permite

estudiar la relación entre dos variables cuantitativas y determinar si la magnitud de una de ellas (variable dependiente) está en relación con la otra (variable independiente) y viceversa. Es un índice del grado con que una distribución de dos variables X e Y se adaptan a una línea recta. Si los valores de Y (variable dependiente) tienden a incrementarse cuando aumenta X (variable independiente) diremos que la correlación es directa o positiva. Si el valor de Y disminuye cuando aumenta X la correlación es inversa o negativa. Este coeficiente varía entre -1 y +1. Mide la intensidad de la relación cuando las dos variables se distribuyen normalmente y se calcula con la fórmula:

$$r_{xy} = \frac{\Sigma (X-\bar{X}) \cdot (Y-\bar{Y})}{\sqrt{\Sigma (X-\bar{X})^2 \cdot \Sigma (Y-\bar{Y})^2}} \quad (35)$$

Si el coeficiente de correlación r_{xy} es superior al valor de la tabla para $J = N - 2$ grados de libertad se puede afirmar que las dos variables están relacionadas.

La relación entre las dos variables cuantitativas se representa por su recta de regresión cuya expresión matemática es la ecuación

$$Y = a + bX \quad (36)$$

en la que "a" es el valor de la ordenada en el punto de intersección de la línea de regresión, "b" es el coeficiente de regresión y representa la pendiente de la recta, es decir, la cifra por la que debe ser multiplicado cada valor de X para obtener Y.

Los valores de "a" y "b" se obtienen por el método de mínimos cuadrados

$$a = \frac{(\Sigma Y) \cdot (\Sigma X^2) - (\Sigma X) \cdot (\Sigma XY)}{(N \Sigma X^2) - (\Sigma X)^2} \quad (37)$$

$$b = \frac{N \Sigma XY - (\Sigma X) \cdot (\Sigma Y)}{(N \Sigma X^2) - (\Sigma X)^2} \quad (38)$$

3.10. ANALISIS DE LA VARIANZA

Se utiliza para la comparación de varias medias entre muestras obtenidas de poblaciones de distribución normal.

Se calcula en base al siguiente esquema:

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F
Entre grupos	$K - 1$	$CE = \sum_{i=1}^N N (\bar{X}_i - \bar{\bar{X}})^2$	$CME = CE/K-1$	$\frac{CME}{CMI}$
Intragrupos (residual)	$N - K$	$CI = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^K (X_{i,j} - \bar{X}_i)^2$	$CMI = CI/N-K$	
Total	$N - 1$	$\sum \sum (X_{i,j} - \bar{\bar{X}})^2$		

donde CE es la suma de cuadrados entre grupos y corresponde a la suma de los cuadrados de las diferencias entre las medias de los grupos y la media general. CI es la suma de cuadrados intragrupos y corresponde a la suma de los cuadrados de las diferencias entre los valores de cada grupo y la media de dicho grupo. Los cuadrados medios se calculan dividiendo las sumas de cuadrados por sus grados de libertad correspondientes. Finalmente, el valor F se calcula dividiendo los dos cuadrados medios. Si el valor F es superior al de las tablas de Fisher-Snedecor puede aceptarse que existen diferencias entre los grupos, o lo que es lo mismo, que la varianza total depende de las diferencias existentes entre los grupos y no de las existentes dentro de cada grupo.

Si existen diferencias entre los grupos debe efectuarse una *t* de Student entre cada par de

grupos que permite determinar entre cuales de ellos existen dichas diferencias. Dado que al realizar numerosas pruebas de hipótesis aumenta considerablemente el riesgo de error el valor obtenido debe compararse con el de las tablas de probabilidad de Bonferroni.

3.11. PRUEBA NO PARAMETRICA DE KRUSKAL-WALLIS

Es la versión no paramétrica del análisis de la varianza y se utiliza para comparar más de 2 medias cuando las poblaciones origen de éstas no siguen una distribución normal. Se calcula según la fórmula

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{N_i} - 3(N+1) \quad (39)$$

donde N es el tamaño de la muestra, R_i la suma de todos los números de orden de cada grupo y N_i el tamaño de la muestra de cada grupo siendo k el número de grupos.

Si el valor de H es superior al de la tabla para $J = K-1$ grados de libertad se cumple que existen diferencias entre las medias de los

diferentes grupos. La búsqueda de los grupos responsables de dichas diferencias se obtiene aplicando la prueba de la U de Mann-Whitney entre cada par de medias obtenidas.

3.12. SOPORTE INFORMATICO

Los datos recogidos de cada uno de los individuos estudiados se han codificado numéricamente e introducido en una base de datos utilizando el programa "Kedit" en un ordenador IBM PC-AT del Servicio de Medicina Interna General. Para los cálculos estadísticos se ha utilizado el paquete estadístico Biomedical Package Statistical Software (BMDP) (499) con las siguientes subrutinas:

1. Media, desviación estándar y error estándar de la media: Subrutina 2D.
2. Prueba de CHI Cuadrado y residuales: Subrutina 4F
3. Prueba de la t de Student: Subrutina 3D
4. Análisis de la Varianza: Subrutina 7D
5. Correlación lineal: Subrutina 6D
6. Prueba de la U de Mann-Whitney y Kruskal

Wallis: Subrutina 35

La verificación de la hipótesis de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se ha efectuado con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (500).

Ambos paquetes informáticos se hallan implementados en un ordenador IBM PC-AT del Servicio de Medicina Interna General.

V. RESULTADOS

**1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA
SERIE**

1.1. GRUPO CONTROL

1.1.1. DESCRIPCION DE LOS PARAMETROS

El grupo control estaba constituido por 30 individuos sanos normotensos (14 varones y 16 mujeres) cuya edad media fue de $32,8 \pm 2,41$ años ($X \pm \text{ESM}$), con límites comprendidos entre 19 y 70 años. Los valores medios de tensión arterial (TA) fueron: TA sistólica: $121,40 \pm 2,49$ mm Hg, TA diastólica: $75,13 \pm 1,84$ mm Hg y TA media: $90,56 \pm 1,92$ mm Hg. En la tabla IV se exponen estos parámetros en cada uno de los controles estudiados.

Los valores de Na^+ y K^+ intraeritrocitarios en condiciones basales fueron de $6,54 \pm 0,23$ mmol/l.cel para el Na^+ y $92,55 \pm 0,89$ mmol/l.cel para el K^+ . Tras la incubación de los eritrocitos con sales de fosfato sódico y potásico se obtuvieron 4 suspensiones hemáticas con diferentes concentraciones intracelulares de Na^+ y K^+ . Las cifras medias de las mismas en mmol/l.cel fueron:

TABLA IV

Edad, sexo y tensión arterial en los 30 individuos del grupo control.

Controles nº	edad*	sexo	tensión arterial**		
			sistólica	diastólica	media
1	34	v	120	80	93,3
2	28	v	120	82	94,7
3	27	v	110	65	80
4	29	m	95	60	71,7
5	27	m	110	60	76,7
6	28	m	115	80	91,67
7	27	v	130	80	96,67
8	28	m	120	86	97,33
9	70	v	135	85	101,37
10	65	v	125	70	88,33
11	23	m	107	75	85,67
12	27	v	110	65	80
13	27	v	125	80	95
14	25	m	100	60	73,33
15	33	v	125	74	91
16	35	v	125	75	91,67
17	26	v	120	80	93,33
18	38	m	135	75	95
19	33	m	120	80	93,33
20	19	v	115	50	71,67
21	29	m	120	80	93,33
22	25	v	155	90	111,67
23	62	m	105	77	86,33
24	22	m	110	60	76,67
25	25	m	130	80	96,67
26	31	m	110	70	83,33
27	27	v	130	80	96,67
28	19	m	130	80	96,67
29	38	m	140	80	100
30	57	m	150	90	110

* años

** mm de Hg

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1. Na ⁺ : 24,22 ± 0,93 | K ⁺ : 71,43 ± 1,30 |
| 2. Na ⁺ : 15,97 ± 0,64 | K ⁺ : 81,14 ± 1,15 |
| 3. Na ⁺ : 7,78 ± 0,26 | K ⁺ : 94,05 ± 1,36 |
| 4. Na ⁺ : 3,39 ± 0,15 | K ⁺ : 101,06 ± 1,45 |

La pérdida o ganancia de Na⁺ se compensa con la pérdida o ganancia de K⁺ por lo que el volumen celular queda prácticamente inmodificado. En la tabla V figuran los valores de Na⁺ intraeritrocitario en condiciones basales y en las diferentes suspensiones hemáticas sometidas a pérdida o ganancia de Na⁺.

Los valores medios del flujo de Na⁺ en eritrocitos frescos, es decir, a la concentración basal fisiológica de Na⁺ fueron: 1721 ± 78 μmol/l.cel/h⁻¹ para el flujo dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺; 190 ± 11 μmol/l.cel/h⁻¹ para el flujo dependiente del cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y 123 ± 7 μmol/l.cel/h⁻¹ para el flujo dependiente del contratransporte Na⁺-Li⁺. En la tabla VI se representan los valores de estos flujos en los 30 individuos del grupo control.

El flujo medio de Na⁺ por difusión pasiva fue de 143 ± 8 μmol/l.cel/h⁻¹ y el de la constante de permeabilidad (k_pNa) de 22,04 ± 1,19 h⁻¹. En la tabla VII se expresan estos valores en los 30 individuos del grupo control.

TABLA V

Valores de Na⁺ intraeritrocitario* tras la carga con sales de fosfato y en condiciones basales

CONTROLES	NaI1	NaI2	NaI3	NaI4	NaIbasal
1	24,64	19,73	9,51	3,18	6,91
2	17,77	13,47	6,65	3	5,60
3	19,51	12,99	6,31	2,56	5,61
4	17,77	12,68	7,17	2,48	4,80
5	20,55	13,73	7,17	3,49	5,66
6	21,03	14,14	7,79	3,33	5,89
7	19,17	14,46	7,50	2,30	4,89
8	22,34	14,78	9,55	2,85	5,76
9	18,25	13,12	8,67	3,41	6,51
10	19,18	13,12	7,29	4,08	6,83
11	19,39	12,38	6,20	2,95	5,01
12	22,19	12,31	5,86	3,09	4,81
13	22,59	12,40	4,78	2,12	5,02
14	23,49	15,72	7,98	3,56	7,57
15	21,29	12,85	6,37	1,89	4,60
16	17,45	12,23	7,18	4,60	7,53
17	25,66	16,65	8,96	4,31	7,70
18	21,34	14,59	6,71	3,31	6,06
19	30,55	18,50	8,39	3,01	6,35
20	33,44	19,72	8,82	3,41	7,37
21	37,04	26,36	9,09	3,62	8,80
22	29,25	21,55	10,90	5,06	8,88
23	28,31	18,85	9,28	4,63	7,78
24	27,14	17,22	7,69	3,76	6,94
25	27,60	13,56	5,54	2,66	5,77
26	26,42	15,58	7,22	2,96	6,54
27	25,99	16,84	8,87	5,21	7,90
28	31,56	19,50	7,74	3,44	7,25
29	29,42	20,06	9,94	4,21	8,86
30	26,32	19,94	7,80	3,11	6,80

* en mmol/l.cel.

TABLA VI

Valores del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺, Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y Contratransporte Na⁺-Li⁺ en eritrocitos con una concentración de Na⁺ fisiológica en los 30 individuos del grupo control.

CONTROLES	ATPasa	Cotransporte	Contratransporte
1	1866	310	186
2	1280	225	141
3	2030	267	180
4	1353	146	104
5	1822	222	119
6	1566	101	176
7	1434	242	175
8	1826	176	121
9	1762	234	151
10	1425	142	103
11	1253	64	90
12	845	153	79
13	1021	185	114
14	1207	158	63
15	1541	194	83
16	1377	189	81
17	1733	156	114
18	2081	134	134
19	2091	283	161
20	2142	172	98
21	2933	132	151
22	1998	163	127
23	1853	180	135
24	1849	197	134
25	2099	159	86
26	1605	159	86
27	1823	231	94
28	1782	214	100
29	2473	352	206
30	1577	171	95

todos los valores se expresan en $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$.

TABLA VII

Valores de flujo pasivo, Na⁺ intracelular y constante de permeabilidad pasiva para el Na⁺ en eritrocitos con una concentración de Na⁺ fisiológica en los 30 individuos del grupo control.

Controles	Flujo pasivo*	Na ⁺ intracel.**	k _p Na ⁺ ****
1	157	6,91	22,72
2	126	5,68	22,18
3	169	5,61	30,12
4	94	4,80	19,58
5	182	5,66	32,16
6	200	5,89	33,96
7	108	4,89	22,09
8	175	5,76	30,38
9	184	6,51	28,26
10	110	6,83	16,11
11	71	5,01	14,17
12	70	4,81	14,55
13	90	5,02	17,93
14	106	7,57	14
15	138	4,60	30
16	126	7,53	16,73
17	136	7,70	17,66
18	123	6,06	20,30
19	207	6,35	32,60
20	220	7,37	29,85
21	94	8,80	10,68
22	181	8,88	20,38
23	181	7,78	23,26
24	128	6,94	18,44
25	87	5,77	16,21
26	106	6,54	16,21
27	231	7,90	29,24
28	128	7,25	17,66
29	215	8,86	24,27
30	133	6,80	19,56

* en $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$

**en mmol/l.cel

***en hora^{-1}

Se calcularon los parámetros cinéticos, velocidad máxima (V_{max}) y K50% para la ATPasa Na^+-K^+ , cotransporte $Na^+-K^+-Cl^-$ y contratransporte Na^+-Li^+ . Los valores medios obtenidos fueron, para la ATPasa (tabla VIII):

$$V_{max}: 7424 \pm 267 \mu\text{mol}/1.\text{cel}/\text{h}^{-1}$$

$$K50\%: 17,06 \pm 0,48 \text{ mmol}/1.\text{cel}$$

para el cotransporte (tabla IX):

$$V_{max}: 593 \pm 32 \mu\text{mol}/1.\text{cel}/\text{h}^{-1}$$

$$K50\%: 12,06 \pm 0,75 \text{ mmol}/1.\text{cel}$$

y para el contratransporte (tabla X):

$$V_{max}: 214 \pm 9 \mu\text{mol}/1.\text{cel}/\text{h}^{-1}$$

$$K50\%: 5,96 \pm 0,43 \text{ mmol}/1.\text{cel}$$

Para confirmar la fiabilidad de estos parámetros se comprobó que los 5 valores del flujo de Na^+ obtenidos en cada uno de los individuos, para cada sistema de transporte, se ajustaran a la distribución de la curva teórica definida por su ecuación. Para ello, dicha ecuación se transformó en la de una recta y se calculó el coeficiente de correlación lineal para $J = 3$ grados de libertad. Dicho coeficiente debía ser superior a 0,951 para una probabilidad de error inferior al 1%. Los coeficientes medios obtenidos fueron de 0,997 para la ATPasa, 0,996 para el cotransporte y 0,989 para el contratransporte. En ningún caso, el coeficiente

TABLA VIII

Valores de velocidad máxima (Vmax) y K50% de la ATPasa Na⁺-K⁺ en los 30 individuos del grupo control.

Controles	Vmax*	K50%**
1	8307	16,68
2	10124	21,04
3	7974	13,53
4	8033	15,74
5	8693	16,20
6	9572	21,21
7	10215	18,77
8	8012	16,81
9	6378	16,08
10	6891	21,08
11	6915	18,14
12	6085	12,81
13	4270	10,94
14	4447	16,10
15	6971	11,65
16	6144	20,04
17	8549	18,92
18	9686	18,85
19	7724	16,39
20	7804	18,64
21	7839	16,63
22	6479	19,25
23	6411	16,90
24	7047	17,80
25	6652	15,99
26	6652	15,99
27	7658	17,24
28	6288	15,95
29	8757	21,19
30	6150	15,16

* en $\mu\text{mol/l.cel/hora}^{-1}$

** en mmol/l.cel.

TABLA IX

Valores de la velocidad máxima (Vmax) y de la K50% del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ en los 30 individuos del grupo control.

Controles	Vmax*	K50%**
1	697	7,46
2	734	14,39
3	727	8,34
4	467	8,53
5	952	18,89
6	663	19,57
7	801	8,22
8	813	16,20
9	896	13,78
10	541	13,33
11	410	14,65
12	439	8,07
13	376	6,73
14	315	8,73
15	405	6,10
16	351	9,21
17	573	18,11
18	579	14,01
19	674	7,16
20	450	9,09
21	730	19,89
22	467	16,89
23	593	13,01
24	443	8,86
25	427	11,30
26	427	11,30
27	910	15,36
28	718	13,13
29	597	9,23
30	621	12,38

* en $\mu\text{mol/l.cel/hora}^{-1}$

** en mmol/l.cel.

TABLA X

Valores de la velocidad máxima (Vmax) y de la K50% del Contratransporte Na⁺-Li⁺ en los 30 individuos del grupo control.

Controles	Vmax*	K50%**
1	267	5,61
2	222	5,70
3	280	3,91
4	206	7,22
5	224	8,37
6	289	4,37
7	254	3,38
8	334	9,75
9	277	7,24
10	216	8,84
11	219	5,91
12	226	8,59
13	130	2,26
14	165	10,52
15	168	4,96
16	151	7,44
17	213	8,34
18	157	2,19
19	198	1,57
20	176	4,30
21	220	3,57
22	186	4,54
23	203	4,59
24	182	3,95
25	168	7,23
26	168	7,23
27	203	7,64
28	210	8,24
29	268	3,70
30	231	7,53

* en $\mu\text{mol/l.cel/hora}^{-1}$

** en mmol/l.cel .

de correlación fue inferior a 0,951. En las figuras 9, 10 y 11 se representan las curvas de estimulación y la transformación lineal de cada sistema de transporte con los valores medios de los 30 individuos del grupo control.

La normalidad de distribución de los diferentes parámetros para el grupo control se estudió mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (tabla XI). En ningún caso esta prueba mostró desviaciones significativas de la normalidad.

Los valores del intervalo de confianza del 95% de todos los parámetros estudiados en el grupo control se muestran en la tabla XII.

1.1.2. RELACION CON LA EDAD, SEXO Y TENSION ARTERIAL

Ninguno de los parámetros estudiados mostró, en el grupo control, relación significativa con la edad (figs. 12-17), sexo (tabla XIII) o tensión arterial sistólica, diastólica o media (figs. 18-28).

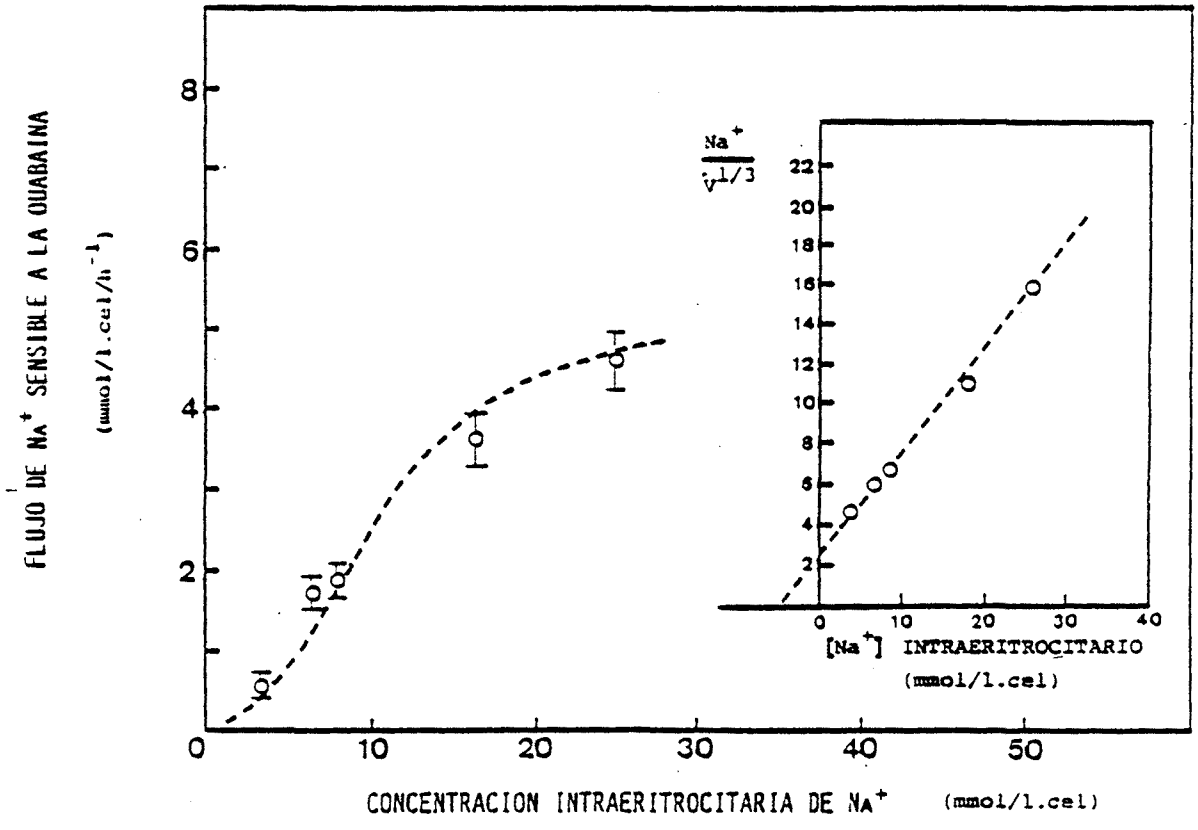


Figura 9. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺ - K⁺ (flujo sensible a la ouabaina) por el Na⁺ intracelular en los individuos del grupo control. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

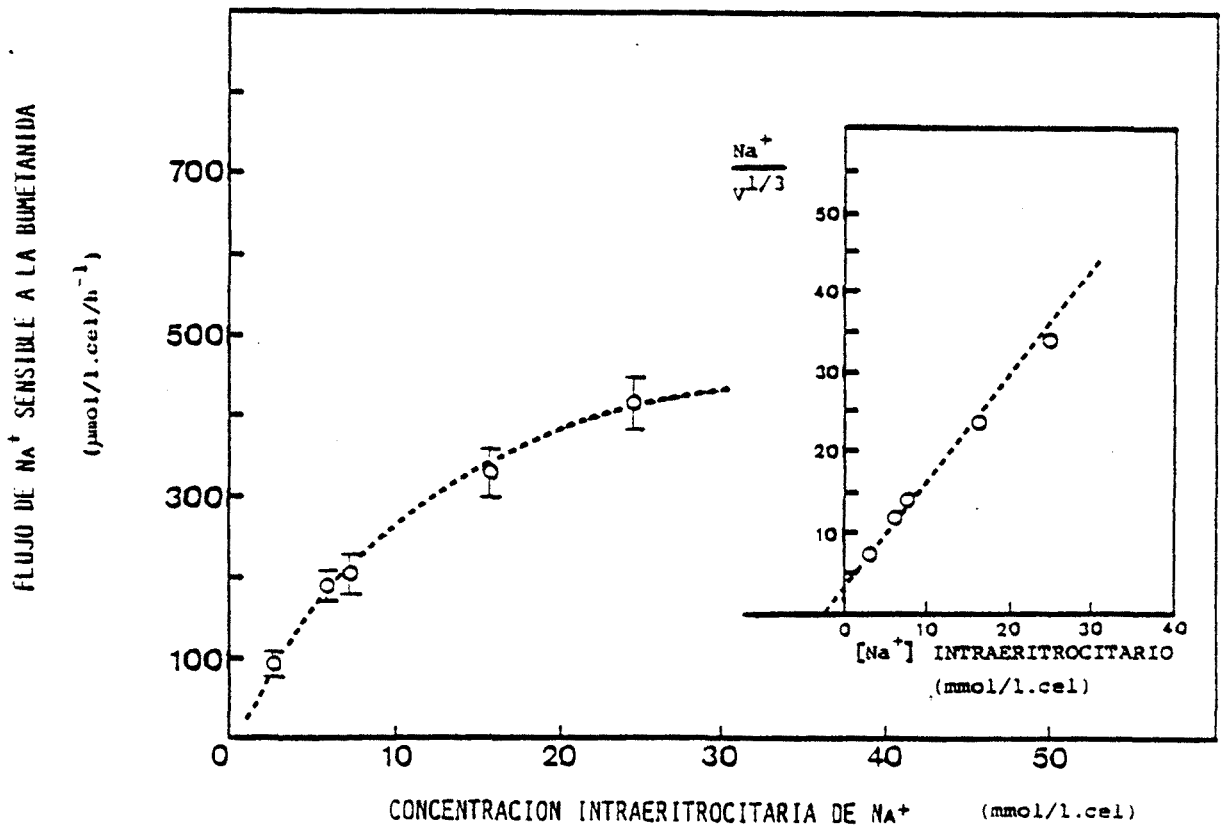


Figura 10. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente del Cotransporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ (flujo sensible a la bumetanida) por el Na⁺ intracelular en los individuos del grupo control. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

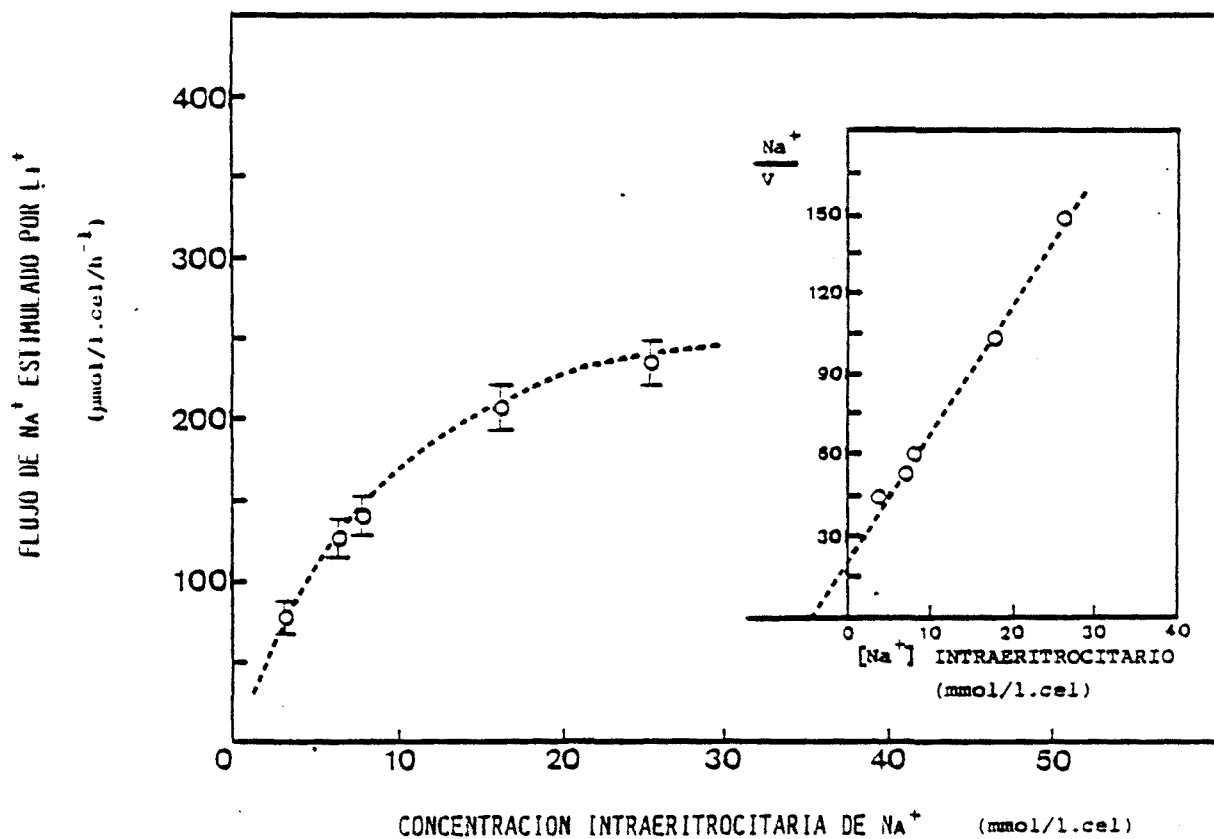


Figura 11. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente del Contratransporte Na⁺ - Li⁺ (flujo estimulado por Li⁺) por el Na⁺ intracelular en los individuos del grupo control. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

TABLA XI

Diferencias extremas, valor y probabilidad de la prueba de Kolmogorov-Smirnov aplicada a los diferentes parámetros estudiados en el grupo control.

Parámetro	máx desviación	valor de K-S	p
[Na ⁺] basal	0,09637	0,528	0,943
Flujo dep. ATPasa	0,10148	0,556	0,917
Flujo dep. Cotransp.	0,12302	0,674	0,754
Flujo dep. Contratr.	0,12835	0,703	0,706
k _p Na (dif.pasiva)	0,13357	0,732	0,658
Vmax ATPasa	0,11314	0,620	0,837
K50% ATPasa	0,14287	0,782	0,574
Vmax Cotransporte	0,16108	0,882	0,418
K50% Cotransporte	0,18840	1.032	0,237
Vmax Contratransporte	0,12941	0,709	0,696
K50% Contratransporte	0,16896	0,925	0,359

TABLA XII

Límites de normalidad de los diferentes parámetros en el grupo control calculados mediante el intervalo de confianza del 95 %

Parámetro	límite inferior	límite superior	unidades
[Na ⁺] intraeritroc.	4,07	9,00	mmol/l.cel
[K ⁺] intraeritroc.	83,01	102,09	mmol/l.cel
Flujo ATPasa	881	2562	μmol/l.cel/h ⁻¹
Flujo Cotransporte	72	309	μmol/l.cel/h ⁻¹
Flujo Contratransp.	50	196	μmol/l.cel/h ⁻¹
Fl. pasivo	9,22	34,87	h ⁻¹
V _{max} ATPasa	4559	10289	μmol/l.cel/h ⁻¹
K50% ATPasa	11,84	22,22	mmol/l.cel
V _{max} Cotransporte	245	942	μmol/l.cel/h ⁻¹
K50% Cotransporte	4,02	20,11	mmol/l.cel
V _{max} Contratransp.	122	305	μmol/l.cel/h ⁻¹
K50% Contratransp.	1,29	10,62	mmol/l.cel

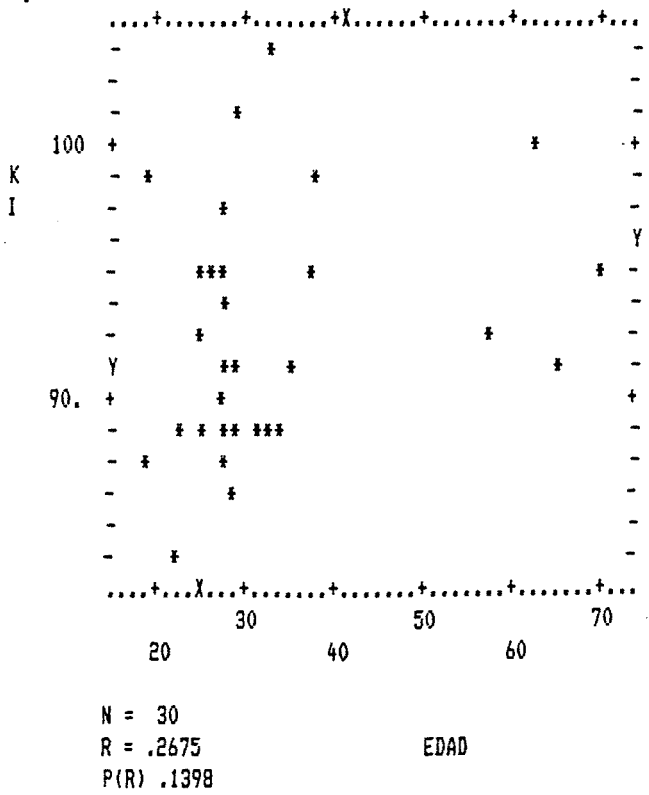
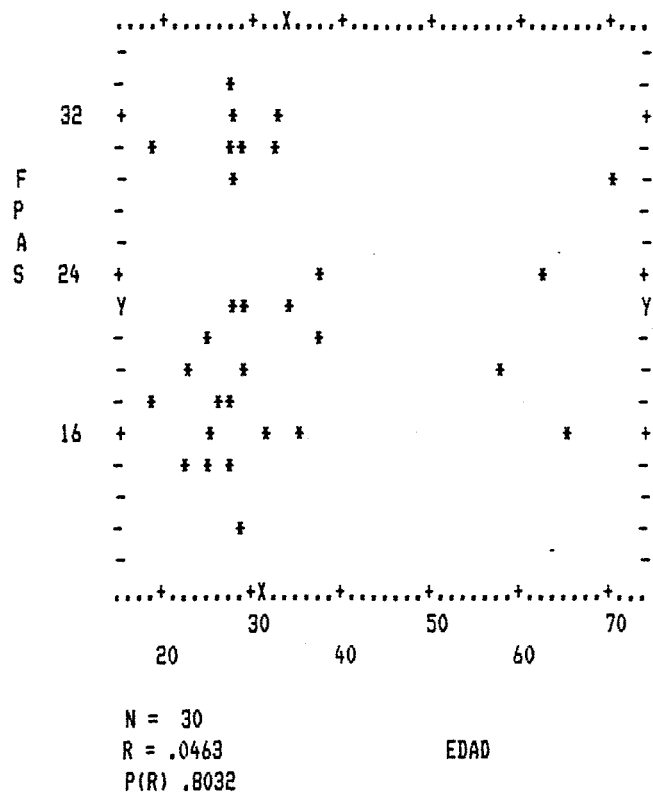
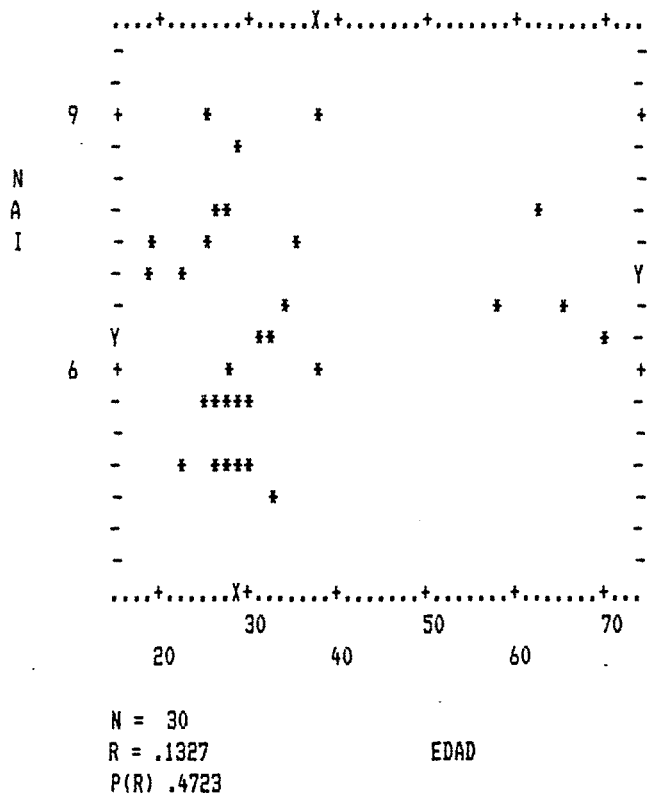


Figura 13. Correlación entre edad y valores de Na^+ y K^+ intraeritrocitarios en condiciones basales y constante de permeabilidad para el Na^+ ($k_p \text{Na}$) por difusión pasiva en el grupo control.

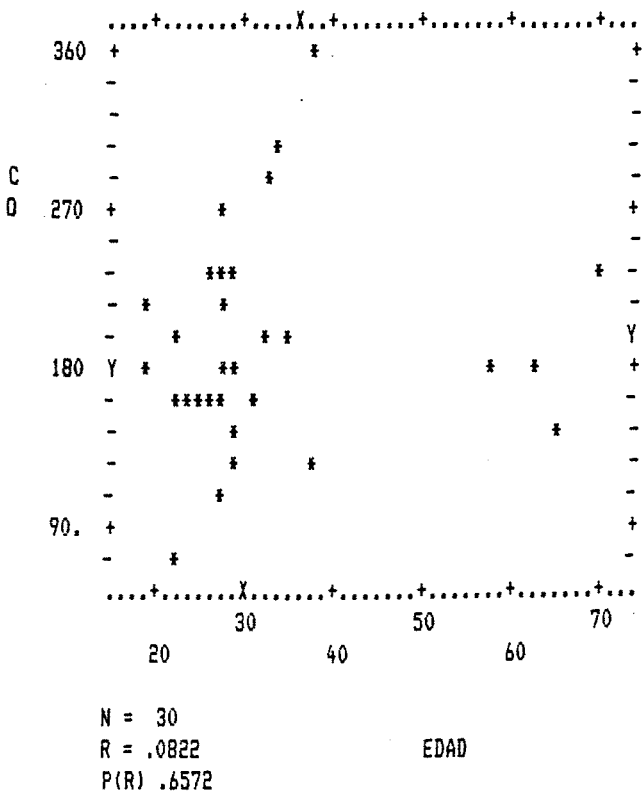
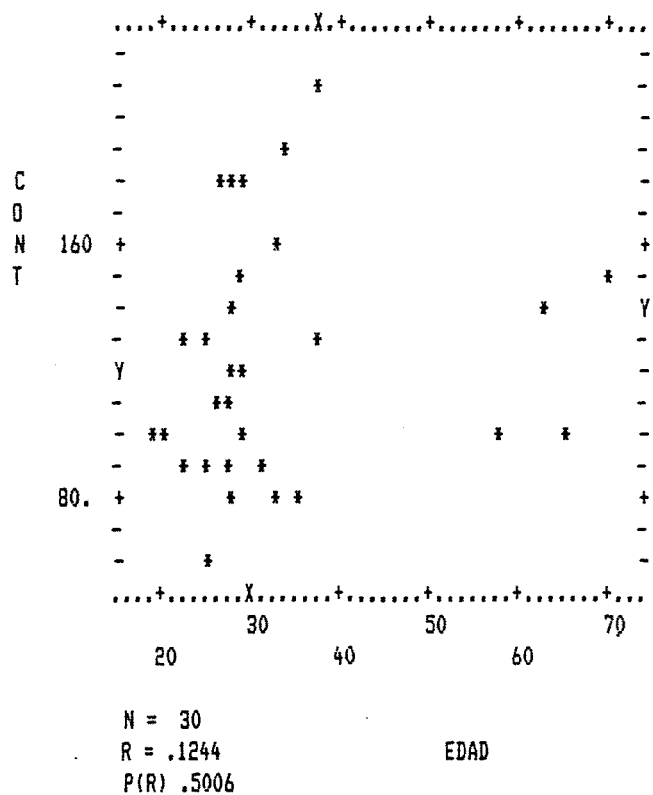
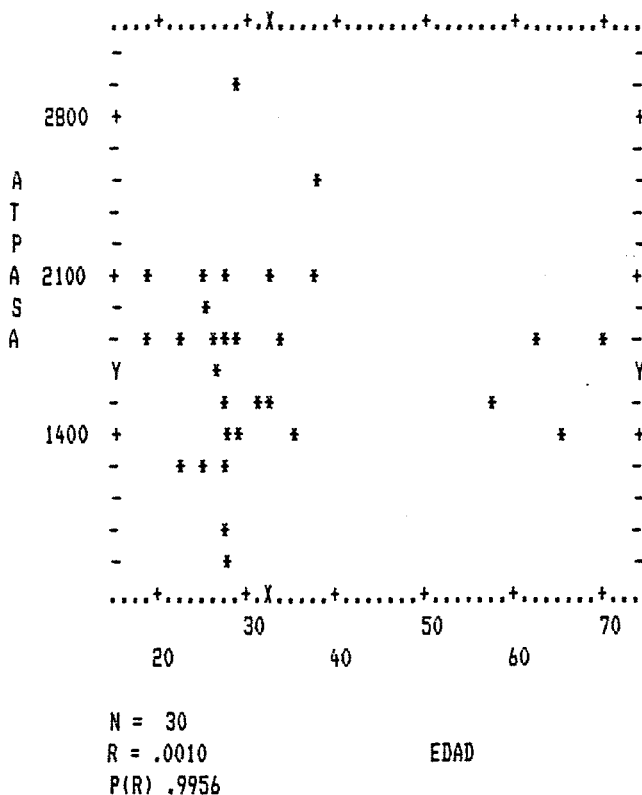


Figura 14. Correlación entre la edad y los flujos de Na^+ dependientes de la ATpasa, cotransporte y contratransporte en el grupo control.

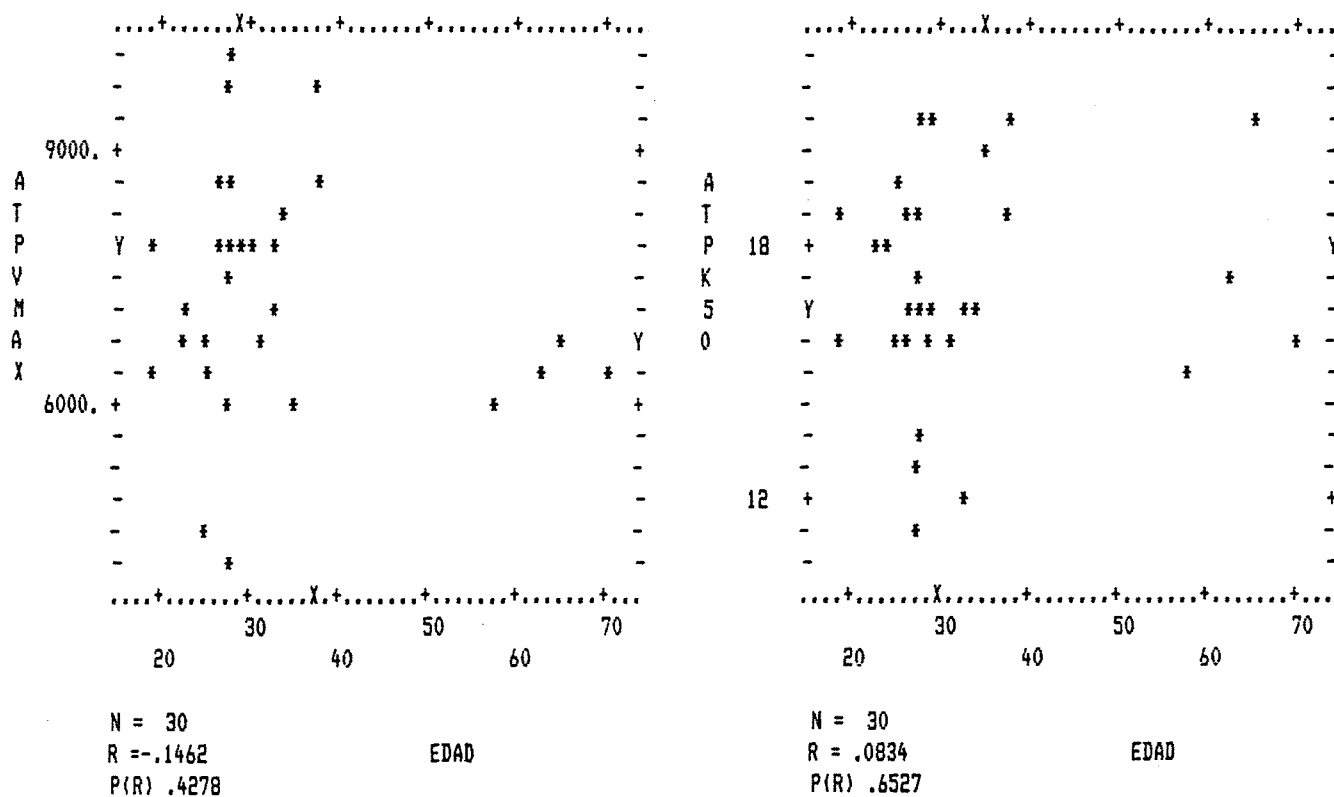


Figura 15. Correlación entre la edad y los valores de Vmax y K50% de la ATPasa Na⁺-K⁺ en el grupo control.

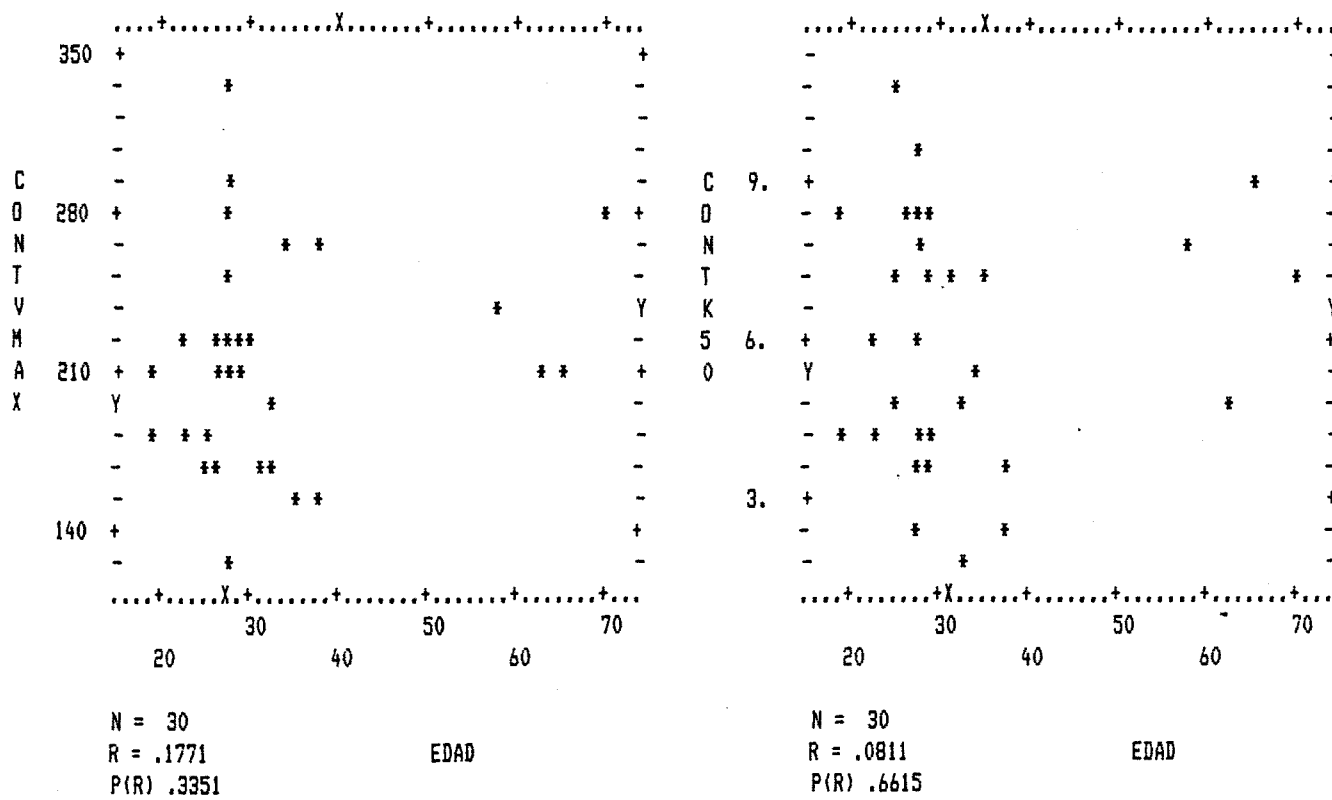
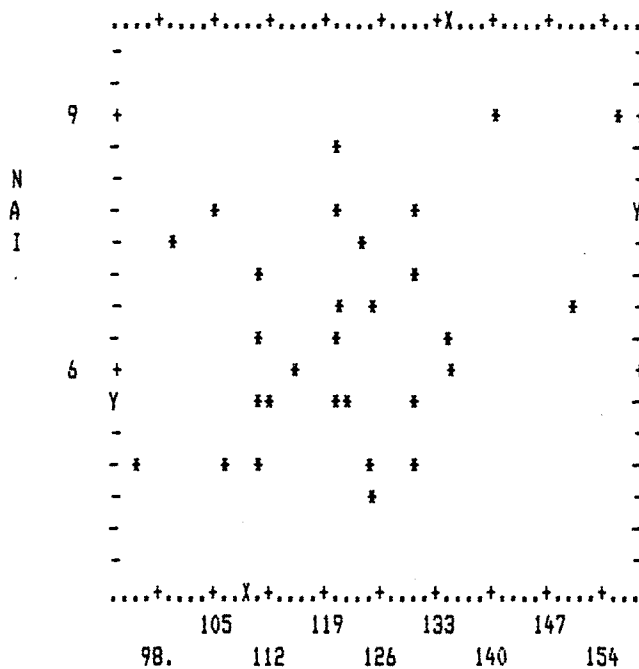


Figura 17. Correlación entre la edad y los valores de Vmax y K50% del contratransporte Na⁺-Li⁺ en el grupo control

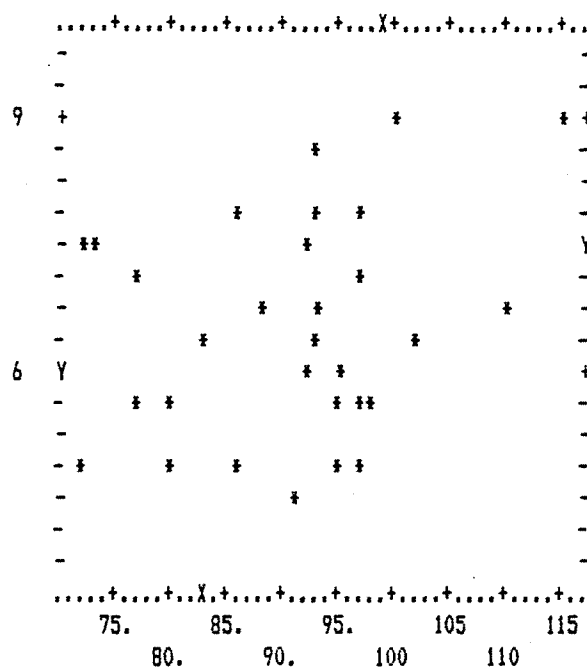
TABLA XIII

Valores medios de los diferentes parámetros estudiados en el grupo control en relación al sexo.

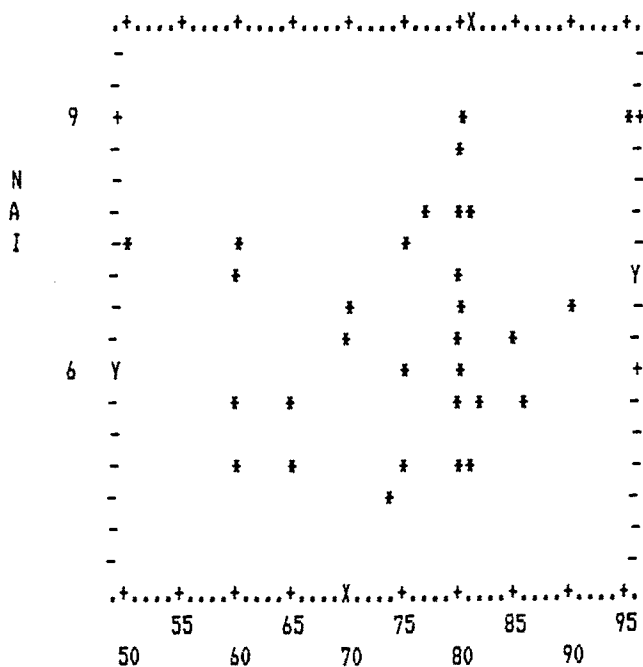
Parámetro	Varones	Mujeres	p
Edad	33,57 ± 4,00	32,12 ± 2,97	0,7702
TA sistólica	124,64 ± 3,03	118,56 ± 3,78	0,2289
TA diastólica	75,79 ± 2,89	74,56 ± 2,43	0,7466
TA media	92,07 ± 2,78	89,23 ± 2,68	0,4688
[Na ⁺] basal	6,45 ± 0,36	6,62 ± 0,30	0,7197
[K ⁺] basal	92,31 ± 0,89	92,75 ± 1,50	0,8092
Flujo ATPasa	1591 ± 103	1835 ± 111	0,1212
Flujo Cotransporte	204 ± 13	178 ± 17	0,2379
Flujo Contratransp.	123 ± 10	123 ± 9	0,9586
Fl. pasivo (k _p Na)	22,70 ± 1,54	21,46 ± 1,82	0,6143
Vmax ATPasa	7418 ± 429	7430 ± 345	0,9824
K50% ATPasa	16,91 ± 0,92	17,19 ± 0,46	0,7740
Vmax Cotransporte	598 ± 52	589 ± 42	0,9008
K50% Cotransporte	11,08 ± 1,08	12,93 ± 1,02	0,2240
Vmax Contratransp.	212 ± 12	215 ± 12	0,8618
K50% Contratransp.	5,91 ± 0,56	6,00 ± 0,67	0,9238



N = 30
 R = .3401
 P(R) .0565

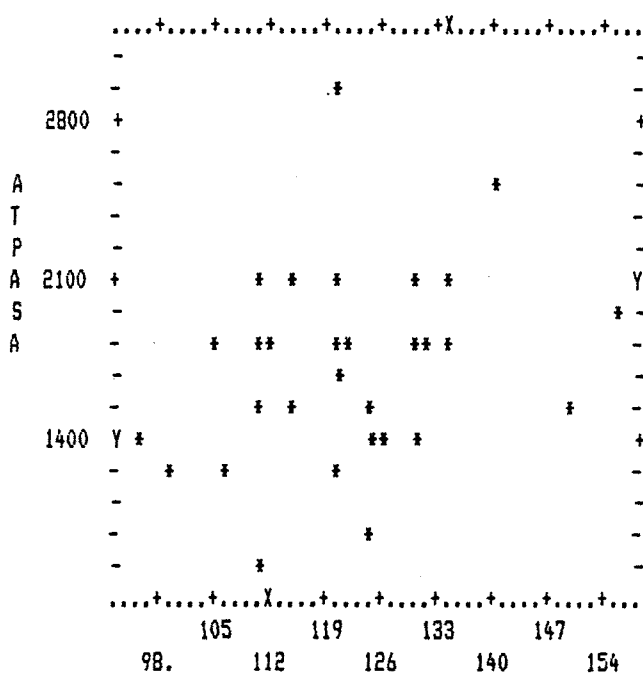


N = 30
 R = .2859
 P(R) .1133

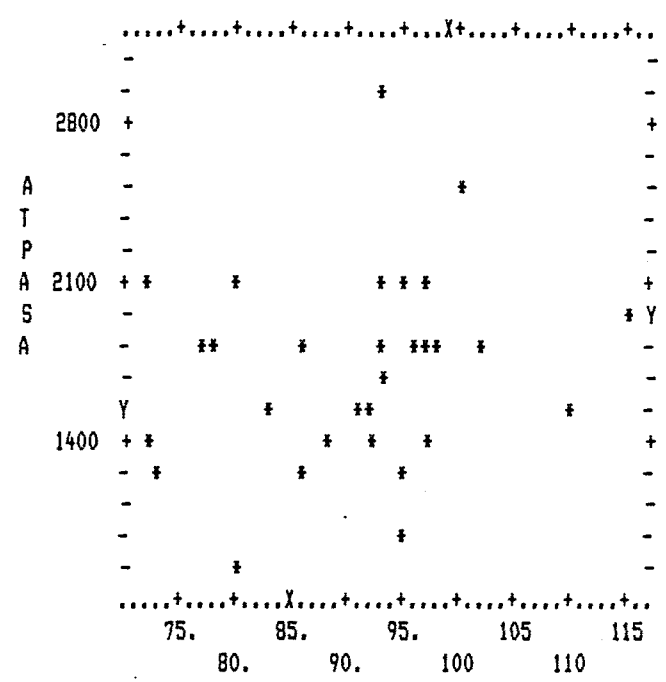


N = 30
 R = .2162
 P(R) .2367

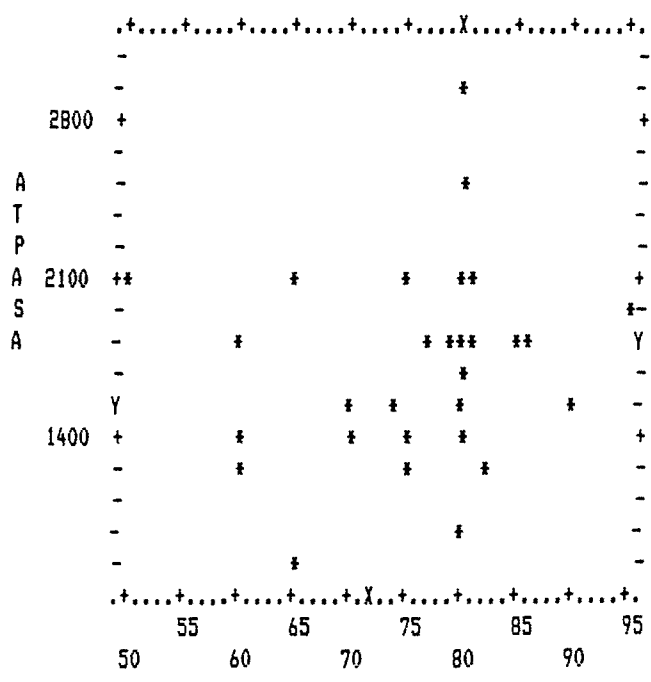
Figura 18. Correlación entre los valores de Na⁺ intracelular en condiciones basales y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.



N = 30
 R = .2840
 P(R) .1158
 TAS



N = 30
 R = .2188
 P(R) .2311
 TAM



N = 30
 R = .1495
 P(R) .4174
 TAD

Figura 19. Correlación entre los valores del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺ y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.

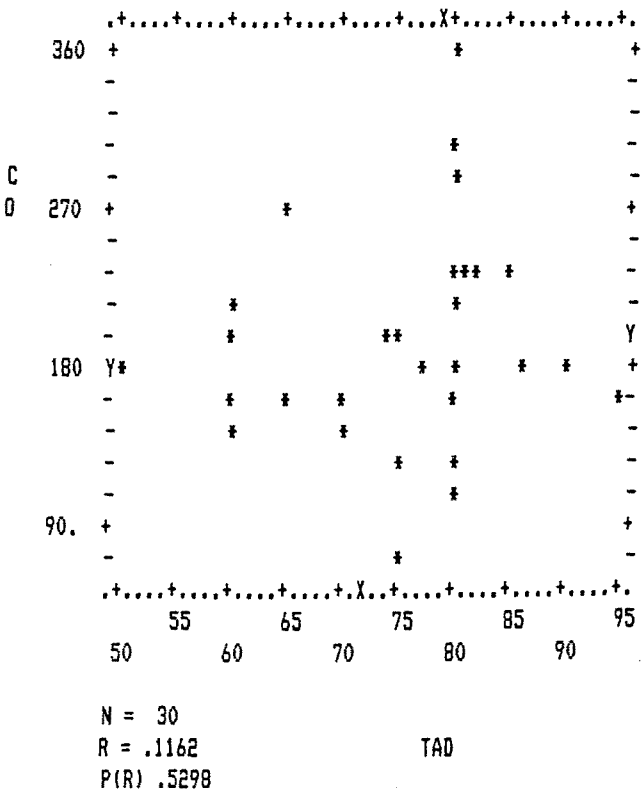
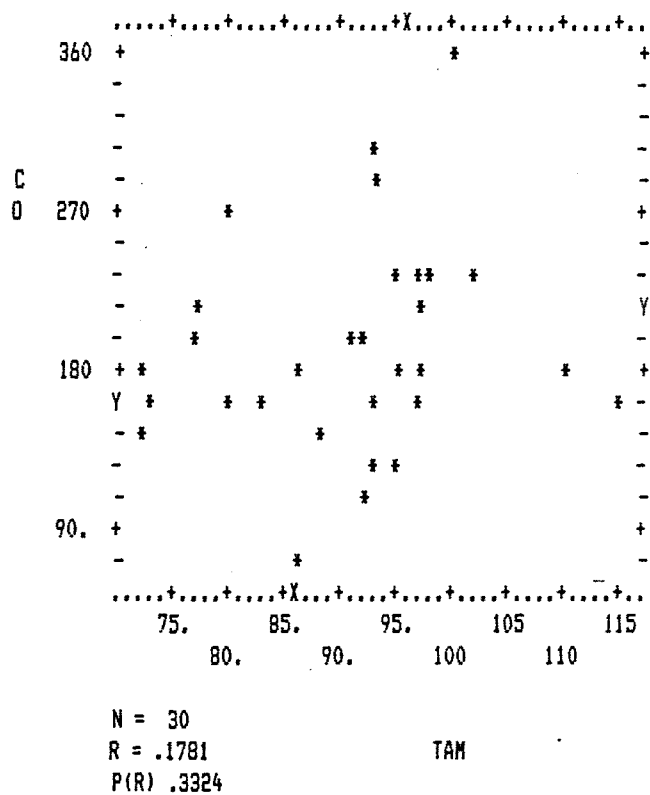
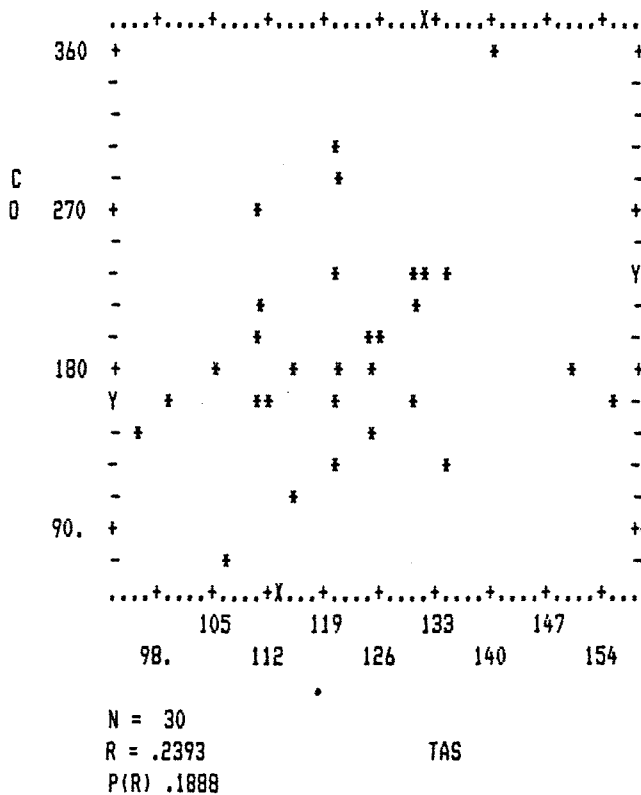
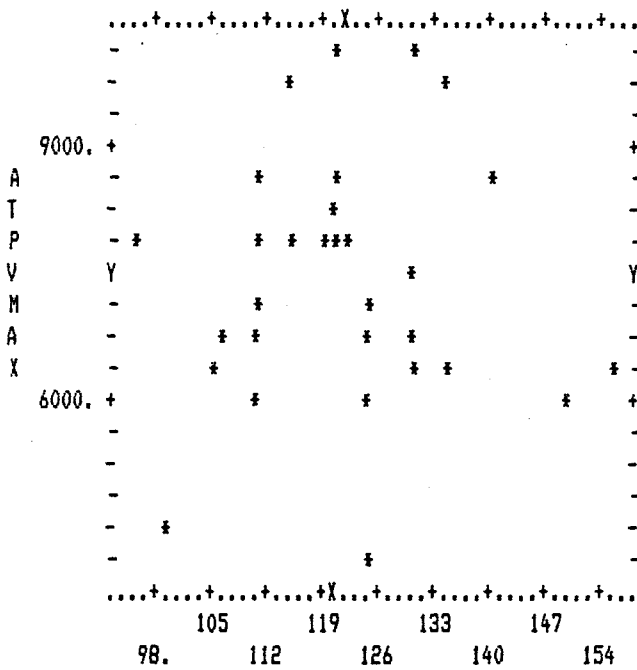
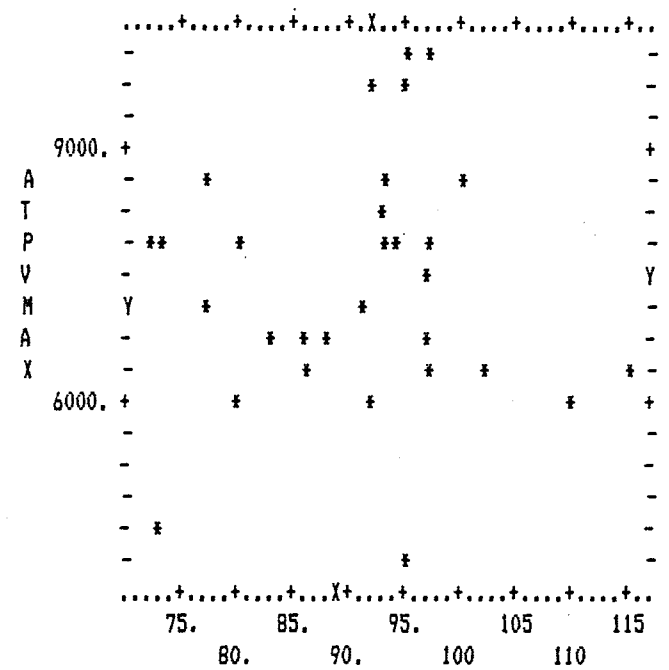


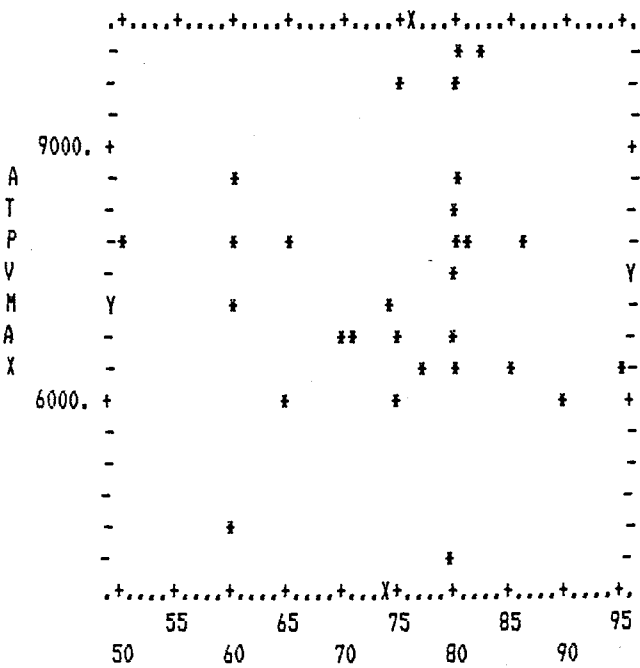
Figura 20. Correlación entre los valores del flujo de Na^+ dependiente del Cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.



N = 30
 R = .0309
 P(R) .8679

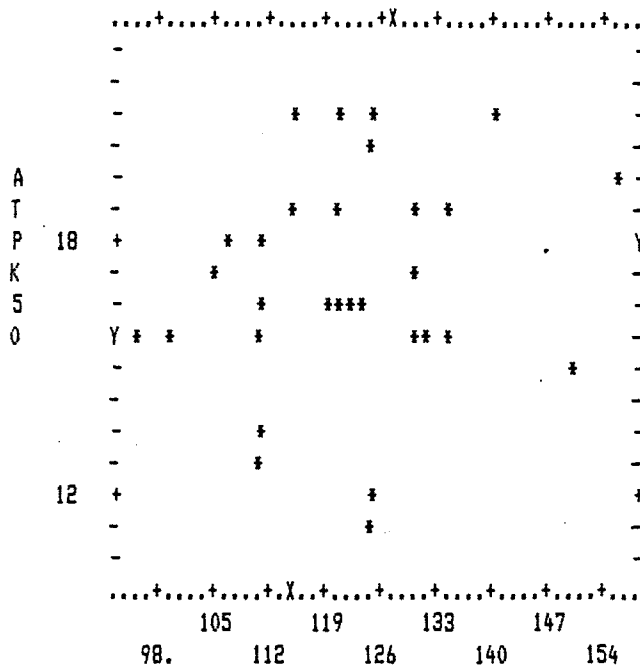


N = 30
 R = .0482
 P(R) .7952

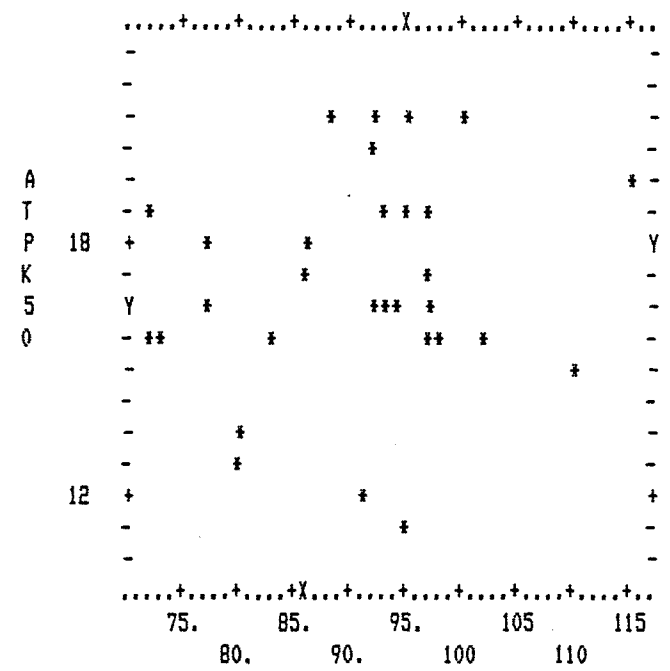


N = 30
 R = .0543
 P(R) .7698

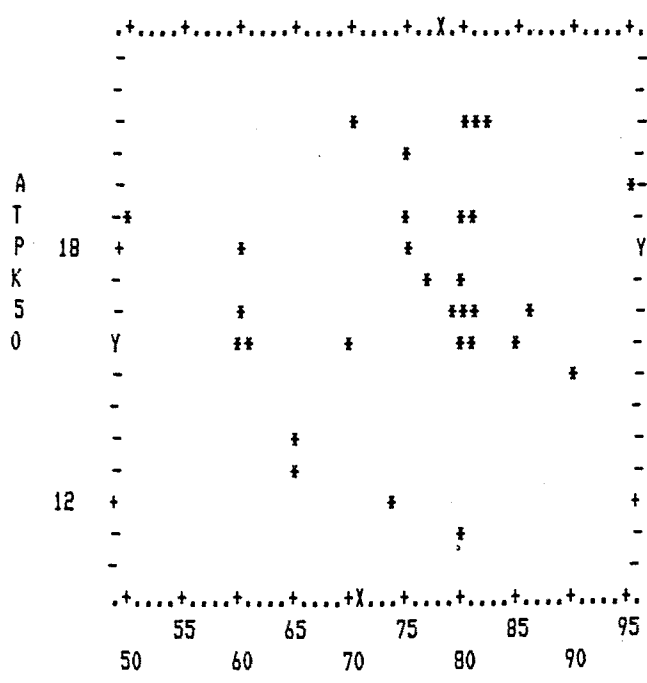
Figura 23. Correlación entre los valores de velocidad máxima de la ATPasa Na⁺-K⁺ y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.



N = 30
 R = .1821
 P(R) .3214
 TAS

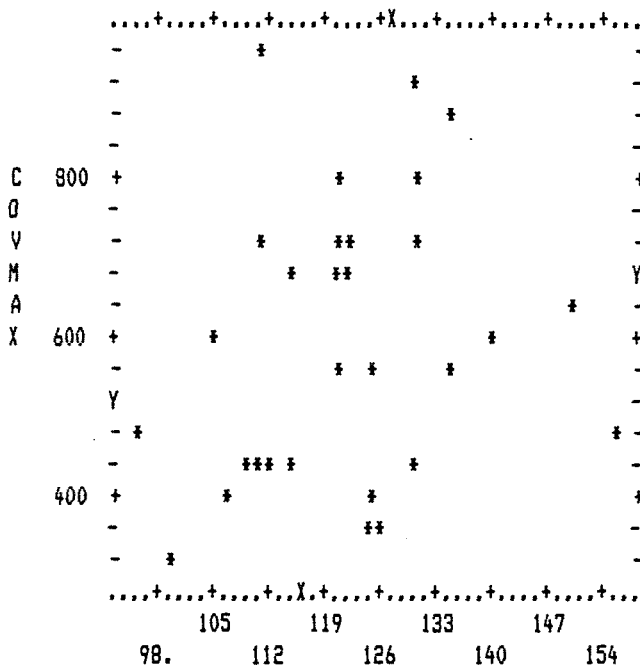


N = 30
 R = .1670
 P(R) .3640
 TAM

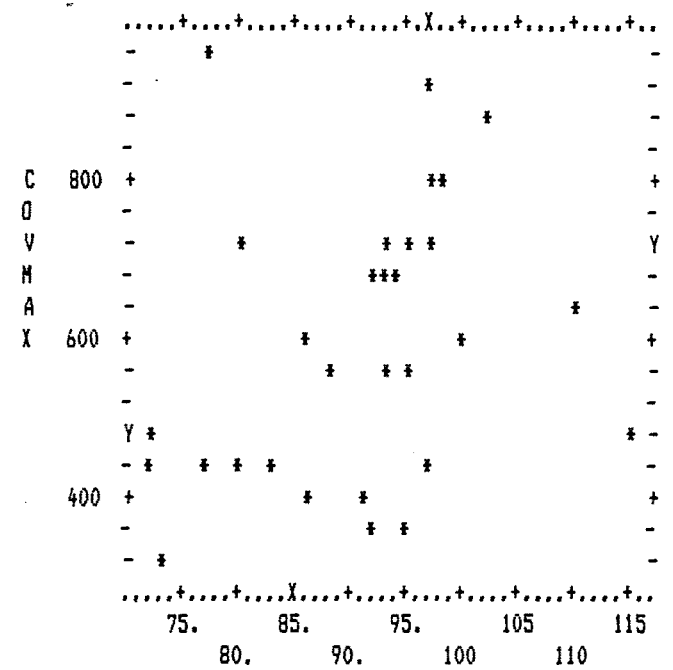


N = 30
 R = .1375
 P(R) .4561
 TAD

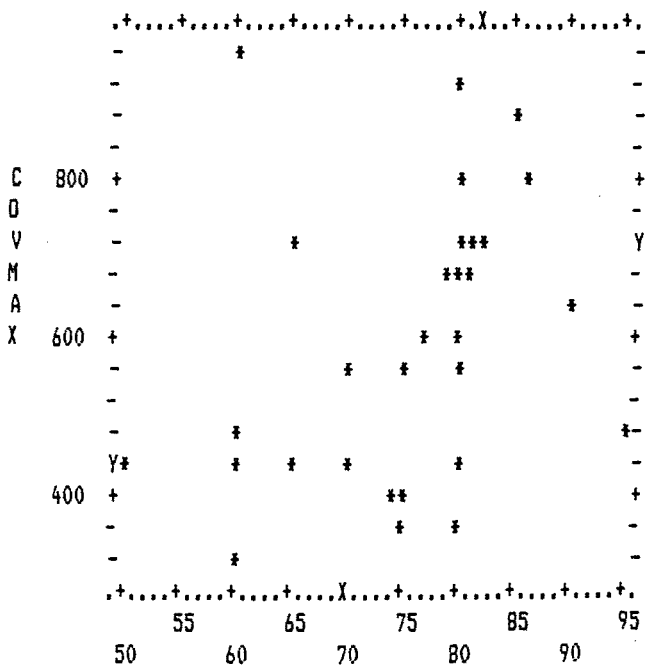
Figura 24. Correlación entre los valores de K50% para la ATPasa Na⁺-K⁺ y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.



N = 30
 R = .1908
 P(R) .2983
 TAS



N = 30
 R = .2740
 P(R) .1299
 TAM



N = 30
 R = .2986
 P(R) .0972
 TAD

Figura 25. Correlación entre los valores de velocidad máxima del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.

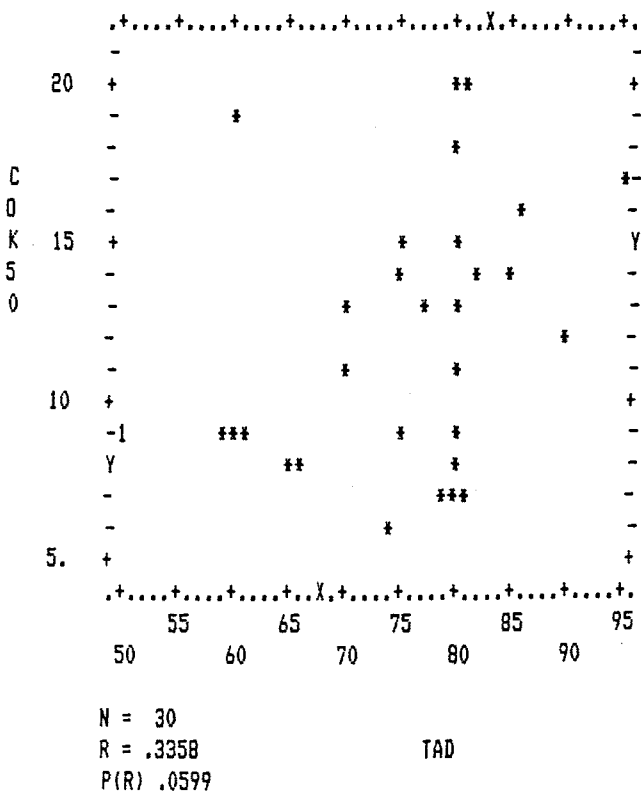
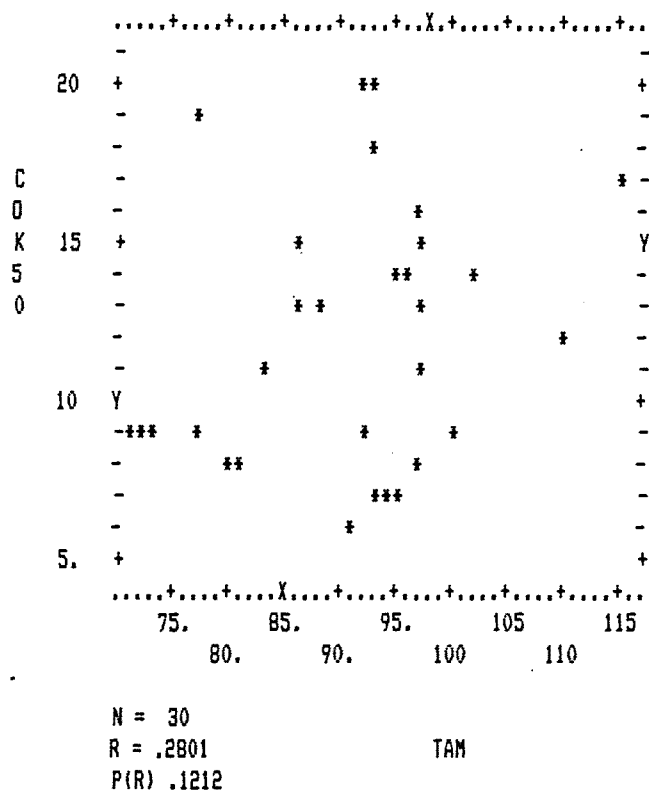
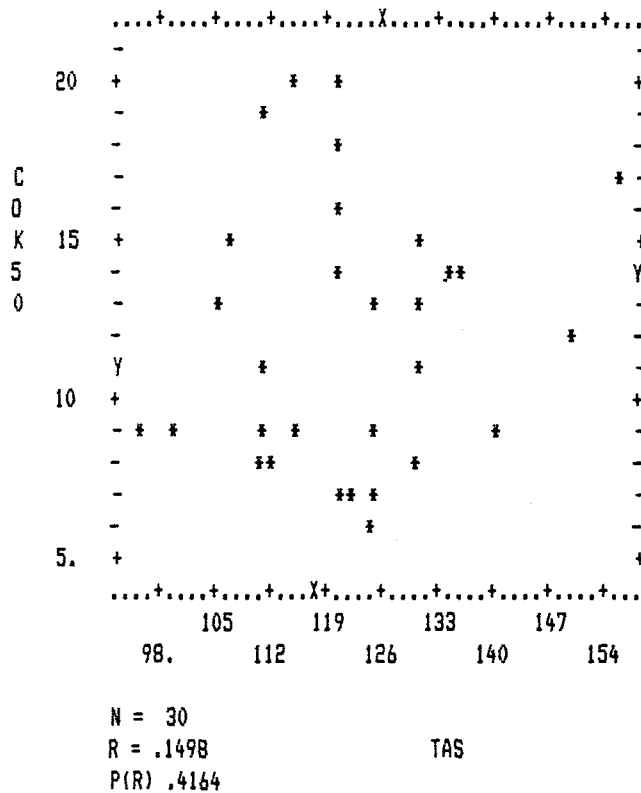


Figura 26. Correlación entre los valores de K50% del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ y la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo control.

1.2. GRUPO DE PACIENTES CON HTA ESENCIAL

1.2.1. PARAMETROS CLINICOS

El grupo de HTA esencial estaba constituido por 72 pacientes (39 varones y 33 mujeres) cuya edad media fue de $53,18 \pm 1,32$ años ($X \pm ESM$) con límites comprendidos entre 29 y 75 años. En todos los casos, el diagnóstico de HTA esencial se estableció tras una completa evaluación clínica, biológica y radiológica según el protocolo descrito en el apartado anterior. Los valores medios de TA fueron: TA sistólica: $167,71 \pm 1,98$ mm Hg, TA diastólica: $103,61 \pm 0,82$ mm Hg y TA media: $124,98 \pm 1,05$ mm Hg. En la tabla XIV se exponen estos valores en cada uno de los pacientes estudiados.

Cincuenta pacientes (69,4%) tenían antecedentes familiares de HTA. De ellos, 33 (45,8%) tenían algún progenitor hipertenso, 7 (9,7%) algún hermano y 10 (13,9%) tenían antecedentes de HTA en padres y hermanos. Veintidos

TABLA XIV

Valores de tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en los 72 pacientes afectos de HTA esencial.

Pac.	TAS	TAD	TAM	Pac.	TAS	TAD	TAM
1	230	120	156,7	37	170	100	123,3
2	195	120	145	38	155	110	125
3	170	105	126,7	39	160	100	120
4	170	110	130	40	160	105	123,3
5	180	100	126,7	41	165	100	121,7
6	155	105	121,7	42	155	100	118,3
7	180	105	130	43	180	100	126,7
8	190	100	130	44	180	100	126,7
9	150	100	116,7	45	150	110	123,3
10	160	95	116,7	46	175	110	131,7
11	170	95	120	47	185	110	135
12	155	100	118,3	48	155	105	121,7
13	175	110	131,7	49	145	100	115
14	165	105	125	50	160	120	133,3
15	170	110	130	51	150	95	113,3
16	155	95	115	52	170	100	123,3
17	165	105	125	53	150	100	116,7
18	190	110	136,7	54	160	95	116,7
19	160	95	116,7	55	185	110	135
20	150	95	113,3	56	190	110	136,7
21	170	95	120	57	200	100	133,3
22	155	95	115	58	150	100	116,7
23	170	110	130	59	150	95	113,3
24	160	110	126,7	60	170	100	123,3
25	195	125	148,3	61	150	100	116,7
26	160	105	123,3	62	170	100	123,3
27	200	100	133,3	63	150	95	113,3
28	150	95	113,3	64	190	110	136,7
29	170	105	126,7	65	155	105	121,7
30	150	100	116,7	66	170	110	130
31	170	110	130	67	180	100	126,7
32	150	100	116,7	68	165	110	128,3
33	150	100	116,7	69	165	105	125
34	160	110	126,7	70	160	95	116,7
35	155	95	115	71	160	100	120
36	210	110	143,3	72	160	100	120

todos los valores se expresan en mm de Hg.

pacientes (30,6%) no tenían antecedentes de HTA en sus familiares de primer orden.

Veintisiete (40,3%) tenían antecedentes familiares de algún otro factor de riesgo vascular. Trece (18,1%) tenían algún familiar conocido diabético, 11 (15,3%) antecedentes de cardiopatía isquémica, 3 (4,2%) dislipemia y 2 (2,8%) nefropatía.

Diecinueve pacientes (26,4%) eran fumadores habituales y 3 (4,2%) ingerían diariamente más de 100 gr de alcohol.

La antigüedad media de la HTA era de $7,96 \pm 0,90$ años, con límites entre 6 meses y 37 años.

Veintinueve pacientes (40,3%) habían presentado algún episodio compatible con crisis hipertensiva (TAD > 120 mm Hg) y 26 (36,1%) habían requerido asistencia hospitalaria por algún problema relacionado con su hipertensión. De ellos, 8 (11,1%) habían requerido hospitalización.

La HTA se podía considerar leve (TAD ≥ 95 y < 105) en 39 pacientes (54,2%), moderada (TAD ≥ 105 y ≤ 115) en 29 (40,3%) y severa (TAD > 115) en 4 (5,6%).

Once pacientes (15,3%) padecían o habían padecido complicaciones debidas a su HTA. De ellos destacaban 2 pacientes (2,8%) con angina de pecho,

1 (1,4%) con un infarto de miocardio, 6 (8,3%) con clínica de insuficiencia cardíaca congestiva, 5 (6,9%) con accidente vascular cerebral y 1 paciente (1,4%) con arteriopatía ocliterante periférica.

En 19 pacientes (27,5%) la radiografía posteroanterior de torax evidenció la presencia de una cardiomegalia radiológica, definida por un índice cardiorotorácico superior a 0,5 y en 43 (62,3%) se objetivaron alteraciones electrocardiográficas en forma de crecimiento ventricular izquierdo (25 pacientes, 36,2%) o crecimiento y sobrecarga del ventrículo izquierdo (18 pacientes, 26,1%).

El fondo de ojo era normal en 5 pacientes (8,2%), presentaba alteraciones de grado I según la clasificación de Keith-Wegener en 28 (45,9%), alteraciones de grado II en 25 (41,8%) y de grado III en 3 (4,9%). Ningún paciente presentaba alteraciones funduscópicas de grado IV (papiledema).

En 5 pacientes (7,7%) se objetivó proteinuria, aunque sólo en uno de ellos superaba la cifra de 1 gr/24 horas.

El peso medio de los hipertensos era de 72,14 \pm 1,37 Kg con límites entre 50 y 108. El índice medio de masa corporal (IMC) se situó en 27,34 \pm

0,45, con límites entre 20 y 34. Catorce pacientes podían considerarse obesos (IMC > 30).

En cuanto a los parámetros biológicos, la cifra media de glucemia fue de $106,07 \pm 4$ mg/dl. Doce pacientes (15,8%) podían catalogarse de diabéticos al presentar una cifra superior a 125 mg/dl. Las cifras medias de colesterol fueron de $236,61 \pm 5,3$ mg/dl. Catorce pacientes (19,6%) presentaban una cifra superior a 270 mg/dl, considerada como el límite alto de la normalidad en nuestro laboratorio. La cifra media de triglicéridos fue de $126,92 \pm 8,35$ mg/dl con 13 pacientes (19,5%) con cifras por encima del límite alto de la normalidad. Los valores medios de creatinina fueron de $1,05 \pm 0,04$ mg/dl. En todos los casos la cifra era inferior a 2,5 mg/dl. La uricemia media fue de $6,12 \pm 0,24$ mg/dl. En 15 pacientes (19,3%) se constató una hiperuricemia con cifras superiores a 7,5 mg/dl.

Las cifras medias de Na^+ y K^+ plasmático fueron de $141 \pm 0,39$ mEq/L y $4,13 \pm 0,06$ mEq/L, respectivamente. En orina de 24 horas el Na^+ medio determinado fue de $103,24 \pm 7,36$ mEq/L y el K^+ de $48,9 \pm 3,48$ mEq/L.

La actividad renina plasmática (ARP) basal, determinada en 50 pacientes, fue de $0,39 \pm 0,11$

ng/ml/h⁻¹. Sólo un hipertenso presentaba cifras superiores a 3 ng/ml/h⁻¹. Asimismo, se determinó la ARP tras estimulación con furosemina y ejercicio en 38 pacientes. Las cifras medias obtenidas fueron de 1,14 ± 0,23 ng/ml/h⁻¹, y sólo 3 pacientes presentaron cifras superiores a 3 ng/ml/h⁻¹. La aldosterona plasmática se determinó en 49 pacientes y las cifras medias fueron de 13,63 ± 0,89 ng/100 ml.

1.2.2. CATIONES INTRAERITROCITARIOS Y SISTEMAS DE TRANSPORTE

Los valores de Na⁺ y K⁺ intraeritrocitarios en condiciones basales fueron de 6,48 ± 0,16 mmol/l.cel para el Na⁺ y de 97,27 ± 0,69 mmol/l.cel para el K⁺.

Tras la incubación de los hematíes con sales de fosfato sódico y potásico se obtuvieron 4 suspensiones de células con diferentes concentraciones intracelulares de Na⁺ y K⁺. Las cifras medias de las mismas, en mmol/l cel, fueron:

1. Na⁺: 25,59 ± 0,51 K⁺: 75,22 ± 0,79
2. Na⁺: 16,20 ± 0,35 K⁺: 87,42 ± 0,86

3. Na^+ : $7,84 \pm 0,17$ K^+ : $98,12 \pm 0,89$

4. Na^+ : $3,34 \pm 0,09$ K^+ : $106,21 \pm 0,96$

En las tablas XV_a y XV_b se expresan los valores de Na^+ intraeritrocitario en condiciones basales y en las diferentes suspensiones hemáticas sometidas a ganancia o pérdida de Na^+ .

Los valores medios del flujo de Na^+ en eritrocitos frescos, es decir, a la concentración basal fisiológica de Na^+ fueron: 1642 ± 56 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ para el flujo dependiente de la ATPasa Na^+-K^+ ; 193 ± 11 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ para el flujo dependiente del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ y 145 ± 5 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ para el flujo dependiente del contratransporte Na^+-Li^+ . En la tabla XVI figuran estos valores en los 72 pacientes hipertensos.

El flujo medio de Na^+ por difusión pasiva fue de 171 ± 9 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ y la constante de permeabilidad ($k_p\text{Na}$) de $27,27 \pm 1,68$ h^{-1} . Los valores de estos parámetros se detallan en la tabla XVII.

Se calcularon los parámetros cinéticos, velocidad máxima (V_{max}) y $K_{50\%}$ para la ATPasa Na^+-K^+ , cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ y contratransporte Na^+-Li^+ . Los valores medios obtenidos fueron, para la ATPasa (tabla XVIII):

V_{max} : 8214 ± 446 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$

TABLA XV.

Valores de Na⁺ intraeritrocitario tras la carga de fosfato y en condiciones basales de los 72 pacientes afectos de HTA.

Pacientes	Na11	Na12	Na13	Na14	Na1basal
1	28,22	17,23	8,45	3,92	6,94
2	31,11	19,69	9,55	3,93	7,50
3	17,29	12,61	7,22	4,02	6,35
4	26,35	18,02	8,20	2,78	5,37
5	25,13	17,13	8,53	3,97	7,39
6	23,09	15,55	7,75	3,24	7,44
7	29,10	22,52	11,54	5,57	10,23
8	31,40	19,36	8,53	2,83	6,66
9	30,48	19,93	8,99	3,74	7,79
10	25,94	16,78	6,83	2,89	6,03
11	28,65	10,94	4,57	2,01	4,47
12	25,99	14,44	10,28	3,16	6,55
13	22,88	13,33	5,77	2,77	4,33
14	28,46	19,73	10,79	5,40	9,75
15	14,69	10,70	6,76	3,36	6,05
16	25,99	17,79	9,36	4,40	7,74
17	23,08	14,48	8,97	4,45	6,84
18	31,02	19,60	9,20	3,52	7,26
19	30,75	20,96	11,60	4,79	9,01
20	26,64	21,44	10,84	4,35	7,40
21	29,14	17,14	7,82	3,04	5,87
22	30,97	19,18	7,99	3,35	6,96
23	22,74	14,90	8,48	3,69	6,45
24	27,13	14,31	8,81	3,66	7,60
25	21,53	13,07	6,55	3,10	5,17
26	25,33	15,34	6,52	3,38	5,66
27	23,88	17,36	8,91	3,77	6,31
28	33,58	22,37	9,49	3,80	7,49
29	26,52	16,72	6,99	3,09	6,35
30	29,90	18,49	8,64	3,86	7,69
31	28,65	17,53	7,59	4,08	7,46
32	18,57	10,70	6,02	3	5,06
33	17,35	12,01	6,65	3,67	6,38
34	17,65	16,07	9,11	3,29	7,68
35	20,11	12,76	7,07	2,73	5,01
36	20,03	13,75	6,67	2,74	4,97

todos los valores se expresan en mmol/l.cel.

TABLA XV_b

Valores de Na⁺ intraeritrocitario tras la carga de fosfato y en condiciones basales de los 72 pacientes afectos de HTA (cont.).

Pacientes	NaI1	NaI2	NaI3	NaI4	NaIbasal
37	36,30	26,35	8,83	1,26	4,88
38	22,84	16,11	7,81	3,51	7,41
39	26,58	16,23	7,13	3,37	6,28
40	24,01	13,63	6,48	2,51	4,37
41	26,83	16,56	7,70	2,28	4,84
42	27,01	13,55	7,60	2,55	5,77
43	24,87	15,11	7,76	2,77	5,41
44	20,64	13,98	6,75	3,08	5,66
45	29,14	13,14	5	2,27	5,41
46	23,82	15,32	7,64	2,61	5,70
47	20,85	14,79	7,96	3,11	5,68
48	25,75	17,21	6,10	2,46	5,08
49	21,64	14,17	6,58	3,24	6,15
50	25,82	18,53	9,22	3,71	7,83
51	31,74	20,85	8,39	2,82	7,03
52	26,59	15,91	7,31	2,48	5,08
53	24,04	15,64	7,42	3,55	6,76
54	29,20	15,75	5,74	2,34	4,15
55	21,73	14,55	7,41	3,77	7,70
56	18,71	13,50	7,82	4,01	7,05
57	33,88	17,01	7,75	3,41	6,81
58	28,63	19,43	8,70	3,90	8,13
59	26,94	16,49	9,18	4,42	8,51
60	21,44	12,95	5,61	2,04	4,16
61	27,40	16,32	6,83	2,67	5,49
62	22,61	16,49	8,98	4,98	6,42
63	28,68	16,86	7,50	2,71	5,81
64	21,96	15,59	9,89	3,01	6,74
65	27,92	16,64	7,07	3,36	6,90
66	21,78	13,92	6,50	2,69	5,36
67	19,57	9,96	5,79	2,38	4,32
68	29,16	16,60	7,35	3,05	6,21
69	25,56	16,49	7,77	4,05	8,33
70	24,12	14,65	6,72	3,76	7,53
71	26,16	16,93	8,27	4,27	8,74
72	29,15	15,23	6,55	2,82	5,91

todos los valores se expresan en mmol/l.cel.

TABLA XVI

Valores del flujo dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺, Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y Contratransporte Na⁺-Li⁺ en eritrocitos con una concentración intracelular de Na⁺ fisiológica en los 72 pacientes afectos de HTA esencial.

Pac.	ATPasa	Co.	Contra	Pac.	ATPasa	Co.	Contra
1	1385	161	221	37	880	357	104
2	1740	232	170	38	1400	99	135
3	1084	148	144	39	1359	115	98
4	1098	327	113	40	1214	313	152
5	1186	257	193	41	1396	349	195
6	1349	174	143	42	1316	312	136
7	1713	234	149	43	1586	316	125
8	1751	257	198	44	1276	119	115
9	2548	251	216	45	2286	156	204
10	1252	254	157	46	1775	437	133
11	1539	52	172	47	1302	235	151
12	2223	212	106	48	1821	163	141
13	1842	59	118	49	2376	268	131
14	1769	44	151	50	1849	287	176
15	1169	89	144	51	2194	230	149
16	2081	154	157	52	1088	146	132
17	2201	190	162	53	1978	159	168
18	1829	48	126	54	1192	244	124
19	1904	149	104	55	2425	122	165
20	1535	109	66	56	1071	166	135
21	2540	121	144	57	1865	102	111
22	1863	83	150	58	2332	170	158
23	1614	211	217	59	1583	81	120
24	1342	392	128	60	1533	74	72
25	530	169	141	61	1371	76	103
26	2064	248	248	62	1538	192	110
27	1195	95	82	63	1394	201	74
28	1818	441	203	64	803	169	164
29	2054	382	182	65	2245	245	65
30	1846	312	134	66	1560	200	112
31	2456	60	141	67	727	182	133
32	2340	108	145	68	1763	164	185
33	1470	86	83	69	1630	141	140
34	1325	258	239	70	2073	208	121
35	872	63	121	71	1859	235	139
36	1146	229	195	72	2572	203	218

todos los valores se expresan en $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$.

TABLA XVII

Valores de flujo pasivo de Na⁺ (FP), concentración intracelular de Na⁺ (NaI) y constante de permeabilidad (K_p) en los 72 pacientes afectados de HTA.

Pac.	FP*	NaI**	K _p Na***	Pac.	FP	NaI	K _p Na
1	137	6,94	19,74	37	567	4,88	116,19
2	126	7,50	16,80	38	157	7,41	21,19
3	210	6,35	33,07	39	173	6,28	27,55
4	158	5,37	29,42	40	123	4,37	28,94
5	102	7,39	13,80	41	226	4,84	46,69
6	237	7,44	31,85	42	320	5,77	55,46
7	216	10,23	21,11	43	308	5,41	56,93
8	187	6,66	28,08	44	99	5,66	17,49
9	287	7,79	38,84	45	73	5,41	13,49
10	180	6,03	29,85	46	347	5,70	60,88
11	87	4,47	19,46	47	159	5,68	27,99
12	176	6,55	26,87	48	97	5,08	19,09
13	91	4,33	21,02	49	172	6,15	27,97
14	168	9,75	17,22	50	242	7,83	30,91
15	116	6,05	19,17	51	217	7,03	30,87
16	215	7,74	27,78	52	118	5,08	23,23
17	177	6,84	25,88	53	158	6,76	23,37
18	119	7,26	16,39	54	131	4,15	31,61
19	168	9,01	18,65	55	122	7,70	15,84
20	216	7,40	29,19	56	111	7,05	15,74
21	162	5,87	27,60	57	102	6,81	14,98
22	92	6,96	13,22	58	179	8,13	22,02
23	216	6,45	33,49	59	210	8,51	24,68
24	202	7,60	26,57	60	157	4,16	37,74
25	122	5,17	23,60	61	162	5,49	29,51
26	165	5,66	29,15	62	202	6,42	31,46
27	39	6,31	6,18	63	139	5,81	23,92
28	191	7,49	25,50	64	127	6,74	18,84
29	200	6,35	31,50	65	180	6,90	26,09
30	178	7,69	23,15	66	160	5,36	29,85
31	191	7,46	25,60	67	126	4,32	29,13
32	159	5,06	31,42	68	165	6,21	26,57
33	118	6,38	18,50	69	142	8,33	17,05
34	221	7,68	28,78	70	156	7,53	20,72
35	124	5,01	24,75	71	165	8,74	18,88
36	132	4,97	26,36	72	125	5,91	21,15

* en $\mu\text{mol/l.cel/hora}^{-1}$

** en mmol/l.cel

*** en hora^{-1}

TABLA XVIII

Valores de velocidad máxima (Vmax)* y K50%** de la ATPasa Na⁺-K⁺ en los 72 pacientes afectados de HTA.

Pac.	Vmax	K50%	Pac.	Vmax	K50%
1	7071	22,12	37	4640	11,18
2	5687	15,05	38	7768	18,61
3	4296	13,63	39	12338	25,28
4	8542	20,72	40	7430	13,83
5	3162	14,49	41	6340	13,97
6	4376	12,64	42	4998	13,92
7	4028	15,04	43	8905	16,46
8	8021	17,01	44	14300	27,89
9	8888	16,54	45	9199	13,10
10	7309	18,59	46	6497	14,10
11	7740	13,44	47	14933	30,83
12	7694	16,19	48	6367	12,42
13	8761	14,40	49	8765	13,57
14	5785	20,35	50	6375	17,31
15	5411	17,93	51	8057	15,51
16	5912	15,26	52	6415	15,93
17	7076	14,06	53	8545	19,26
18	8916	20,09	54	6611	14,01
19	6742	19,98	55	8721	18,90
20	3725	9,65	56	4948	18,64
21	9260	15,53	57	6877	14,37
22	8670	20,43	58	6535	15,03
23	13508	26,01	59	6719	19,95
24	10261	28,53	60	7301	11,75
25	7801	31,99	61	6751	14,92
26	21761	29,55	62	7701	18,05
27	14030	31,44	63	4931	12,99
28	10984	29,24	64	3475	16,97
29	14818	27,17	65	7861	15,85
30	25324	40,88	66	9440	18,80
31	6579	13,71	67	8310	19,45
32	12014	16,74	68	9426	22,31
33	4784	12,61	69	6786	19,04
34	6204	19,83	70	14172	26,96
35	3997	13,35	71	8771	23,36
36	6176	16,11	72	8872	14,34

*en $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$

**en mmol/l.cel

K50%: $18,46 \pm 0,7$ mmol/l.cel

para el cotransporte (tabla XIX):

Vmax: 741 ± 40 μ mol/l.cel/h⁻¹

K50%: $15,09 \pm 1,01$ mmol/l.cel

y para el contratransporte (tabla XX):

Vmax: 375 ± 24 μ mol/l.cel/h⁻¹

K50%: $10,34 \pm 0,85$ mmol/l.cel

Al igual que en el grupo control, la fiabilidad de estos parámetros se calculó por el valor del coeficiente de correlación obtenido al transformar la ecuación del flujo en una recta. Los valores observados en los pacientes con HTA esencial fueron: 0,997 para la ATPasa Na⁺-K⁺, 0,996 para el cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y 0,985 para el contratransporte Na⁺-Li⁺. En las figuras 29,30 y 31 se representan las curvas de estimulación de la ATPasa, cotransporte y contratransporte en el grupo de HTA esencial.

Algunos de los parámetros estudiados no seguían una distribución normal. En la tabla XXI figuran las desviaciones de la normalidad obtenidas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

1.2.3. RELACION CON LA EDAD, SEXO Y TENSION ARTERIAL

TABLA XIX

Valores de velocidad máxima (Vmax)* y K50%** para el Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ en los 72 pacientes afectados de HTA.

Pac.	Vmax	K50%	Pac.	Vmax	K50%
1	632	16,07	37	1514	10,06
2	699	9,76	38	745	21,47
3	339	8,12	39	258	7,56
4	539	5,42	40	996	9,87
5	611	9,47	41	1228	12,32
6	361	9,57	42	702	6,93
7	442	12,43	43	855	7,62
8	577	10,10	44	429	10,91
9	933	17,90	45	384	6,66
10	505	4,59	46	1253	9,98
11	348	14,27	47	771	10,58
12	1562	31,67	48	436	6,75
13	1632	39,40	49	555	5,96
14	173	23,31	50	728	11,79
15	892	26,68	51	726	10,49
16	909	22,64	52	445	7,90
17	1388	24,27	53	333	8,69
18	504	23,09	54	723	6,65
19	649	24,90	55	567	18,65
20	1431	38,88	56	357	7,96
21	1156	25,33	57	698	21,26
22	717	25	58	1268	23,85
23	540	10,28	59	608	30,31
24	758	8,24	60	778	23,53
25	807	12,89	61	1121	28,17
26	1120	14,50	62	663	15,04
27	193	8,50	63	475	8,44
28	1111	11,17	64	440	9,15
29	969	9,93	65	643	9,73
30	815	11,94	66	492	8,16
31	556	31,97	67	598	8,43
32	1278	23,28	68	352	6,03
33	1165	29,71	69	689	18,69
34	603	10,89	70	363	8,97
35	899	26,01	71	717	13,90
36	683	7,36	72	953	14,29

*en $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$

**en mmol/l.cel

TABLA XX

Valores de velocidad máxima (Vmax)* y K50%** para el Contratransporte Na⁺-Li⁺ en los 72 pacientes afectados de HTA esencial.

Pac.	Vmax	K50%	Pac.	Vmax	K50%
1	641	11,43	37	234	6,64
2	622	22,31	38	279	6,51
3	723	25,31	39	237	9,53
4	451	18,33	40	537	12,89
5	443	13,04	41	344	4,29
6	429	13,61	42	286	7,77
7	481	21,02	43	239	4,67
8	496	9,09	44	249	6,25
9	650	15,02	45	477	17,81
10	826	24,95	46	225	3,44
11	576	11,29	47	199	2,70
12	222	7,15	48	689	16,87
13	322	10,22	49	711	26,35
14	169	2,36	50	891	31,12
15	246	4,85	51	475	14,54
16	270	5,93	52	507	15,19
17	183	2,29	53	723	22,44
18	283	10,08	54	444	9,21
19	167	6,79	55	616	21
20	174	10,27	56	626	24,82
21	249	6,58	57	241	8,22
22	278	8,25	58	190	2,67
23	270	3,04	59	277	11,95
24	256	7,06	60	189	6,87
25	244	4,45	61	200	6,13
26	364	3,44	62	223	9,38
27	160	5,55	63	141	4,59
28	308	4,57	64	447	10,51
29	225	2,54	65	109	4,04
30	306	10,47	66	166	2,27
31	186	2,67	67	233	3,20
32	200	2,51	68	617	14,50
33	207	7,16	69	577	25,85
34	929	20,54	70	199	4,68
35	338	8,33	71	221	5,33
36	625	11,02	72	470	6,89

*en $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$

**en mmol/l.cel

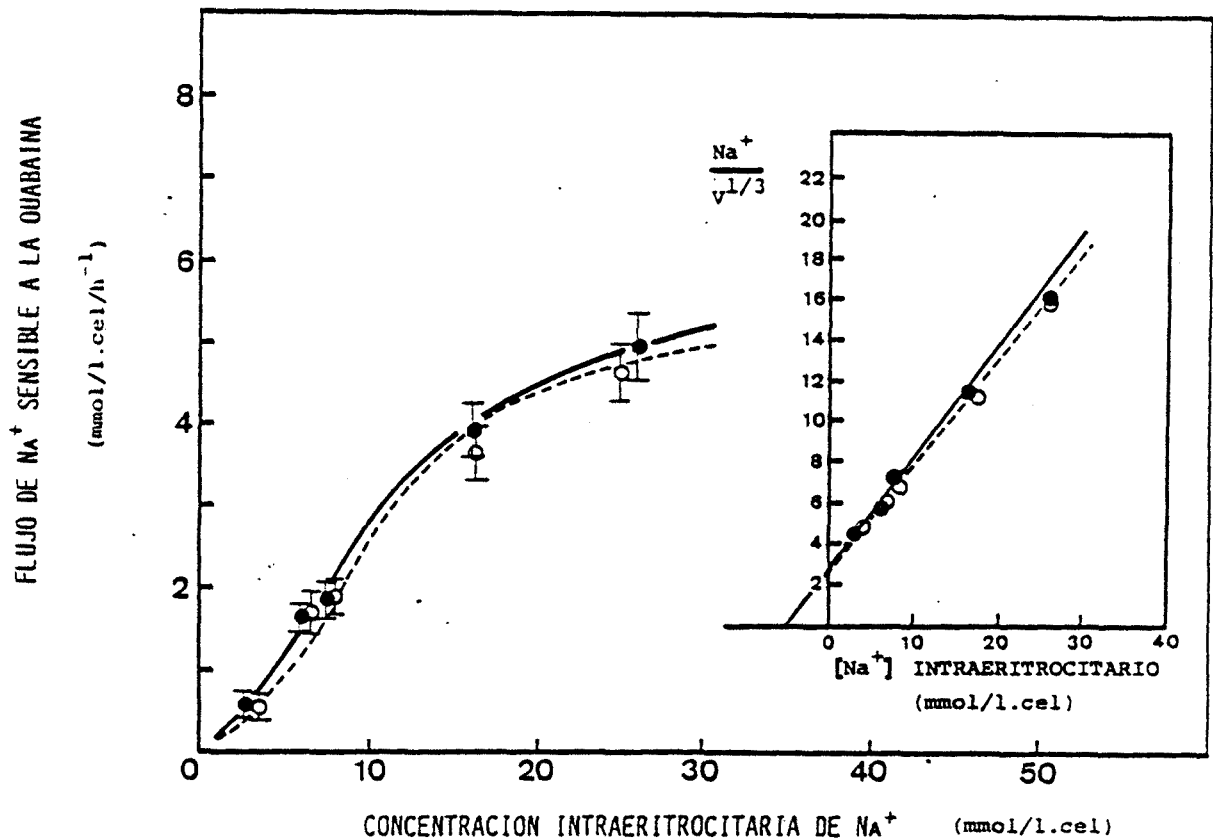


Figura 29. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺ - K⁺ (flujo sensible a la ouabaina) por el Na⁺ intracelular en los pacientes afectados de HTA (trazo continuo) y en los individuos del grupo control (trazo discontinuo). En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

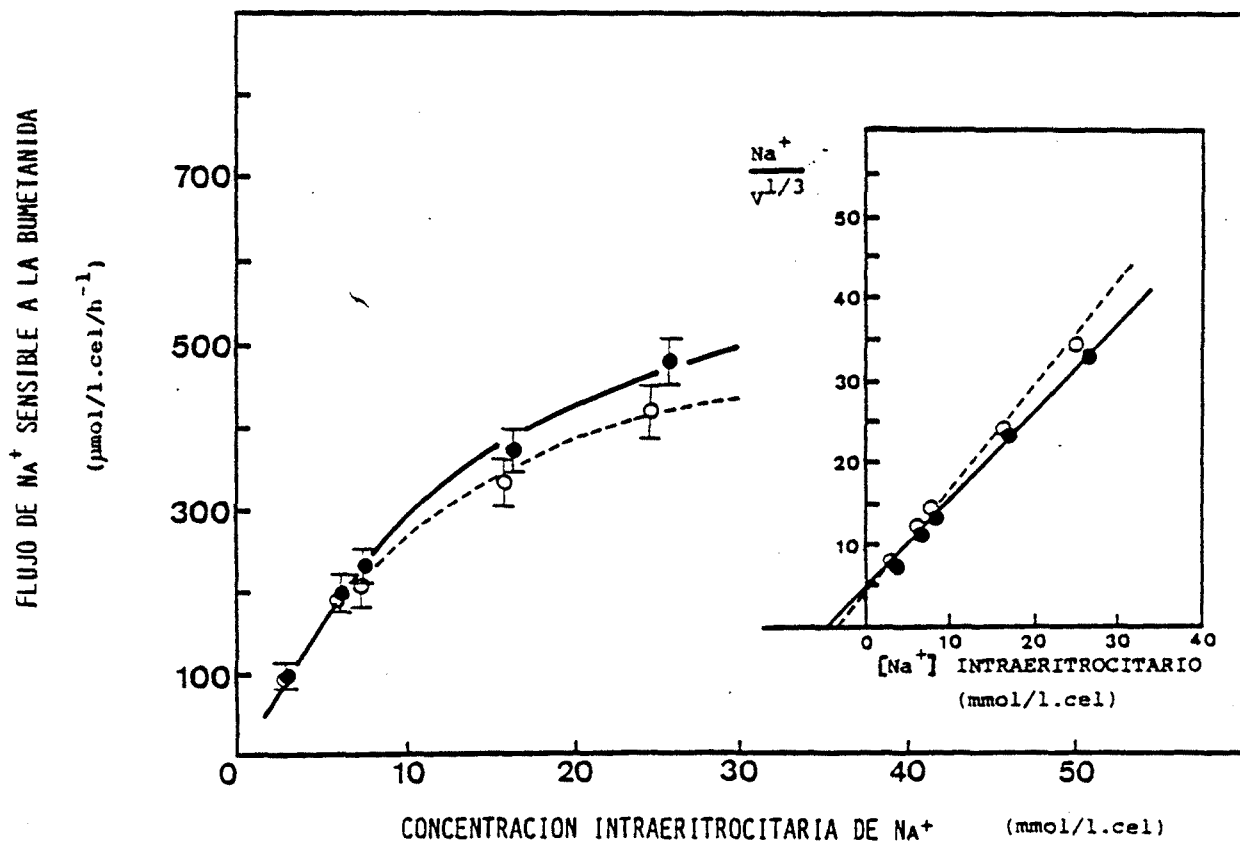


Figura 30. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente del Cotransporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ (flujo sensible a la bumetanida) por el Na⁺ intracelular en los pacientes afectados de HTA (trazo continuo) y en los individuos del grupo control (trazo discontinuo). En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

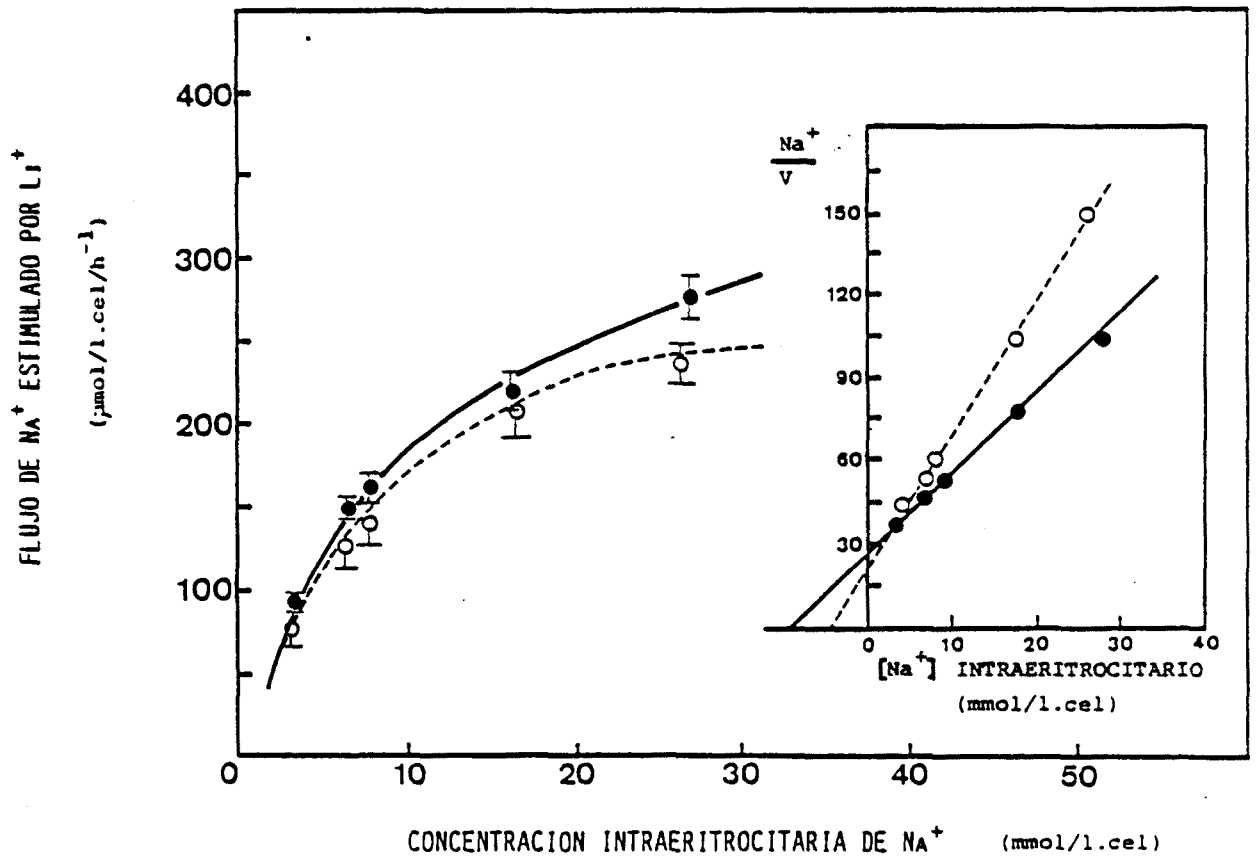


Figura 31. Estimulación del flujo de Na^+ dependiente del Contratransporte $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ (flujo estimulado por Li^+) por el Na^+ intracelular en los pacientes afectados de HTA (trazo continuo) y en los individuos del grupo control (trazo discontinuo). En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

TABLA XXI

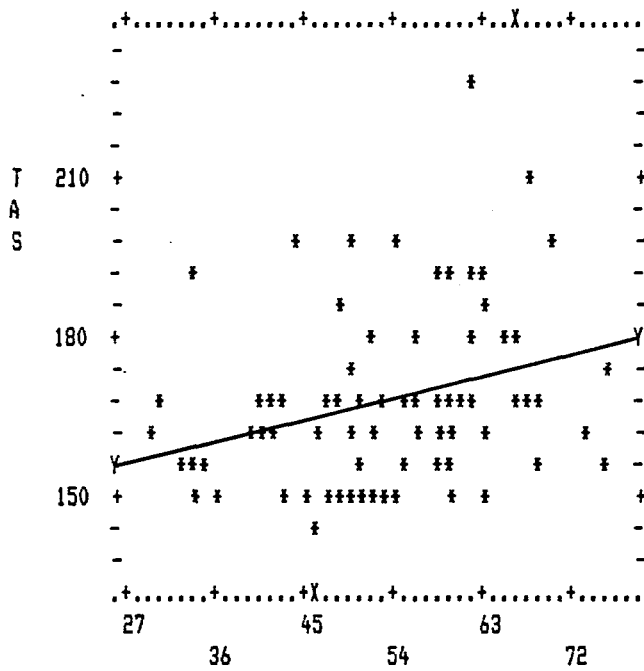
Diferencias extremas, valor y probabilidad de la prueba de Kolmogorov-Smirnov aplicada a los diferentes parámetros estudiados en el grupo de pacientes con HTA esencial.

Parámetro	máx desviación	valor de K-S	p
[Na ⁺] basal	0,05934	0,504	0,962
Flujo dep. ATPasa	0,08326	0,706	0,700
Flujo dep. Cotransp.	0,08118	0,689	0,730
Flujo dep. Contratrans.	0,10007	0,849	0,467
Flujo pasivo	0,24886	2,112	0,000
Vmax ATPasa	0,20623	1,750	0,004
K50% ATPasa	0,14842	1,259	0,084
Vmax Cotransporte	0,12649	1,073	0,200
K50% Cotransporte	0,19128	1,623	0,010
Vmax Contratransp.	0,19841	1,684	0,007
K50% Contratransp.	0,14347	1,217	0,103

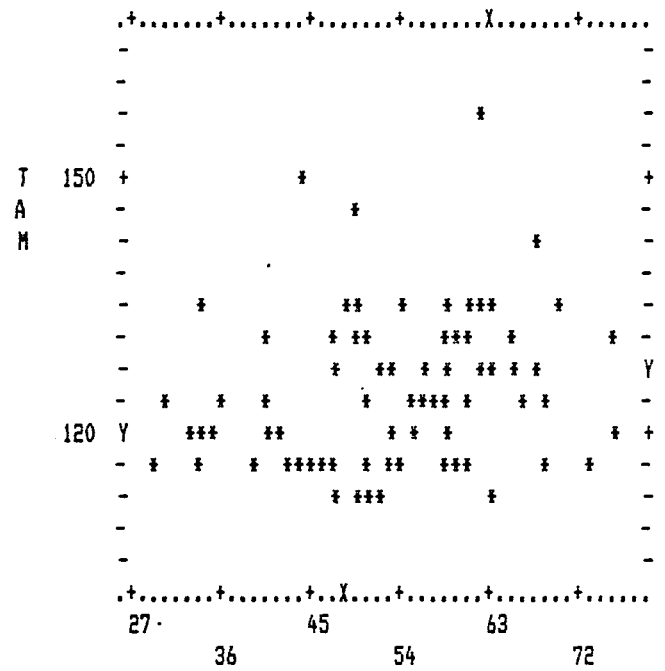
De todos los parámetros estudiados, únicamente la TA sistólica y el flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa mostraron una ligera correlación significativa con la edad, en sentido positivo para la TA sistólica ($R = 0,2779$; $p = 0,0162$) y negativo ($R = -0,2372$; $p = 0,0416$) para el flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa Na^+-K^+ (figs. 32-37).

No se observaron diferencias significativas en la distribución de los parámetros en ambos sexos (tabla XXII).

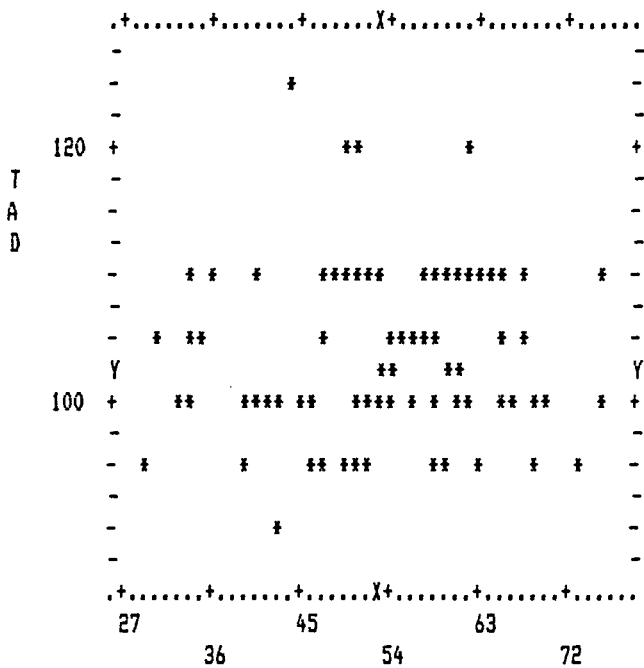
En relación con la tensión arterial, existía una correlación inversa estadísticamente significativa con el flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa ($R = -0,3545$; $p = 0,0018$ para la TAS; $R = -0,3248$; $p = 0,0045$ para la TAM) y directa con el flujo de Na^+ dependiente del contratransporte ($R = 0,3046$; $p = 0,0080$ para la TAD; $R = 0,2547$; $p = 0,0282$ para la TAM). Se observó una correlación inversa significativa con la V_{max} del cotransporte ($R = -0,2322$; $p = 0,0463$ para la TAS) y directa con la V_{max} del contratransporte ($R = 0,3007$; $p = 0,0089$ para la TAD) (figs. 38-48).



N = 72 EDAD
 R = .2779
 P(R) .0162 Y = .41910 * X + 145.46

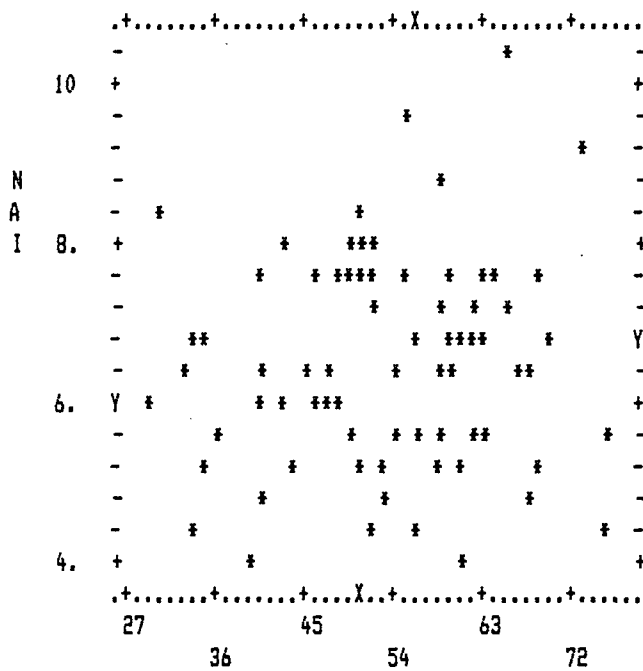


N = 72 EDAD
 R = .1772
 P(R) .1312

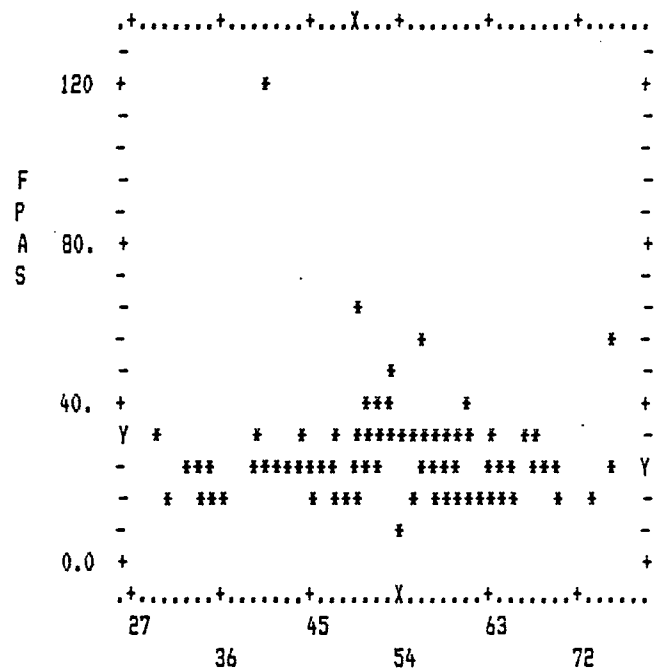


N = 72 EDAD
 R = .0060
 P(R) .9594

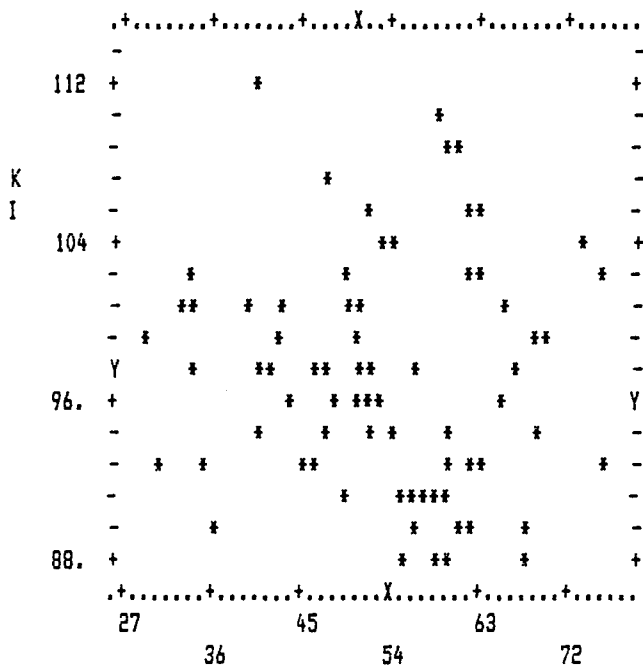
Figura 32. Correlación entre la edad y la tensión arterial en los 72 pacientes hipertensos.



N = 72
R = .0905
P(R) .4442

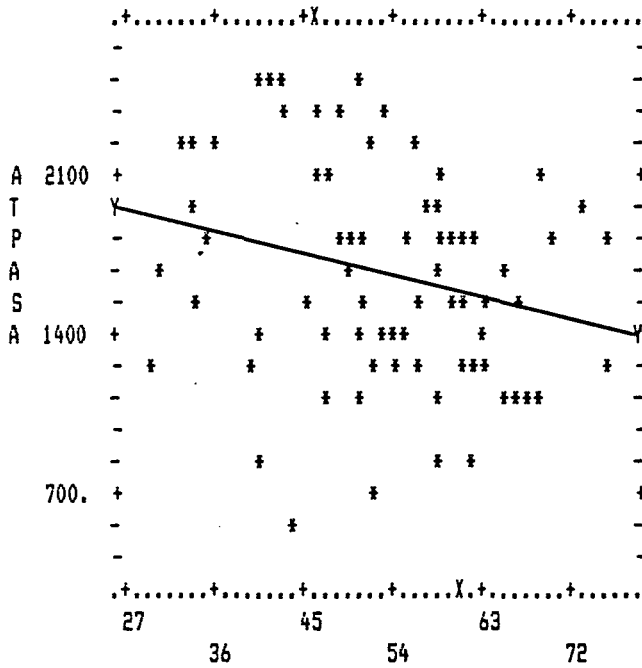


N = 72
R = -.0460
P(R) .6981

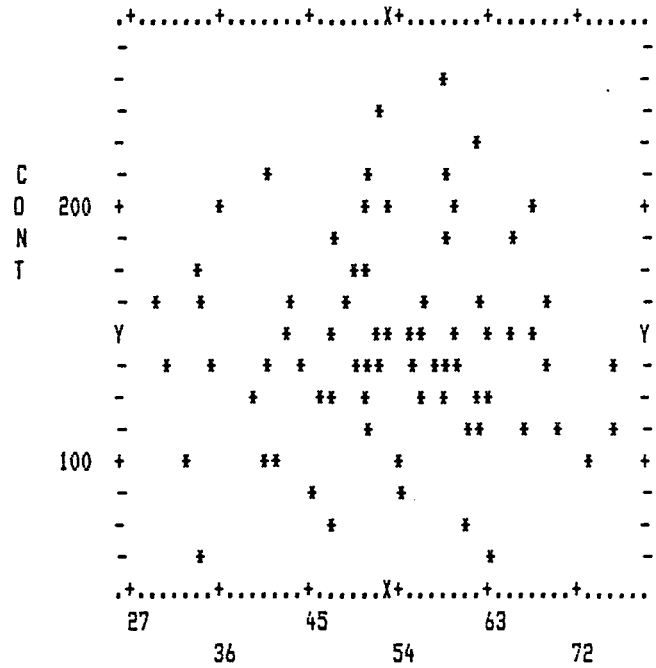


N = 72
R = -.0614
P(R) .6042

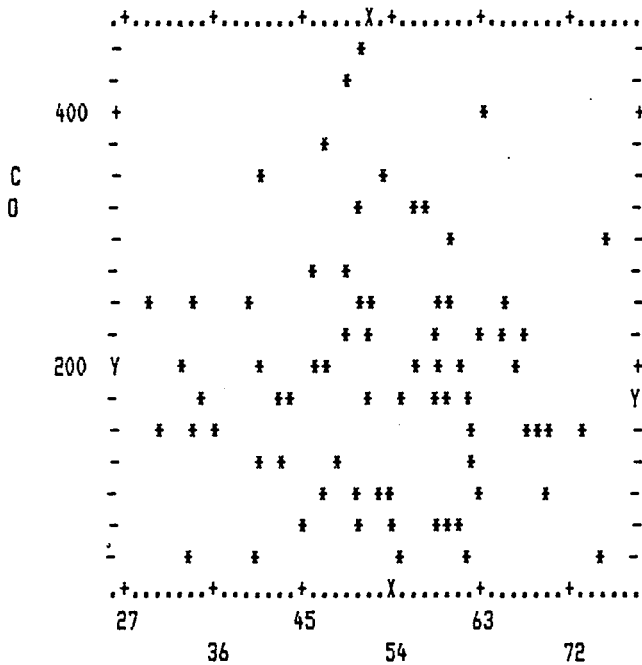
Figura 33. Correlación entre la edad y los valores de Na⁺ y K⁺ intraeritrocitarios en condiciones basales y constante de permeabilidad para el Na⁺ (k_pNa) por difusión pasiva en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = -.2372
 P(R) .0416 Y = -10.144 * X + 2180.6



N = 72
 R = -.0132
 P(R) .9114



N = 72
 R = -.0362
 P(R) .7604

Figura 34. Correlación entre la edad y los flujos de Na⁺ dependientes de la ATPasa, cotransporte y contratransporte en los 72 pacientes hipertensos.

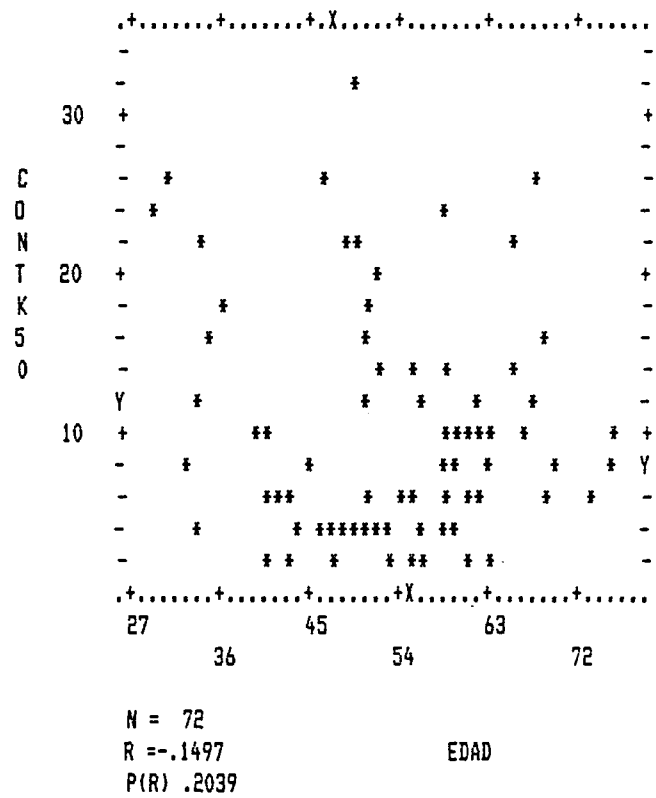
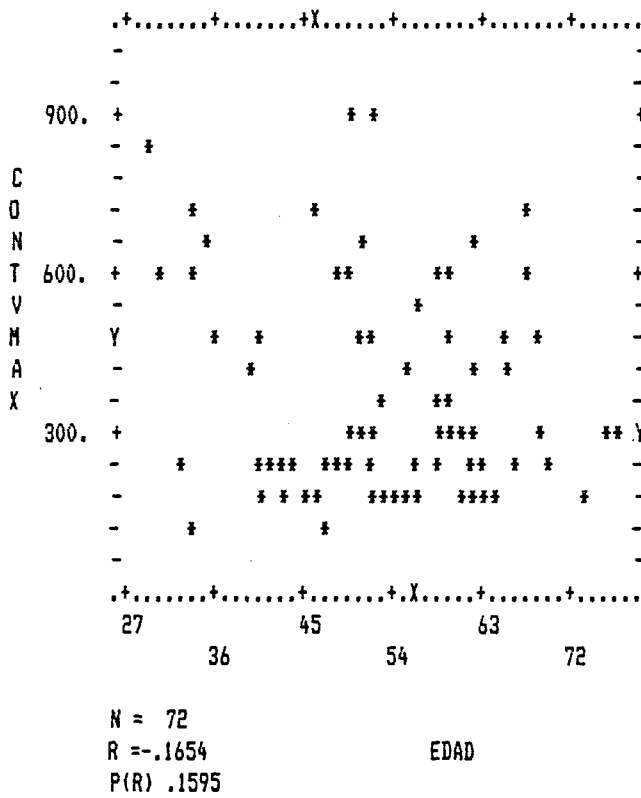
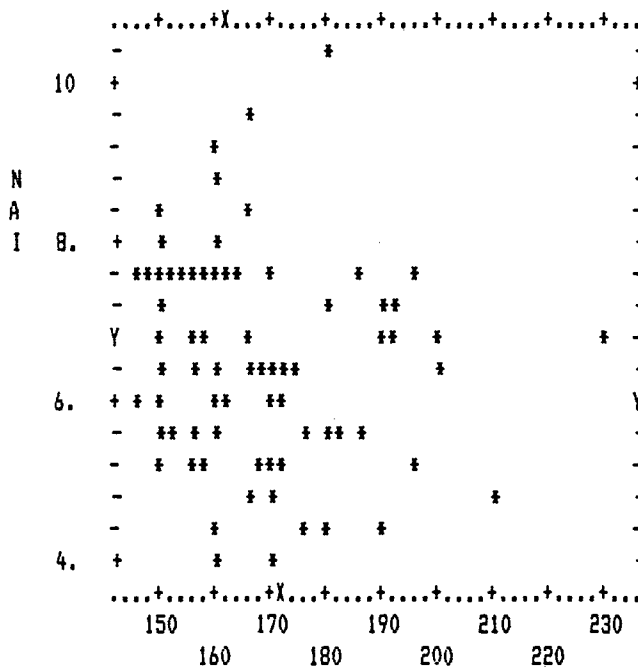


Figura 37. Correlación entre edad y valores de Vmax y K50% del contratransporte Na⁺-Li⁺ en el grupo HTA esencial.

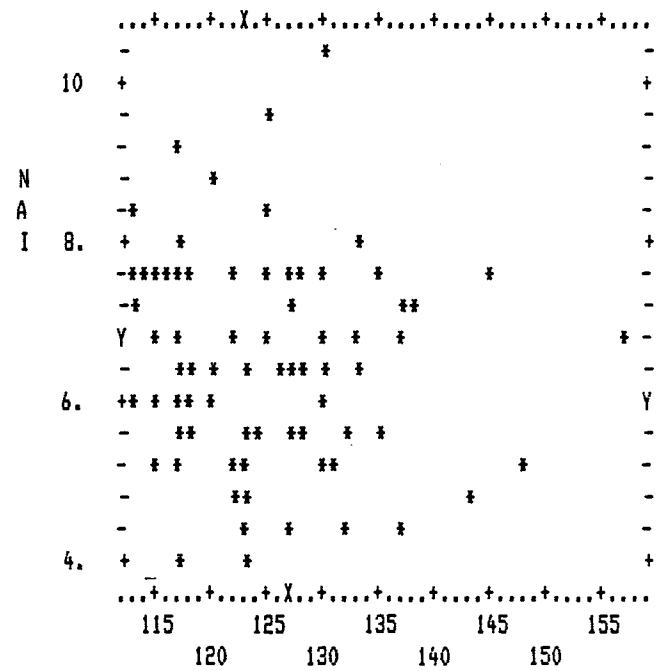
TABLA XXII

Valores medios de los diferentes parámetros estudiados en el grupo de pacientes con HTA esencial en relación al sexo.

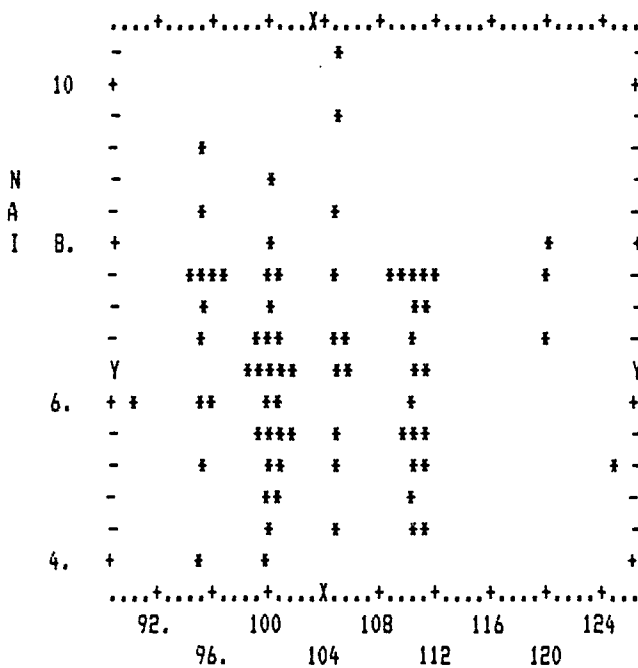
Parámetro	Varones	Mujeres	p
Edad	53,08 ± 1,96	53,85 ± 1,78	0,7749
TA sistólica	166,08 ± 2,77	167,00 ± 2,99	0,3391
TA diastólica	104,19 ± 1,20	103,18 ± 1,19	0,5548
TA media	124,82 ± 1,49	125,45 ± 1,58	0,7714
[Na ⁺] basal	6,55 ± 0,21	6,41 ± 0,24	0,6550
[K ⁺] basal	96,89 ± 0,99	97,72 ± 0,95	0,5540
Flujo ATPasa	1609 ± 80	1681 ± 78	0,5285
Flujo Cotransporte	206 ± 14	177 ± 18	0,1970
Flujo Contratransp.	144 ± 7	147 ± 7	0,7752
Fl. pasivo (k _p Na)	26,71 ± 1,58	27,94 ± 3,18	0,7180
Vmax ATPasa	8066 ± 701	8389 ± 521	0,7210
K50% ATPasa	18,33 ± 1,02	18,61 ± 0,97	0,8472
Vmax Cotransporte	728 ± 51	756 ± 64	0,7346
K50% Cotransporte	13,96 ± 1,20	16,42 ± 1,67	0,2270
Vmax Contrataransp.	368 ± 30	384 ± 39	0,7419
K50% Contratransp.	10,63 ± 1,22	10,00 ± 1,18	0,7123



N = 72
 R = -.1165
 P(R) .3241
 TAS

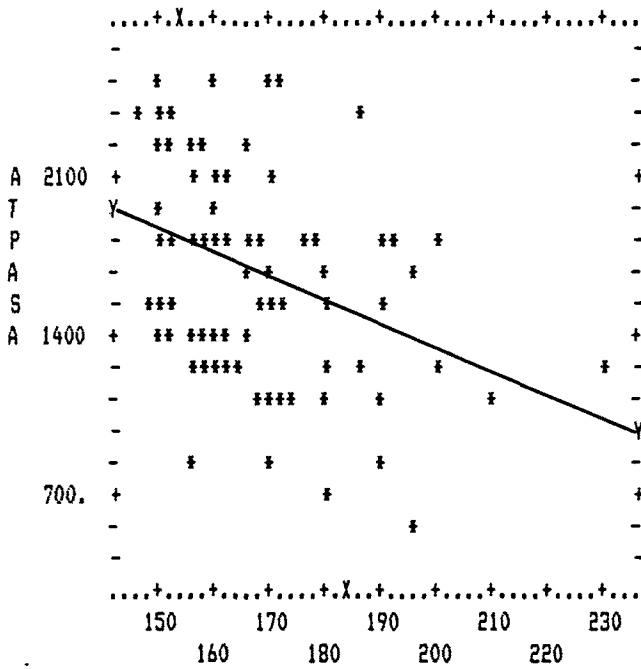


N = 72
 R = -.0791
 P(R) .5044
 TAM

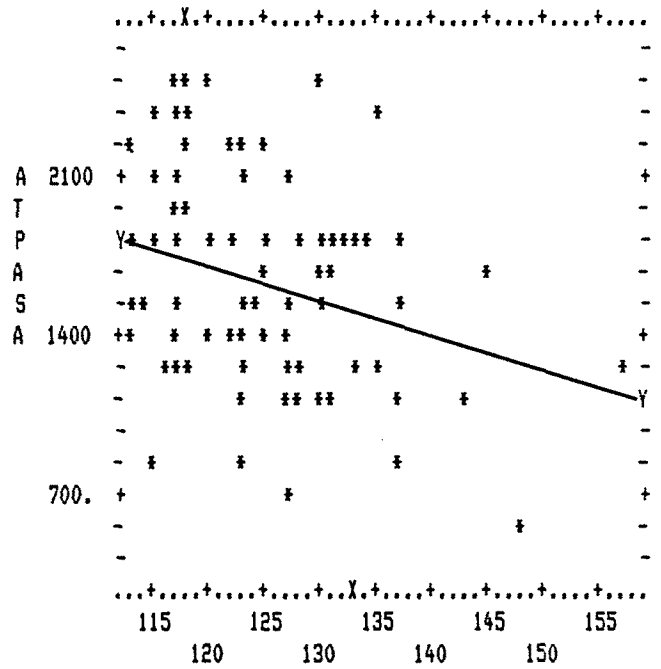


N = 72
 R = -.0117
 P(R) .9217
 TAD

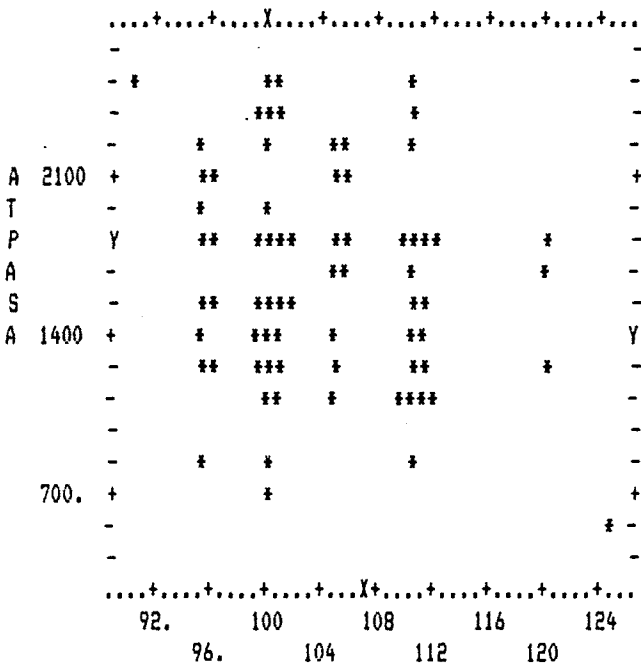
Figura 38. Correlación entre los valores de Na⁺ intracelular en condiciones basales y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72 TAS
 R = -.3545
 P(R) .0018 Y = -10.053 * X + 3328.2

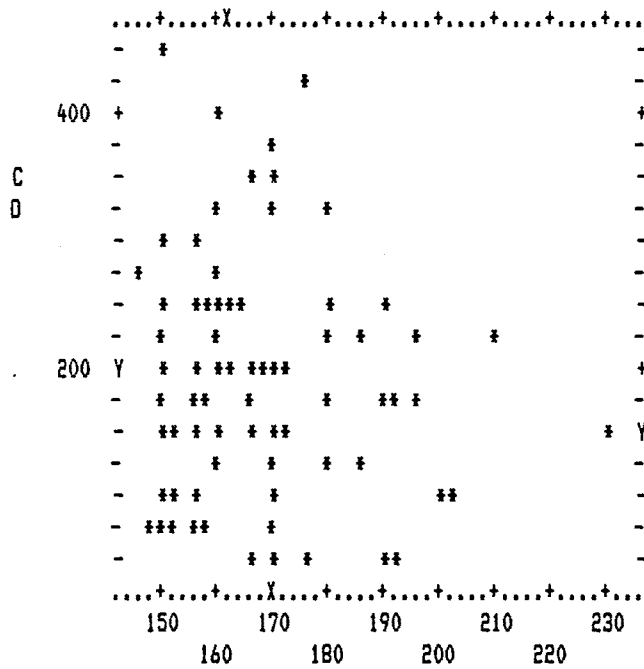


N = 72 TAM
 R = -.3248
 P(R) .0045 Y = -17.314 * X + 3806.0

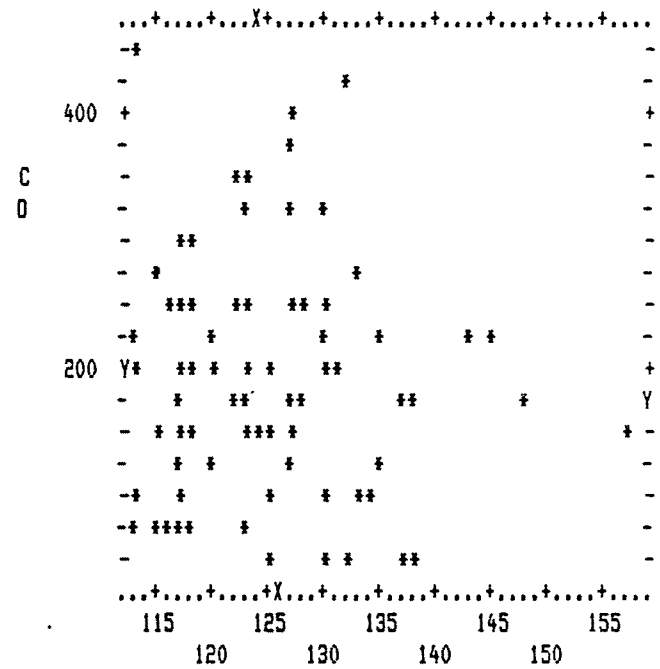


N = 72
 R = -.1973 TAD
 P(R) .0920

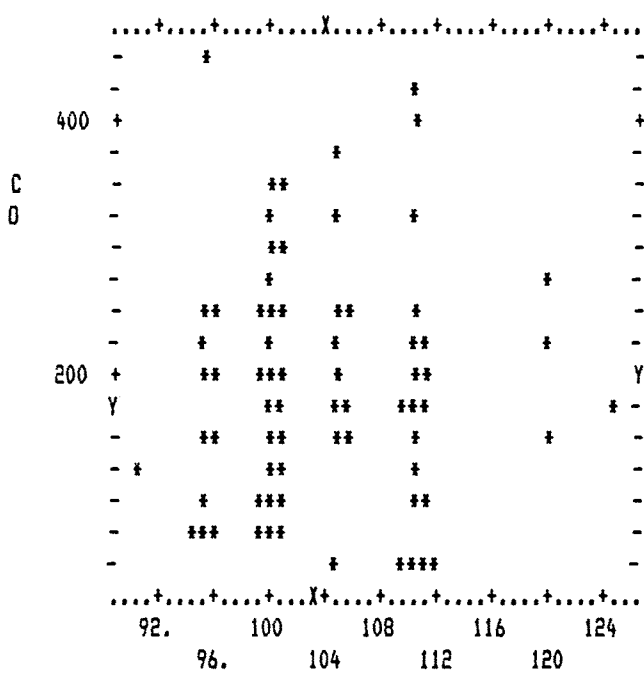
Figura 39. Correlación entre los valores del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺-K⁺ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = -.0967
 P(R) .4137
 TAS

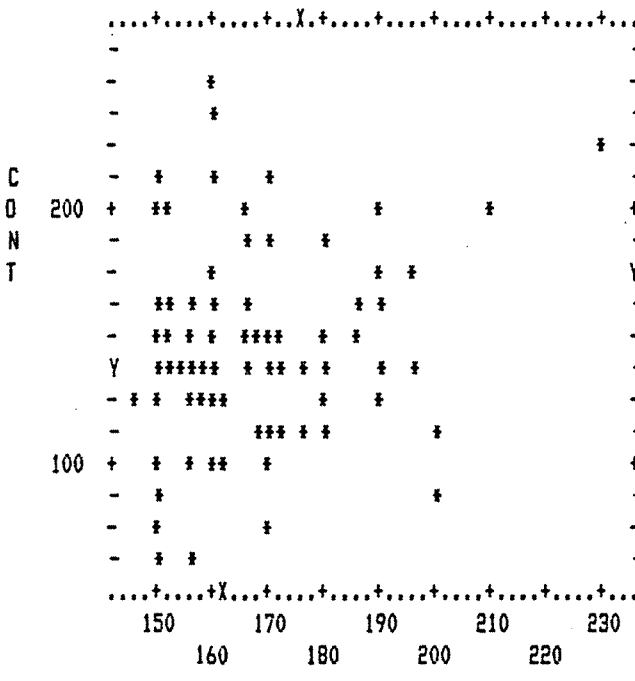


N = 72
 R = -.0442
 P(R) .7096
 TAM

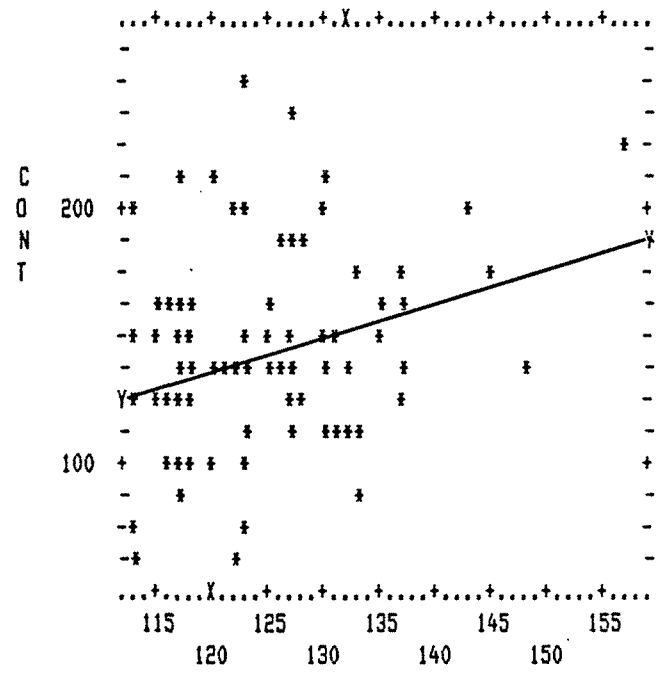


N = 72
 R = .0315
 P(R) .7904
 TAD

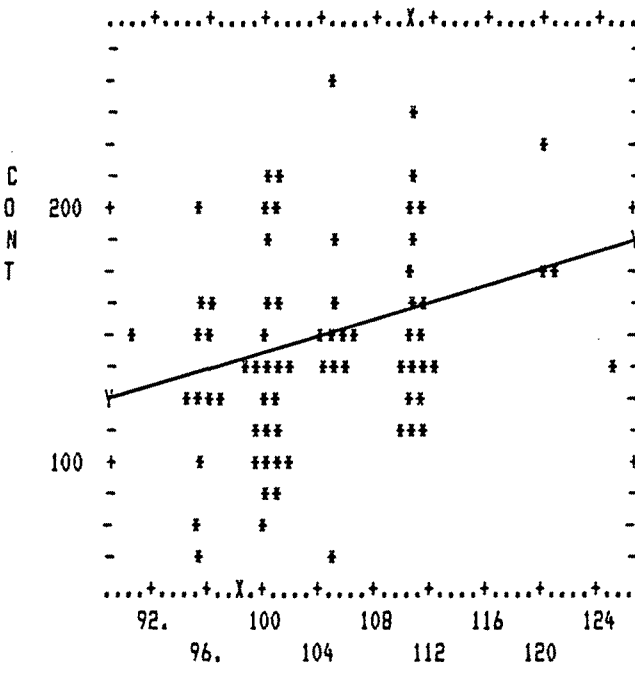
Figura 40. Correlación entre los valores del flujo de Na⁺ dependiente del cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = .1535
 P(R) .1924
 TAS

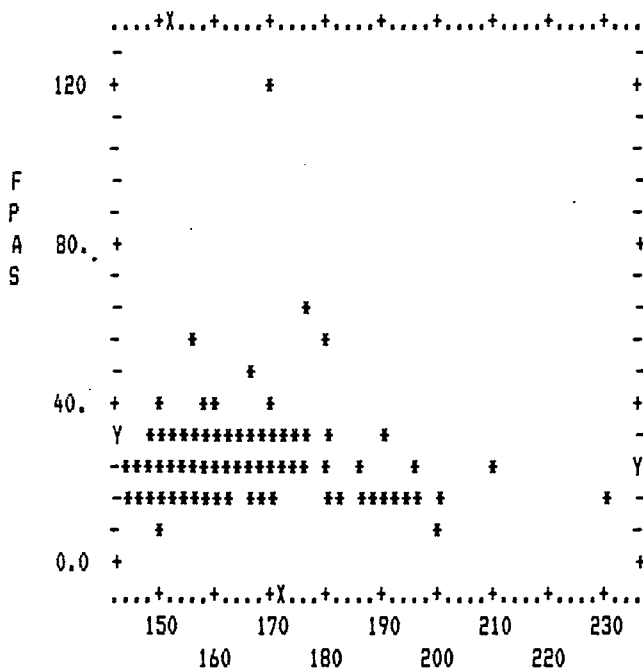


N = 72
 R = .2547
 P(R) .0282
 TAM
 Y = 1.1490X + 1.6406

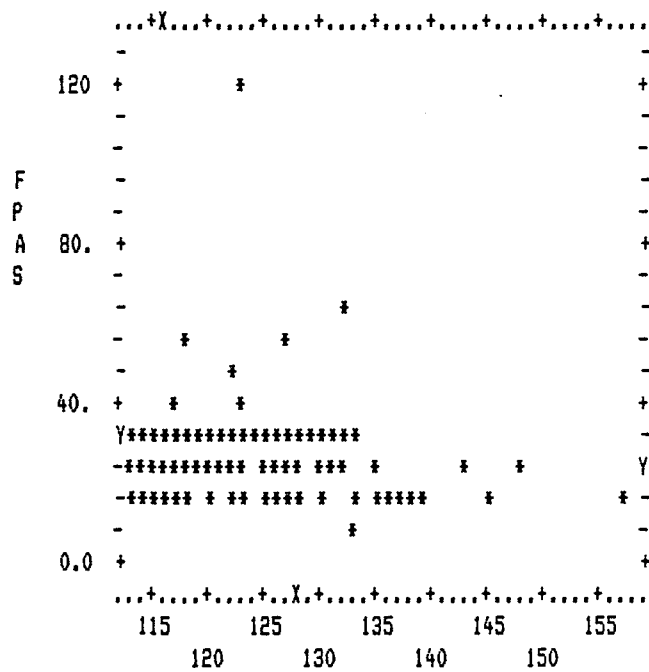


N = 72
 R = .3046
 P(R) .0080
 TAD
 Y = 1.7591X - 37.031

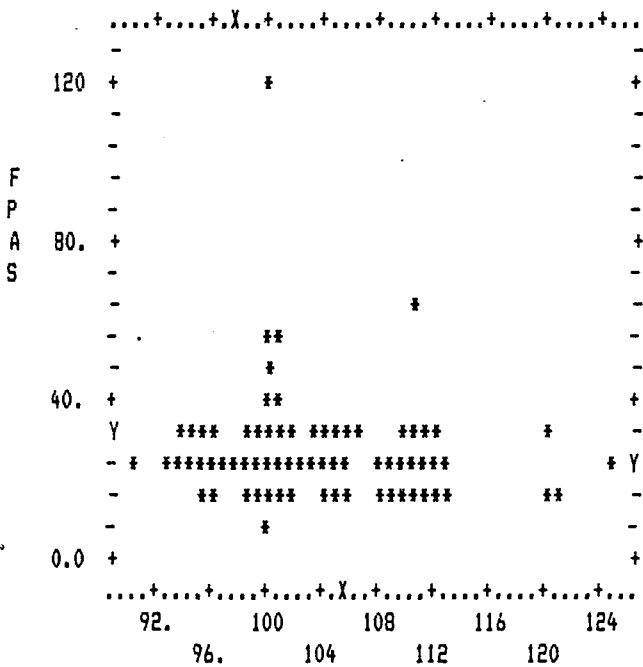
Figura 41. Correlación entre los valores del flujo de Na⁺ dependiente del Contratransporte Na⁺-Li⁺ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = -.1220
 P(R) .3014
 TAS

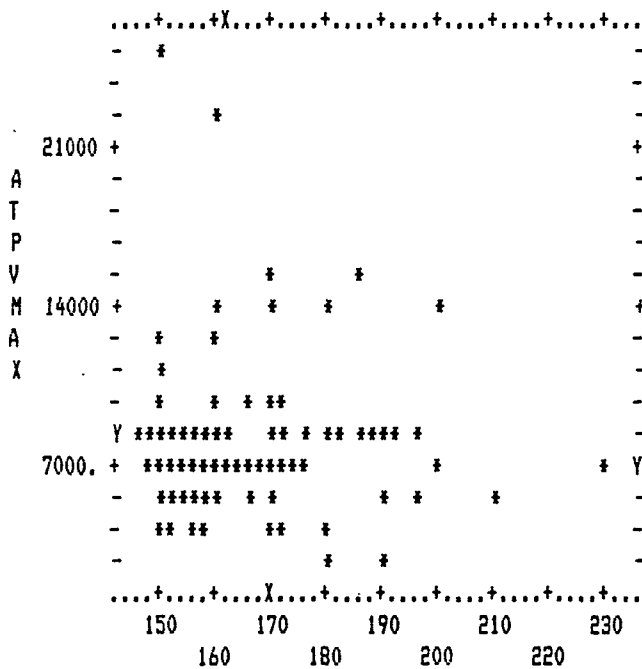


N = 72
 R = -.1326
 P(R) .2612
 TAM

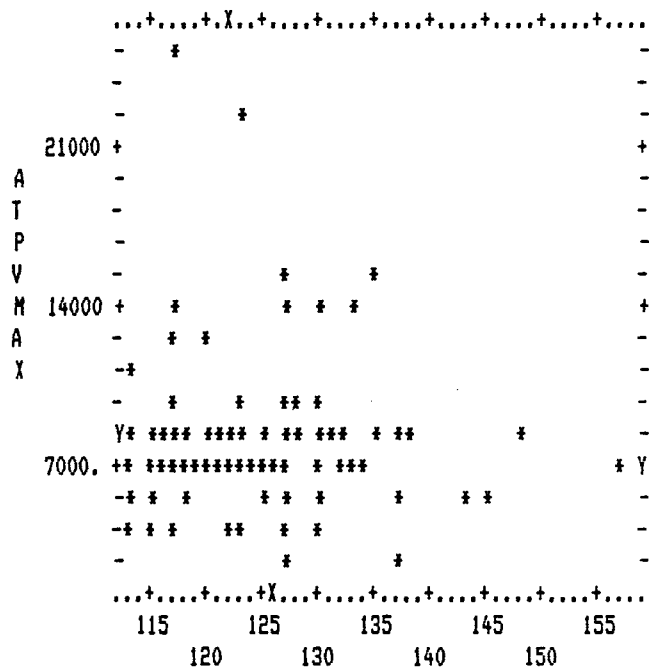


N = 72
 R = -.1077
 P(R) .3621
 TAD

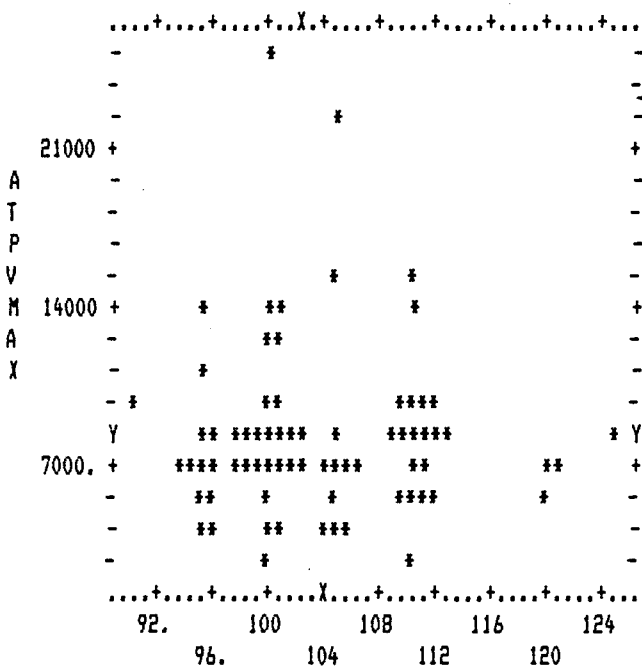
Figura 42. Correlación entre los valores de la constante de permeabilidad para el Na⁺ por flujo pasivo y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = -.0637
 P(R) .5912

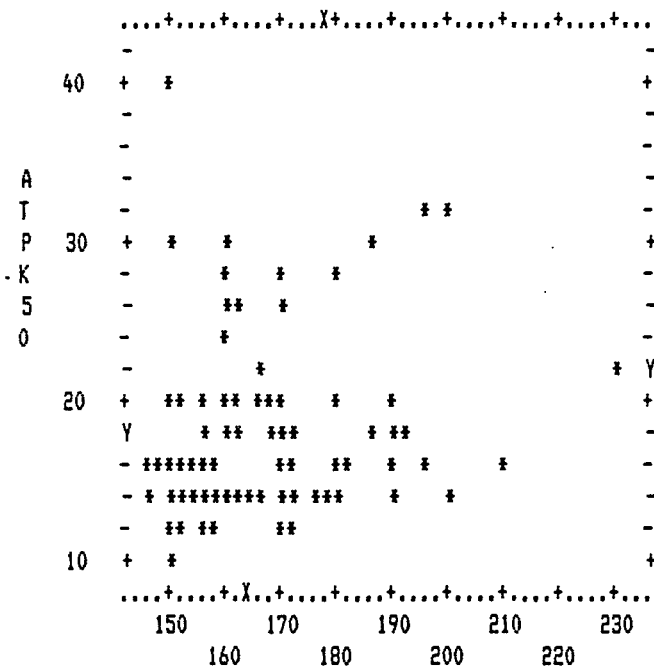


N = 72
 R = -.0598
 P(R) .6140

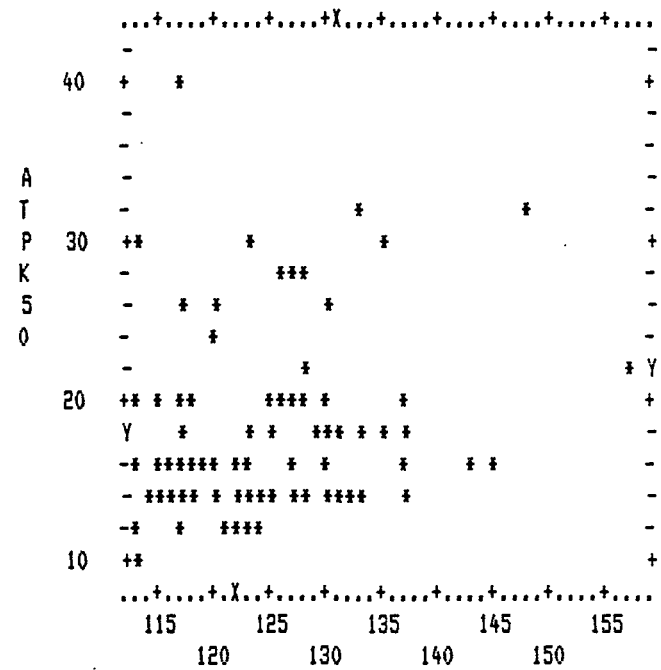


N = 72
 R = -.0382
 P(R) .7473

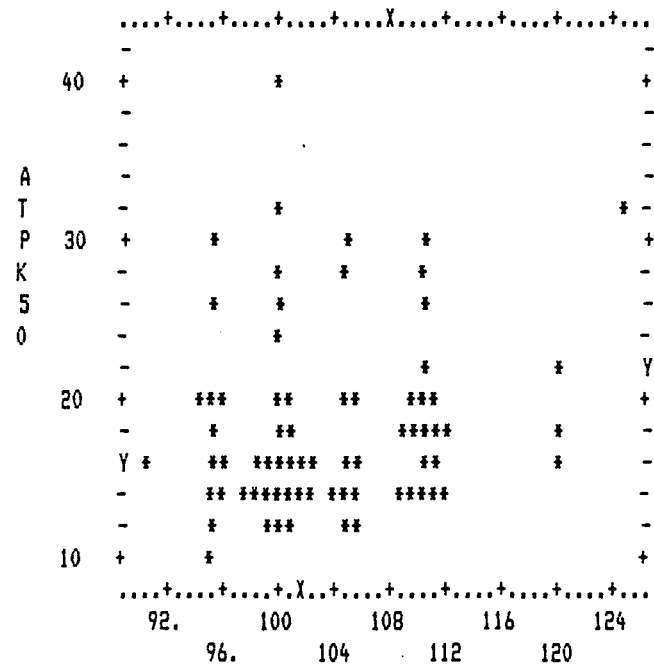
Figura 43. Correlación entre los valores de Vmax de la ATPasa Na⁺-K⁺ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = .1406
 P(R) .2330
 TAS

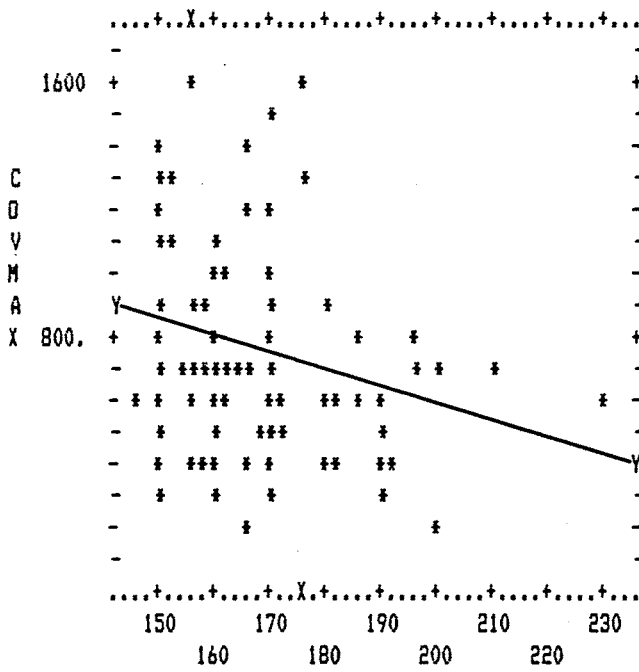


N = 72
 R = .1678
 P(R) .1534
 TAM

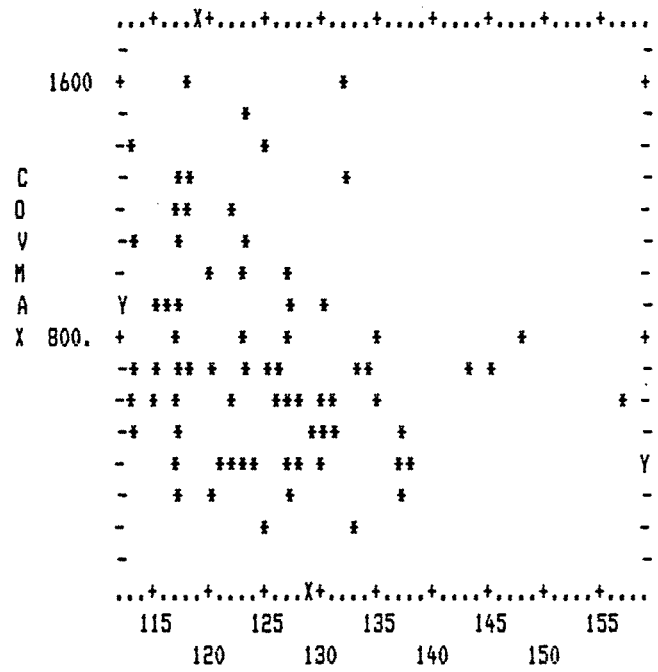


N = 72
 R = .1532
 P(R) .1934
 TAD

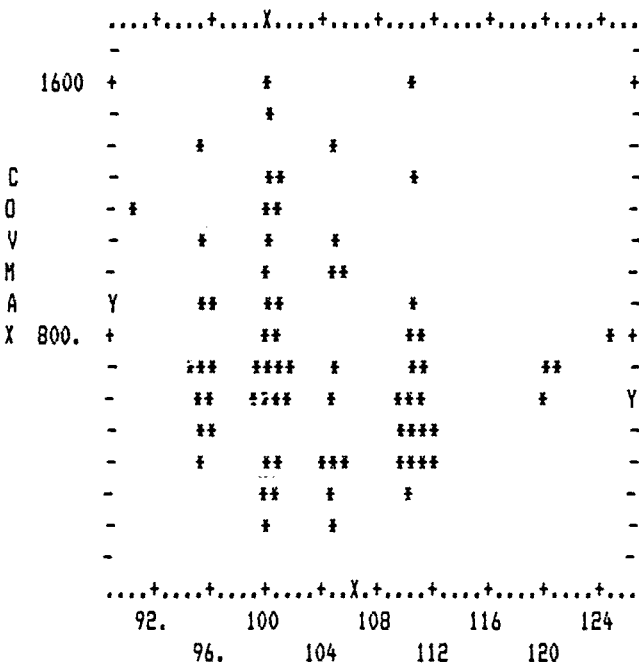
Figura 44. Correlación entre los valores de K50% para la ATPasa Na⁺-K⁺ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72 TAS
 R = -.2322
 P(R) .0463 Y = -4.6920 * X + 1528.0

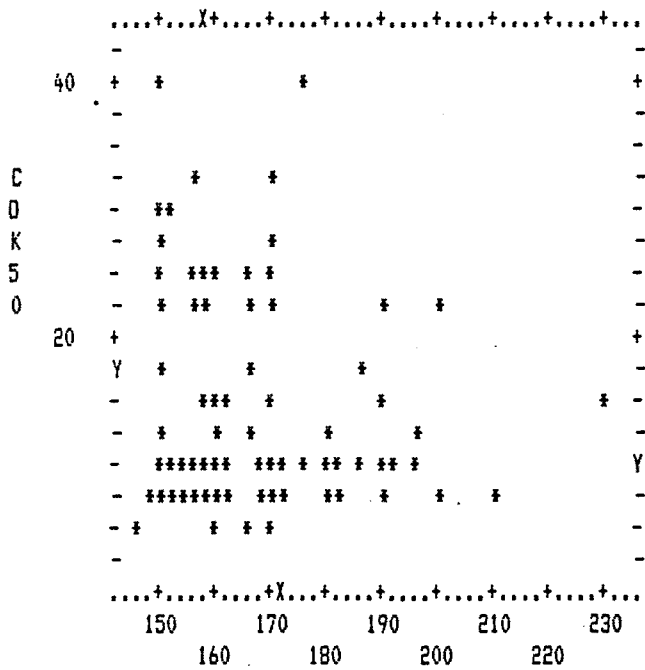


N = 72
 R = -.2275 TAM
 P(R) .0510

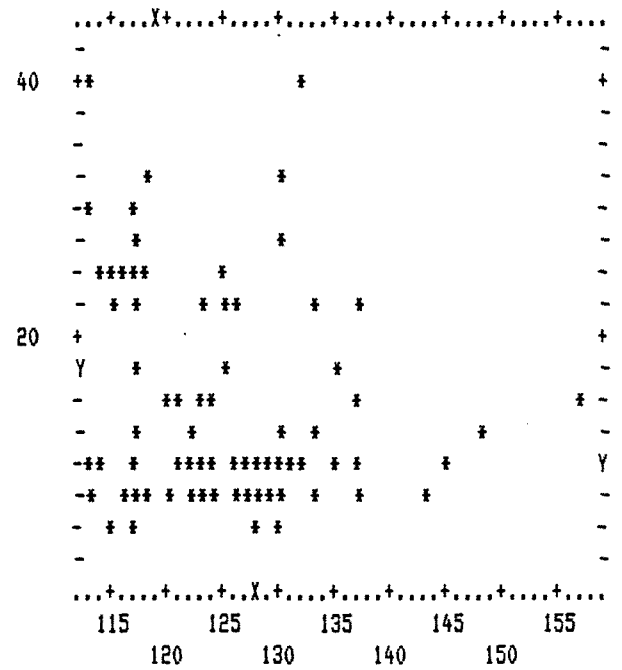


N = 72
 R = -.1576 TAD
 P(R) .1805

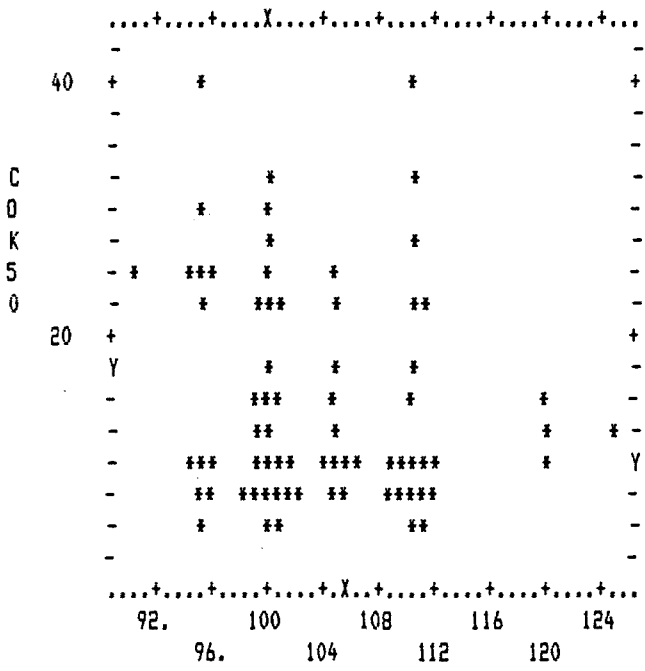
Figura 45. Correlación entre los valores de Vmax del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = -.1613
 P(R) .1705
 TAS

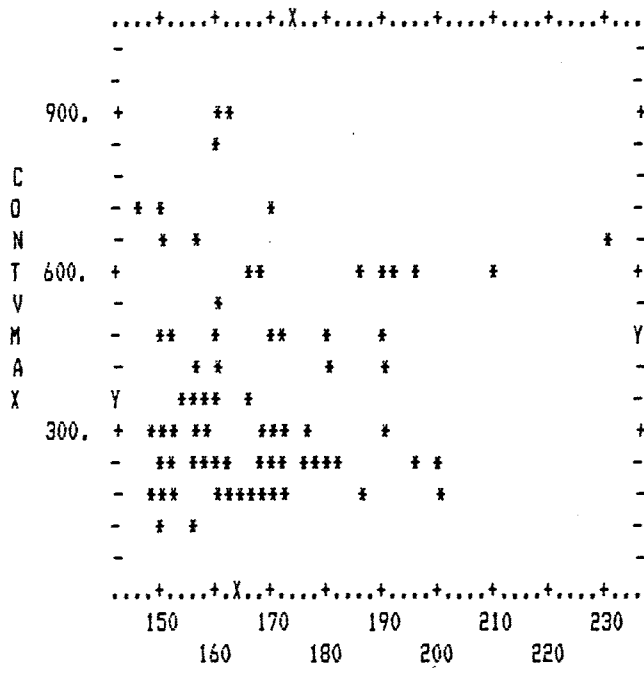


N = 72
 R = -.1861
 P(R) .1127
 TAM

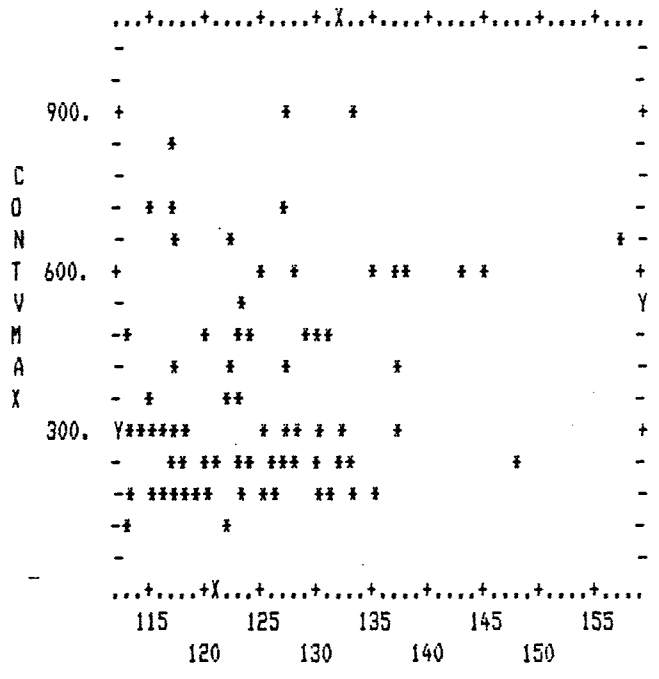


N = 72
 R = -.1633
 P(R) .1649
 TAD

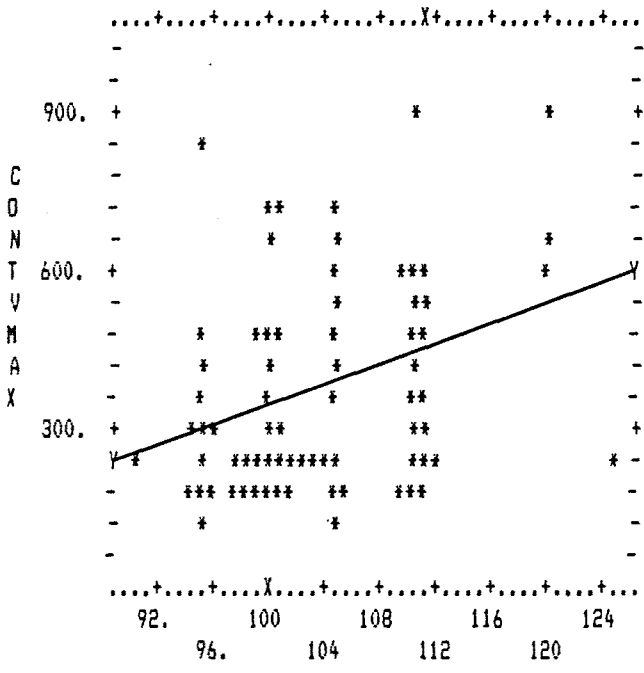
Figura 46. Correlación entre los valores de K50X del Contratraste Na⁺-K⁺-Cl⁻ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = .1093
 P(R) .3551
 TAS

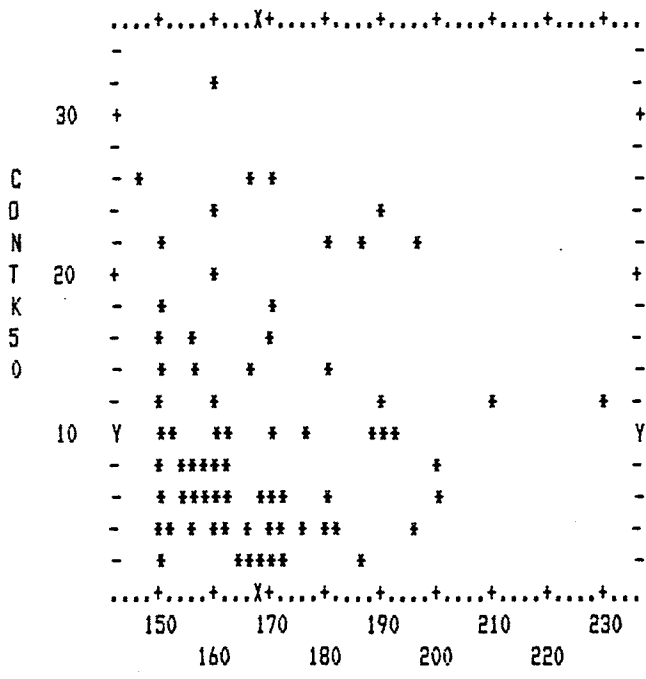


N = 72
 R = .2250
 P(R) .0537
 TAM

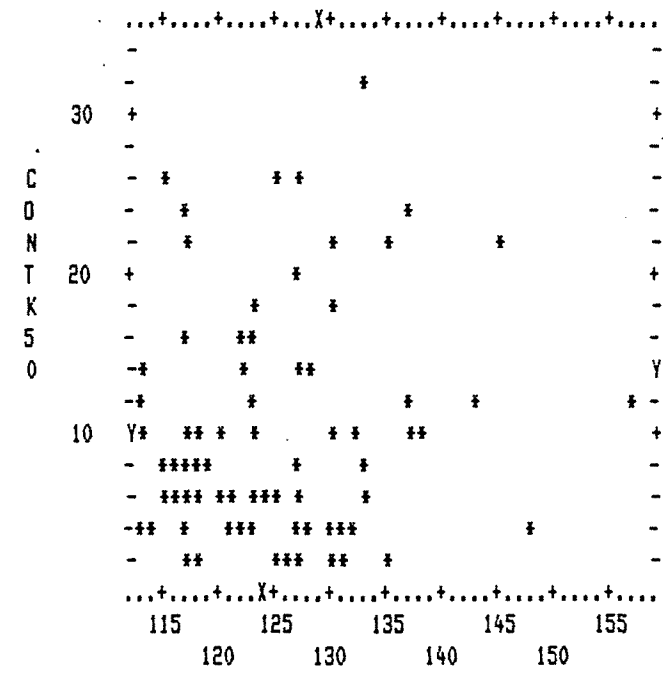


N = 72
 R = .3007
 P(R) .0089
 TAD
 $Y = 8.6879 * X - 525.06$

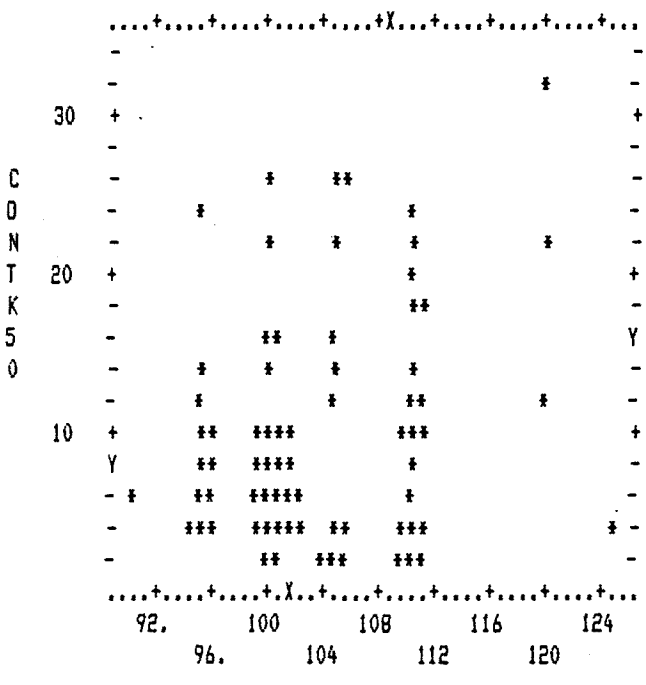
Figura 47. Correlación entre los valores de V_{max} del Contratransporte Na^+Li^+ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.



N = 72
 R = .0032
 P(R) .9784
 TAS



N = 72
 R = .1132
 P(R) .3380
 TAM



N = 72
 R = .2136
 P(R) .0676
 TAD

Figura 48. Correlación entre los valores de K50% del Contratrtransporte Na⁺-Li⁺ y la TA sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en el grupo de HTA esencial.

**2. DIFERENCIAS GLOBALES ENTRE LAS
POBLACIONES CONTROL E HIPERTENSA**

Las poblaciones control e hipertensa tenían una concentración intraeritrocitaria de Na^+ similar ($6,54 \pm 0,23$ vs $6,48 \pm 0,16$ mmol/l.cel, $t=0,19$; p :NS), tal como se muestra en la figura 49. Sin embargo, la concentración intraeritrocitaria de K^+ fue significativamente superior en el grupo de pacientes hipertensos respecto a los controles ($97,27 \pm 0,69$ vs $92,55 \pm 0,89$ mmol/l.cel, $t=3,90$; $p=0,0002$) (fig. 50). No se observaron diferencias significativas entre hipertensos y controles en los flujos de Na^+ dependientes de la ATPasa Na^+-K^+ (1642 ± 56 vs 1722 ± 78 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$, $t=0,79$; p :NS) ni en los flujos de Na^+ dependientes del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ (193 ± 11 vs 190 ± 11 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$, $t=0,14$; p :NS) (figs. 51 y 52).

El flujo de Na^+ dependiente del contratransporte Na^+-Li^+ fue significativamente mayor en la población hipertensa (145 ± 5 vs 123 ± 7 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$, $t=2,61$; $p=0,0105$) (fig. 53).

La constante de permeabilidad para el Na^+ ($k_p\text{Na}$) por difusión pasiva fue ligeramente superior en la población hipertensa ($27,27 \pm 1,68$ vs $22,04 \pm 1,19$ h^{-1}), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($U=818$; $p=0,0543$)

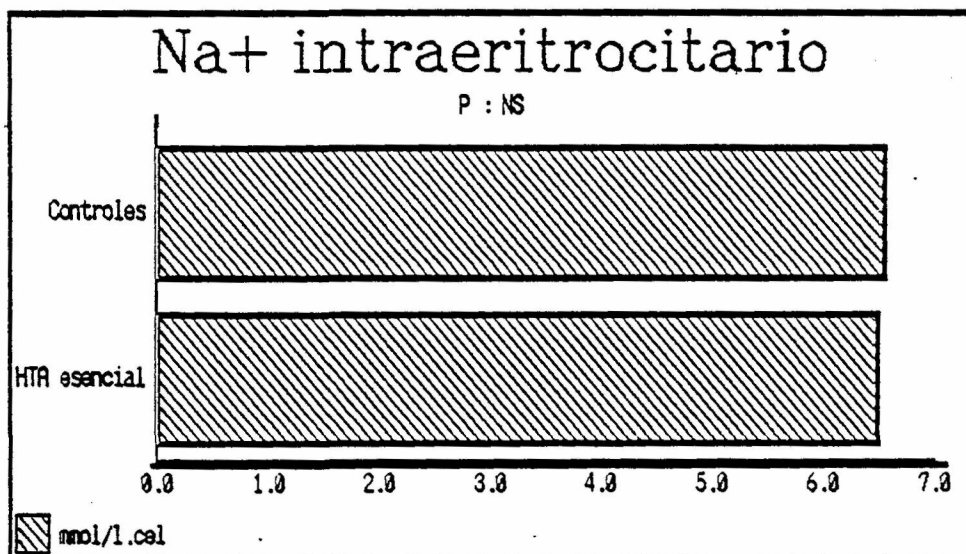


Figura 49. Valores medios de Na⁺ intraeritrocitario en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

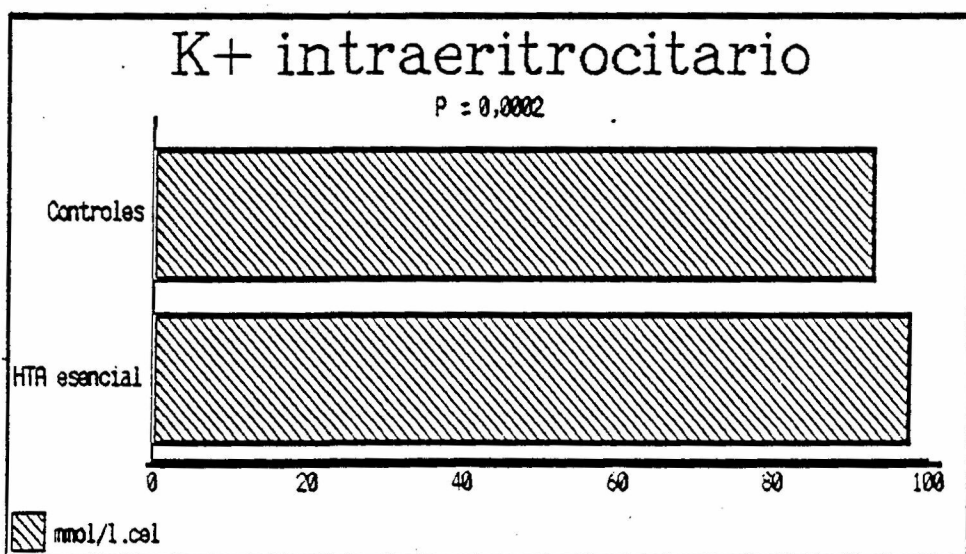


Figura 50. Valores medios de K⁺ intraeritrocitario en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

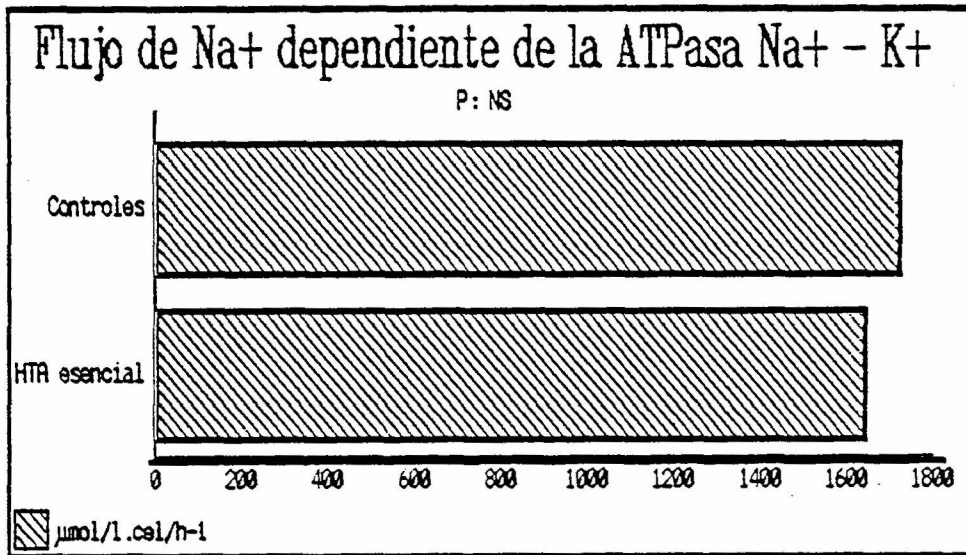


Figura 51. Valores medios del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺ - K⁺ (concentración intraeritrocitaria de Na⁺ fisiológica) en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

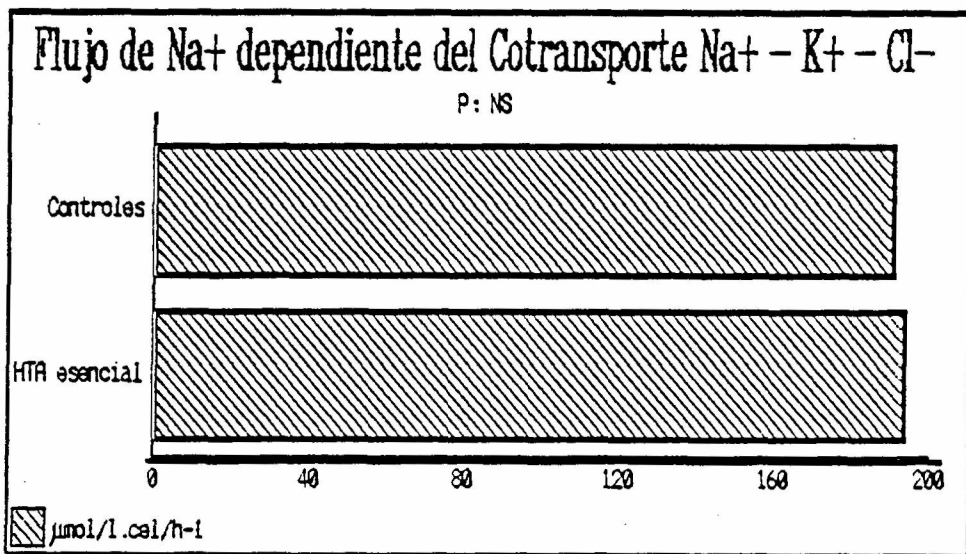


Figura 52. Valores medios del flujo de Na⁺ dependiente del Cotransporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ (concentración intraeritrocitaria de Na⁺ fisiológica) en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

(fig. 54).

Los parámetros cinéticos de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ fueron similares en ambas poblaciones estudiadas: $8214 \pm 446 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ para la V_{max} en los hipertensos vs $7424 \pm 267 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ en los controles ($U=1029$; $p:\text{NS}$) (fig. 55); $18,46 \pm 0,70 \text{ mmol/l.cel}$ para la $K_{50\%}$ en los hipertensos vs $17,06 \pm 0,48 \text{ mmol/l.cel}$ en los controles ($t=1,64$; $p:\text{NS}$) (fig. 56).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la V_{max} y $K_{50\%}$ del cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ entre los grupos de hipertensos y controles (figs. 57 y 58). Los valores de V_{max} para el cotransporte fueron de $741 \pm 40 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ en los hipertensos vs $593 \pm 32 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ en los controles ($U=827,5$; $p:\text{NS}$). Los de $K_{50\%}$ fueron de $15,09 \pm 1,01 \text{ mmol/l.cel}$ en los hipertensos vs $12,06 \pm 0,75 \text{ mmol/l.cel}$ en los controles ($U=956$; $p:\text{NS}$).

Sin embargo, tal como se observa en las figuras 59 y 60 la V_{max} del contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ (375 ± 24 vs $214 \pm 9 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$, $U=500,5$; $p < 0,0001$) y la $K_{50\%}$ ($10,34 \pm 0,85$ vs $5,96 \pm 0,43 \text{ mmol/l.cel}$, $U=718,5$; $p=0,0079$) fueron significativamente superiores en la población de pacientes con HTA esencial.

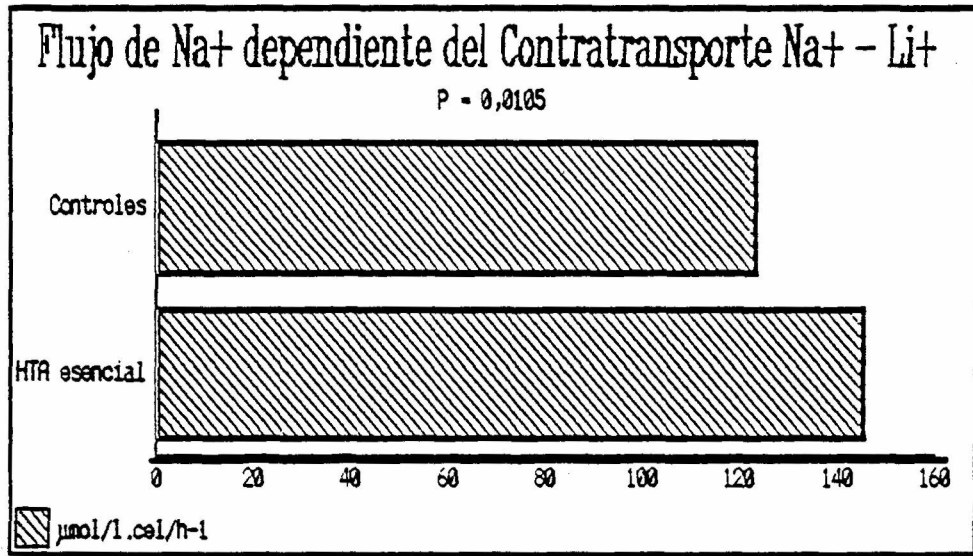


Figura 53. Valores medios del flujo de Na⁺ dependiente del Contratransporte Na⁺ - Li⁺ (concentración intracelular de Na⁺ fisiológica) en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

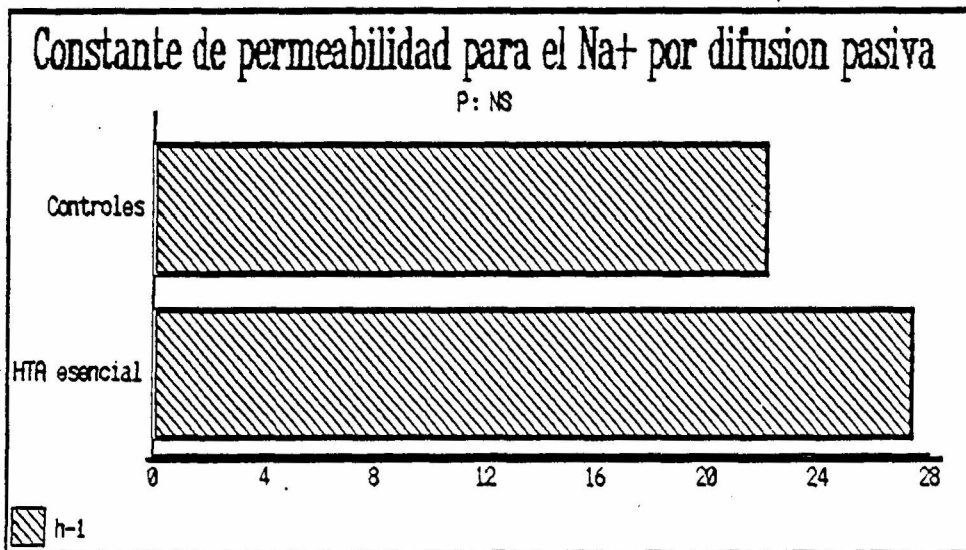


Figura 54. Valores medios de la constante de permeabilidad pasiva para el Na⁺ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

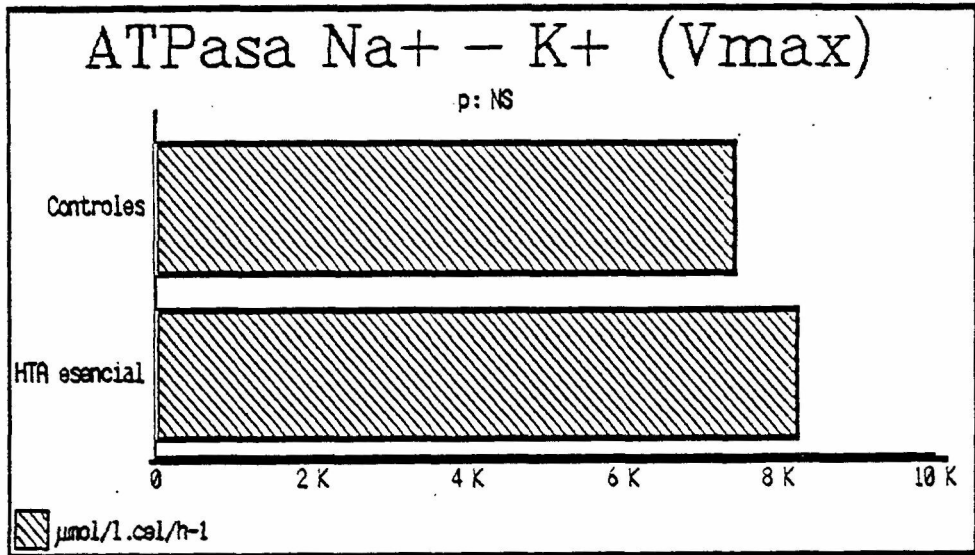


Figura 55. Valores medios de la velocidad máxima (V_{max}) de la ATPasa Na⁺ - K⁺ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

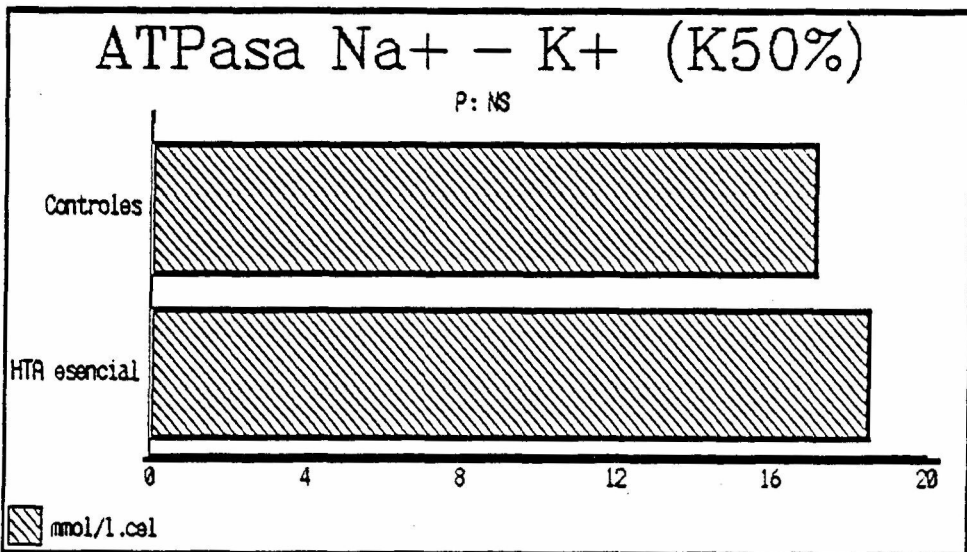


Figura 56. Valores medios de la constante de afinidad aparente para el Na⁺ intracelular (K_{50%}) de la ATPasa Na⁺ - K⁺ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

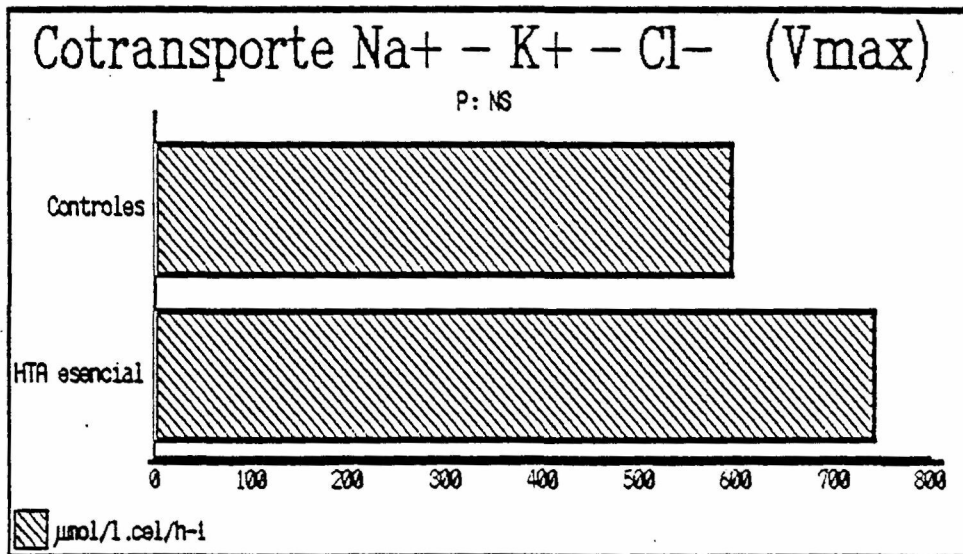


Figura 57. Valores medios de la velocidad máxima (Vmax) del Cotransporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

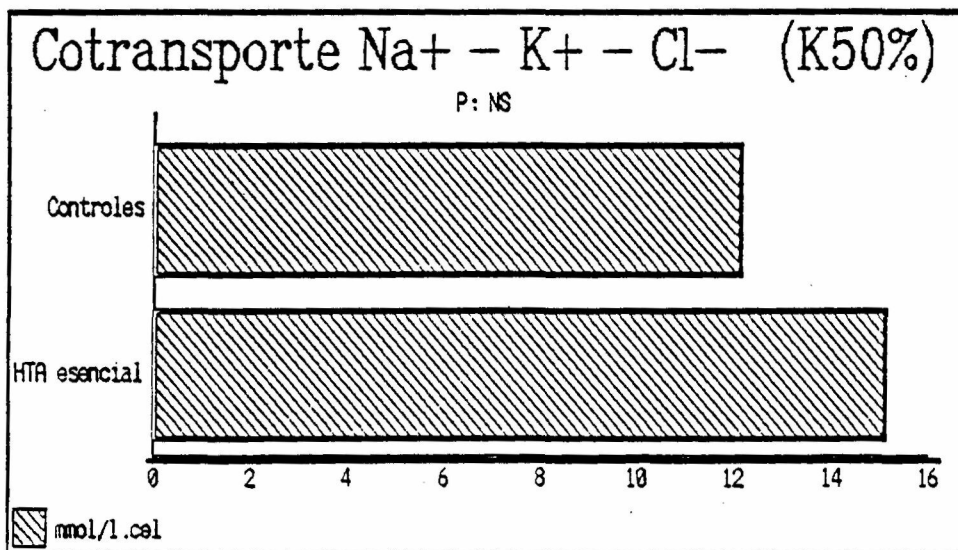


Figura 58. Valores medios de la constante de afinidad aparente para el Na⁺ intracelular (K 50%) del Cotransporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

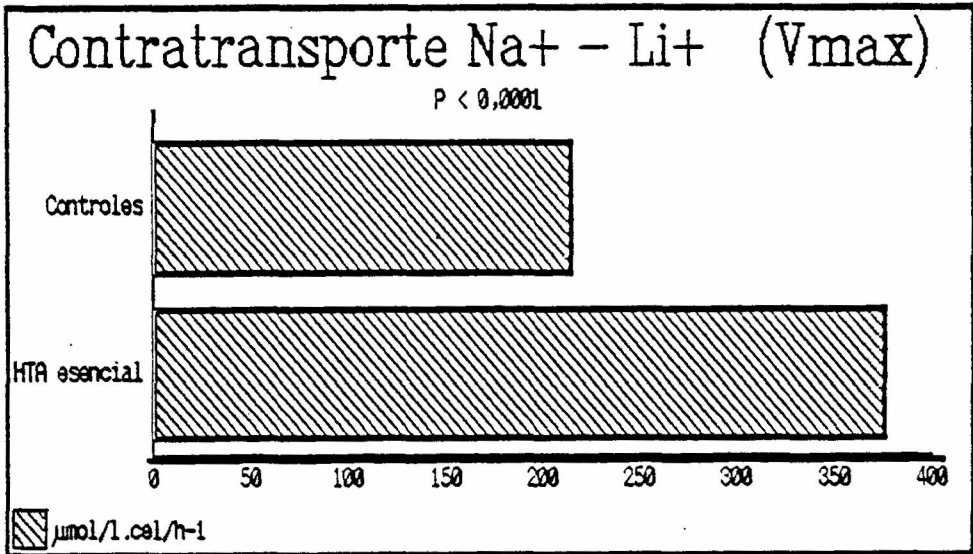


Figura 59. Valores medios de la velocidad máxima (V_{max}) del Contratransporte Na⁺ - Li⁺ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

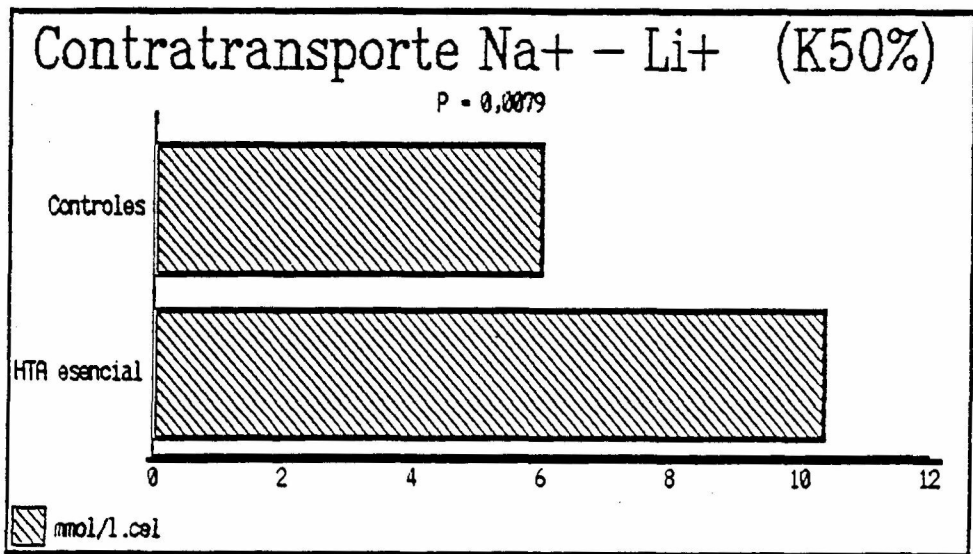


Figura 60. Valores medios de la constante de afinidad aparente para el Na⁺ intracelular (K 50%) del Contratransporte Na⁺ - Li⁺ en el grupo control y en los pacientes afectados de HTA esencial.

**3. SUBGRUPOS DE PACIENTES CON HTA
ESENCIAL**

El cálculo del intervalo de confianza del 95% de los parámetros estudiados en el grupo control permitió establecer los límites estrictos de normalidad de la población normotensa. En base a ellos se han podido caracterizar diferentes subgrupos de hipertensos esenciales con distintas anomalías en los sistemas de transporte de Na^+ detectadas en eritrocitos frescos, es decir, a una concentración intracelular de Na^+ fisiológica. Por otra parte, el análisis de las características cinéticas permitió, no sólo confirmar la existencia de estos subgrupos, sino también la detección de individuos con anomalías de los sistemas de transporte activo que habían pasado desapercibidas en el estudio con eritrocitos frescos.

3.1. FLUJOS DE Na^+ DEPENDIENTES DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE EN ERITROCITOS CON UNA CONCENTRACION INTRACELULAR DE Na^+ FISIOLÓGICA

Se pudieron diferenciar los siguientes

subgrupos:

Cuarenta y tres pacientes (59,7%) no presentaron ninguna alteración evidente en la actividad de sus sistemas de transporte.

Tres (4,17%) presentaron una disminución del flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa Na^+-K^+ por debajo del límite inferior de la normalidad ($687 \pm 81 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$).

Once presentaron una alteración del flujo de Na^+ dependiente del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$. En 6 (8,3%) de ellos estaba disminuido ($54 \pm 3 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$) y en 5 (6,9%) aumentado ($345 \pm 17 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$).

Ocho (11,1%) presentaron un aumento del flujo de Na^+ dependiente del contratransporte Na^+-Li^+ por encima de los límites de normalidad ($219 \pm 6 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$).

Finalmente, 7 pacientes (9,7%) presentaron un aumento del flujo de Na^+ por difusión pasiva ($58,96 \pm 10,11 \text{ h}^{-1}$). Cinco de ellos presentaban simultáneamente un aumento del flujo dependiente del cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$.

3.2. PARAMETROS CINETICOS

El estudio de los parámetros cinéticos (V_{max} y $K_{50\%}$) para la ATPasa, cotransporte y contratransporte permitió establecer los siguientes subgrupos (fig. 61).

Cinco pacientes (6,94%) no presentaron ninguna anomalía en los parámetros cinéticos de sus sistemas de transporte. A estos individuos los hemos denominado **hipertensos nulos**.

Doce pacientes (16,67%) presentaron como única anomalía una disminución de la afinidad aparente de la ATPasa para el Na^+ intracelular. Ello venía definido por un aumento de la $K_{50\%}$ de la ATPasa por encima de los valores altos de la normalidad. A estos individuos los hemos denominado **hipertensos Bomba -**.

Veinte (27,7%) presentaron como única anomalía una disminución de la afinidad aparente del cotransporte para el Na^+ intracelular, definida por un aumento de los valores de la $K_{50\%}$ del cotransporte por encima del límite alto de la normalidad. A estos individuos los hemos denominado

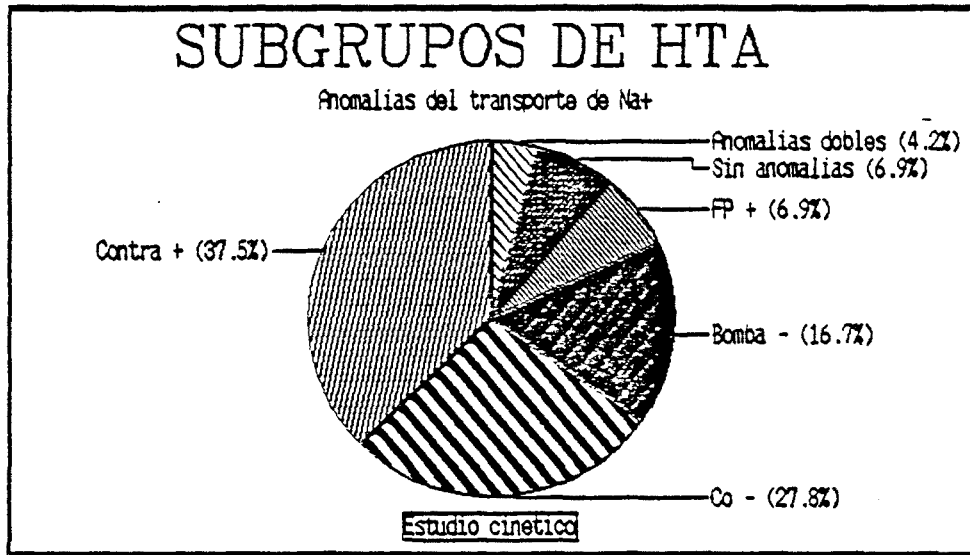


Figura 61. Clasificación de los pacientes afectos de HTA esencial atendiendo a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na⁺.

hipertensos Co -.

Veintisiete (37,5%) presentaron como única alteración un aumento de la velocidad máxima del contratransporte. A estos individuos los hemos denominado **hipertensos Contra +.**

Cinco (6,94%) presentaron como única anomalía un aumento de la constante de permeabilidad por difusión pasiva. A estos individuos los hemos denominado **hipertensos FP +.**

Finalmente, 3 pacientes (4,2%) presentaron más de una anomalía en sus sistemas de transporte transmembranoso de Na^+ . Estas anomalías consistieron en:

- un aumento de la constante de permeabilidad pasiva al Na^+ y de la V_{max} del contratransporte en un paciente (**FP +, Contra +**).
- aumento de la constante de permeabilidad pasiva al Na^+ y descenso de la afinidad aparente del cotransporte para el Na^+ intracelular en otro (**FP +, Co -**).
- aumento de la V_{max} del contratransporte y descenso de la afinidad aparente de la ATPasa para el Na^+ intracelular en el restante (**Contra +, Bomba -**).

**4. CARACTERISTICAS DE LOS SUBGRUPOS
OBTENIDOS**

4.1. SUBGRUPO DE PACIENTES SIN ANOMALIAS (HIPERTENSOS NULOS)

Este subgrupo está constituido por 5 pacientes (4 varones y 1 mujer) con una edad media de 52 ± 5 años. Su TAS fue de $165 \pm 5,5$ mm Hg, su TAD de $102 \pm 2,5$ y su TAM de $123 \pm 2,8$. En la tabla XXIII figuran los valores medios de TA, $[Na^+]$ y $[K^+]$ intraeritrocitarios, parámetros cinéticos de los sistemas de transporte y diferencias con el resto de la población hipertensa. Uno de los pacientes de este subgrupo presentó una disminución del flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa, pero tanto la V_{max} como la $K_{50\%}$ de este sistema se encontraban dentro de los límites normales.

4.2. SUBGRUPO DE PACIENTES BOMBA -

Está constituido por 12 pacientes (16,67%), 6 varones y 6 mujeres, con una edad media de $54 \pm$

TABLA XXIII

Valores medios de los diferentes parámetros en el subgrupo de **HIPERTENSOS NULOS** y sus diferencias respecto al resto de pacientes hipertensos de la serie.

Parámetro	HIPERTENSOS NULOS	resto de HTA	p
Edad	52,0 ± 5,59	53,2 ± 1,36	NS
TAS	165,00 ± 5,48	167,91 ± 2,10	NS
TAD	102,00 ± 2,55	103,73 ± 0,87	NS
TAM	123,00 ± 2,81	125,12 ± 1,11	NS
[Na ⁺]	5,76 ± 0,45	6,54 ± 0,16	NS
[K ⁺]	101.12 ± 2,89	96,98 ± 0,70	NS
Vmax ATPasa	7649 ± 744	8256 ± 476	NS
K50% ATPasa	17,03 ± 1,18	18,57 ± 0,75	NS
Vmax Cotransporte	574 ± 39	753 ± 43	NS
K50% Cotransporte	9,96 ± 1,30	15,47 ± 1,07	NS
Vmax Contratrans.	174 ± 24	390 ± 25	0,0029
K50% Contratrans.	4,70 ± 1,24	10,76 ± 0,89	0,0260
Flujo pasivo (k _p Na)	28,09 ± 1,36	27,21 ± 1,80	NS

2,24 años. Su TAS fue de $170 \pm 4,81$, su TAD de $104 \pm 2,45$ y su TAM de $126 \pm 2,83$ mm de Hg, sin diferencias significativas respecto al resto de la población hipertensa. Sólo 1 de ellos presentó una disminución del flujo de Na^+ dependiente de la ATPasa al estudiar sus eritrocitos a la concentración intracelular de Na^+ fisiológica. El subgrupo quedó definido por un aumento de la $K_{50\%}$ de la ATPasa por encima de $22,22 \text{ mmol/l.cel}$ ($29,13 \pm 1,30$) (fig. 62). Nueve de estos 12 pacientes presentaron, además, un aumento de la velocidad máxima de la ATPasa ($13437 \pm 1285 \text{ } \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$). Como mecanismo compensador, 2 de estos pacientes presentaron un aumento de la V_{max} del cotransporte y, un tercero, una disminución de la constante de permeabilidad pasiva al Na^+ . En la tabla XXIV figuran los valores medios en este subgrupo y sus diferencias con el resto de la población hipertensa.

4.3. SUBGRUPO DE PACIENTES CO -

Está constituido por 20 pacientes (27,78%), 9 varones y 11 mujeres, con una edad media de $55,1 \pm$

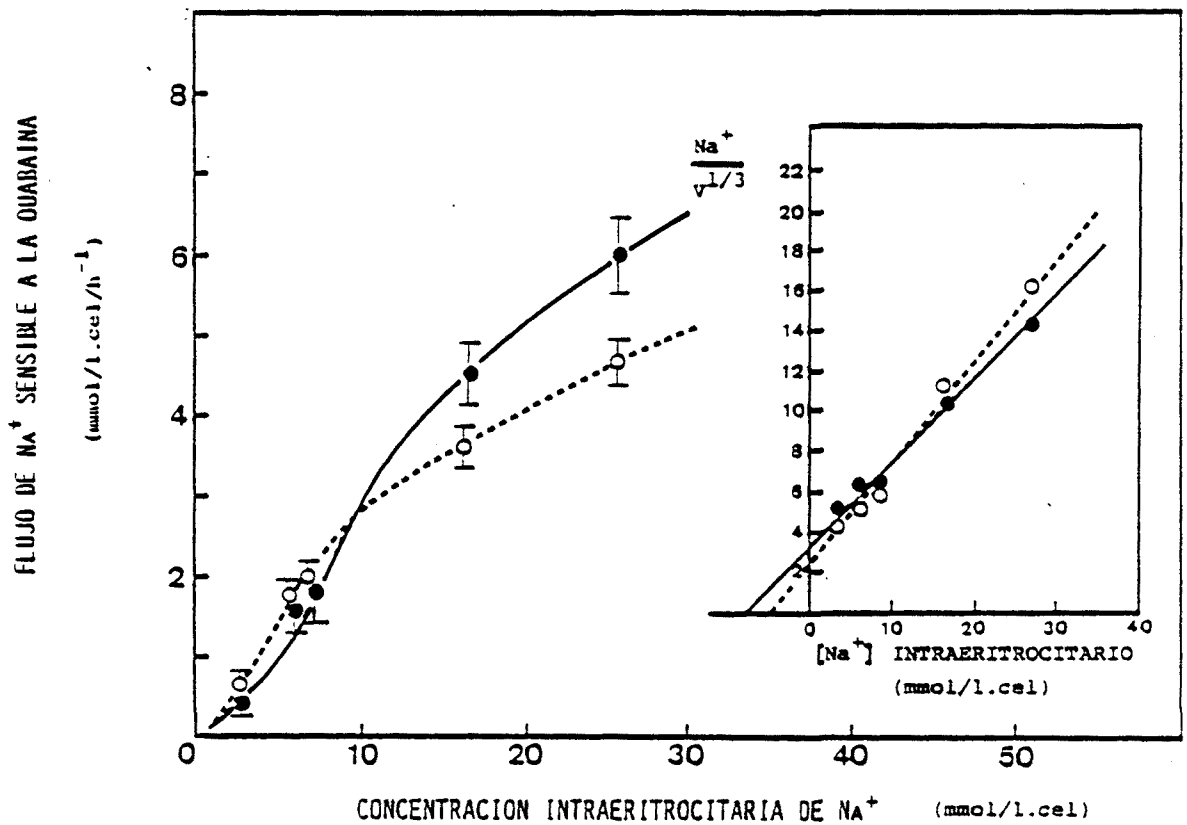


Figura 62. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente de la ATPasa Na⁺ - K⁺ (flujo sensible a la ouabaina) por el Na⁺ intracelular en el subgrupo Bomba - (trazo continuo) y en el resto de los pacientes hipertensos esenciales. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

TABLA XXIV

Valores medios de los diferentes parámetros en el subgrupo de **HIPERTENSOS BOMBA** - y sus diferencias con el resto de la población hipertensa.

Parámetro	HIPERTENSOS BOMBA -	resto de HTA	p
Edad	54,0 ± 2,24	52,9 ± 1,51	NS
TAS	170,00 ± 4,81	167,25 ± 2,19	NS
TAD	104,17 ± 2,45	103,50 ± 0,87	NS
TAM	126,11 ± 2,83	124,75 ± 1,14	NS
[Na ⁺]	6,75 ± 0,30	6,43 ± 0,17	NS
[K ⁺]	100,63 ± 1,92	96,59 ± 0,70	0,0445
Vmax ATPasa	13437 ± 1285	7169 ± 338	<0,0001
K50% ATPasa	29,13 ± 1,30	16,33 ± 0,43	<0,0001
Vmax Cotransporte	644 ± 83	760 ± 45	NS
K50% Cotransporte	10,41 ± 0,55	16,02 ± 1,17	NS
Vmax Contratrans.	240 ± 12	402 ± 27	0,0239
K50% Contratrans.	5,51 ± 0,72	11,31 ± 0,96	0,0072
Flujo pasivo (k _p Na)	23,55 ± 2,09	28,01 ± 1,96	NS

2,56 años. Su TAS fue de $162 \pm 3,13$, su TAD de $101 \pm 1,43$ y su TAM de $121 \pm 1,67$ mm Hg. Estos valores fueron significativamente menores que los del resto de la población hipertensa. Sólo 5 de estos pacientes presentaron una disminución del flujo de Na^+ dependiente del cotransporte cuando se estudiaron sus eritrocitos a la concentración intracelular de Na^+ fisiológica. El subgrupo quedó definido por un aumento de la $K_{50\%}$ del cotransporte por encima de $20,11$ mmol/l.cel (fig. 63), con unos valores medios observados de $27,06 \pm 1,17$ mmol/l.cel. Nueve de estos pacientes presentaron, además, un aumento de la V_{max} del cotransporte (968 ± 88 $\mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$). Se objetivó una correlación inversa significativa entre los valores de V_{max} y la concentración intraeritrocitaria de Na^+ (fig. 64). Únicamente 1 paciente presentó, como mecanismo compensador, un discreto aumento de la V_{max} de la ATPasa. En la tabla XXV se expresan los valores medios de estos parámetros en los hipertensos Co- y sus diferencias con el resto de la población hipertensa.

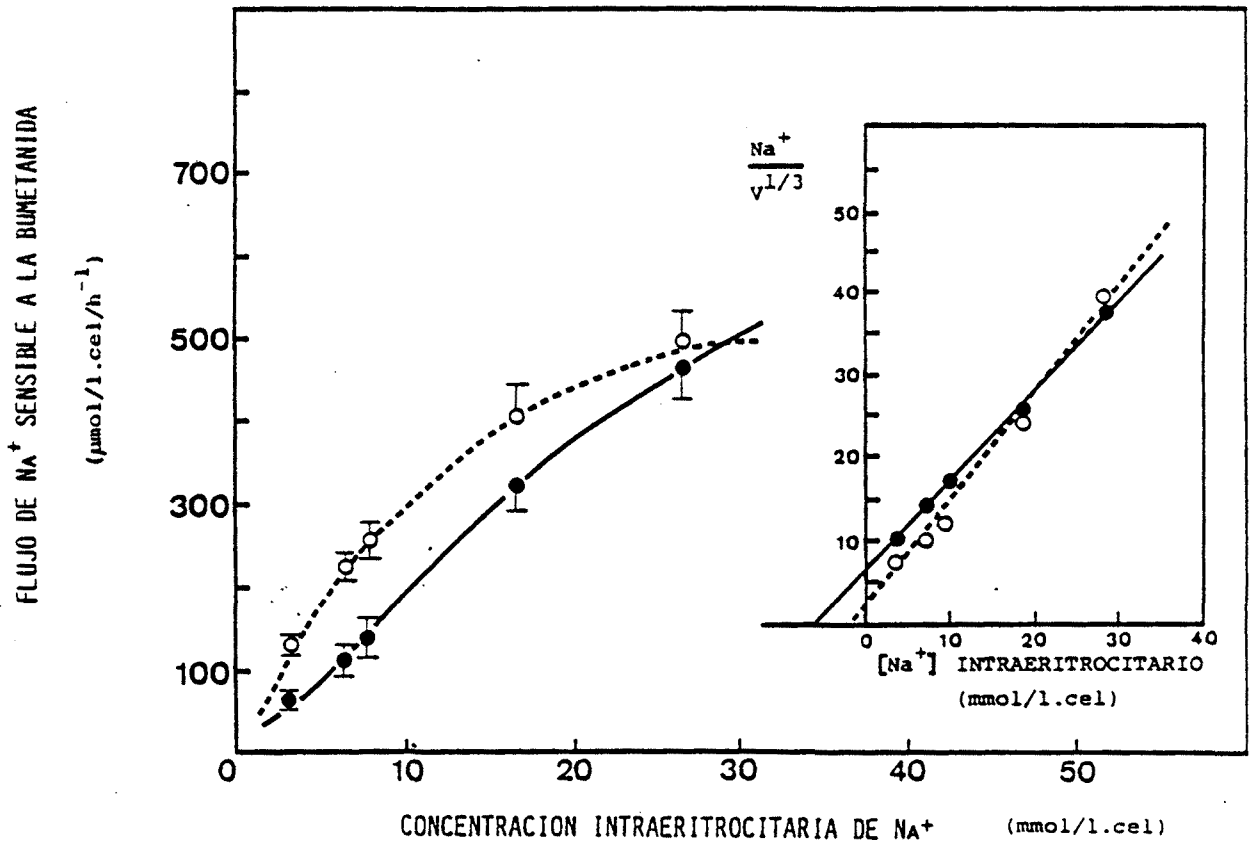


Figura 63. Estimulación del flujo de Na⁺ dependiente del Cotransporte Na⁺ - K⁺ - Cl⁻ (flujo sensible a la bumetanida) por el Na⁺ intracelular en el subgrupo Co - (trazo continuo) y en en resto de los pacientes hipertensos esenciales (trazo discontinuo). En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

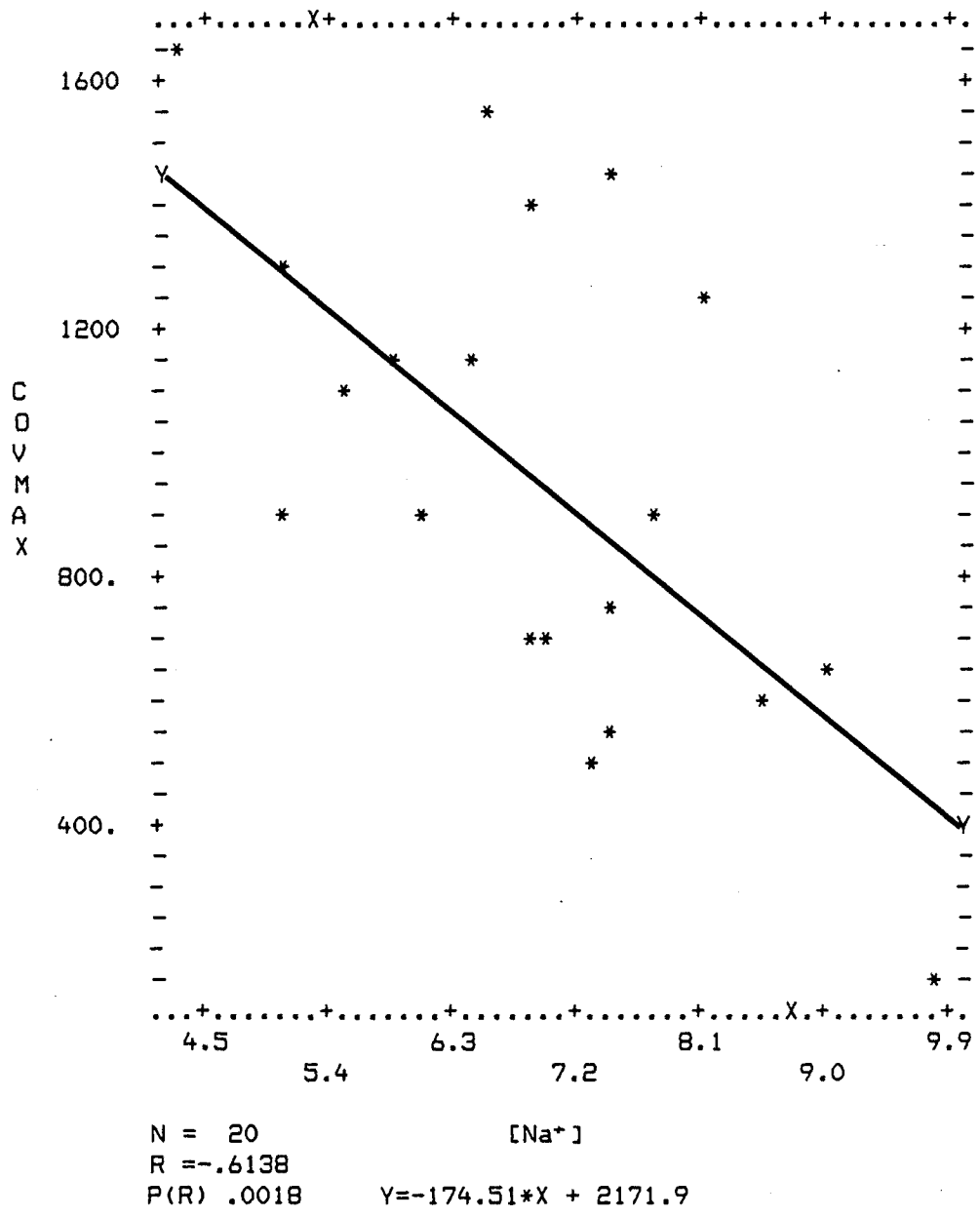


Figura 64: Correlación inversa entre la Vmax del cotransporte (COVMAX) y la concentración intraeritrocitaria de Na⁺ [Na⁺] en el subgrupo de **HIPERTENSOS CO -**.

TABLA XXV

Valores medios de los diferentes parámetros en el subgrupo de **HIPERTENSOS CD** - y sus diferencias con el resto de la población hipertensa

Parámetro	HIPERTENSOS CD -	resto de HTA	p
Edad	55,1 ± 2,56	52,3 ± 1,53	NS
TAS	162,00 ± 3,13	169,90 ± 2,41	0,0492
TAD	101,00 ± 1,43	104,62 ± 0,97	0,0483
TAM	121,33 ± 1,67	126,38 ± 1,26	0,0310
[Na ⁺]	6,90 ± 0,31	6,32 ± 0,18	NS
[K ⁺]	97,36 ± 1,00	97,23 ± 0,88	NS
V _{max} ATPasa	6999 ± 433	8681 ± 584	NS
K50% ATPasa	16,16 ± 0,68	19,35 ± 0,91	NS
V _{max} Cotransporte	968 ± 88	654 ± 38	0,0013
K50% Cotransporte	27,06 ± 1,17	10,48 ± 0,52	<0,0001
V _{max} Contratrans.	234 ± 12	429 ± 29	0,0004
K50% Contratrans.	6,55 ± 0,66	11,80 ± 1,08	0,0128
Flujo pasivo (k _p Na)	22,78 ± 1,18	28,99 ± 2,24	0,0484

4.4. SUBGRUPO DE PACIENTES CONTRA +

Está constituido por 27 pacientes (37,5%), 16 varones y 11 mujeres, con una edad media de $50,7 \pm 2,39$ años. Su TAS fue de $172 \pm 3,90$, su TAD de $106 \pm 1,37$ y su TAM de $128 \pm 1,94$ mm Hg. Estos dos últimos valores fueron significativamente superiores a los del resto de la población hipertensa (tabla XXVI). Sólo 5 de estos pacientes presentaron un aumento del flujo de Na^+ dependiente del contratransporte cuando se estudiaron sus eritrocitos a la concentración intracelular de Na^+ fisiológica. El subgrupo quedó definido por un aumento de la V_{max} del contratransporte Na^+-Li^+ por encima de $305 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$ (fig. 65), con unos valores medios de $594 \pm 27 \mu\text{mol/l.cel/h}^{-1}$. Veintitres pacientes presentaron, además, un aumento de la $K_{50\%}$ de este sistema ($17,48 \pm 1,24$ mmol/l.cel) y se objetivó una correlación directa significativa entre estos valores y la concentración intraeritrocitaria de Na^+ (fig. 66). En este subgrupo, la V_{max} de la ATPasa y cotransporte, así como la $K_{50\%}$ del cotransporte

TABLA XXVI

Valores medios de los diferentes parámetros en el subgrupo de **HIPERTENSOS CONTRA +** y sus diferencias con el resto de la población hipertensa

Parámetro	HIPERTENSOS CONTRA +	resto de HTA	p
Edad	50,7 ± 2,39	54,5 ± 1,52	NS
TAS	172,04 ± 3,90	165,11 ± 2,08	NS
TAD	106,11 ± 1,37	102,11 ± 0,97	0,0170
TAM	128,09 ± 1,94	123,11 ± 1,15	0,0370
[Na ⁺]	6,48 ± 0,26	6,49 ± 0,19	NS
[K ⁺]	95,61 ± 1,15	98,26 ± 0,84	0,0473
Vmax ATPasa	6763 ± 349	9084 ± 651	0,0237
K50% ATPasa	16,44 ± 0,56	19,67 ± 1,04	NS
Vmax Cotransporte	556 ± 35	852 ± 54	0,0002
K50% Cotransporte	9,91 ± 0,73	18,19 ± 1,36	<0,0001
Vmax Contratrans.	594 ± 27	244 ± 12	<0,0001
K50% Contratrans.	17,48 ± 1,24	6,06 ± 0,44	<0,0001
Flujo pasivo (k _p Na)	23,81 ± 1,20	29,35 ± 2,55	NS

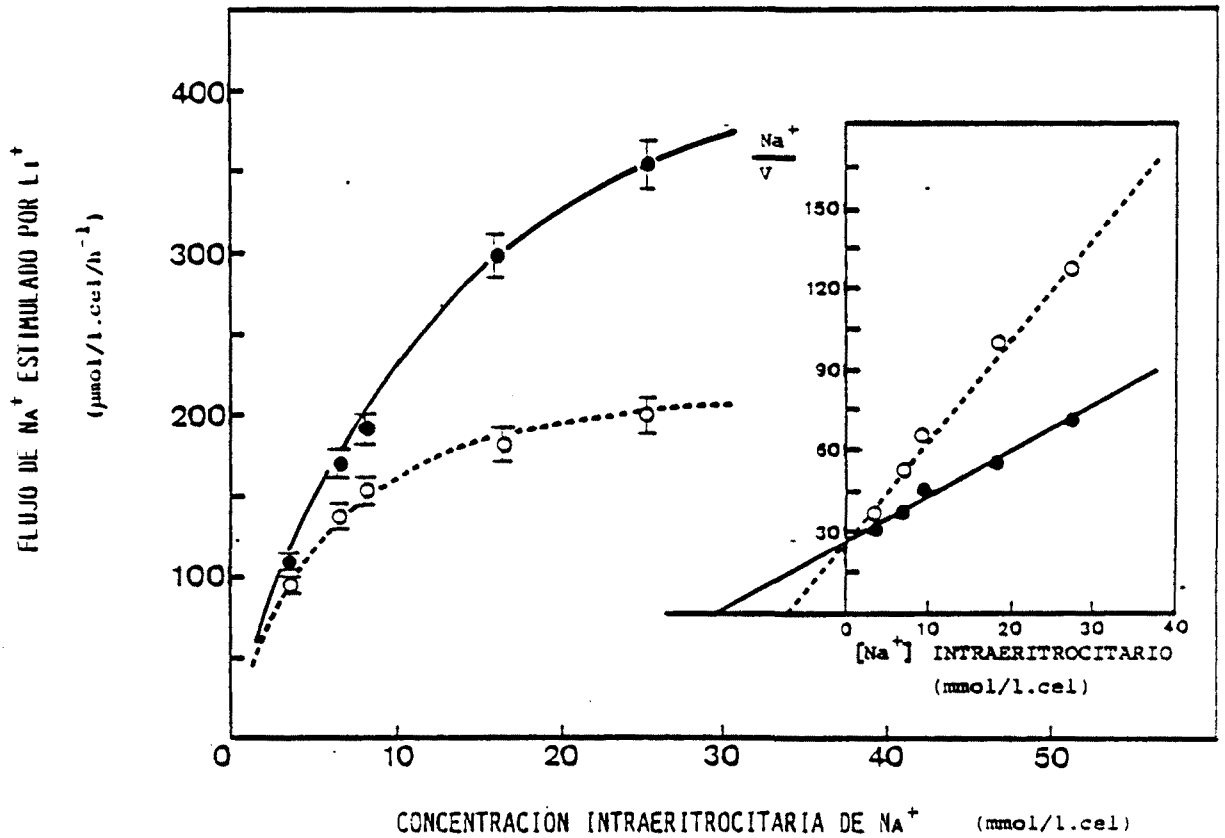


Figura 65. Estimulación del flujo de Na^+ dependiente del Contratransporte $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ (flujo estimulado por Li^+) por el Na^+ intracelular en el subgrupo **Contra +** (trazo continuo) y en el resto de los pacientes hipertensos esenciales. En la parte derecha de la figura se representa la transformación lineal de la curva mediante un gráfico de Hanes. La V_{max} corresponde a la pendiente de la recta y la K_{Na} a su intersección con la abscisa en valor absoluto.

fueron inferiores a las del resto de la población hipertensa. No obstante, dos pacientes presentaron un aumento de la V_{max} del cotransporte por encima del límite alto de la normalidad.

4.5. SUBGRUPO DE PACIENTES FP +

Está constituido por 5 pacientes, 3 varones y 2 mujeres con una edad media de $54,8 \pm 5,72$. Su TAS fue de $169 \pm 4,30$, su TAD de 102 ± 2 y su TAM de $128,09 \pm 1,94$. El subgrupo quedó definido por un aumento de la constante de permeabilidad para el Na^+ superior a $34,87 h^{-1}$ y con unos valores medios de $67,23 \pm 12,46 h^{-1}$. Se pudo observar la presencia de valores más altos de la V_{max} del cotransporte que en el resto de la población hipertensa, lo que puede interpretarse como mecanismo compensador. Tres pacientes presentaron valores de V_{max} del cotransporte claramente por encima de los límites altos de la normalidad. En la tabla XXVII se expresan los valores de los diferentes parámetros observados en este subgrupo y sus diferencias con el resto de la población hipertensa.

TABLA XXVII

Valores medios de los diferentes parámetros en el subgrupo de **HIPERTENSOS FP +** y sus diferencias con el resto de la población hipertensa

Parámetro	HIPERTENSOS FP +	resto de HTA	p
Edad	54,8 ± 5,72	53,0 ± 1,36	NS
TAS	169,00 ± 4,30	167,61 ± 2,11	NS
TAD	102,00 ± 2,00	103,73 ± 0,87	NS
TAM	128,09 ± 1,94	123,11 ± 1,15	0,0370
[Na ⁺]	5,32 ± 0,20	6,57 ± 0,16	NS
[K ⁺]	96,71 ± 1,41	97,31 ± 0,73	NS
Vmax ATPasa	6276 ± 751	8358 ± 472	NS
K50% ATPasa	13,93 ± 0,84	18,80 ± 0,74	0,0344
Vmax Cotransporte	1110 ± 146	714 ± 40	0,0183
K50% Cotransporte	9,38 ± 0,96	15,51 ± 1,06	NS
Vmax Contratrans.	266 ± 22	383 ± 25	NS
K50% Contratrans.	5,36 ± 0,80	10,71 ± 0,89	NS
Flujo pasivo (k _p Na)	67,23 ± 12,46	24,29 ± 0,78	0,0002