

Sodio intercambiable y sistema renina en la insuficiencia renal crónica y en la hipertensión arterial

Albert Botey Puig

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

R.193.968

**SODIO INTERCAMBIABLE Y SISTEMA RENINA
EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
Y EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Albert BOTEY PUIG

**Tesis doctoral
Barcelona - marzo 1980**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE BARCELONA**



Universidad de Barcelona

Facultad de Medicina

SERVICIO DE NEFROLOGIA

PROF. DR. LUIS REVERT TORRELLAS

C/. CASANOVAS, 143
BARCELONA-11 (ESPAÑA)

D. LUIS REVERT TORRELLAS, Profesor Adjunto de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA : Que la Tesis Doctoral "Sodio Intercambiable y Sistema Renina en la Insuficiencia Renal Crónica y en la Hipertensión Arterial", realizada por D. Albert BOTEY PUIG, para aspirar al grado de Doctor en Medicina, está en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente.

Lo que hago constar en Barcelona a treinta y uno de marzo de 1980.

A la meva esposa Núria pel seu
constant estímul i ajut.

Al meu fill Jordi.

Als meus pares.

Al Dr. L. Revert con mi más sincero agradecimiento por el constante estímulo en el estudio de la hipertensión y de la nefrología en general.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. J. Setoain del Servicio de Radioisótopos del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona con cuyos conocimientos fue posible la realización de esta tesis.

A D. Carlos Piera del mismo Servicio, que con su ayuda, esfuerzo y colaboración técnica ha hecho posible la obtención de estos resultados.

A la Dra. F. Rivera y resto de personal del Laboratorio de Hormonal del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona por su colaboración en las determinaciones hormonales.

A mis compañeros del Servicio de Nefrología por sus consejos y colaboración.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	15
1.1. MOTIVACIÓN GENERAL	16
1.2. MOTIVACIÓN PERSONAL	17
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	19
2.1. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	19
2.1.1. ANATOMÍA	20
2.1.2. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE RENINA	21
2.1.3. CONTROL AUTONÓMICO DE LA LIBERACIÓN DE RENINA	23
2.1.4. FACTORES HUMORALES QUE REGULAN LA LIBERACIÓN DE RENINA	24
2.1.5. METABOLISMO DE LA RENINA	26
2.1.6. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	27
— <i>Angiotensinógeno</i>	28
— <i>Reacción renina-sustrato</i>	29
— <i>Angiotensina I</i>	29
— <i>Enzima convertasa (kininasa II)</i>	29
— <i>Angiotensina II</i>	32
— <i>Angiotensina III</i>	33
— <i>Renina inactiva</i>	34
— <i>Tonina</i>	37
2.2. METABOLISMO DEL SODIO	38
2.2.1. RECEPTORES DE VOLUMEN	39
2.2.2. RECEPTORES CEREBROESPINALES DE SODIO	39
2.2.3. APETENCIA DE AGUA Y SAL	39
2.2.4. RECEPTORES HEPÁTICOS	40
2.2.5. FILTRACIÓN DE SODIO	40
2.2.6. COMPOSICIÓN SANGUÍNEA	41
2.2.7. FACTORES HEMODINÁMICOS	41
2.2.8. SISTEMA NERVIOSO ADRENÉRGICO	42
2.2.9. FACTORES HORMONALES	43
2.2.10. ALDOSTERONA	44
2.2.11. REABSORCIÓN TUBULAR DEL SODIO	44
2.2.12. RESUMEN	46
2.3. SODIO INTERCAMBIABLE	46
2.3.1. INTRODUCCIÓN	46
2.3.2. DISTRIBUCIÓN DEL RADIOISÓTOPO	47
2.3.3. EL ESPACIO DE SODIO COMO MEDIDA DEL VOLUMEN EXTRACELULAR	49
III. OBJETIVO DE LA TESIS DOCTORAL	50

IV. MATERIAL Y MÉTODOS	52
3.1. MATERIAL HUMANO :.....	52
3.2. RECOGIDA DE MUESTRAS Y PROTOCOLOS	54
3.3. DETERMINACIÓN DEL SODIO INTERCAMBIABLE	55
3.3.1. INTRODUCCIÓN	55
3.3.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SODIO RADIACTIVO	57
3.3.3. APARATOS DE DETECCIÓN	57
– <i>Introducción</i>	57
– <i>Contador de centelleo</i>	59
3.3.4. PRINCIPIO DE DILUCIÓN ISOTÓPICA	60
3.3.5. MÉTODO DE MEDIDA	61
3.3.6. METODOLOGÍA ESPECÍFICA DEL SODIO INTERCAMBIABLE	62
3.3.7. CÁLCULO DEL SODIO INTERCAMBIABLE	65
3.3.8. MODOS DE EXPRESIÓN DEL SODIO INTERCAMBIABLE	67
3.4. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA	68
3.5. METODOLOGÍA DE OTRAS DETERMINACIONES	70
3.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	71
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	75
4.1. NORMALIDADES	75
– RESULTADOS	75
– DISCUSIÓN	80
– RESUMEN	83
4.2. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL	84
4.2.1. SODIO INTERCAMBIABLE, RENINA Y TENSIÓN ARTERIAL	84
– <i>Introducción</i>	84
– <i>Resultados</i>	84
– <i>Discusión</i>	94
– <i>Resumen</i>	96
4.2.2. ACTIVIDAD RENINA Y ALDOSTERONA PLASMÁTICA	96
– <i>Introducción</i>	96
– <i>Resultados</i>	97
– <i>Discusión</i>	104
– <i>Resumen</i>	110
4.3. INSUFICIENCIA RENAL MODERADA	111
– INTRODUCCIÓN	111
– RESULTADOS	111
– DISCUSIÓN	114
– RESUMEN	117
4.4. POLIQUISTOSIS RENAL	117
– INTRODUCCIÓN	117
– RESULTADOS	118
– DISCUSIÓN	118
– RESUMEN	119

4.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL	119
— INTRODUCCIÓN	119
— RESULTADOS	122
— DISCUSIÓN	127
— RESUMEN	130
4.6. HIPERTENSIÓN VASCULORRENAL	131
— INTRODUCCIÓN	131
— RESULTADOS	131
— DISCUSIÓN	134
— RESUMEN	136
4.7. DIABETES E HIPERTENSIÓN	136
— INTRODUCCIÓN	136
— RESULTADOS	139
— DISCUSIÓN	141
— RESUMEN	142
4.8. OTRAS CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA	143
4.8.1. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO	143
4.8.2. FEOCROMOCITOMA	146
VI. CONCLUSIONES	147
VII. BIBLIOGRAFÍA	150
VIII. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	181

I. INTRODUCCIÓN

1.1. MOTIVACIÓN GENERAL

La hipertensión es probablemente la enfermedad más frecuente de las muchas que azotan la humanidad, afectando entre el 15 y el 20 % de todos los adultos. La frecuencia de cifras tensionales iguales o superiores a 160/95 mm Hg aumenta con la edad, así que por encima de los 70 años una tercera parte de la población padece hipertensión. La hipertensión es más frecuente en el sexo masculino y más entre la raza negra.

Es tal la magnitud de esta problemática que en 1960 en EEUU se perdieron 7,3 millones de días de trabajo, y en un período de diez años un exceso de casi dos millones de muertes, entre las edades de 35 y 64 años podían atribuirse a la hipertensión. El incremento de la mortalidad se observa tanto con aumentos de la tensión arterial sistólica como diastólica. Para una misma edad superior a los cuarenta años, la mortalidad puede incrementarse en un 200 % tanto en hombres como en mujeres, cuando la tensión arterial diastólica excede un poco de 100 mm Hg.

Muchas de estas muertes resultan del daño que se produce sobre el corazón, frecuentemente expresado clínicamente como una rápida y severa enfermedad coronaria, aunque también tienen gran importancia los accidentes vasculares cerebrales, y en menor medida intervendría la nefroangioesclerosis. Está actualmente bien demostrado cómo el diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión puede disminuir la morbilidad y la mortalidad de la población general. En estadísticas americanas de 1977 se puede observar que del 19 al 59 % de la población hipertensa no conocía su enfermedad. De aquellos que la conocían, sólo una mitad estaba bajo tratamiento, y menos de uno de cada tres pacientes estaban con buen control tensional. Ello no sólo era debido a pereza, ignorancia y despreocupación o cansancio del paciente, sino que también el médico tenía una gran deficiencia de información sobre la problemática de la hipertensión.

1.2. MOTIVACIÓN PERSONAL

Muchos son los factores que relacionan la hipertensión con la regulación de sodio; por ejemplo, el rápido desarrollo de hipertensión ante una elevada ingesta de sodio en ratas sal-sensibles, y la ruda correlación lineal observada en estudios epidemiológicos entre la ingesta de sal de la población y la incidencia de hipertensión en la misma. Los pacientes con hipertensión esencial muestran una respuesta anormal ante una sobrecarga de sodio, observándose una mayor rapidez en la excreción tanto de agua como de sal. Al propio tiempo parece que la pared de las arteriolas de los pacientes con hipertensión esencial tienen un contenido en sodio superior a las de los individuos normotensos. Además, la efectividad de las medidas antihipertensivas se asocia a menudo al uso de agentes natriuréticos, los cuales empleados crónicamente parece que su efecto, si bien en un principio es debido a la expoliación hidrosalina extracelular, sería más bien por la reducción del sodio intracelular de las arteriolas, modificando no sólo el efecto de las sustancias presoras existentes en el organismo, sino también potenciando los demás agentes hipotensores.

A principios de la década de los 70, tuvieron gran divulgación los trabajos de J. H. Laragh, los cuales mostraban la hipertensión como una anormal relación entre continente y contenido desde el punto de vista del sistema renina-angiotensina y la excreción urinaria de sodio como expresión de la ingesta y del volumen sanguíneo. Este concepto fue aplicado tanto en el hiperaldosteronismo primario como típico síndrome hipervolémico, como en la hipertensión vasculorrenal unilateral como típica hipertensión por vasoconstricción. Esta desproporción se hizo extensiva a la hipertensión esencial, clasificando la misma como "low-renin" la hipertensión de volumen y "high-renin" la de vasoconstricción, quedando por explicar la mayoría de las hipertensiones esenciales con renina normal. Esta dualidad ya anteriormente se había observado en las nefropatías y en la insuficiencia renal crónica con la hipertensión dependiente de volumen y la dependiente de la renina. Los trabajos de Laragh, si bien no han cumplido todo lo que de ellos se esperaba en cuanto a fisiopatología, pronóstico y tratamiento según el tipo de hipertensión, sí han ocasionado, por su gran comprensibilidad y sencillez, interesar a mucha gente en el problema de la hipertensión, y concretamente en el papel que en la misma puede desempeñar el sistema renina-angiotensina.

El interés de los nefrólogos en este campo viene dado por dos vertientes. Una por la gran frecuencia en que las nefropatías presentan, en algún momento de su evolución, hipertensión. Por otro lado, el riñón desempeña un papel pivote en todos los procesos hipertensivos a través de *a)* la regulación del volumen del líquido extracelular, *b)* por ser un órgano con capacidad de secreción de agentes humorales tanto hipertensivos como hipotensivos, *c)* por ser un órgano efector de la acción de hormonas cuya secreción es extrarrenal, y *d)* por la influencia que diversos mecanismos hemodinámicos y nerviosos ejercen sobre el riñón, a la vez que intervienen de alguna manera en generar estados hipertensivos.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

A finales del siglo XIX ya se describió el riñón como órgano regulador de la tensión arterial. Los clásicos experimentos de Goldblatt (1) demostraron cómo la esquemia renal puede producir aumentos importantes de la tensión arterial a través de la liberación de sustancias presoras. Desde entonces se han ido describiendo una gran cantidad de enzimas, péptidos, hormonas esteroideas, cofactores, activadores, etc., alrededor de este sistema. Posteriormente se ha relacionado el sistema renina con el sistema adrenérgico, las prostaglandinas (2) y el sistema kalikreina-kinina. Más recientemente, elegantes experimentos con péptidos inhibidores de la renina, de la enzima convertasa y de la angiotensina II han abierto nuevos horizontes en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.

2.1.1. ANATOMÍA

La renina es un enzima proteolítico que en su mayor parte es sintetizada, almacenada y secretada por el riñón, y más concretamente en unas células de la arteriola aferente cercanas al polo vascular del glomérulo. Estas células que en un principio se llamaron epitelioides, son células musculares lisas modificadas que, con técnicas de microscopía modernas, son fácilmente reconocibles por disponer de gránulos citoplasmáticos unidos a la membrana celular (3). En ellas es donde se produciría la síntesis y el almacenamiento de renina, la cual sería liberada por exocitosis. En el ángulo que forma la arteriola aferente con la eferente se intercala un túbulo distal cuyas células próximas al ovillo glomerular son de menor tamaño con un núcleo proporcionalmente mayor y que reciben el nombre de mácula densa. Entre la mácula densa y el glomérulo existen unas células mesangiales extraglomerulares llamadas células de Goormaghtigh, cuyo significado funcional es todavía oscuro. Las células granulares de la arteriola aferente (células yuxttaglomerulares), las células de la arteriola eferente (no granulares), las células de la mácula densa y las de Goormaghtigh forman el aparato yuxttaglomerular constituyendo una unidad anatomofuncional de suma importancia en la secreción de renina. Sólo en raras ocasiones, se ven células granulares entre las células de la arteriola eferente (4) y en las células mesangiales (5), como ocurre en ciertos casos de gran hiperplasia del aparato yuxttaglomerular. A nivel de la arteriola aferente existen múltiples terminaciones nerviosas del sistema adrenérgico, las cuales también pueden observarse en la arteriola eferente y células mesangiales, aunque en menor grado. Sofisticados estudios de microdissección han demostrado que más del noventa por ciento de la renina está en la arteriola aferente, menos de un cinco por ciento puede detectarse en la mácula densa, menos de un uno por ciento en las células de Goormaghtigh y que menos de un uno por ciento también puede evidenciarse en la arteriola eferente y en el ovillo glomerular (6). La mayoría de la renina liberada es vertida a la corriente sanguínea (arteriola aferente) aunque parte pasa al territorio general a través de los linfáticos.

Además del aparato yuxttaglomerular, la renina es también sintetizada y/o almacenada en otros órganos: cerebro, útero, glándulas salivales, glándulas suprarrenales, y paredes arteriales (7, 8, 9, 10, 11, 12) aunque no parecen tener ningún papel fisiológico en la regulación de la tensión arterial. Si bien la concentración de renina uterina aumenta en gran medida durante el embarazo y podría estar implicada en la regulación del flujo sanguíneo uterino (13, 14).

2.1.2. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE RENINA

Los mecanismos de control en la liberación de renina son múltiples, complejos y entrelazados entre sí. Los dos principales mecanismos son intrarrenales: Los barorreceptores que estarían a nivel de las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente (15, 16) y los quimiorreceptores sensibles al sodio a nivel de la mácula densa (17, 18). Además existirían receptores beta-adrenérgicos (19, 20) y otros factores humorales (catecolaminas, sodio, potasio, hormona antidiurética, la propia angiotensina II, estrógenos, etc.) que también intervendrían en la liberación de renina.

La hipótesis de los barorreceptores proviene de los experimentos de Tobian y cols. (21) que observaron una disminución del número de gránulos de las células yuxtaglomerulares al aumentar la presión de perfusión media renal. Experimentos en el perro, utilizando un modelo de riñón no filtrante (ligando uréteres) con lo que se anulaba la intervención de la mácula densa, se observó aumentos de secreción de renina como respuesta a la hemorragia o constricción de la aorta por encima de las arterias renales (16). Esto mismo se pudo reproducir tras denervación simpática y tras adrenalectomía (22, 23) con lo que quedaba bastante establecido el papel de los barorreceptores. Además, inyectando papaverina en la arteria renal, un vasodilatador bloqueador de la autorregulación, se anula o se disminuye en gran medida la liberación de renina frente a una hemorragia, constricción aórtica por encima de las arterias renales (24) e incluso frente a la depleción sódica (25). Posteriormente se demostró que la función de los barorreceptores no dependía del flujo sanguíneo renal ni de la distribución entre la cortical y la medular (26). Los estudios de Davis (27) sugieren que los receptores vasculares responden a cambios en la tensión de la pared vascular de la arteriola aferente, independiente de la resistencia vascular renal (diámetro del vaso). Resumiendo, el control de la liberación de renina estará influenciado por: *a*) cambios en el gradiente transmural de presión; *b*) nervios simpáticos renales que controlan el tono vascular de la arteriola renal; *c*) factores miogénicos intrínsecos que afectan la autorregulación, y *d*) alteraciones en los componentes elásticos de la pared vascular (27).

En cuanto a la hipótesis de la mácula densa como regulador de la secreción de renina existen dos escuelas. En 1964, Vander y Miller (17) al observar que los diuréticos evitaban el aumento de secreción de renina producido por la estenosis de la aorta por encima de las renales, sugirieron que la liberación de renina es inversamente relacionada con la cantidad de sodio que alcanza la mácula densa (túbulo distal). Los diuréticos actuarían inhibiendo la reabsorción sódica a nivel de la parte ascendente del asa de Henle y el aumento del mismo en el túbulo distal inhibiría la secreción de renina. Frente a esto, Thurau y cols. (18) a través de estudios de micropuntura en la rata, relacionó el aumento de secreción de renina con el aumento de concentración de sodio en la mácula densa. Y ya que la respuesta renínica ocurría a los tres o cuatro minutos de la perfusión (retrógrada) de cloruro sódico, concluyó que esta renina era activada de moléculas preformadas más que el resultado de nueva síntesis. En favor de la teoría de que es el aumento de la concentración más que la disminución de la cantidad de sodio en la mácula densa lo que conduciría a la liberación de renina, se publicaron ulteriores evidencias (28, 29). Mientras que más recientemente Freeman y cols. (30) presen-



taron estudios en favor de la hipótesis de Vander y Miller. Otros estudios sugieren que la señal que media la liberación de renina no sería ni la concentración ni la cantidad, sino el flujo de sodio a través de las células de la mácula densa (31). Estudios histoquímicos (32) relacionan esta secreción con el contenido de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de la mácula densa.

A fin de compaginar ambas teorías (Barorreceptores y mácula densa), y basándose en que el área de contacto entre los elementos del aparato yuxtglomerular es variable, Barajas (33) propuso una base anatómica en el control de la secreción de renina. Asumiendo que menos contacto conlleva un aumento en la secreción de la misma, y viceversa, resulta que la llegada de menos sodio en la mácula densa se acompañaría de una reducción del volumen tubular y por tanto de una disminución del contacto con las arteriolas, resultando un aumento de la liberación de renina. A su vez, sabido que cambios en la tensión de la pared de la arteriola aferente regula los niveles de renina, según esta misma hipótesis un volumen intraarterial más pequeño comportaría también un menor contacto con las células de la mácula densa y el subsiguiente aumento en la liberación de renina. De todas maneras se requieren más investigaciones para que este modelo tenga validez. En esta misma línea, y considerando la interrelación de la mácula densa, las células yuxtglomerulares, y el propio glomérulo, varios investigadores (34, 35, 36, 37) han defendido la idea original de Guyton y cols. (34) de un mecanismo "feedback" intrarrenal sobre cada nefrona, según el cual un aumento en la concentración de sodio en la mácula densa daría lugar a una activación de la renina almacenada en forma fisiológicamente inactiva en las células yuxtglomerulares. La activación de renina produciría una formación local de angiotensina II, constricción de la arteriola aferente y reducción del filtrado glomerular; como resultado aumentaría la concentración de sodio en la mácula densa disminuyendo la activación de renina de las células yuxtglomerulares. Así, debemos distinguir entre el posible papel de la mácula densa con un mecanismo de "feedback" intrarrenal regulando la función de una sola nefrona y como sensor de la liberación de renina por parte de las células yuxtglomerulares.

La secreción de renina no se inhibe solamente por el cloruro sódico, sino que también la sobrecarga de cloruro potásico (38, 39, 40, 41), cloruro cálcico (42, 43) y ácido clorhídrico (44) disminuyen la secreción de la misma. Kisch y cols. (45) hallaron que el cloruro amónico inhibe la secreción de renina en personas normales. Además el efecto inhibitorio del cloruro potásico no se observa con el bicarbonato potásico (46) todo ello, junto con los trabajos experimentales de Kotchen y cols. (47) en que demuestran que la sobrecarga crónica de bicarbonato sódico, acetado sódico, nitrato sódico, tiocianato y iodato sódico no disminuyen la liberación de renina en ratas previamente deplecionadas de cloruro sódico, hacen suponer que es el cloro el principal ion que influye en la secreción de renina. Su efecto sería mediado por la mácula densa. Esto no es de extrañar si tenemos en cuenta la existencia de un transporte activo de cloro, y no de sodio, a nivel del asa de Henle y en el túbulo distal (48, 49, 50). Por lo tanto, todos los efectos del sodio sobre la renina, podrían deberse al ion cloro, pues casi todos los trabajos han sido efectuados con cloruro sódico.

2.1.3. CONTROL AUTONÓMICO DE LA LIBERACIÓN DE RENINA

Se han demostrado fibras nerviosas tanto adrenérgicas como colinérgicas en íntimo contacto con la membrana basal de los túbulos tanto proximales como distales (51) así como, también, alrededor de todos los elementos del aparato yuxtaglomerular como ya hemos citado anteriormente. La estimulación eléctrica de los nervios renales en riñones no filtrantes y después de administrar papaverina, da lugar a un aumento de la secreción de renina (52, 53) aunque a la vez se produce vasoconstricción renal. Los nervios renales intervendrían en la respuesta al ortostatismo (54), ejercicio (55) y a la inmersión de las manos en agua fría (56) (test presor del frío), y por tanto contribuyen al ritmo diurno observado en la actividad renina plasmática en el hombre (57, 58). La estimulación en el sistema nervioso central (mesencéfalo y médula) aumentaría la secreción de renina (59), mientras que la estimulación en el hipotálamo la disminuye (60). También se han reconocido receptores a nivel de la aurícula y circulación pulmonar que pueden influenciar la liberación de renina por vía nerviosa (61). Sin embargo, el hecho de que el aumento de la secreción de renina por hemorragia o depleción de sodio pueda ser bloqueada en parte por denervación o bloqueo ganglionar (25, 62, 63, 64, 65) hace poco probable que los nervios renales tengan un papel primordial por lo que sería más bien modulador, aunque importante, de dicha secreción.

El papel de las catecolaminas circulantes como reguladores de la secreción de renina ha sido menos estudiado. No obstante, la infusión endovenosa o intrarrenal de adrenalina y noradrenalina aumenta la secreción de renina, actuando directamente sobre las células yuxtaglomerulares, tanto en animales de experimentación (52, 53, 66, 67) como en el hombre (68). A consecuencia de estudios con AMP cíclico, se sugiere a este compuesto como un mediador intracelular de la liberación de renina (69, 70). Además, administrando endovenosamente AMP cíclico también se estimula la secreción de renina. Respecto a la dopamina parece necesitarse dosis superiores a las otras catecolaminas para estimular la liberación de renina y existirían receptores especiales (71, 72).

Se han propuesto varios mecanismos a través de los cuales las catecolaminas circulantes y las terminaciones nerviosas adrenérgicas pueden influenciar la liberación de renina: *a*) Produciendo cambios en el grado de vasoconstricción renal (receptores vasculares). *b*) A través de influenciar la presión de perfusión glomerular con disminución de la filtración de sodio (mácula densa). *c*) Acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. *d*) Por redistribución del flujo sanguíneo renal; la zona cortical más externa contiene más renina que la cortical interna.

Los trabajos de Assaykeen y cols. (73, 74, 75) demuestran que la estimulación de las células yuxtaglomerulares está mediada por receptores beta-adrenérgicos y concretamente beta-2 localizados en su membrana celular (76). Ello se basa en: 1.º El propranolol bloquea el aumento de renina producido por hipoglicemia, mientras que la fenoxibenzamina potencia este efecto. 2.º El propranolol inhibe el aumento de renina producido por estímulos mesencefálicos. 3.º El propranolol bloquea la respuesta renínica a la infusión de adrenalina e isoproterenol, sin observarse efecto alguno con la fenoxibenzamina. 4.º Hay un mayor efecto estimulador con adrenalina e isoproterenol que con noradrenalina. 5.º El propranolol (y no la fenoxibenzamina) puede bloquear el aumento de renina producido por estimulación de los nervios renales. Son muchos los autores, incluyendo nuestra experiencia personal, que han observado una disminución de la actividad renina plasmática con la administración de propranolol, utilizándose este efecto para tratar diversas formas de hipertensión (77).

Muchos de los estímulos de la liberación de renina actúan, al menos en parte, a través de los receptores beta. Así, tanto la anestesia (78) como la administración de vasodilatadores periféricos (79), ortostatismo, etc., tiene un efecto estimulador que puede bloquearse parcialmente con la administración de bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol).

Finalmente, debería destacarse una serie de trabajos que proponen la existencia de mecanismos no beta-adrenérgicos que estimularían la liberación de renina por parte de las células yuxtaglomerulares (80, 81).

2.1.4. FACTORES HUMORALES QUE REGULAN LA LIBERACIÓN DE RENINA

Aparte de las catecolaminas circulantes ya mencionadas, existen multitud de sustancias que influyen la liberación de renina y cuya importancia fisiológica es todavía en gran parte desconocida. Las variaciones en la concentración plasmática de sodio y potasio alteran la liberación de renina. En 1965, Brown y cols. (82) halló una correlación inversa significativa entre la natremia y la renina plasmática al estudiar una serie de 253 pacientes afectados de hipertensión de varias etiologías. Esta relación era independiente del grado de hipertensión, severidad, complicaciones y tratamiento de la misma (82, 83, 84). Tuck y cols. (85) sugieren un papel predominante del ion sodio, al encontrar importantes descensos en la actividad renina plasmática con la infusión salina en individuos normales, mientras que esta inhibición era retardada con infusiones de dextrano y glucosa. Por el contrario, otros trabajos (86, 87) evidencian descensos de la renina con la expansión del espacio extracelular a pesar de disminuir el sodio plasmático, estas variaciones de la renina parecen estar mediadas por la mácula densa (31, 38).

En 1967 Veyrat y cols. (88) publicaron que una sobrecarga de potasio descendía la actividad renina plasmática tanto en hipertensos como en normotensos, y viceversa, aunque se asociara con diuresis ricas en sodio (89). Estos cambios en la actividad renina se acompañan de cambios de signo contrario de la aldosteronemia, la cual es estimulada por la sobrecarga de potasio e inhibida por la sustracción del mismo (90). El mecanismo por el cual el potasio desciende la secreción de renina no parece ser por acción directa sobre las células yuxtaglomerulares ni a través de los receptores vasculares ya que su efecto no es eliminado en riñones no filtrantes y denervados. Esta respuesta del sistema renina requiere riñones intactos lo que sugiere que actúa por un mecanismo tubular desconocido (38, 40, 41).

Una serie de péptidos de bajo peso molecular (angiotensina II y ADH) pueden descender la liberación de renina. La infusión de angiotensina II disminuye la actividad renina plasmática tanto en animales de experimentación (91, 92, 93, 94) como en el hombre (68). De Champlain y cols. (68) demostraron que este efecto inhibitorio era observado a dosis que no aumentaban la tensión arterial. Los trabajos de Vander y cols. (94) ya sugieren que la angiotensina II actúa directamente sobre las células yuxtaglomerulares produciendo un "feedback" negativo. En realidad la secreción de renina está controlada por varios mecanismos de "feedback": 1.º Los productos de la acción de la renina aumentan, a través del estímulo mineralcorticoideo, el volumen del líquido extracelular con lo que disminuye la liberación de renina. 2.º La angiotensina II formada inhibe la renina por efecto negativo sobre las células yuxtaglomerulares, efecto sobre el sistema nervioso central (área postrema) e inhibición vía nerviosa (adrenérgica), y aumento de la tensión arterial con el consiguiente aumento de la perfusión renal. 3.º La angiotensina II formada localmente produciría vasoconstricción de las arteriolas aferentes que disminuirían la filtración glomerular aumentando, por tanto, la reabsorción proximal de sodio con la disminución consiguiente de la llegada de sodio en la mácula densa. Como ya se ha mencionado anteriormente, este mecanismo es discutido y según cómo contradictorio, ya que no se sabe de cierto cuál es el estímulo del sodio sobre la mácula densa. Recientes trabajos añaden nueva evidencia sobre el papel de la angiotensina II en el "feedback" negativo de la renina, así, tanto los inhibidores competitivos de la angiotensina II (95, 96) como los inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina I en II (95), producen aumentos de la actividad renina plasmática. Además, el heptapéptido (angiotensina III) produce disminución de la liberación de renina (97). Sobre estos compuestos insistiremos más adelante.

Los estudios de Vander (98) confirmaron otros previos (92) y mostraron que la hormona anti-diurética (ADH) es un potente inhibidor de la secreción de renina probablemente por acción directa sobre el riñón (células yuxtaglomerulares) (91, 93). Del mismo modo observó que la oxitocina no tiene ningún efecto sobre la renina y que la vasotocina (un producto estructuralmente intermedio entre vasopresina y oxitocina que se ha descubierto en la glándula pineal de los mamíferos) es también un potente inhibidor de la liberación de renina (98). La vasopresina actuaría inhibiendo la re-

nina a niveles fisiológicos (99). Cuando la tensión arterial diastólica desciende bruscamente, como en una hemorragia aguda, se liberan grandes cantidades de ADH que inhibirían la secreción de renina. Estos aumentos de ADH son breves y explicarían los descensos transitorios de renina observados varios minutos después de una hemorragia (100).

Sobre la influencia del calcio en la liberación de renina se requieren más estudios, si bien Kotchen y cols. (42) observaron disminuciones de la actividad renina plasmática con la infusión tanto aguda como crónica de calcio en el perro. El hecho de que el calcio inhiba la reabsorción de cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle (101) y que los experimentos fueran hechos con la infusión de cloruro cálcico con la consiguiente influencia del ion cloro ya mencionado, pone en duda el efecto del calcio sobre el sistema renina.

También los estrógenos y los anticonceptivos orales (102, 103) influyen en el sistema renina pero es a través de un aumento en el sustrato renina o angiotensinógeno, con el aumento consiguiente de la actividad renina plasmática y con descensos de la concentración renina debido al mecanismo "feedback" de la angiotensina II (104).

Tanto la aldosterona como la DOC no ejercen ningún efecto directo sobre la secreción de renina, y su efecto sobre la misma sería a través de aumentar el volumen del líquido extracelular y el sodio corporal (105, 106). Existen controversias sobre si los glucocorticoides y la ACTH influyen en la liberación de renina, y si en animales de experimentación parece que aumentan la actividad renina plasmática (107), en el hombre se producen pequeños e inconstantes descensos (108). Recientemente se ha visto que la somatostatina interfiere con los receptores adrenérgicos inhibiendo la liberación de renina e interviniendo en la regulación de la tensión arterial (109).

El efecto de las prostaglandinas sobre el sistema renina está en continua revisión. Muchos de los estímulos que aumentan la liberación de renina también aumentan la secreción de prostaglandinas (110, 111). Además la indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, produce también una disminución de la actividad renina plasmática (112). De las muchas prostaglandinas sólo la A y en parte la E pueden actuar como hormonas generales pues las demás actúan in situ, ya que se destruyen en un solo paso por el pulmón. Su acción vascular es de vasodilatación y podría contrarrestar la acción de la angiotensina II. Sus efectos en el metabolismo del sodio y el agua son contradictorios. Sin embargo, la infusión endovenosa de PGA_1 a dosis que no afectan la tensión arterial en el hombre, provoca un aumento de la actividad renina plasmática y de la aldosteronemia, siendo los incrementos de estas dos últimas paralelos (113). Recientes trabajos sugieren que su acción estimuladora se ejercería a nivel de los barorreceptores renales (arteriola aferente) (114).

Una gran variedad de drogas tienen efectos importantes sobre la liberación de renina. Es estimulada por agentes natriuréticos (tiazidas, furosemida, espironolactonas, amiloride) (115, 116, 117), agentes vasodilatadores (hidralazina, diazóxido, etc.) (117) y ciertos antibióticos como la gentamicina, viomicina y capreomicina (118). Por el contrario, es inhibida por bloqueadores beta-adrenérgicos y otros hipotensores (clonidina, metil-DOPA, reserpina, etc.) (117), licorice y carbexolone (118).

Otro factor es la edad. Está demostrado que los niveles de renina plasmática y paralelamente los de aldosterona, disminuyen con la edad (119). Estas diferencias son pequeñas con los sujetos en posición supina y con dieta normosódica, pero se hacen más patentes con dieta hiposódica y ortostatismo (119).

2.1.5. METABOLISMO DE LA RENINA

Debido a que muchas veces se usa la actividad renina plasmática como un índice de la secreción de renina, es importante considerar el metabolismo o inactivación de la misma. Los primeros estudios fueron efectuados por Heacox y cols. (120) en animales de experimentación, y por Christlieb y cols. (121) en el hombre, demostrando que el principal órgano donde se produce el aclaramiento de renina era el hígado, donde en un solo paso se extrae un 26 % de la renina circulante. Por tanto, una reducción del metabolismo de la renina puede ser debido o a una disminución en el flujo sanguíneo hepático o a una reducción en el tanto por ciento de extracción de renina por el parénquima hepático. Así, los niveles de secreción de renina estaría en relación lineal con los niveles de actividad renina plasmática cuando el tanto por ciento de extracción de renina sea constante (122). Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático alterarán la pendiente de esta curva de correlación. Variaciones en el gasto cardíaco, hemorragia aguda o restricción sódica pueden hacer descender el flujo sanguíneo hepático, por ello se asocia con un aumento del tanto por ciento de extracción por lo que puede o no compensar el descenso del aclaramiento hepático de renina (123, 124). Parece por tanto, que una disminución en el flujo sanguíneo hepático produce una prolongación del tiempo de extracción por el hígado. El aclaramiento extrahepático de renina es prácticamente despreciable, por lo que la cantidad de renina extraída por el hígado es aproximadamente igual a la liberada por el riñón. En consecuencia, después de una hemorragia intensa o de una severa depleción de sodio existe además de un aumento de la liberación de renina, una disminución del metabolismo de la misma, resultando un fuerte aumento de los niveles plasmáticos (124).

Resumiendo, la renina es sintetizada, almacenada y secretada por las células epitelioides del aparato yuxtaglomerular del riñón, entra en la corriente sanguínea a través de la arteriola aferente misma y vasos linfáticos, y está circulando por el torrente sanguíneo hasta que es inactivada por el hígado y en mucha menor cuantía por las enzimas proteolíticas del plasma, o excretada por el riñón y por la bilis.

2.1.6. BIOQUÍMICA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La renina secretada principalmente por el riñón no tiene ningún efecto fisiológico directo, sino que actúa únicamente sobre el sustrato renina, una alfa₂-glicoproteína producida por el hígado, para liberar angiotensina I (decapeptido). Esta reacción tiene lugar principalmente en la sangre circulante. La renina hidroliza específicamente la unión de leu¹⁰-leu¹¹ del sustrato (angiotensinógeno) resultando el decapeptido angiotensina I. La angiotensina I es una prehormona circulante con pocos efectos fisiológicos, que en su paso por el pulmón es convertida en angiotensina II (octapeptido) gracias a la acción del enzima convertasa, un depeptidilcarboxipeptidasa (kininasa II), que se encuentra en la circulación pulmonar (125). Éste es el verdadero compuesto activo con múltiples acciones vasculares, hormonales, nerviosas y celulares. La angiotensina II es nuevamente hidrolizada por una "aminopeptidasa" separando la arginina de la posición uno para formar un heptapeptido o angiotensina III que parece que tiene cierta importancia en la estimulación de la aldosterona (126). Otra "aminopeptidasa" convierte el heptapeptido en hexapeptido cuyo efecto fisiológico está todavía en estudio (126). Todas las angiotensinas y el hexapeptido son degradados por angiotensinasas en fragmentos que, en principio, son inactivos (Fig. 1).

Últimamente se ha descrito la tonina (127) como enzima tisular que convierte el sustrato renina directamente en angiotensina II. El esquema completo, aunque todavía no bien aclarado, está representado en la Fig. 2.

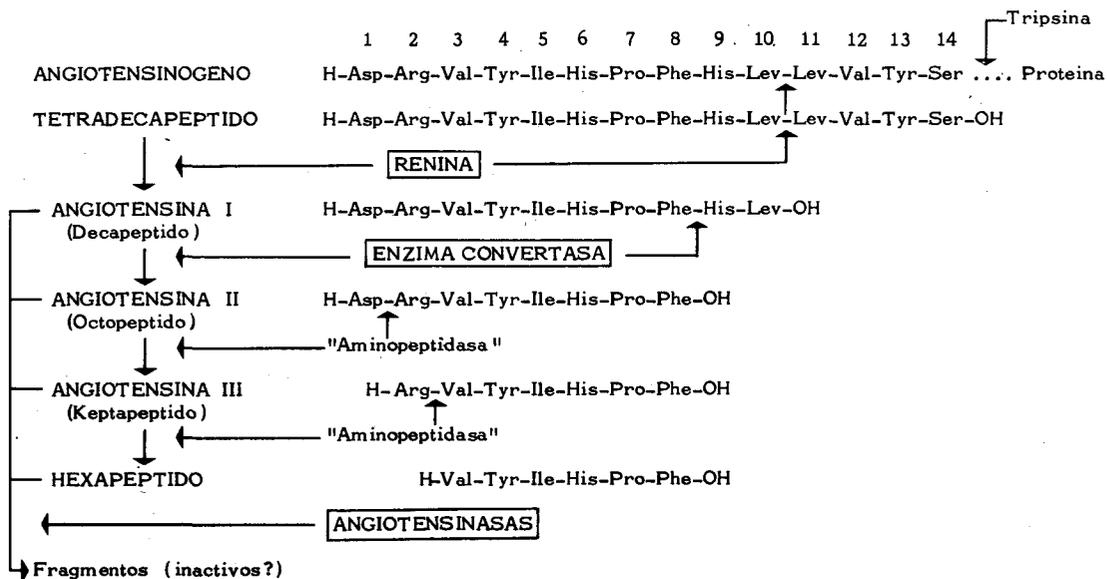


Fig. 1. — Bioquímica del sistema renina-angiotensina.

a) *Angiotensinógeno* (sustrato renina)

El sustrato renina es una glicoproteína sintetizada por el hígado (128) y de un peso molecular de 57.000 (129), que por la acción de la renina es transformado en angiotensina I (Fig. 1). Esta reacción tiene lugar principalmente en la sangre circulante, pero también puede ocurrir en la pared vascular (8) y en el riñón aislado (35, 130). Los mecanismos que controlan la síntesis del mismo no están suficientemente estudiados. Varias enfermedades hepáticas se asocian con descensos del angiotensinógeno (131). La nefrectomía bilateral incrementa varias veces su nivel plasmático en 24 horas, observándose una rápida inactivación de renina endógena por el hígado, con el consiguiente descenso en el consumo de sustrato además de un aumento en la síntesis del mismo (128). La concentración de angiotensinógeno disminuye después de la adrenalectomía bilateral (132) y también en la enfermedad de Addison (133). Por el contrario, aumenta en el síndrome de Cushing (134) y tras la administración de ACTH y glucocorticoides (135, 136). También la administración de estrógenos, que estimulan la biosíntesis hepática de proteínas séricas (137), y el embarazo, aumentan los niveles séricos de angiotensinógeno (107, 137, 138, 139). Sería a través de su influencia sobre los glucocorticoides y estrógenos, cómo la hipófisis podría actuar sobre el sistema renina-angiotensina (140). Existen varias formas de sustrato renina inmunológicamente y electroforéticamente diferenciables (141, 142), distinguiéndose un solo tipo de sustratos en normotensos y en pacientes con hipertensión esencial, mientras que en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales se han podido distinguir tres tipos de sustrato (141).

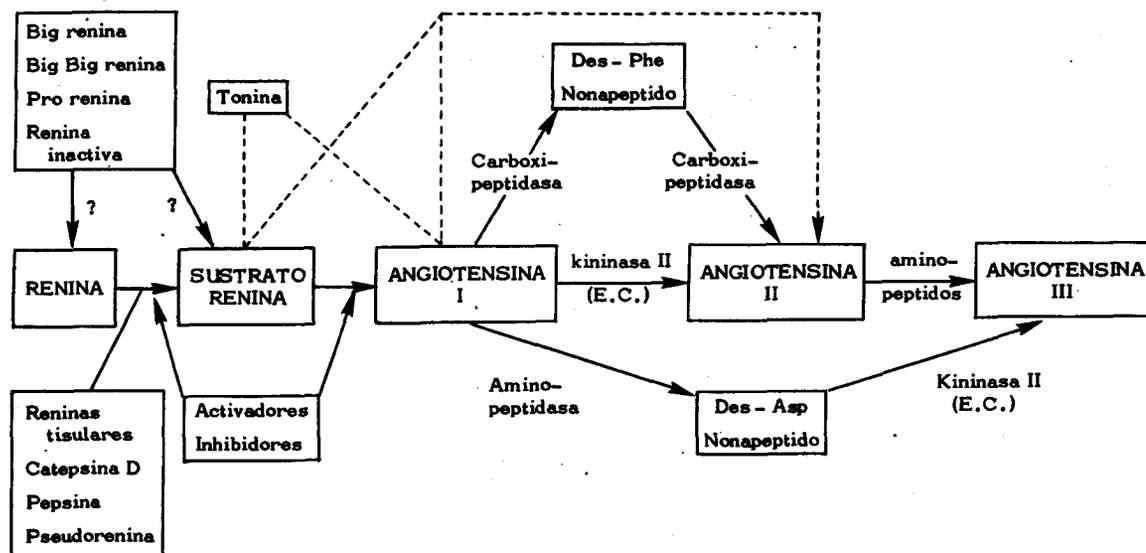


Fig. 2. — Esquema del sistema renina-angiotensina.

b) *Reacción renina-sustrato*

La velocidad de reacción de la renina sobre el sustrato no sólo depende de la concentración de este último (143), sino también de la presencia o ausencia de activadores o inhibidores. La sospecha de la existencia de estos últimos no es reciente, ya en 1964 Boucher y cols. (144), en su descripción original del método para medir la actividad renina plasmática, hacen constar la presencia de inhibidores de la reacción en algunas muestras de plasma. Sambhi y Wiedeman (145) observaron que la generación de angiotensina en sangre venosa de un riñón isquémico y en sangre periférica de pacientes con hipertensión severa era elevada, y este aumento era independiente de variaciones en la concentración de renina y sustrato. Otros autores confirmaron la existencia de activadores e inhibidores (146, 147, 148) en varias enfermedades humanas.

Dejando aparte los inhibidores sintéticos de la reacción de la renina, utilizados para técnicas de laboratorio, es de resaltar el papel inhibitor de la heparina (149) y la pepstatina (150), habiéndose demostrado en este último un efecto antihipertensivo agudo en la rata hipertensa (151). El hecho de que la nefrectomía bilateral potencie el efecto presor de la renina inyectada en el hombre, ha desencadenado una serie de investigaciones llegándose a identificar una fracción fosfolipídica con potente efecto inhibitor (152). También a las prostaglandinas A₂ y E₂ se les ha atribuido un efecto inhibitor de la renina (153).

No ha sido posible identificar un activador de renina que explicara el aumento en la generación de angiotensina I que se ha observado en la hipertensión esencial benigna, en la hipertensión vasculorrenal y en la insuficiencia renal crónica (147), aunque parece que también es de naturaleza lipídica.

c) *Angiotensina I (decapéptido)*

Es el producto de la reacción renina-sustrato, y hasta muy recientemente se creía que era fisiológicamente inactiva. El descubrimiento de inhibidores del enzima convertasa ha hecho posible parar las sucesivas hidrólisis y demostrar que tiene un efecto estimulador de la liberación de catecolaminas por parte de la médula suprarrenal (154); que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo un aumento de la tensión arterial a través de una vasoconstricción periférica (155), y que provoca sensación de sed (156), con intensidades parecidas a la angiotensina II. Sin embargo, estos efectos se han observado con concentraciones elevadas de la hormona, por lo que su significación fisiológica es todavía dudosa. Otra función atribuida a la angiotensina I es la de redistribución del flujo sanguíneo renal derivándolo de la parte más interna de la corteza a la más externa (157), con lo que disminuiría la reabsorción de sodio. De todos modos, la angiotensina I es más propiamente considerada como una prohormona para ser transformada, gracias a la acción del enzima convertasa, en angiotensina II (octapéptido) que es el principio más activo de todo el sistema.

d) *Enzima convertasa (kininasa II)*

Esta enzima convierte el decapéptido en angiotensina II. Es un dipeptidilcarboxipeptidasa cuya máxima concentración se encuentra en la circulación pulmonar, y la concentración más baja en la circulación general, riñón, hígado y paredes vasculares de varios órganos (125, 158, 159). Este enzima ha sido purificado en parte, y caracterizado químicamente por varios investigadores, cuyos trabajos han sido bien resumidos recientemente (160). La cantidad de enzima convertasa en el pulmón es tan grande que aumentos de hasta diez mil veces la concentración fisiológica de angiotensina I puede, en un solo paso por el pulmón, ser convertida rápidamente en angiotensina II (125). No obstante, cuando se inyectan cantidades superiores a 100 ng/ml de angiotensina I se produce un nonapéptido inactivo (Des-leu¹⁰ angiotensina I) como si fuera un mecanismo monocarboxipeptidasa. Este nonapéptido que en condiciones fisiológicas parece no tener importancia podría servir

como reserva capaz de inactivar grandes cantidades de angiotensina I, protegiendo a la circulación general de concentraciones elevadas de angiotensina II (161). A su vez, el enzima convertasa forma angiotensina III a partir de su acción sobre Des-asp¹ angiotensina I (nonapéptido), el cual es formado por la acción de aminopeptidasas sobre la angiotensina I. Este nonapéptido tiene su acción presora y su acción sobre la secreción suprarrenal de aldosterona a través de la angiotensina III. Podría ser un modo de aumentar la secreción mineralcorticoidea sin la intervención de la angiotensina II (Fig. 2) (162).

Existen evidencias indirectas de que, al menos en parte, este enzima se localiza en la membrana de las células endoteliales del pulmón, y sería metabolizado en la propia superficie luminal de las mismas (163, 164). También se ha demostrado actividad convertasa en vesículas intracelulares (165).

Este enzima parece además que es idéntico a la kininasa II, un enzima que junto con la kininasa I, son las que inactivan rápidamente las bradiquininas (péptidos de actividad vasodilatadora). A esta conclusión se ha llegado al demostrarse similar especificidad sobre el sustrato, la necesidad de los mismos cofactores, y similar especificidad antigénica (166). Además las bradiquininas son también inactivadas rápidamente y en su mayor parte en un solo paso por el pulmón (167), y son inhibidores competitivos de la conversión de la angiotensina I (168).

Muchos compuestos son capaces de inhibir el enzima convertasa tanto *in vitro* como *in vivo*. Este enzima requiere para actuar iones cloro y calcio entre otros (169), y es inhibido por una serie de sustancias quelantes, entre ellas el EDTA, 8-OH-quinolina, dimercaprol, etc. (170, 171), usadas para determinaciones de la actividad renina plasmática. Otros inhibidores del enzima convertasa son péptidos. Así, los sustratos tanto naturales (bradiquininas) como artificiales del enzima convertasa son inhibidores competitivos de la transformación del angiotensina I (172). También la insulina, aunque a dosis suprafisiológicas, tiene un efecto inhibitor de esta conversión (172). Más importancia tienen una serie de péptidos derivados de veneno de serpiente, que actuarían también competitivamente (173). La síntesis de varios análogos tanto de veneno de serpiente como de la angiotensina (174, 175, 176) ha servido para conocer las características del paso de angiotensina I a angiotensina II. Un hallazgo importante fue la síntesis del nonapéptido del veneno de la *Bothrops jararaca*, serpiente oriunda del Brasil, conocido con el nombre genérico de SQ 20881, que es un potente inhibidor del enzima tanto *in vitro* como *in vivo*, y que no actúa como sustrato. Este compuesto ha servido para investigar el papel que desempeña la angiotensina II como regulador de la homeostasis circulatoria en ciertos estados patológicos (hipertensión) (115, 177).

En todas aquellas condiciones en que se estimula el sistema renina, como la depleción sódica, hemorragia, administración de diuréticos, etc., la administración de un inhibidor del enzima convertasa hace descender la tensión arterial (178) y produce un aumento de la actividad renina plasmática (179), con disminución de la angiotensina II y de la secreción de aldosterona. El estímulo de la renina se cree debido a la eliminación del control "feedback" que produce la angiotensina II sobre la renina (68, 92, 93, 94, 180, 181). Por el contrario no desciende la tensión arterial en individuos normales con dieta normosódica (178, 180), no estimulándose tampoco la actividad renina plasmática (178) a no ser que se administre a dosis elevadas, con lo que se observan pequeños descensos. El SQ 20881 tiene dos aplicaciones básicas: por un lado evidenciar el grado de participación del sistema renina en los estados hipertensivos (hipertensión vascularrenal, esencial, etc.) (182, 183) e incluso con fines diagnósticos en la hipertensión vascularrenal (179); y por otro implicaciones terapéuticas pues desciende la tensión arterial con aumentos concomitantes del flujo plasmático renal al descender la angiotensina II (178). Igual que con su efecto hipotensor, el aumento del flujo renal sólo se pone de manifiesto cuando la actividad renina plasmática está elevada (184). Últimamente se han publicado experiencias con un inhibidor del enzima convertasa administrado por vía oral (SQ 14225) (185). El efecto hipotensor del inhibidor puede ser debido a un bloqueo del sistema renina (descensos de la angiotensina II) y a un aumento de los niveles plasmáticos de bradiquininas, al ser la kininasa II un potente inhibidor de éstas. No obstante, parece que en el hombre todo el efecto hi-

potensor sería debido al bloqueo del sistema renina, teniendo poca importancia el efecto sobre las bradiquininas (182, 183, 184).

La actividad del enzima convertasa disminuye en pacientes con enfermedades crónicas del parénquima pulmonar como son las enfermedades obstructivas crónicas, cáncer, tuberculosis y fibrosis quística (186). Al contrario se encuentra elevado en pacientes con sarcoidosis (186) tanto en plasma como en el nódulo sarcoidótico. También los anticonceptivos orales aumentan la actividad de este enzima (187).

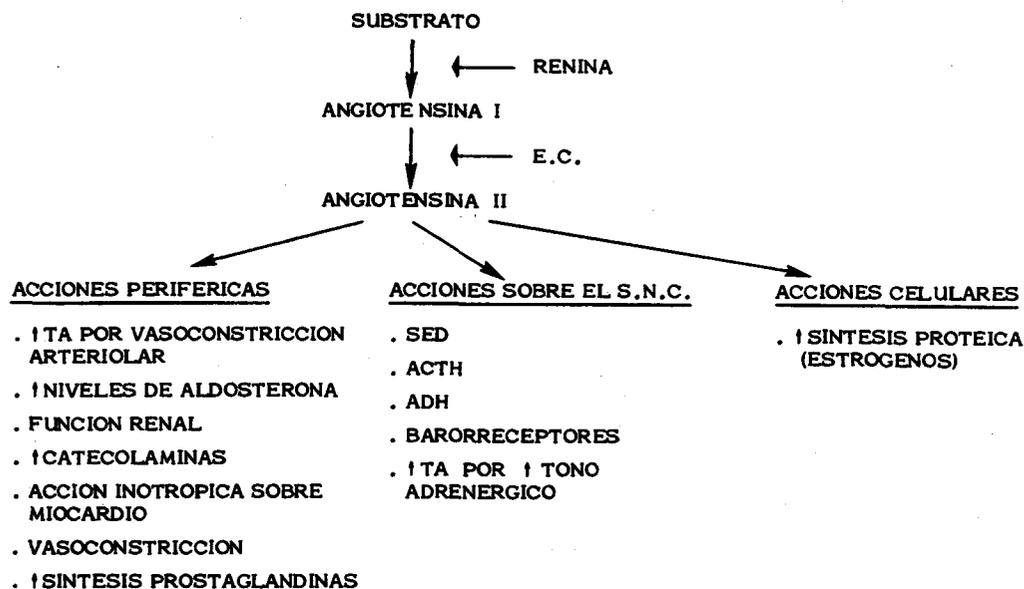


Fig. 3. — Principales acciones del sistema renina-angiotensina.

e) *Angiotensina II* (octapéptido)

La angiotensina II es la principal hormona de todo el sistema renina. Sus principales acciones están esquematizadas en la Fig. 3. Sus acciones pueden clasificarse en acciones directas sobre el órgano efector, acciones sobre el sistema nervioso (central y periférico), y acciones a nivel celular.

Entre las primeras destaca su gran poder vasoconstrictor arteriolar siendo la sustancia más hipertensinógena conocida (188), y su efecto estimulante de la secreción de aldosterona. La infusión endovenosa de angiotensina II provoca un aumento de la secreción (189), excreción (190) y concentración plasmática de aldosterona (116); su acción sería facilitar el primer paso de la biosíntesis de aldosterona, es decir, el paso de colesterol a pregnenolona. La acción sobre la función renal ya ha sido referida anteriormente. También provoca un aumento de la liberación de catecolaminas por parte de la médula suprarrenal (191), y aumenta la síntesis de prostaglandinas renales (192). Sobre el corazón tiene un efecto inotrópico positivo (193) y además produce venoconstricción con disminución de la capacidad vascular y el consiguiente aumento del gasto cardíaco (194).

Sus acciones sobre el sistema nervioso se subdividen en centrales y periféricas. Su acción sobre el sistema nervioso central (195, 196) está en continua revisión. En un principio parecía que la angiotensina II no podía actuar sobre el mismo por ser un péptido polar y aparentemente no cruzaría la barrera hematoencefálica (197). No obstante, se han descrito recientemente una serie de receptores encefálicos de la angiotensina II en áreas irrigadas por la arteria vertebral que carecen de esta barrera: a) Área postrema con efecto presor y cuya vía eferente es el sistema adrenérgico (198). b) Órgano subformical con efecto dipsógeno, actuando sobre el centro de la sed (199). c) Área de la eminencia mediana de donde parte el estímulo de la secreción de ACTH (201). d) Pituitaria, estimulando la secreción de ACTH y hormona antidiurética (200). Los efectos de estimulación del centro de la sed y la estimulación de vasopresina se ejercen a dosis inferiores a las requeridas para evidenciar una vasoconstricción arteriolar periférica (194). A través de la acción sobre el sistema nervioso central (área postrema) y por la vía eferente del sistema simpático adrenérgico produce vasoconstricción arteriolar con aumento de la tensión arterial. Este efecto se pone de manifiesto a dosis que administradas por vía endovenosa no ejercerían ningún efecto presor y que por vía intravertebral (arteria vertebral) produce aumentos significativos de la tensión arterial (194). A dosis superiores (10 ug/Kg/min.) si bien es superior el efecto vasoconstrictor de origen central, éste se agota a las pocas horas (taquifilaxis) y predomina el efecto vasoconstrictor directo periférico (194). Otra de las acciones centrales es su poder modificador de los impulsos inhibitorios de los barorreceptores (194). Las acciones de la angiotensina II a nivel del sistema nervioso simpático, aparte de actuar sobre la liberación suprarrenal de catecolaminas, favorece su actividad inhibiendo la recaptación de la noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas (194).

A nivel celular los mecanismos de acción de la angiotensina II también están en continua revisión. El octapéptido estimula el metabolismo oxidativo (202), aumenta la síntesis de DNA y RNA (203) y libera el calcio celular (204). También se ha demostrado un efecto estimulador del AMP cíclico y de la síntesis de cortisol (205) por acción sobre la zona fasciculada suprarrenal. El efecto de la angiotensina II sobre las hormonas esteroideas se produce por acción directa, por estimulación de la ACTH (acción central) y por vasoconstricción del territorio espláncnico con la consiguiente disminución del flujo plasmático hepático (206) y por tanto, del aclaramiento metabólico esteroideo.

Cuando el octapéptido es inyectado endovenosamente en forma de bolus, su efecto presor no dura más de tres minutos (207). La angiotensina II es metabolizada por digestión enzimática a nivel capilar y de una forma más lenta por angiotensinasas. Entre estas últimas se han identificado como importantes dos aminopeptidasas y una endopeptidasa (208). Más importantes son las angiotensinasas tisulares que se hallan principalmente en riñón, hígado, pulmón.

La síntesis de octapéptidos que se diferencian de la angiotensina II en algún aminoácido (normalmente uno o dos) generó una serie de sustancias con actividad inhibitoria competitiva de la angiotensina II, por tener apetencia por los mismos receptores. En realidad, estos análogos son ago-

nistas débiles con lo que el poder antagonista de la angiotensina tanto endógena como exógena es fuerte. Ello abrió un amplio campo de investigación del sistema renina-angiotensina en cuanto a la patogénesis de la hipertensión de origen renal.

La infusión endovenosa de varios antagonistas de la angiotensina II da lugar a un aumento transitorio de la tensión arterial. Esta actividad presora es en parte debido a un efecto vasoconstrictor directo (agonista débil) y, en parte, debido a la liberación de catecolaminas por el sistema cromafin (igual como la angiotensina II) (209, 210, 211). Esta actividad presora puede enmascarar su efecto bloqueante y es tanto más evidente cuanto más bajos son los niveles de angiotensina II en plasma. El efecto de estos antagonistas es proporcional a los niveles de renina, y en aquellos estados hipertensivos más volumen-dependientes, es necesario la depleción sódica junto con el antagonista para observar un efecto hipotensor (212). Además, puede observarse un estímulo de la secreción de renina, con aumento de los niveles de angiotensina II y una disminución de la aldosterona plasmática. Los análogos, antagonistas usados en el hombre son el Sar¹, Ala⁸-y el Sar¹, Ile⁸- angiotensina II. Más detalles sobre la distinta afinidad por los diferentes receptores de la angiotensina II, así como su potencia de acción, duración de la misma y su efecto agonista de los muchos análogos existentes han sido recopilados recientemente (213).

f) Angiotensina III (Heptapéptido)

La angiotensina II puede ser metabolizada por la acción de una aminopeptidasa (angiotensina A) que le separa el aminoácido de la posición 1 (ácido aspártico) y se transforma en el heptapéptido Des-asp¹-angiotensina II o angiotensina III (Fig. 1). Esta angiotensina también puede derivar de la angiotensina I formando, gracias también a una aminopeptidasa, el Des-asp-nonapéptido, el cual por la acción del enzima convertasa se transformaría en la angiotensina III (Fig. 2) (214).

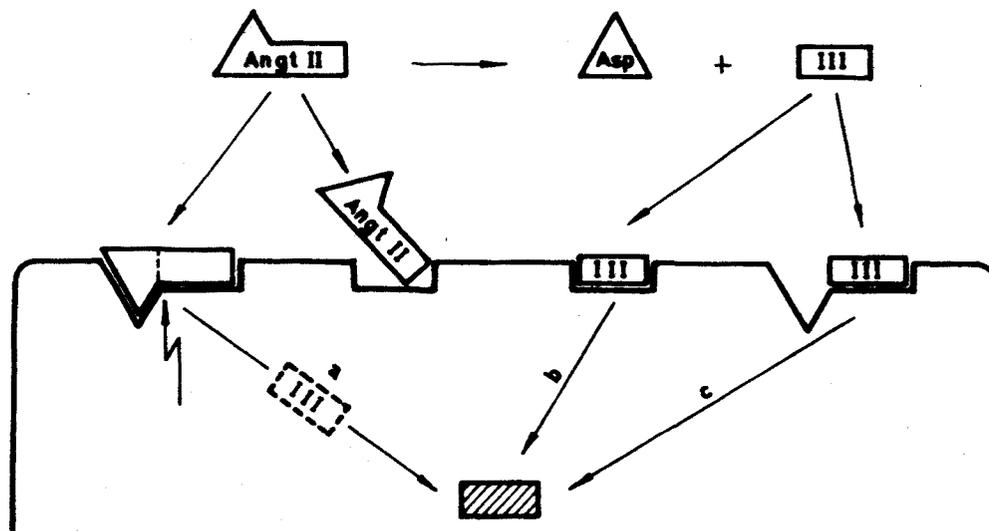


Fig. 4. — Posible interacción de la angiotensina II y III en los receptores celulares. La angiotensina III puede ser mediador intracelular de la acción del sistema renina bien por formación de la misma en el propio receptor (a), bien por acción del heptapéptido circulante en los receptores específicos (b) o en los receptores de la angiotensina II (c). La proporción de receptores para la angiotensina II y III variaría según el órgano de que se tratase y según la especie animal.

La angiotensina III es un heptapéptido biológicamente activo (215) que se ha aislado y cuantificado en el plasma tanto en la rata como en el hombre (216, 217). Tiene del 15 al 50 % de la actividad presora de la angiotensina II según los autores (188, 215) con un efecto similar en cuanto a disminuir la secreción de renina y el flujo plasmático renal (97, 218, 219). En un principio, se pensó, gracias a la experimentación animal, que era el mediador de la estimulación de la biosíntesis de la aldosterona dentro del sistema renina-angiotensina, describiéndose con una potencia igual o superior a la angiotensina II (126, 218, 219, 220). Recientes publicaciones (215) demostraron que la angiotensina III tiene tan sólo del 15 al 20 % de la acción de la angiotensina II en cuanto al estímulo de la aldosterona en sujetos normales con dieta normosódica. La depleción hidrosalina aumenta diez veces más la sensibilidad de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal a la angiotensina III que a la angiotensina II (221) resultando ambos péptidos equipotentes. Así, la angiotensina III puede mediar, al menos en parte, la biosíntesis de la aldosterona en los estados de depleción salina (215). La disparidad en cuanto a la potencia de acción del heptapéptido en su función esteroidogénica entre el hombre y los animales de experimentación puede corresponder a diferencias de especie en cuanto a su degradación. Es decir, en el hombre la acción de la angiotensina III sobre la aldosterona es apreciable pero menos importante que en otras especies animales (215). Estudios utilizando inhibidores competitivos del heptapéptido y del octapéptido demuestran que los receptores existentes en la pared vascular y corteza suprarrenal a las angiotensinas son diferentes (215, 220). En otros trabajos (222), comparando curvas de respuesta entre ambas angiotensinas se llega a la conclusión de que la angiotensina III es un agonista parcial (antagonista) en el hombre y/o que la angiotensina II y III actúan sobre distintos receptores tanto en la pared vascular como en la corteza suprarrenal. El heptapéptido se halla en gran parte unido a fosfolípidos que pueden interreaccionar con los fosfolípidos de la pared celular, lo que hace suponer que la angiotensina III puede ser un mediador intracelular de la síntesis de aldosterona (223). En la Fig. 4 está esquematizada la acción de ambas angiotensinas en los diferentes receptores específicos, y cómo la angiotensina III puede actuar como mediador intracelular.

Además la angiotensina III es más potente que el octapéptido en estimular la tiroxina-hidroxilasa de las terminaciones adrenérgicas, en liberar catecolaminas de la corteza suprarrenal y en inducir la liberación de prostaglandina E en el mesenterio de la rata aunque menos en el riñón (224).

g) *Renina inactiva*

Se han descrito una serie de sustancias que procesadas por diferentes métodos in vitro adquieren una actividad renínica. Estas sustancias que hipotéticamente podrían ser precursoras de la renina, se han identificado en extractos de riñón y otros tejidos (225), líquido amniótico (226), etc., (isoreninas tisulares). Tanto en el plasma animal como en el humano también se han puesto de manifiesto formas inactivas de renina, activables por acidificación (226, 227, 228, 229, 230, 231), enzimas proteolíticos (231, 232), o activables por el frío (233, 234, 235, 236), tanto en sujetos normales (226, 227, 234, 236, 237, 238) como en hipertensos (236, 237, 238) y anéfricos (235, 236, 239, 240). Al encontrarse actividad "like-renin" en el plasma de anéfricos (229, 236, 241) hace suponer un origen predominantemente extrarrenal (235) pero como sus niveles son inferiores a los individuos normales (236) su origen es en parte también renal (235, 236). Oparil y cols. (229) han sugerido que ciertas proteasas inespecíficas que son activadas por acidificación pudieran explicar la actividad renina de estos anéfricos. Publicaciones recientes han demostrado angiotensina II en el plasma de pacientes anéfricos (242, 243) lo que sugiere un sistema similar a la renina fisiológicamente activa en estos pacientes.

Este hipotético precursor ha recibido diferentes nombres: renina inactiva (226), prorrenina (233), "big" renina (225), "big-big" renina (244), según los métodos de activación in vitro y su peso molecular.

Existen dos métodos de activación de esta renina inactiva: a) Sometiendo el plasma a una diálisis a pH 3,3 y luego tras añadir sustrato (pues se ha destruido a dicho pH ácido), y nueva diálisis del plasma a pH 7,4. Así, en el plasma humano existiría una renina que se activa enzimáticamente a pH neutro (renina activa), y un factor dializable (las proteasas ácidas inespecíficas son dializables) que adquiere capacidad renínica después de tratar el plasma a pH ácido (renina inactiva). La suma de ambas se denomina renina total. Es decir:

$$\text{Inactiva} = \text{Total} - \text{activa.}$$

Este factor que adquiere capacidad renínica después de ser sometido a pH 3,3 se ha denominado renina inactiva propiamente dicha (225, 226, 227, 228), pero que más correctamente debería llamarse activación ácida de renina inactiva. b) El otro método de evidenciar un factor que puede adquirir actividad renina in vitro es sometiendo el plasma a -5°C durante cuatro días a pH 7,4, con lo que se determinará la renina total, la cual restándola de la activa tendremos esta forma de inactiva que ha recibido el nombre de prorrenina (233, 234, 235, 236), aunque más propiamente debería llamarse crioactivación de la renina inactiva. Parece que la activación ácida y por el frío pudiera ejercerse sobre la misma renina inactiva (245), aunque ello no está todavía completamente demostrado. Por el primer método, al destruirse el sustrato (aproximadamente el 90 %) al someter el plasma a pH 3,3 (245), éste debe añadirse exógenamente, con lo que la renina activa sólo puede expresarse en forma de concentración renina; mientras que la prorrenina puede expresarse como actividad y/o concentración prorrenina.

Skinner y cols. (226) encontraron que los dos tercios de la renina total está en el plasma normal en forma inactiva (ácido activable). Un aumento de renina inactiva está descrita en el embarazo (226, 239). Leckie y cols. (239) encontraron que la renina inactiva era el 53 % del total, y que en los anéfricos la proporción era la misma. Los pacientes con hipertensión renal presentan grados variables de renina inactiva pero el promedio es inferior a los normales (35 %) (239). La administración de saralasin (SQ 20821, teprotide), un antagonista competitivo de la angiotensina II, aumenta la renina activa y no cambia la cantidad de inactiva. La concentración plasmática de angiotensina II correlaciona con los niveles de renina activa pero no con los de inactiva sugiriendo que esta última no produce angiotensina II in vivo. Probablemente ambas reninas son secretadas por el riñón en proporciones diferentes según el estímulo (239). Weinberger y cols. (237) estudiaron la forma activa e inactiva de renina en personas normales, en la hipertensión esencial y en la vascularrenal, antes y después de sobrecarga y depleción hidrosalina. Con la sobrecarga salina en normales observaron que disminuía la renina activa y no cambiaba la renina total, por tanto aumentaba la inactiva. Por el contrario, la depleción hidrosalina en sujetos normales aumentaba la renina total y la activa, indicando un aumento absoluto de esta última. En aquellos pacientes con hipertensión esencial y niveles bajos de renina ("low-renin") se encontraban unos niveles bajos tanto de total como de activa, indicando una secreción anormal de renina. Por el contrario, la depleción hidrosalina en hipertensos esenciales con actividad renina elevada ("high-renin") había un aumento significativo del componente activo. En el 50 % de los pacientes con hipertensión vascularrenal no hallaron componente inactivo en la vena del riñón estenótico, y sí en el plasma de la vena cava inferior y vena renal contralateral, indicando que la forma activa puede transformarse en inactiva por un mecanismo desconocido o que el riñón es capaz de activar la forma inactiva y que este mecanismo aparecería muy exagerado en la hipertensión vascularrenal (237). Otros trabajos demuestran que la estimulación aguda de renina (por ejemplo con diazóxido) en normotensos e hipertensos esenciales, aumenta la renina activa y disminuye la inactiva (227); la supresión de la misma con propranolol disminuiría la activa y aumentaría la inactiva (227), sugiriendo que la estimulación aguda comportaría el paso de inactiva a activa, y la estimulación crónica comportaría un aumento tanto de la secreción como de la activación. Diferentes ensayos de renina miden diferentes proporciones de renina activa. Por tanto, aquellos radioinmunoensayos que en la determinación de actividad o concentración renina

utilizan pH ácidos no son del todo correctos pues pueden medir la actividad de proteasas ácidas inespecíficas (dializables) y/o activar parte de la renina inactiva.

Las condiciones para la activación *in vitro* a base de la incubación a -5°C durante cuatro días y pH 7,4 (prorenina) son defendidas por otros autores (234). No se produce ninguna crioactivación a pH por debajo de 6 a temperatura de -5°C . Al no tener que acidificar no se altera el sustrato renina y no existe la posibilidad de destruir ni activadores ni inhibidores de la reacción renina sustrato. Además, el hecho de que la actividad prorenina se determina a pH neutro, hace suponer que ésta no tiene nada que ver con las proteasas ácidas inespecíficas. Otra ventaja es el no tener que añadir sustrato (a diferencia de la activación ácida) con lo que la determinación es más precisa, pues por más purificado que esté el sustrato siempre existen pequeñas cantidades de renina. En pacientes anéfricos se han encontrado niveles de actividad prorenina inferiores a los normales lo que hace suponer un origen predominantemente extrarrenal aunque renal también (235, 236). Estudios en pacientes anéfricos sugieren que durante el procesamiento normal de la sangre puede activarse un 8 % de la prorenina (235). En sujetos normales el nivel promedio de prorenina es dos veces la renina plasmática, y más de tres veces la renina en hipertensos (236). La cantidad de prorenina tiende a ser mucho mayor (unas cinco veces) que la renina en hipertensión esencial "low-renin", y a menudo más baja en hipertensión "high-renin" (236). El papel fisiológico de la prorenina no está bien definido, aunque la actividad prorenina aumenta tras la depleción sódica en pacientes hipertensos (233, 236). Existe correlación entre ésta y la actividad renina en normales (234). La prorenina no aumenta posthemodiálisis (235).

Estudiando los diferentes tipos de renina bajo el punto de vista de su peso molecular, Day y cols. (225) describieron una forma de renina inactiva de alto peso molecular ("big-renin") (63.000) en el plasma y en el tejido de un tumor de Willms (225). Esta "big-renin" no la pudieron demostrar en individuos normales ni en extractos de riñón normal (230) aunque sí en el plasma de pacientes con nefropatía diabética (225). Si bien sus estudios demostraron que durante la activación ácida no se cambia el peso molecular de esta "big-renin", se ha sugerido que pudiera ser un precursor de la renina (231). A su vez, Boyd y cols. (238) estudiando el peso molecular de la renina inactiva activable a pH 3,3 hallaron que esta última tenía un peso molecular entre 2.000 y 5.000 daltons superior a la activa (41.000 daltons), y que ambas formas podían ser separadas por cromatografía de intercambio iónico con D.E.A.E. - sefarsosa. Describieron también que los pacientes con hipertensión esencial "low-renin" tenían grandes cantidades de inactiva, de modo que la renina total era caso igual al normal. Además sugieren que la forma en que se secretaría por el riñón sería la inactiva, ya que en un paciente con estenosis de la arteria renal su concentración fue mayor en el lado afecto (esto contrasta con los resultados de la prorenina mencionados). El peso molecular de esta renina inactiva no era tan grande como los 63.000 daltons de la "big-renin" de Day (230, 231). La razón por la que Day y cols. no encontraron "big-renin" en normales bien pudiera ser que fuera debido a los diuréticos que se administraron para aumentar la concentración de renina, y los diuréticos pueden reducir la proporción de inactiva (238).

Hsueh y cols. (246), usando Sephadex G-100, encontraron en el plasma de individuos normales, dos picos de renina: una "big-renin" de aproximadamente 60.000 daltons y una renina normal de aproximadamente 40.000 daltons. Acidificando el plasma a pH 3,3, hallaron renina inactiva y activa en ambos picos. En normales sometidos a dieta hiposódica se observaron aumentos de renina activa e inactiva aunque los cambios fueron más exagerados en la forma activa (246). Otros autores (240) encontraron también que la renina de individuos normales tiene un peso molecular de 42.000 tanto antes como después de la acidificación a pH 3,3, mientras que en anéfricos el peso molecular del enzima "like-renin" es de 61.000 daltons.

Recientemente Barret y cols. (244) describieron que, además de la renina de 40.000 daltons, existe en extractos de riñón humano un enzima cuya actividad no aumenta a pH ácido con un peso molecular de 150.000 daltons (gel filtración). Este enzima produce angiotensina I y no angiotensina II a pH 7,4 y la denominaron "big-big renin". Además demostraron que precisamente se inacti-

vaba a pH inferior a 3. Esto junto con su peso molecular muy superior, la diferencia de la "big-renin" la cual es activada a pH ácido. El hecho de que tenga actividad renina a pH neutro (fisiológico) debe diferenciarse de otros enzimas conocidos como es la pseudorrenina (247) que es un enzima que actúa sobre el sustrato sintético o purificado pero no sobre el sustrato endógeno debido a la existencia de un inhibidor, y la tonina (127) que produce directamente angiotensina II. Esta "big-big renin" no se ha descrito en el plasma humano.

Mención especial merece un reciente trabajo de Atlas y cols. (245) que comparando la activación ácida a pH 3,3 y la crioactivación (-5°C durante cuatro días) de la renina inactiva, hallaron los mismos niveles. Sin embargo, la activación por diálisis a pH 3,3 seguido por otra diálisis a pH 7,4 demostraron niveles de renina inactiva 2 o 3 veces superiores a los hallados por crioactivación. Además vieron que aproximadamente el 70 % de la activación ácida en el plasma humano se produce precisamente durante la segunda diálisis cuando el pH está entre 5,7 y 7,4. El pequeño aumento producido a pH 3,3 puede ser debido a un enzima similar a la pepsina. Ya que esta activación se produce después de que el plasma está expuesto a un pH 3,3 sugiere que un inhibidor neutro de proteasas puede destruirse a este pH. Además, sugieren que a -5°C durante cuatro horas puede inactivarse, aunque de forma reversible, un inhibidor similar de dichas proteasas neutras. Varios grupos (231, 248) han demostrado que la tripsina exógena (una proteasa neutra) puede activar la renina inactiva, y su inhibidor α_1 -tripsina se destruye precisamente a pH inferior a cuatro. Por último, ellos también encontraron una perfecta correlación entre la crioactivación y la activación a pH 3,3/7,4. Por tanto, ambas formas de activación liberarían una proteasa neutra, la cual convertiría la forma inactiva en activa.

h) *Tonina*

La tonina es un nuevo enzima que actúa sobre un sustrato proteico natural, sobre el sustrato renina (tetradecapéptido), y sobre la angiotensina I para formar angiotensina II (249). Este enzima era primeramente denominado "beta-angiotensin I converting enzyme", por ser diferente y más específico que el enzima convertasa (250). Estudios recientes demostraron que era el único enzima con habilidad para formar (directamente) angiotensina II de distintos sustratos (127). Su peso molecular es de alrededor de 30.000 daltons aunque varía según el método utilizado (127, 251). Su efecto no es inhibido por EDTA, dipiridil, ni por peptatina (un buen inhibidor de la renina). En el plasma existe una proteína inhibidora no competitiva de la tonina (250, 251). Otra diferencia con el enzima convertasa es que no requiere para su acción el ion cloro. El pH óptimo de la actividad tonina es de 6,8, y es bastante resistente a pH ácidos y a temperaturas elevadas (249). Cuando la tonina se incuba con plasma no se observa ninguna actividad tonina pues requiere para manifestarse tratar previamente el plasma a pH ácido con lo que se destruyen los inhibidores de la tonina. Esto hace suponer que el angiotensinógeno es el sustrato de la tonina para formar directamente angiotensina II aunque también puede actuar sobre la angiotensina I (249). La tonina es excretada en la saliva y al menos en la rata está bajo control de los receptores beta-adrenérgicos, estimulada por isoproterenol y disminuida por el propranolol (252). Cabe la posibilidad que una vez en el plasma vaya unida a proteínas plasmáticas que le sirven de transporte hasta los tejidos periféricos donde es liberada (249). Hacen falta ulteriores estudios para demostrar la actividad tonina in vivo, así como para detectar su importancia fisiológica y su repercusión en patología, por ejemplo en la hipertensión esencial.

2.2. METABOLISMO DEL SODIO

En el líquido extracelular existen gran cantidad de solutos, de los cuales las sales de sodio y sus correspondientes aniones cloro y bicarbonato constituyen el 90 % o más de los mismos. No obstante, sólo un 50 % del sodio total del cuerpo está en el líquido extracelular, el resto forma parte en su gran mayoría de la estructura cristalina del hueso y como tal es poco intercambiable (253) y por tanto, no es osmóticamente activo.

El ion sodio es el principal determinante del volumen del líquido extracelular y el factor que más influye en su control es la excreción urinaria del mismo. El que casi todo el sodio esté en este compartimento es debido a que la membrana celular, a través del transplante activo de sodio ("bomba de sodio"), mantiene la concentración del mismo dentro de la célula en unos 10 mEq/L contra una concentración extracelular de 140 mEq/L, siendo el potasio el ion intracelular más importante. Como el paso del agua a través de la membrana celular es libre, la concentración osmótica a uno y a otro lado de la misma se equilibra. Por tanto, el volumen del espacio extracelular vendrá determinado por la concentración del sodio extracelular (osmóticamente activo). Un aumento en la ingesta de sales sódicas comporta que se depositen en el espacio extracelular aumentando la osmolaridad del mismo y produciendo por un lado un paso de agua de dentro a fuera de las células expandiendo el compartimento extracelular, y por otro un estímulo del centro hipotálamico de la sed (254) que incrementaría la ingesta hídrica, y a un aumento de la secreción de la hormona antidiurética que, favoreciendo la permeabilidad del agua en los tubos colectores, producirá una disminución de la excreción renal de agua. Otro mecanismo que influye en el aumento del agua del espacio extracelular es el incremento de la reabsorción proximal de sodio asociado con la reabsorción de agua osmóticamente equivalente. En otras palabras, para una cantidad dada de sodio extracelular el organismo regula el agua corporal a fin de mantener constante la concentración de sodio alrededor de 140 mEq/L.

Cuando la ingesta de sodio se incrementa bruscamente, solamente la mitad del sodio ingerido aparece en la orina el primer día. El resto es retenido en el espacio extracelular junto con agua a fin de mantener la misma osmolaridad. Ello se refleja como un balance de sodio positivo (aumento del líquido extracelular) con el consiguiente aumento de peso. La excreción de sodio se va incrementando hasta igualar a la ingesta entre los tres y cinco días de iniciar la dieta con elevada cantidad de sodio. Del mismo modo, cuando esta dieta se interrumpe bruscamente se produce un balance de sodio negativo hasta que en unos días las pérdidas se igualan a las ingestas (255). Por tanto, bajo estas condiciones el volumen del compartimento extracelular (intersticial, venoso, capilar y arterial) así como el gasto cardíaco sufrirán cambios paralelos a la ingesta de sodio. Suponiendo que el equilibrio de las fuerzas de Starling no se altere, los cambios entre el volumen intravascular y el del líquido extracelular serán paralelos e íntimamente relacionados, ya que la distensibilidad del espacio intersticial y vascular es casi idéntica.

Considerando que la presión osmótica de los líquidos corporales se mantiene constante a través de la regulación del balance de agua debido a los osmorreceptores y hormona antidiurética, el control del volumen depende en gran medida de la regulación de la excreción renal de sodio. Existen toda una serie de factores que influirán en esta última. Algunos actúan como receptores, es decir, formando parte de la vía aferente de información y otros como mecanismos más directos e inmediatos, existiendo múltiples interrelaciones entre unos y otros. Así, veremos la influencia que ejerce sobre la excreción renal de sodio los receptores de volumen, los osmorreceptores, factores hemodinámicos, la influencia del sistema nervioso simpático, factores hormonales, etc.

2.2.1. RECEPTORES DE VOLUMEN

Un cambio en el volumen efectivo (o volumen de llenado del árbol arterial) genera una serie de mecanismos: *a)* Alteración de la presión de perfusión arterial media renal. *b)* Activación o inhibición de los barorreceptores que por vía nerviosa influirán en el sistema nervioso central, y *c)* Alteración del tono simpático y/o niveles de sustancias vasoactivas circulantes. Todos ellos de una manera directa o indirecta influyen en la excreción renal de sodio. Además hay también receptores de volumen en los lechos vasculares venosos y pulmonares. Hay una variedad de maniobras que disminuyendo el retorno venoso pulmonar, tales como la posición ortostática y respiración con presión positiva, disminuyen la natriuria; por el contrario, la posición clinostática, la respiración con presión negativa o inmersión en agua aumentan el retorno venoso y se asocian con un aumento de la diuresis y/o excreción de sodio (256, 257, 258). Hoy en día está demostrado que la simple contracción del espacio extracelular puede también, sin cambios en la osmolaridad, aumentar la secreción de hormona antidiurética (259), y que uno de los factores que regulan la secreción de esta última es el grado de estimulación de los barorreceptores de las paredes de las aurículas (260, 261), es decir, de la presión transmural de la aurícula. Está también demostrado que la disminución de la tensión arterial media (por ej., pérdidas sanguíneas) reduce los efectos inhibitorios aferentes de los barorreceptores existentes en el seno carotídeo y arco aórtico, aumentando la concentración de hormona antidiurética (261, 262).

Bunag y cols. (62) demostraron que se estimulaba el sistema renina con hemorragias que no producían hipotensión a través de un mecanismo nervioso. Pero es que además, el mismo riñón se comporta como ya sabemos no sólo como órgano efector, sino que también tiene una función aferente en que el descenso de la perfusión renal estimula la secreción de renina y el consiguiente aumento de la aldosterona provocará un aumento de la reabsorción hidrosalina distal.

2.2.2. RECEPTORES CEREBROESPINALES DE SODIO

Una de las señales que afectan la excreción de sodio está relacionada con la concentración intracerebral del mismo. La perfusión intracarotídea de una solución salina hipertónica estimula el centro de la sed (osmorreceptores hipotalámicos) y disminuye la diuresis acuosa (263). Para el sodio no existe barrera hematoencefálica.

2.2.3. APETENCIA DE AGUA Y SAL

La importancia de la sed como respuesta a la depleción de volumen está fuera de dudas. Es evidente que hay una estrecha relación entre la sensación de sed y la liberación de hormona antidiurética. Además esta última por sí misma potencia la estimulación osmótica de la sed (264). El papel del sistema renina, y en concreto la angiotensina II sobre el centro de la sed ha sido ya citado anteriormente.

El control de la apetencia de sal es mucho menos entendido que la sed, y si bien está bastante demostrado en animales, es muy poco probable que pueda existir en el hombre.

2.2.4. RECEPTORES HEPÁTICOS

Existen trabajos que demuestran la existencia de osmorreceptores intrahepáticos (265). Estos autores notaron una mayor respuesta diurética a pequeñas infusiones intraportales de agua que con la equivalente cantidad en la vena cava. Con soluciones hipertónicas se obtuvo un efecto opuesto y ninguna respuesta con soluciones isotónicas. Esta respuesta sería a través de la inhibición vagal de la secreción de hormona antidiurética (265). Pero es que además el hígado parece que interviene en la excreción renal de sodio, demostrándose un aumento de la natriuria con infusiones de soluciones hipertónicas en la vena porta (266). Otra vez el estímulo sería vehiculizado a través de reflejos nerviosos (267). Otros trabajos demuestran la existencia de factores hormonales con actividad natriurética liberados por el hígado (268). Por todo ello, se puede concluir que el parénquima hepático interviene en la regulación (metabolismo) tanto del agua como del sodio.

2.2.5. FILTRACIÓN DE SODIO

La cantidad de sodio filtrado por el riñón viene determinado por el producto del filtrado glomerular y la concentración plasmática de sodio. Debido a que grandes cantidades de sodio son filtradas (252.000 mEq/24 h.), y sólo menos del 1 % es excretado por la orina, hace pensar que la excreción de sodio dependerá más de alteraciones en la reabsorción tubular que no de cambios del filtrado glomerular (269). De Wardener y cols. (270) experimentando en perros a los que se les administraba una sobrecarga sódica a la vez que se les hacía descender la presión de filtración (y por tanto el filtrado glomerular) a través de insuflar un balón en la aorta por encima de las arterias renales, demostraron un aumento de la natriuresis en respuesta a la expansión del volumen extracelular a pesar de disminuir el filtrado glomerular. A estos animales se les había suprimido previamente la secreción de aldosterona. Esta respuesta natriurética era debido a una disminución de la reabsorción tubular. La naturaleza de este factor natriurético (tercer factor) no era por tanto ni el filtrado glomerular ni la supresión de la aldosterona.

Aunque no sea el factor fundamental en la regulación del sodio, los cambios en la cantidad de sodio filtrado no deben ser ignorados. Cuando el filtrado glomerular varía, la reabsorción tubular de sodio se modifica en la misma dirección, es decir, una disminución en la filtración glomerular (constricción de la aorta o de las arterias renales) comporta también una disminución en la reabsorción de sodio (271), y viceversa, cuando el filtrado glomerular aumenta, el incremento del sodio filtrado no es excretado, lo que nos indica que la reabsorción tubular de sodio ha aumentado (272). Este fenómeno denominado equilibrio glomerulotubular es aplicable no sólo al ion sodio sino también a otras sustancias, tales como glucosa y bicarbonato. Parece que el fenómeno del balance glomerulotubular no ocurre cuando la variación del sodio filtrado es debido a cambios en la concentración plasmática del mismo. Se ha demostrado que la hipernatremia disminuye (273) y la hiponatremia aumenta (274, 275) la reabsorción tubular de sodio. Por tanto, los cambios en la natriuresis son un determinante en la excreción renal de sodio. Grandes cambios en el filtrado glomerular no acompañados de expansión extracelular provocan pocos cambios en la excreción de sodio (272). Además, Slatopolsky y cols. (276) demostraron que aumentos del filtrado glomerular producidos por la administración de parathormona en pacientes urémicos provocaron pocos aumentos de la natriuria, en comparación con los grandes aumentos de la excreción de sodio debido a infusiones salinas, las cuales se acompañan de aumentos pequeños del filtrado.

En resumen, los cambios en el filtrado glomerular, pueden o no acompañarse de cambios en la excreción sódica. Partiendo de que el volumen del líquido extracelular es constante, aumentos en el filtrado glomerular provocarán pocos o nulos incrementos en la natriuria. Con expansión de volumen se provocan invariablemente grandes aumentos en la excreción de sal, y este efecto persiste tanto si la filtración glomerular es mantenida constante o es reducida.

2.2.6. COMPOSICIÓN SANGUÍNEA

Nized (277) en 1975, perfundiendo riñones aislados, comprobó que el riñón tiene un sistema de monotorización intrínseco por el cual la dilución de la sangre que perfunde el riñón provoca un aumento en la excreción de sodio. Por lo menos dos factores se han sugerido como responsables de este efecto dilucional: la disminución del hematocrito (278) y la disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas (279, 280). El efecto del hematocrito parece estar relacionado con la viscosidad sanguínea ya que alteraciones de esta última modifica la natriuria (281). Tanto un efecto como otro pueden hacer variar el filtrado glomerular en cantidad suficiente como para alterar la cantidad de sodio filtrado. Sin embargo, está suficientemente demostrado un efecto directo sobre la reabsorción tubular de sodio (278, 279, 280, 282), a través de alteraciones de las fuerzas de Starling en los capilares glomerulares (peritubulares) (279, 280, 282). El mecanismo patogénico sería la disminución de la presión oncótica en los capilares peritubulares ya sea por disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas, ya por descenso del hematocrito. La hemodilución desciende la presión oncótica por un mecanismo indirecto. Es decir, una caída del hematocrito (por hemodilución) se asocia con un descenso de la fracción de filtración (filtrado glomerular/flujo plasmático renal) pues se mantiene constante el numerador aumentando el flujo plasmático renal. Con ello, la cantidad porcentual de ultrafiltrado libre de proteínas disminuye, y por tanto, el aumento normal de la presión oncótica postglomerular es inferior, descendiendo la presión oncótica peritubular (278, 282). Además, a cualquier nivel de tensión arterial, con la hemodilución se produce una disminución de la resistencia vascular renal con un aumento de la presión hidrostática postglomerular. Estas variaciones hacia un mismo sentido de las fuerzas de Starling, disminución de la presión oncótica y aumento de la presión hidrostática, aumentarán el flujo hidrosalino hacia la luz tubular. Si este efecto es a través de la alteración del transporte activo de sodio o es un mecanismo puramente pasivo no está todavía aclarado.

En resumen, en condiciones normales el aumento de la ingesta de sal y agua se asocia con una disminución del hematocrito y de la proteinemia, que incrementaría la natriuresis, tendiendo a mantener constante el agua total del cuerpo.

2.2.7. FACTORES HEMODINÁMICOS

Factores como tensión arterial, flujo sanguíneo renal, resistencia vascular renal, distribución intrarrenal del flujo sanguíneo, etc., alteran el metabolismo del sodio.

Está universalmente aceptado desde hace tiempo, que cualquier aumento de la tensión arterial se asocia con un incremento de la natriuresis. Sin embargo, el mecanismo todavía es oscuro. En un principio se creyó mediado por alteraciones en el filtrado glomerular (271, 283), pero más recientemente se ha sugerido un efecto directo sobre la reabsorción tubular de sodio (284, 285), lo cual sería consecuencia de un aumento de la presión hidrostática peritubular con alteración del transporte activo (284). Este mismo mecanismo es todavía compatible con la disminución de la reabsorción tubular de sodio observada con el aumento de la presión venosa (286, 287). Este aumento de la natriuresis debido al aumento de la presión venosa puede ser contrarrestado con la caída simultánea del filtrado glomerular (287, 288). Así, en algunas circunstancias, grandes aumentos de la tensión venosa renal (cirrosis), predomina la disminución del filtrado glomerular, y por tanto, el resultado es un aumento de la retención de sodio.

La resistencia vascular renal es un factor importante en la excreción urinaria de sodio. La vasodilatación renal debido a la administración de acetilcolina, bradiquinina o prostaglandinas se acompaña de un aumento de la natriuresis. Esta respuesta natriurética no se asocia a cambios detectables del filtrado glomerular, por lo que el mecanismo más probable sería una disminución de la reabsorción tubular de sodio (289, 290). Earley y cols. (289) observaron que la vasodilatación renal

(o aumento de la presión de perfusión en presencia de vasodilatación) disminuía la reabsorción tubular proximal de sodio, atribuyéndolo a un aumento de la presión hidrostática de la circulación capilar peritubular (280, 289). Además demostraron que un aumento de la presión oncótica plasmática inhibiría la natriuresis (280). Estudios con micropuntura (279, 282, 291, 292, 293) pudieron demostrar que la reabsorción proximal de sodio se correlacionaba directamente con la presión oncótica peritubular. Una sobrecarga hidrosalina disminuye la presión oncótica y la reabsorción proximal de sodio. La respuesta natriurética a sustancias presoras como la angiotensina y la noradrenalina también viene determinada por la resistencia vascular renal. Si antes de administrar estas sustancias uno de los dos riñones es sometido a vasodilatación se produce una natriuresis importante, mientras que en el riñón contralateral el efecto de estas sustancias presoras es de disminución de la excreción renal de sodio (289, 290). Este efecto es también debido a cambios en las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares. Así, durante la vasodilatación renal se producirá una disminución de la presión oncótica postglomerular, secundaria a la disminución de la fracción de filtración, y un aumento de la presión hidrostática a este mismo nivel; ambos factores aumentan la natriuria.

El por qué las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares afectan directamente la reabsorción proximal de sodio está todavía en estudio. Se ha demostrado que la presión oncótica afecta la resistencia eléctrica (294) y las características de permeabilidad del túbulo proximal (295), concretamente de las uniones intercelulares. El mecanismo íntimo de los efectos de la presión hidrostática no ha sido exhaustivamente estudiado. No obstante, se ha visto que aumentos de la presión hidrostática disminuye la reabsorción proximal a la vez que aumenta la conductividad eléctrica y la permeabilidad iónica (295, 296), igual como ocurre con una disminución de la presión oncótica peritubular. De todas formas, la reducción de la presión oncótica desempeñaría un papel predominante en el efecto de la sobrecarga hidrosalina en el túbulo proximal, y los cambios en la presión hidrostática afectaría sólo una pequeña parte de la reducción total de la reabsorción proximal de sodio (295).

La distribución intrarrenal del flujo sanguíneo es también un factor hemodinámico a tener en cuenta. El 90 % del flujo sanguíneo renal discurre por la corteza, y sólo un 10 % por la médula renal. Morfológicamente se sabe que hay dos tipos de nefronas. Las más superficiales de la corteza tienen unas asas de Henle cortas que sólo alcanzan la parte más externa de la médula, mientras que las nefronas yuxtamedulares tienen unas asas de Henle largas y que alcanzan la parte más interna de la médula y región papilar del riñón. Las nefronas yuxtamedulares tienen mayor filtrado glomerular y alcanzan las zonas medulares de mayor osmolaridad intersticial. Utilizando gases inertes (297, 298, 299, 300) se evidenció que las nefronas más externas de la cortical estaban hipoperfundidas durante las excreciones bajas de sodio, incluyendo estimulación nerviosa (300) e insuficiencia cardíaca (297, 278, 299). Esto sugiere que serían las nefronas yuxtamedulares las que reabsorberían más sodio. Sin embargo, otros investigadores han encontrado poca correlación entre la distribución del flujo sanguíneo renal y la natriuresis (301), utilizando microesferas en lugar de gas inerte en el método de medida del flujo plasmático renal. Técnicas de micropuntura tampoco han podido demostrar esta hipótesis (302). Por todo ello, aunque la hipótesis es atractiva no se ha demostrado que la distribución de flujo determine la excreción renal de sodio.

2.2.8. SISTEMA NERVIOSO ADRENÉRGICO

En el riñón existen receptores de volumen para la regulación de la excreción de sodio independientemente del sistema renina-angiotensina que regula en parte la secreción de aldosterona (256). Los factores hemodinámicos que afectan al metabolismo del sodio ya han sido discutidos.

El tono parasimpático no es importante en la regulación de la excreción urinaria de sodio (303), pero está bastante claro que el sistema simpático interviene en el sistema receptor-efector que influencia la natriuria (303, 304). La depleción hidrosalina se acompaña de un aumento de la activi-

dad adrenérgica, y ambos factores disminuyen la natriuria. Al contrario, la expansión aguda de volumen disminuye el tono adrenérgico (305). Estos cambios en la excreción urinaria de sodio podían estar relacionados a cambios en la filtración glomerular o a alteraciones hemodinámicas renales. Recientemente, con estudios de micropuntura se ha observado que la denervación aguda en la rata produce una disminución absoluta de la reabsorción proximal sin cambios en el filtrado glomerular, flujo plasmático renal o fracción de filtración (306). Estos autores concluyen que estos cambios no serían debidos a factores físicos peritubulares. La interrupción de las vías eferentes simpáticas por depleción de catecolaminas (307), denervación cardíaca (304) o sección espinal a nivel cervical (303) afecta a la natriuresis. Es precisamente el volumen de llenado del árbol arterial (volumen sanguíneo efectivo) el componente responsable de la excreción de sodio. Este volumen efectivo disminuye cuando disminuyen las resistencias periféricas totales. La disminución del gasto cardíaco puede también disminuir el volumen sanguíneo efectivo. Estos factores actúan vía sistema nervioso adrenérgico. El bloqueo farmacológico de este sistema con fenoxibenzamina aumenta la excreción de sodio sin efectos hemodinámicos (308), aunque otros autores no han podido demostrar este efecto (309). Otros trabajos son precisos para dilucidar el papel fisiológico que desempeñan los receptores alfa y beta en el control de la excreción de sodio.

2.2.9. FACTORES HORMONALES

Desde los estudios de De Wardener y cols. (270) que demostraron que la natriuresis provocada por sobrecarga hidrosalina no se podía atribuir a cambios hemodinámicos, composicionales u hormonales conocidos, numerosos intentos se han hecho a fin de aislar un factor natriurético en la sangre, en la orina y en varios órganos de sujetos con expansión de volumen. Es evidente que este "tercer factor", como ha sido denominado por Levinsky y cols. (310) es multifactorial. Así, cambios en la composición de la sangre y en la hemodinamia renal (270) se habían incluido en el concepto de tercer factor, aunque la existencia de que sea de naturaleza hormonal (hormona natriurética) parece fuera de duda, si bien su origen y naturaleza es todavía desconocido (311, 312, 313). Son muchos los esfuerzos que se han efectuado para poder determinar cualitativamente y cuantitativamente este tercer factor, destacando los trabajos del grupo de Bricker (270, 314) y los de De Wardener (311).

Los experimentos más elegantes son los que demostraron la existencia de un factor natriurético en animales con circulación cruzada. Sin embargo, la diuresis lograda en el animal no expandido era inferior a la lograda con igual sobrecarga en el animal aislado. Esto hizo suponer a sus autores que la vida media de este factor natriurético era muy corta (270, 315). Además, se ha hallado que extractos de orina de sujetos con sobrecarga hidrosalina provocaban un aumento de la concentración intracelular de sodio en las células tubulares renales, cosa que no ocurría en la orina de sujetos deplecionados de sodio (311). De las varias sustancias aisladas como hormona natriurética, es la identificada por Bricker y cols. (314, 316, 317) en el plasma y orina de sujetos urémicos la que parece más convincente de alterar la conducta renal de sodio. No obstante, hasta no disponer de un método de ensayo específico, biológico o inmunológico, no se podrá establecer el papel fisiopatológico que desempeña en la regulación de la excreción de sodio. Es interesante que Homer Smith, hace más de 25 años sugirió la existencia de una hormona natriurética para explicar el fenómeno de escape de la aldosterona (256). Si este escape es debido a una hormona natriurética o a algún otro factor físico no se conoce todavía. También se desconoce si este factor natriurético (tercer factor) es producido por el riñón o es de origen extrarrenal.

2.2.10. ALDOSTERONA

No vamos a citar todos y cada uno de los factores que intervienen en la regulación de la secreción de aldosterona. Así, de los cuatro más importantes: sistema renina-angiotensina, sodio, potasio y ACTH, nos referiremos exclusivamente al sodio. Depleciones agudas del volumen extracelular, del retorno venoso o la administración de dietas hiposódicas son potentes estímulos de la secreción de aldosterona. Por el contrario, dietas ricas en sodio, expansión del espacio extracelular o aumento del retorno venoso disminuyen los niveles de aldosterona en plasma. La aldosterona es un potente estimulador de la reabsorción de sodio, pero no sólo en el riñón sino también en otros órganos, interviniendo en mecanismos de retroacción en la regulación del volumen extracelular. No obstante, en todo el conjunto, la aldosterona no desempeña un importante papel en el control del balance de sodio y regulación del volumen extracelular. Pacientes con ausencia completa de secreción endógena de aldosterona, todavía son capaces de mantener el volumen extracelular y responder a distintas ingestas de sodio. Por otro lado, pacientes con secreción autónoma aumentada de mineralcorticoides muestran inicialmente una reabsorción exagerada de sodio con un balance positivo de agua y sal, seguido por un aumento de la natriuresis que restablece el balance de sodio (318). Este fenómeno de escape refleja el hecho de que la estimulación de la reabsorción de sodio por la aldosterona es sobrepasado por la inhibición de esta reabsorción debido a la expansión del volumen extracelular. Los estudios de De Wardener y cols. (270) pusieron en evidencia que la natriuresis producida por infusiones salinas no dependía de ninguno de los dos factores citados: filtrado glomerular y aldosterona. Con ello se entra en el concepto de tercer factor posiblemente de origen hormonal que controlaría la reabsorción de sodio. En conclusión podemos decir que la regulación del metabolismo del sodio depende de múltiples factores, algunos todavía desconocidos que actúan a la vez, predominando uno u otro según las circunstancias.

2.2.11. REABSORCIÓN TUBULAR DE SODIO

La reabsorción de sodio se produce en el túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y colector. Los túbulos contorneados proximales constituyen la estructura más superficial de la nefrona por lo que son muy asequebles al estudio por técnicas de micropuntura. Los resultados obtenidos por estas técnicas indican que en el túbulo proximal se reabsorben del 60 al 70 % del sodio filtrado. El transporte activo de sodio con la reabsorción de sus aniones, cloro y bicarbonato, constituyen una fuerza osmótica que arrastra agua a través de esta porción permeable de la nefrona. Se ha sugerido que este gradiente osmótico producido por el transporte activo de sodio crea una difusión pasiva de agua y sal a través de los canales intercelulares que comportaría el movimiento de los dos tercios de agua y sal en el túbulo proximal (319). Existe por tanto una difusión pasiva hacia la luz tubular que vendrá determinada por las fuerzas de Starling desde los capilares peritubulares y hacia estos últimos desde el intersticio. Es interesante hacer notar que la resistencia eléctrica a nivel de los capilares intercelulares es mucho más baja que a nivel transcelular (320).

La reabsorción tubular proximal de sodio aumenta con la depleción del volumen del líquido extracelular y disminuye con la expansión de este espacio (321, 322, 323). No se sabe si estos cambios son mediatizados por cambios en la composición sanguínea, cambios hemodinámicos, hormona natriurética o una combinación de todos ellos. El papel de la aldosterona está descartado pues la actividad mineralcorticoidea no afecta el transporte de sodio en el túbulo proximal. El túbulo proximal también interviene en el fenómeno del balance glomerulotubular con cambios paralelos entre la filtración glomerular y la reabsorción tubular de sodio (322).

El asa de Henle y sobre todo su porción ascendente es el principal componente del sistema de contracorriente. A este nivel se ha demostrado un transporte activo de cloro con una reabsorción pasiva de sodio debido a un gradiente eléctrico (324). Los diuréticos del asa, ácido etacrínico y furo-

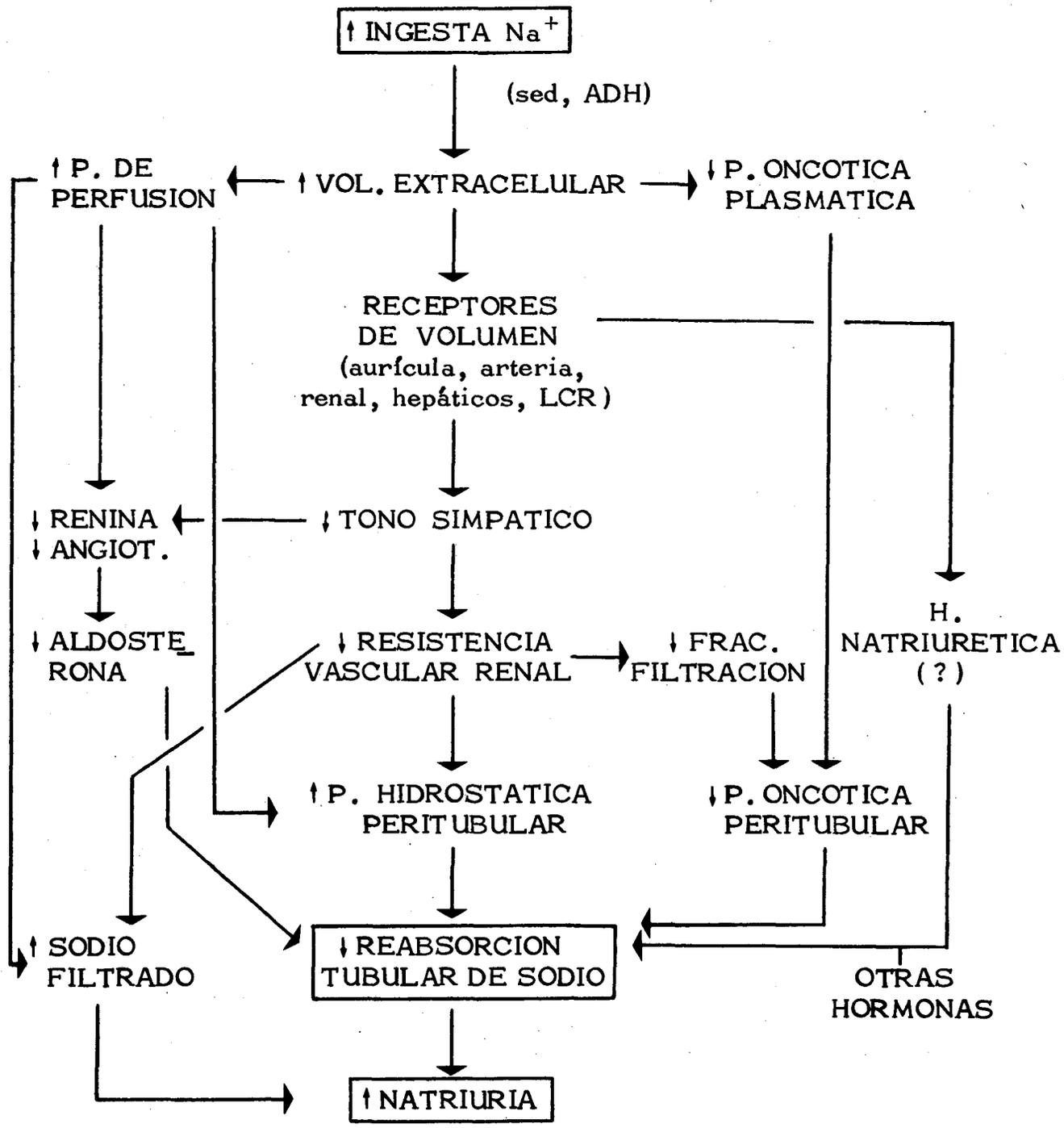


Fig. 5. - Mecanismos de respuesta ante un aumento en la ingesta de sodio.

semida, actúan a este nivel inhibiendo la reabsorción activa de cloro. Ya que esta porción es impermeable al agua, este transporte activo de cloruro sódico desde la luz tubular al intersticio provoca que este último sea hipertónico, interviniendo en la reabsorción de agua a nivel de los túbulos colectores (en presencia de hormona antidiurética) y que la orina a este nivel sea hipotónica y libre de solutos. Por tanto, los diuréticos que actúan a nivel del asa de Henle alteran tanto el sistema de concentración como el de dilución renal. Y ya que aquí se reabsorbe del 25 al 30 % del cloruro sódico (325), se comprenderá fácilmente que los diuréticos del asa sean bastante potentes. El asa de Henle también participa en el balance glomerulotubular y con un flujo aumentado de cloruro sódico en el túbulo proximal se produce un aumento de reabsorción de cloruro sódico a este nivel (326).

Los segmentos más distales de la nefrona, particularmente el túbulo colector, ha sido considerado por algunos como una importante zona para la regulación de la excreción de sodio (327), sugiriéndose que la hipotética hormona natriurética actuaría a este nivel alterando la reabsorción de sodio en el túbulo colector.

Por último, me referiré a la acción de la aldosterona que aumenta la reabsorción de sodio a cambio de excretar potasio e hidrogeniones sobre todo a nivel del túbulo contorneado distal. Los efectos sobre la excreción de hidrógeno y potasio parecen modularse en parte por la cantidad de sodio que abandona el túbulo proximal.

2.2.12. RESUMEN

Hay una gran diversidad de posibles mecanismos por los cuales el riñón responde a cambios en el volumen del líquido extracelular. Asumir que los mecanismos fisiológicos son iguales y con la misma prioridad que los identificados en condiciones experimentales en arriesgado. La Fig. 5 esquematiza la interrelación de los factores citados anteriormente. Todas estas interrelaciones son extraídas por extrapolación de múltiples trabajos experimentales en animales y en el hombre. La diversidad de los resultados entre los distintos autores y la lógica deducción fisiopatológica de estos experimentos hace muy difícil saber qué factores predominan y cuáles intervienen en la fisiología y patología del organismo. Esta misma diversidad nos pone de relieve el desconocimiento parcial o total de algunos de los factores que intervendrían. Así, el tercer factor (u hormona natriurética) serviría para reconciliar la continua controversia entre la importancia relativa de factores hemodinámicos en contra de los hormonales en el control de la secreción urinaria de sodio.

2.3. SODIO INTERCAMBIABLE

2.3.1. INTRODUCCIÓN

La concentración plasmática de sodio tiende a mantenerse constante a través de múltiples mecanismos homeostáticos que actúan principalmente a través del riñón. La concentración de sodio en plasma no es por sí misma la mayor variable que indica el balance de sodio del organismo, ya que concentraciones anormales de sodio en plasma sólo son una medida indirecta de las anormalidades primarias del balance de sodio. Además, debido a que alteraciones de este último se acompañan siempre de cambios en el balance de agua, resulta que, incluso grandes anormalidades del balance de sodio no se acompañan de alteraciones de la natremia. A partir de los estudios de Moore (328) en 1946, las técnicas radioisotópicas han jugado un importante papel en el estudio tanto del volumen de los distintos compartimentos del organismo como del metabolismo ("turnover") electrolítico. El 90 % o más de los solutos contenidos en el líquido extracelular están compuestos por sales de sodio. Sin embargo, sólo algo más de la mitad del sodio corporal está en el compartimento

extracelular. El resto está formando parte de un "pool" poco intercambiable y unido a la estructura cristalina del hueso (253). Este sodio que constituye un 35-40 % del sodio total no es osmóticamente activo y no influye en el metabolismo hidrosalino del organismo. Por tanto, el sodio intercambiable es significativamente menor a la cantidad total de sodio existente, representando sólo alrededor del 70 % del sodio corporal total (329).

En comparación al agua total, el sodio intercambiable varía poco con la edad y con el sexo (329). En estados edematosos pueden encontrarse aumentos entre un 20 y un 100 %, y en insuficiencias suprarrenales pueden perderse entre un 20 y un 50 % del sodio intercambiable total (329). El sodio, así como el balance hídrico, influye enormemente en el control de la tensión arterial, y muchos estados hipertensivos se acompañan de retención de sodio por parte del riñón. Y por tanto, de aumentos del sodio intercambiable. Estos y otros ejemplos demuestran la utilidad de la determinación del sodio intercambiable en la patología humana.

Numerosos investigadores han empleado en estudios clínicos el ^{24}Na , isótopo del sodio de vida corta, para la medición de su volumen de distribución ("espacio de sodio") y para la medición del sodio intercambiable. Ésta es una típica medida de dilución isotópica, y se describirá extensivamente más adelante. Se debe hacer hincapié en que tanto el volumen aparente de distribución como el depósito de intercambio están, por lo general, en función del tiempo transcurrido desde la administración de la dosis, y por lo tanto hay que especificar este lapso de tiempo al informar los resultados de la experiencia.

2.3.2. DISTRIBUCIÓN DEL RADIOISÓTOPO

Cuando se emplea una técnica de dilución isotópica se supone, fundamentalmente, que las muestras se extraen cuando el indicador se halla uniformemente distribuido en el volumen o depósito ("pool") químico que se desea determinar. Antes de cualquier determinación se ha de haber cumplido tal condición.

Como las proteínas plasmáticas se comportan como ácidos muy débiles, las diferencias existentes entre la concentración de proteínas en el plasma y en el líquido intersticial causan un desplazamiento del equilibrio iónico, de tal manera que las concentraciones de los electrolitos a ambos lados del endotelio capilar difieren en forma apreciable. La magnitud de este efecto (equilibrio de membrana de Gibbs-Donnan) se ha estimado en un 5 % para los iones monovalentes (330), y es probablemente de cerca del 15 % para los bivalentes (331). De esta manera, la concentración de un catión monovalente tal como el sodio es alrededor de un 5 % más alta en el agua del plasma que en la del espacio intersticial, mientras que para aniones tales como el bromuro, esto se cumple en forma inversa. Como los dos factores arriba mencionados se neutralizan en cierta forma mutuamente, en el caso de los cationes monovalentes no se aplican normalmente correcciones para las proteínas plasmáticas cuando se mide el "espacio de sodio". Por otra parte, la medición del volumen de distribución de un indicador como el ^{82}Br , ambos efectos se complementan y es necesaria una corrección que sobrepasa un poco el 10 %, para tener en cuenta la sobrevaloración que se produce.

Después de la inyección del sodio radioactivo hay una rápida desaparición del trazador seguido a las 3-4 horas por una desaparición lenta del mismo del torrente circulatorio (Fig. 6). La desaparición rápida del trazador durante los primeros 30-40 minutos de la inyección representa el intercambio rápido del sodio por el espacio extracelular. Una última dilución muy lenta, entre las 18-24 horas, se cree debida a la penetración en la masa total de sodio. Sin embargo, la curva de desaparición sanguínea es aquí casi plana ya que ello representa el poco intercambiable "pool" de sodio existente en el hueso. Después de 24 horas hay un escasísimo intercambio ulterior. Por tanto, aunque el periodo de equilibrio puede considerarse de 18 horas (332) se recomienda un margen de 24 horas o más, sobre todo en el caso de retención anormal de líquidos (edemas, astitis, etc.) (333). Sin embargo, algunos autores han encontrado una gran correlación entre los valores obtenidos en la

$\mu\text{Ci} / \text{mEq}$

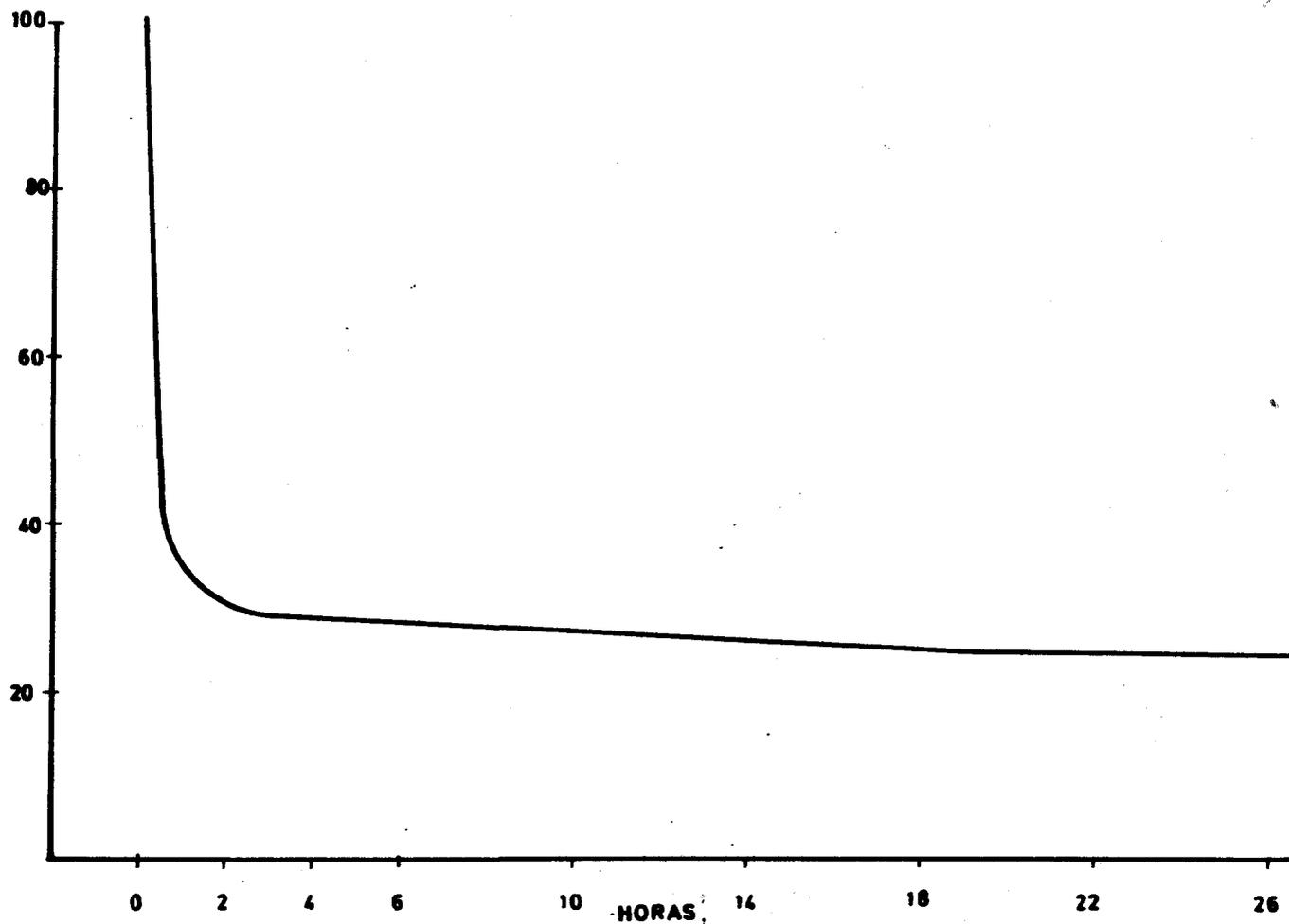


Fig. 6. — Curva de desaparición sanguínea del sodio radiactivo después de la administración endovenosa.

medida a las 4 horas y a las 24 horas (334, 335, 336, 337).

Los estudios de Forbes y cols. (338) demostraron que el ^{24}Na se equilibra en menos de una hora en el músculo estriado, hígado, piel y riñón. Sin embargo, en el hueso y el cerebro no se equilibra completamente ni a las 18 horas. Cerca de la mitad del sodio de los huesos se intercambia fácilmente en el término de pocas horas (339), y en un 20-25 % más, en el transcurso de una o más semanas (340). Los resultados del análisis de cadáveres sugieren que el sodio intercambiable, medido con ^{24}Na , representa cerca del 70 % del sodio realmente presente en el organismo (341), completándose el balance con el sodio existente a nivel de los huesos, en una forma difícilmente intercambiable.

2.3.3. EL ESPACIO DE SODIO COMO MEDIDA DEL VOLUMEN EXTRACELULAR

Debido a la bomba de sodio de la membrana celular, la concentración sódica del líquido intracelular es sólo de 10 mEq/L, por lo que el volumen de distribución del sodio radioactivo equivale al volumen del líquido extracelular (335, 338, 341, 342, 343, 344, 345).

El indicador ideal debe difundir rápidamente por todo el líquido extracelular sin que exista durante la difusión una pérdida apreciable debido a procesos metabólicos, y no debe penetrar dentro de las células. Los indicadores de molécula grande tales como la insulina (346) o el manitol, proporcionan cifras más bajas (cerca del 15 % del peso corporal) debido a que no pueden difundir con rapidez hacia el agua transcelular (347) y del colágeno. Entre otros radiofármacos el tiocianato (348), el tiosulfato (349), y el bromo (348) penetran en cantidad variable pero significativa dentro de las células por lo que introducen errores en la medida del volumen del líquido extracelular. En el caso del ^{82}Br debe incluirse una corrección debido al efecto Donnan y debido a que entra dentro de los eritrocitos. El factor de corrección es alrededor de 0,9 y alcanza un equilibrio eficaz a las 4-6 horas después de administrada la dosis (344).

El trazador más idóneo parece ser el sulfato, el cual alcanza un equilibrio entre el espacio vascular e intersticial entre los 15 y 20 min. después de su administración endovenosa en individuos normales, eliminándose por vía urinaria en su mayor parte, y con una lenta desaparición del plasma entre ocho y nueve horas (350).

El sodio radioactivo (^{24}Na) es uno de los primeros trazadores que se utilizó para la determinación del volumen del líquido extracelular (351). Tiene el inconveniente que penetra, aunque poco, en las células y que se intercambia en parte con el sodio de los huesos con cierta rapidez. Sus ventajas son que tiene una vida media corta (14,7 horas), que no debe introducirse ningún factor de corrección y que su determinación bioquímica es fácil. Además, estudios recientes de McGrath y cols. (335) haciendo determinaciones simultáneas del espacio sulfato y el espacio sodio encontraron una perfecta correlación ($r = 0,83$) entre ambos. Por tanto, aún sin ser idóneo como expresión del volumen extracelular tiene la suficiente precisión y reproductibilidad para ser de utilidad clínica en estudios de hidratación y en la investigación de las diferentes formas de hipertensión.

III. OBJETIVO DE LA TESIS DOCTORAL

El objetivo de esta tesis doctoral es aportar nuevos datos sobre el grado de participación del sodio y el sistema renina-angiotensina en los diferentes tipos de hipertensión. En ella se valora el equilibrio sódico del organismo, el eje renina-angiotensina-aldosterona, la relación entre ambos y de cada uno de ellos respecto a la tensión arterial, en la insuficiencia renal crónica y en la hipertensión tanto esencial como secundaria. Para ello se estudia el sodio intercambiable y el volumen sanguíneo por un lado; y la actividad renina plasmática y la aldosterona en plasma y orina por otro.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL HUMANO

Se ha estudiado un total de 245 individuos, de los cuales 24 fueron individuos control y el resto pacientes, todos ellos procedentes del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

Todos los pacientes estudiados estaban afectados de insuficiencia renal crónica y/o hipertensión arterial, entendiéndose como tal una tensión arterial sistólica igual o superior a 160 mm Hg y/o una tensión arterial diastólica (quinta fase de Korotkoff) igual o superior a 95 mm Hg. La tensión arterial fue medida por esfigmomanómetro de columna de mercurio y, sino se especifica lo contrario con el paciente en posición sentada.

Los pacientes se agruparon de la siguiente forma:

— individuos sanos	24
— insuficiencia renal terminal	61
— insuficiencia renal moderada	20
— poliquistosis renal	6
— hipertensión arterial esencial	81
— hipertensión vasculorrenal	30
— diabetes e hipertensión	19
— hiperaldosteronismo primario	3
— feocromocitoma	1
TOTAL	245

1) De los 24 individuos control, habían 10 varones y 14 mujeres, de edades comprendidas entre los 20 y los 50 años con una media de $27,9 \pm 8$ (DS). Peso, talla y demás determinaciones están expresadas en la Tabla III.

2) El grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica estaban tratados con hemodiálisis peritóricas con riñón artificial RSP tipo Coil. Todos ellos estaban sometidos a tres diálisis semanales de 6 horas cada una e instruidos en cuanto a restricción líquida con una dieta de 2.000 a 3.500 calorías, 0,8 g de proteínas por kg de peso, 60 mEq/día de sodio y un mEq/kg de peso/día de potasio. La concentración de sodio del líquido de diálisis era de 135 mEq/L. Todos ellos eran pacientes clínicamente estables sin otra enfermedad, y se excluyeron aquellos que presentaban diuresis superiores a 500 ml/24 horas en el momento del estudio. Durante las hemodiálisis se les administraba unos 100 mg de heparina sódica. El único tratamiento que recibían era hidróxido de aluminio, vitamino-terapia y feroterapia. Los 61 pacientes fueron subdivididos en dos grupos: a) En un primer grupo de 31 pacientes, 20 varones y 3 mujeres fueron estudiados en cuanto su tensión arterial con respecto al sodio intercambiable y la actividad renina plasmática. Sus edades estaban comprendidas entre 21 y 71 años con una media de $43,18 \pm 14,65$ (DS). Detalles en Tabla V. b) A un segundo grupo de 30 pacientes se les estudió el sistema renina-angiotensina-aldosterona en tres condiciones hemodinámicas distintas. De ellos 21 eran varones y 9 mujeres, de edades comprendidas entre los 17 y 65 años, con una media de $40,9 \pm 12,24$ (DS). Todos ellos eran normotensos. Demás detalles en Tabla VI.

3) En el capítulo de insuficiencia renal moderada se estudian 20 pacientes afectados de hipertensión y nefropatía de etiología diversa con un aclaramiento de creatinina endógena entre 20 y 60 ml/min, excluyéndose los pacientes afectados de poliquistosis renal y de diabetes, que por sus características se estudian en capítulos aparte. Ninguno tenía síndrome nefrótico. De ellos 13 eran varones y 7 hembras, de edades que oscilaban entre 22 y 60 años, con una media de $42,25 \pm 12,37$ (DS). Demás detalles de los pacientes así como etiología de su nefropatía están expresados en la Tabla XI.

4) En cuarto lugar se estudian seis pacientes afectos de poliquistosis renal e hipertensión, en que la mitad eran varones de edades entre 19 y 51 años, con una media de $37,83 \pm 13$ (DS). El diagnóstico se hizo, en todos ellos mediante urografía endovenosa y en algunos se confirmó con la práctica de una gammagrafía renal. Cuatro de los seis pacientes tenían, en el momento del estudio un aclaramiento de creatinina endógena superior a 70 ml/min, uno presentaba una insuficiencia renal moderada ($C_{Cr} = 49$ ml/min) y otro una insuficiencia renal severa (C_{Cr} inferior a 10 ml/min) (Tabla XII).

5) De los 81 pacientes afectos de hipertensión esencial benigna, 49 eran varones y 32 mujeres, de edades comprendidas entre los 23 y 60 años con una media de $43,17 \pm 10,02$ (DS). Todos ellos tenían cifras tensionales diastólicas superiores a 95 mm Hg y sistólicas superiores a 160 mm Hg; con una tensión arterial media (tensión arterial diastólica más un tercio de la presión del pulso) superior a 117 mm Hg. Todos presentaban un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min con proteinuria fisiológica y sedimento normal. Fueron excluidos todos los pacientes que no tuvieran las siguientes determinaciones biológicas normales: ionograma plasmático, hemograma, uricemia, glicemia y/o test de tolerancia oral a la glucosa, equilibrio ácido-base, proteínas totales y proteinograma. A su vez, todos ellos presentaban una urografía endovenosa minutada estrictamente normal con ausencia de soplo abdominal. Se excluyeron también aquellos pacientes que por su obesidad no tuvieran unos niveles de cortisol plasmático normal y aquellos que por su taquicardia no tuvieran un T_4 estrictamente normal. En la gran mayoría de los pacientes se les practicaron catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico en orina, siendo normales en todos ellos. Aquellos pacientes que aún sin presentar hipocaliemia ni aumento de los bicarbonatos en plasma, tenían niveles de aldosteronuria elevados con cifras bajas de actividad renina plasmática fueron sometidos a tests de estimulación de esta última y a pruebas terapéuticas con espironolactonas antes de ser incluidos en el estudio.

6) En sexto lugar se estudian 30 pacientes, catorce de los cuales presentaban hipertensión y estenosis unilateral de la arteria renal demostrada angiográficamente, doce hipertensión y un riñón atrófico y cuatro monorrenos (agenesia renal) con hipertensión. De ellos 14 son varones y 16 mujeres, de edades comprendidas entre los 25 y 74 años con una media de $45,06 \pm 10,72$ (DS). Demás detalles, así como niveles tensionales y funcionalismo renal están reflejados en la Tabla XIII.

7) En la Tabla XIV se especifican los 19 pacientes afectos de hipertensión y diabetes, de los cuales 14 son varones y 5 hembras, y cuyas edades oscilan entre 41 y 63 años con una media de $50,42 \pm 6,64$ (DS). Ninguno de ellos presentaba, en el momento del estudio signos objetivos de nefropatía (proteinuria negativa y sedimento normal). El diagnóstico de diabetes fue hecho por el test de tolerancia oral a la glucosa. Ninguno de ellos requería tratamiento insulínico. Todos los pacientes presentaban diabetes de origen tardío. Se descartaron los pacientes que presentaban una gran presión del pulso (ateroesclerosis). También se ha deshechado cualquier tipo de hipertensión secundaria (por ej. vasculorrenal) y no se incluye ningún caso de hiporreninismo primario.

8) Por último se estudia, dentro del capítulo de hipertensión secundaria de otra etiología, tres casos de hiperaldosteronismo primario (Tabla XV) y un caso de feocromocitoma (Tabla XVI). De los aldosteronismos primarios, dos son idiopáticos y uno corresponde a un adenoma. Todos ellos presentaban un sistema renina no estimulable y una aldosterona no inhibible con persistente hipocaliemia y alcalosis metabólica. Tanto la hipertensión como la biología se corregía con espironolactona. El feocromocitoma no sólo se demostró biológicamente con gran elevación de las catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico en orina, sino que también fue demostrado quirúrgicamente entre el riñón y la aorta por encima de la arteria renal izquierda.

3.2. RECOGIDA DE MUESTRAS Y PROTOCOLOS

A todos los pacientes e individuos control, se les determinó el sodio intercambiable, el volumen sanguíneo, la actividad renina plasmática y/o aldosteronuria en el espacio de 24 horas. Ello se hizo así por las múltiples y constantes interrelaciones (equilibrios dinámicos) existentes entre los distintos componentes del sistema renina y el balance de sodio.

El paciente acudía al hospital a las 10 horas con orina recogida de 24 horas del día anterior para la determinación de aldosteronuria y excreción urinaria de sodio. No era preciso estar en ayunas. A su llegada, se le medía el peso y la talla. Seguidamente, en posición sentada, se le extraía sangre para la actividad renina plasmática y aldosteronemia (que se ponía en un tubo vacutainer con EDTA disódica mantenido frío), así como también para el ionograma plasmático. Aprovechando la misma aguja de la extracción se inyectaba por vía endovenosa el sodio radioactivo. En este momento era preciso anotar la hora para cálculos posteriores del DKI del isótopo. Durante las 24 horas siguientes (período de equilibrio) el paciente recogía toda la orina. Al día siguiente, aproximadamente a la misma hora, se le extraía sangre para la medición tanto del sodio radioactivo existente como del sodio bioquímicamente medible. En este momento finalizaba la recogida de orina del período de equilibrio, obligando al paciente a orinar con lo que sabíamos la cantidad de radioactividad eliminada y teníamos una muestra de orina instantánea (ambos valores son precisos para el cálculo del sodio intercambiable). Aprovechando también la misma aguja se le inyectaba endovenosamente albúmina marcada. A los 10 min. se efectuaba otra extracción que con la determinación del hematocrito corregido nos servía para el cálculo del volumen sanguíneo. En resumen: Al inicio se hacían las determinaciones hormonales y luego las de los espacios extracelulares; con ello se obvia interferencias de la radioactividad tanto del ^{24}Na como del ^{131}I en el radioinmunoensayo de la actividad renina plasmática y aldosterona.

Estuvieron sometidos a protocolos especiales los pacientes afectos de insuficiencia renal crónica en estadio terminal: 1) En cuanto al protocolo de valoración de la tensión arterial los pacientes se agruparon en grupo I: pacientes normotensos (22 casos); grupo II: pacientes hipertensos no hipervolémicos (5 casos); y grupo III: pacientes hipertensos e hipervolémicos (4 casos) (Tabla V). Se consideraron hipervolémicos aquellos que tenían un volumen sanguíneo que excedía 1.500 ml de la normalidad según sexo, talla y peso. Estos pacientes entre diálisis y diálisis, que es cuando se efectúan todas las determinaciones tanto hormonales como de sodio intercambiable, siempre presentan cierto grado de retención hidrosalina. Los niveles tensionales que se tuvieron en cuenta fueron el promedio entre el último registro de la hemodiálisis previa y el primero de la siguiente, ambas en posición supina y con esfigmomanómetro de columna de mercurio.

2) En el protocolo de valoración del metabolismo de la aldosterona se midió el peso, tensión arterial y el pulso, y se determinó en plasma la actividad renina, la aldosteronemia, el cortisol, sodio y potasio en las siguientes circunstancias: Se estudiaron 22 pacientes, tres de ellos anéfricos, bajo las condiciones siguientes a) tras una hora de reposo en posición clinostática, se inició la hemodiálisis que durante un período de dos horas se efectuó con canister aislado con lo que se lograba una deshidratación isotónica. Se utilizó un sodio de 136 mEq/L y potasio de 5 mEq/L, con una ultrafiltración de 35 mm Hg y un flujo sanguíneo de 250-300 ml/min. Se intentó una sustracción de más de 1 kg de peso no reponiéndose sino presentaban hipotensión. Tanto al inicio como al final de este período se midió el peso mediante una cama metabólica y se efectuó una extracción sanguínea para las determinaciones citadas (deshidratación isonatrémica e isocaliémica). Inmediatamente después y durante un período de 4 horas se efectuó una diálisis normal con sodio de 136 mEq/L y potasio de 1,7 mEq/L, y un flujo de dializado de 500 ml/min, sin ultrafiltración y manteniendo el mismo flujo sanguíneo evitando cualquier pérdida de peso mediante control del mismo cada 15 minutos con una cama metabólica y reponiéndose con solución glucosada al 5 %. Al final de este período se efectuaban las mismas determinaciones citadas. Con ello se perdía potasio sin pérdida concomitante de peso (sustracción inohídrica de potasio) (protocolo A). b) En 19 pacientes, incluyendo los tres ané-

fricos, tras un período en decúbito supino ininterrumpido de cinco horas posthemodiálisis standard (sodio 136 mEq/L y potasio 1,7 mEq/L) fueron sometidos a ortostatismo y deambulaci3n durante tres horas (protocolo B), efectuándose las mediciones de constantes y determinaciones plasmáticas antes y después del mismo. Se instruy3 a los pacientes para que no ingeriesen líquido ni alimento alguno durante la prueba. Los detalles de los pacientes en cada uno de estos protocolos est3n reflejados en la Tabla VI.

3.3. DETERMINACI3N DEL SODIO INTERCAMBIABLE (Na-I)

3.3.1. INTRODUCCI3N

Radiofármaco es todo compuesto químico, utilizado en Medicina Nuclear, que se caracteriza por la emisi3n de radiaciones. En clínica se utilizan is3topos radiactivos obtenidos artificialmente. Estos is3topos artificiales se comportan químicamente de forma idéntica a su elemento estable, y su única diferencia es su carácter físico que viene expresado por su inestabilidad nuclear en forma de emisi3n de radiaciones de manera espontánea hasta convertirse en el elemento estable correspondiente. Esta constante de desintegraci3n, es decir, la fracci3n de is3topo que se desintegra por unidad de tiempo es una característica fija e inmutable que no puede ser modificada por ningún procedimiento.

El número medio de átomos dN que se desintegran en un intervalo de tiempo dt , es proporcional a N y a dt , es decir:

$$-dN = \lambda \cdot N \cdot dt$$

siendo λ la constante de desintegraci3n; y dN negativo, puesto que la sustancia radiactiva desaparece progresivamente. La ecuaci3n anterior también puede escribirse

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N$$

integrando la ecuaci3n nos quedará:

$$N = N_0 \cdot e^{-\lambda T} \quad [1]$$

Llamamos período de semidesintegraci3n al tiempo necesario para que se desintegren la mitad de los átomos radiactivos existentes al inicio, por tanto al cabo de un período se tendrá $N = N_0/2$, y si designamos el tiempo de semidesintegraci3n como T , la ecuaci3n [1] podrá reescribirse:

$$\frac{N_0}{2} = N_0 \cdot e^{-\lambda T}$$

y simplificando

$$\frac{1}{2} = e^{-\lambda T}$$

aplicando logaritmos:

$$\ln \frac{1}{2} = \ln e^{-\lambda T}$$

$$\ln 1 - \ln 2 = -\lambda T \cdot \ln e,$$

siendo $\ln 1 = 0$ y $\ln e = 1$, queda:

$$\begin{aligned} -\ln 2 &= -\lambda T \\ \ln 2 &= \lambda T \\ \lambda &= \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T} \end{aligned}$$

sustituyendo en [1], nos quedará

$$N = N_0 \cdot e^{-\frac{0,693}{T} \cdot t} \quad [2]$$

fórmula que utilizaremos para calcular el DKI del isótopo del sodio, es decir, para calcular el tanto por ciento de radiactividad que nos quedará al cabo de un tiempo determinado.

La actividad de un elemento es proporcional al número de partículas que emite en la unidad de tiempo, es decir, a las desintegraciones que tienen lugar durante ese tiempo. Se define como curio (Ci) a la actividad correspondiente a $3,7 \cdot 10^{10}$ desintegraciones por segundo. El milicurio (mCi) será la milésima parte, y el microcurio (uCi) la millonésima parte de un curio. A la actividad presente por unidad de peso o de volumen de un radioisótopo se denomina actividad específica, y se suele expresar en Ci/g o en Ci/ml.

Las sustancias radiactivas se desintegran de varias maneras distintas emitiendo radiaciones corpusculares o electromagnéticas, es decir, partículas alfa, partículas beta (positivas o negativas), y rayos gamma. La desintegración se traduce en un cambio en la configuración del núcleo, modificándose el número atómico, el de masa o su estado energético. Muchos isótopos radiactivos se desintegran por procesos diferentes simultáneos o consecutivos, pero siempre en porcentajes fijos, siendo la forma de desintegración así como la energía de las radiaciones emitidas, una característica de cada isótopo radiactivo.

De las radiaciones, las que más nos interesan son las no corpusculares, es decir, las radiaciones gamma o electromagnéticas. Entendemos por radiación electromagnética una forma de energía que comprende las ondas de radio, los rayos infrarrojos, la luz visible, la radiación ultravioleta, los rayos X, los rayos gamma, etc., que se diferencian entre sí por sus energías y por sus longitudes de onda. Se manifiestan por variaciones periódicas de campos eléctricos y magnéticos. Los rayos gamma tienen una energía constante, es decir, son monoenergéticos (el valor de esta energía está comprendido entre varios KeV y diez MeV), y al ser ondas, su longitud de onda también es una magnitud constante. La radiación gamma se presenta en la mayoría de los casos en combinación con una desintegración alfa o beta, debido a que después de uno de estos últimos procesos, el núcleo hijo formado queda en un estado excitado, emitiendo casi instantáneamente (al cabo de 10^{-15} seg.) su exceso de energía, para pasar a su estado fundamental, en forma de rayos gamma. La energía del rayo gamma será por consiguiente, igual a la diferencia de energías entre el estado excitado y el fundamental. Como un mismo radionucleido puede adoptar varios estados excitables, también puede emitir varios rayos gamma de diferentes energías. Diremos por último, que al emitirse radiación gamma no varían ni el número atómico ni el número de masa del nucleido, por lo que, tanto el estado excitado como el fundamental, entre los que tiene lugar esta transición, pertenecen al mismo radioisótopo (352).

3.3.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SODIO RADIATIVO

La mayoría de trazadores radiactivos utilizados en medicina tiene un período de semidesintegración o vida media relativamente corto de minutos o días. Disponemos de dos isótopos del sodio, el ^{24}Na y el ^{22}Na . El primero, por sus características físicas y en especial por su corto período de desintegración, es el elegido por la mayoría de los autores.

El ^{24}Na es un isótopo de vida corta con un período de desintegración de 15,06 horas, que emite radiaciones tanto gamma como beta (negativas) y cuya energía emitida viene expresada en la Tabla I.

TABLA I: ISÓTOPOS DEL SODIO

Isótopo	$T \frac{1}{2}$	Energía gamma (Kev)	Energía Beta (Kev)
^{22}Na	2,6 años	0,511 (180 %) 1,275 (100 %)	B + 0,545 (90 %)
^{24}Na	15,06	1,368 (100 %) 2,754 (100 %)	B - 1,390 (100 %)

En el manejo del ^{24}Na hemos de tener presente la actividad perdida en un tiempo determinado, la cual será muy elevada debido a su corta vida media. El cálculo de la actividad presente (DKI) en un tiempo determinado se obtiene aplicando la fórmula [2], en que N_0 es la actividad inicial que la llamaremos cien para que el DKI nos resulte en %, T es el período de semidesintegración que en el caso del ^{24}Na es igual a 15,06 horas, y t el tiempo transcurrido desde el inicio hasta el momento que se efectúa una medición. Así, hemos calculado para cada uno de los tiempos (horas y minutos) el % de actividad restante confeccionando la Tabla II que nos simplificará en gran medida cálculos posteriores.

Veamos un ejemplo: Si deseamos saber qué tanto por ciento de radiactividad de ^{24}Na nos queda después de transcurridas nueve horas, sustituyendo en [2]

$$N = 100 \cdot e^{-\frac{0,693}{15,06} \cdot 9}$$

y aplicando logaritmos neperianos nos queda:

$$N = 65,97 \%$$

de actividad residual tal como puede verse en la Tabla II.

3.3.3. APARATOS DE DETECCIÓN

a) Introducción

Vamos a exponer los principales fenómenos de interacción que tienen las radiaciones electromagnéticas con la materia que encuentran a su paso, a fin de comprender mejor la determinación del sodio intercambiable.

Las radiaciones emitidas entran en colisión con los átomos del medio que atraviesan, originando en ellos una serie de modificaciones con variaciones en la energía. Estas interacciones dependen de la energía de las radiaciones y de la naturaleza de la materia.

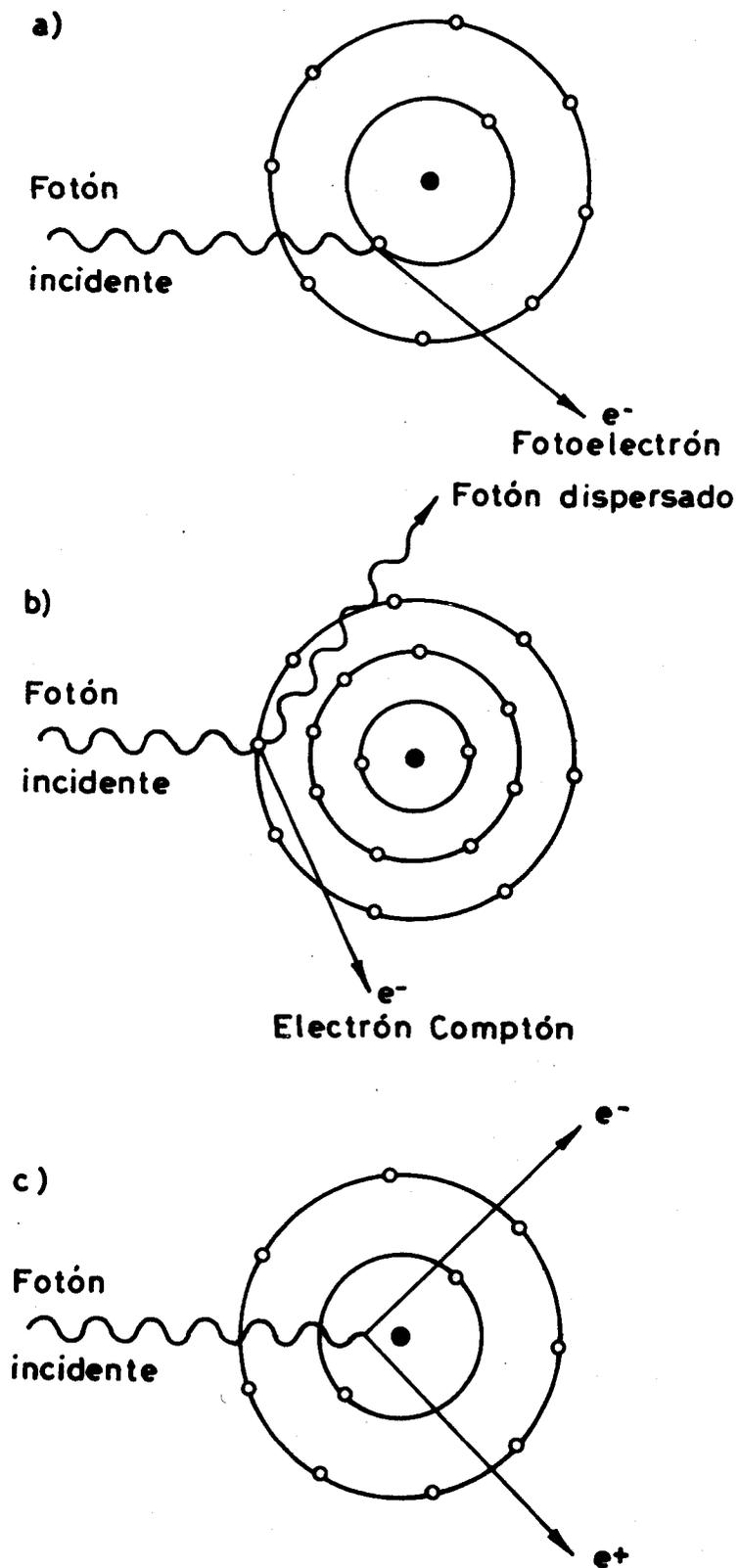


Fig. 7. — Interacciones de los rayos gamma con la materia: a) efecto fotoeléctrico; b) efecto Compton; c) producción de pares.

Cuando un fotón incide sobre los átomos del medio en que penetra, se pueden producir tres efectos: un efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y el fenómeno de producción de pares. El efecto fotoeléctrico consiste en que el fotón incidente es absorbido totalmente, y toda su energía se transmite a un electrón (Fig. 7a). Esto ocurre cuando la energía reacciona con los electrones internos de los átomos del medio. El efecto fotoeléctrico aumenta con el número atómico del material, por lo que es tanto más probable cuanto más unidos estén los electrones al núcleo, y disminuye al aumentar la energía del fotón. El efecto Compton se presenta cuando el fotón incidente es grande respecto a la energía de enlace de los electrones. Este efecto se produce por la interacción de los fotones gamma con los electrones externos, alejados del núcleo (Fig. 7b), expulsándose un electrón (electrón Compton) y disparándose un fotón de menos energía. En el tercer fenómeno (producción de pares) el fotón de rayos gamma interacciona con el núcleo atómico, dando lugar a un electrón y un positrón, por tanto, es una transformación de energía en materia. La probabilidad de este fenómeno aumenta cuando aumenta la energía del fotón, y cuando el número atómico del medio es más elevado (Fig. 7c) (353).

Estos fenómenos son los que tienen lugar en los aparatos de detección de los rayos gamma.

b) *Contador de centelleo*

Todo proceso destinado a medir radiaciones emitidas por sustancias radiactivas consta de dos etapas: la primera consiste en detectar la presencia de tales radiaciones, y la segunda es medir o registrar aquéllas a fin de proporcionar unos datos que nos permitan interpretarlas cuantitativamente y cualitativamente. Por tanto, se requiere un detector o mal llamado contador, y un aparato de medida para registrarlas.

Me dedicaré aquí a dar unas nociones generales de las características del detector utilizado sin entrar en detalle de las diversas unidades electrónicas que forman el aparato de medida. Los instrumentos de detección se basan en la interacción de las radiaciones con la materia.

Dejando aparte los antiguos detectores fotográficos (impresión de emulsiones fotográficas) y los detectores de ionización, basados en el poder ionizante de las radiaciones al atravesar la materia (detectores de Geiger-Müller), nos centramos en los contadores de centelleo que son los más usados para medir las radiaciones gamma. Éstos se basan en que las radiaciones, al incidir o atravesar determinadas sustancias luminiscentes orgánicas o inorgánicas, excitan sus átomos produciéndose unos destellos luminosos.

Los contadores de centelleo más sensibles a las radiaciones gamma constan básicamente de un cristal de ioduro sódico activado con talio. Esta sustancia al ser bombardeada por fotones de alta energía (radiaciones gamma), emiten destellos luminosos, es decir, reemiten energía en forma de ondas de mucha menor frecuencia. La cantidad de luz que emite el cristal dependerá de la mayor o menor energía de la radiación absorbida, y por tanto, el cristal de centelleo puede distinguir los diferentes radioisótopos. El cristal va conectado a un fotomultiplicador que transforma los fotones luminosos en impulsos eléctricos. El fotomultiplicador consta de un material fotoeléctrico que emite electrones cuando es bombardeado por un haz de fotones luminosos, y de una serie de electrodos (diodos) que multiplican la corriente iniciada en el material fotoeléctrico para aumentar la sensibilidad.

La intensidad de un radioisótopo es directamente proporcional a la cantidad de fotones que emite por unidad de tiempo, y en consecuencia, al número de impulsos que suministra el fotomultiplicador por unidad de tiempo. Por otro lado, como ya se ha dicho, el fotomultiplicador da un impulso mayor o menor de corriente según la energía absorbida por el cristal, con independencia con la frecuencia de aquellos impulsos, es decir, de la intensidad de la radiación.

Además, cuando un fotón de radiaciones gamma incide sobre un cristal, la absorción por el mismo depende del tamaño del cristal. A medida que el cristal es mayor, la eficacia o porcentaje de fotones absorbidos en relación al total de los que llegan al cristal aumenta.

En todo contador de centelleo, existe además un discriminador de impulsos que permite seleccionar el isótopo que se quiere detectar; un contador de impulsos y un aparato de relojería; y un integrador que nos dice el número de impulsos por unidad de tiempo, en forma de cuentas por minuto (c.p.m.) o por segundo (c.p.s.).

En el caso de mediciones de radiaciones gamma in vitro (extracorporales), por ejemplo, muestras de sangre, el cristal de centelleo tiene forma de pozo (detector de pozo). Ello nos permite detectar concentraciones bajas del radioisótopo. Las radiaciones se emiten en todas direcciones, y al estar el cristal de centelleo en íntimo contacto (rodeando) el tubo de ensayo se aumenta en gran medida la eficacia de la detección. Estos detectores de pozo deben estar muy protegidos por un gran grosor de plomo a fin de conseguir que la actividad de fondo, que existe siempre en el ambiente, sea inferior a 1 c.p.s. (en el caso ideal).

El detector de pozo utilizado en la determinación de la radioactividad del ^{24}Na (sodio intercambiable) ha sido el manual de la marca Philips y el Packard 5130 automático.

3.3.4. PRINCIPIO DE DILUCIÓN ISOTÓPICA

Este principio es la base del método utilizado para la medición del volumen de distribución de un isótopo radiactivo. Se basa en que la cantidad inyectada viene dada por el producto de la concentración multiplicado por el volumen antes de la dilución; esta misma cantidad una vez inyectada también vendrá dada por el mismo producto. Así:

$$V_1 \cdot C_1 = V_2 \cdot C_2$$

en que V_1 y C_1 es el volumen y concentración del trazador antes de la dilución, y V_2 y C_2 será el volumen y la concentración después de la dilución. La concentración y el volumen antes de la dilución son conocidos, y la concentración después de la dilución es medible, con lo que

$$V_2 = \frac{C_1 \cdot V_1}{C_2} \quad [3]$$

Hemos de tener presente que la medición de C_2 sea efectuada precisamente en la fase de equilibrio, que depende del radioisótopo así como también del volumen y características de los compartimentos en los que aquél se diluye.

La validez del método dilucional de volúmenes desconocidos depende también del trazador utilizado, el cual debe cumplir: *a)* que no sea tóxico, *b)* que debe mezclarse y equilibrarse sin pasar a otro compartimento, *c)* no debe ser metabolizado ni sintetizado por el organismo, *d)* la cantidad excretada debe ser fácilmente medible, y *e)* debe poderse medir por métodos precisos de laboratorio en muestras de sangre y orina. Desafortunadamente no existe ningún fármaco que cumpla enteramente todos estos requisitos y en el caso del ^{24}Na que nos ocupa no llega a cumplir el segundo requisito. Sin embargo, con las salvedades expuestas en anteriores apartados, y la comparación con datos obtenidos con métodos directos tales como desecación y mediciones tisulares, hacen que la determinación del sodio intercambiable sea útil y reproducible, con suficiente precisión para la práctica clínica. En pro de esta exactitud hablaremos, por tanto, de sodio intercambiable y no de sodio total.

3.3.5. MÉTODO DE MEDIDA

El trabajo cuantitativo con indicadores radiactivos, basándose en el principio de dilución isotópica, comprende generalmente mediciones comparativas de las actividades de diversas muestras. Además, hemos de tener en cuenta que los datos obtenidos por los aparatos de medida son el número de desintegraciones que se producen en un tiempo determinado, y que esta desintegración de la muestra radiactiva es un fenómeno que se realiza al azar.

Por consiguiente, la confianza que puede depositarse en una observación aislada vendrá condicionada por un error standard, es decir, por apreciaciones puramente estadísticas. Sin embargo, en muchos estudios clínicos no es necesario un alto grado de precisión experimental, ya que pequeños cambios o diferencias en las cantidades medidas, como consecuencia de la diferencia entre el valor observado y el real, no tienen importancia práctica, puesto que sólo representan una pequeña parte del grado normal de variación biológica. No obstante, para reducir el error standard de una sola medición al 1 %, es necesario poder registrar por lo menos 10.000 cuentas durante el período de tiempo disponible para la observación (354). Éste es un factor importante que debe tenerse en cuenta cuando se realizan mediciones de radiactividad, especialmente al decidir qué dosis de indicador es necesario utilizar. En teoría, es posible reducir el error standard a $\pm 0,5 \%$ registrando 40.000 cuentas, pero en la práctica otras fuentes de error, que incluyen las limitaciones instrumentales y los errores de manipulación, tales como los realizados al efectuar mediciones de volúmenes, comienzan a manifestarse a un nivel de precisión del 1 al 2 %, y se hacen progresivamente más importantes. En consecuencia, cualquier intento de mejorar la precisión de la medición de un indicador radiactivo, requiere aparatos de gran calidad y cuidados minuciosos en cada etapa del procedimiento.

Otro factor a tener en cuenta es la actividad de fondo. Todas las mediciones de radiactividad comprenden en mayor o menor proporción la medición de la diferencia entre dos cantidades. Esto se debe a que el aparato que responde a la radiación emitida por un isótopo existente en una muestra, responde también a las radiaciones provenientes de otras fuentes. Esta radiación de fondo, se debe principalmente a los rayos cósmicos, a la radiactividad natural del medio, y a la proximidad de otras fuentes radiactivas. El fondo puede reducirse por el empleo de blindajes, pero nunca puede ser eliminado por completo. Es preciso por tanto, medir el fondo y restarlo de la actividad de la muestra. La medición del fondo debe efectuarse en el mismo intervalo de tiempo que el utilizado para la muestra. La actividad de fondo está también sujeta a fluctuaciones estadísticas.

Es evidente que para cualquier trabajo que requiera mediciones precisas, la actividad de la fuente debe ser alrededor de 10 o más veces superior que la del fondo. Cuando la actividad de la fuente es menor que la del fondo, los errores estadísticos aumentan de forma tan rápida que resulta prácticamente imposible efectuar una medición precisa. Cabría para que esto no suceda aumentar la actividad de la fuente empleando cantidades mayores de material radiactivo, pero en clínica es importante limitar la cantidad de isótopo a la mínima cantidad imprescindible, por lo que este recurso no debería emplearse sin antes haber puesto en práctica otros métodos para conseguir valores mínimos de fondo.

El fondo es, por lo tanto, el factor aislado más importante que determina el límite último de la sensibilidad para un ensayo en particular. Como regla práctica de trabajo, puede suponerse que la cantidad mínima de material radiactivo detectable, en un tiempo razonable, es aproximadamente la cantidad que proporciona un décimo de la actividad de fondo.

Por último diré que para disminuir el error standard tanto de la muestra como del fondo, debido a que la desintegración sigue las reglas del azar, puede si el tiempo de conteo es corto hacerse la medición de una muestra, y del fondo por duplicado, triplicado o incluso por cuatuplicado, y calcular la media aritmética de los valores obtenidos.

Todas estas consideraciones, se han tenido en cuenta en la determinación del sodio intercambiable.

3.3.6. METODOLOGÍA ESPECÍFICA DEL SODIO INTERCAMBIABLE

El sodio radiactivo puede administrarse indistintamente por vía oral o endovenosa. Por razones de exactitud y de extracción simultánea de muestras para otras determinaciones hormonales, hemos escogido la vía endovenosa tanto para los individuos normales como para los pacientes.

El ^{24}Na se nos suministraba por la firma Amersham (Londres) en forma de $^{24}\text{NaCl}$ en solución salina isotónica y en viales estériles. La dosis administrada en cada determinación era de 100-200 uCi, que equivale aproximadamente a 2 uCi por kg de peso corporal. Debido a que la actividad específica nos venía calculada en el lugar de origen los uCi de solución eran calculados según el factor de decaimiento del isótopo en función del tiempo (Tabla II). A fin de igualar los uCi del standard y la dosis a administrar se usaba un calibrador de dosis (microcurímetro) Nuclear Chicago.

TABLA II: D.K.I. del ^{24}Na ($T^{1/2} = 15$ horas)

t (horas)	%	t (horas)	%	t (horas)	%	t (horas)	%	t (min)	%
0	100	22,5	35,36	45	12,50	90	1,56	9'	99,81
0,75	96,59	23,25	34,10	45,75	12,07	93	1,36	18'	98,02
1,5	93,80	24	32,99	46,5	11,66	96	1,18	27'	97,94
2,25	90,13	24,75	31,37	47,25	11,27	99	1,03	36'	97,26
3	87,05	25,5	30,78	48	10,88	102	0,90	45'	96,59
3,75	84,09	26,25	29,73	48,75	10,51	105	0,78		
4,5	81,22	27	28,72	49,5	10,15	108	0,68		
5,25	78,46	27,75	27,34	50,25	9,81	111	0,59	1'	99,88
6	75,79	28,5	26,79	51	9,48	114	0,52	2'	99,77
6,75	73,20	29,25	25,88	51,75	9,15	117	0,45	3'	99,68
7,50	70,71	30	25	52,5	8,84	120	0,39	4'	99,59
8,25	68,30	30,75	24,15	53,25	8,54	123	0,34	5'	99,52
9	65,97	31,5	23,33	54	8,25	126	0,30	6'	99,46
9,75	63,73	32,25	22,53	54,75	7,97	129	0,26	7'	99,40
10,5	61,56	33	21,75	55,5	7,70	132	0,22	8'	99,35
11,25	59,46	33,75	21,02	56,25	7,43	135	0,20		
12	57,44	34,5	20,31	57	7,18	138	0,17		
12,75	55,48	35,25	19,61	57,75	6,93	141	0,15		
13,5	53,59	36	18,95	58,5	6,70	144	0,13		
14,25	51,76	36,75	18,30	59,25	6,47	147	0,11		
15	50	37,5	17,68	60	6,25	150	0,10		
15,75	48,29	38,25	17,08	63	5,44	153	0,05		
16,5	46,65	39	16,49	66	4,74	156	0,02		
17,25	45,02	39,75	15,93	69	4,12	159	0,01		
18	43,53	40,5	15,39	72	3,59				
18,75	42,05	41,25	14,87	75	3,12				
19,5	40,61	42	14,36	78	2,72				
20,25	39,37	42,75	13,87	81	2,37				
21	37,89	43,5	13,40	84	2,06				
21,75	36,6	44,25	12,94	87	1,79				

Se prepara una dosis igual a la inyectada (dosis standard) o bien una alicuota de ella, que se diluye en un volumen conocido de solución salina isotónica, con la finalidad de evitar o reducir al mínimo los posibles intercambios del sodio inactivo del vidrio. La cuantificación de la actividad de esta solución nos permitirá conocer la dosis exacta administrada al paciente en c.p.m. (cuentas por minuto) en nuestro caso en particular, una dosis igual a la administrada se diluía en un matraz hasta 1.000 ml de solución salina isotónica.

Se recoge la orina durante el período de equilibrio (aproximadamente de 24 horas) a fin de conocer la actividad total eliminada en c.p.m. La extracción de una muestra de sangre al final del período de equilibrio nos permitirá conocer la actividad remanente en el organismo en c.p.m./ml y la concentración en mEq/ml de sodio por fotometría de llama.

El conteo de las muestras citadas anteriormente se ha realizado en un contador de pozo para rayos gamma, a 10.000 cuentas prefijadas como mínimo, durante un tiempo determinado, y aplicando factores de corrección por el decaimiento físico del isótopo (Tabla II).

La determinación del Na-I puede realizarse por dos métodos distintos:

1.º) *Método A.* — Este método se basa en calcular el Na-I a partir del volumen de distribución del mismo (espacio de sodio) multiplicándolo por la concentración de sodio en plasma que es el mismo que el del líquido extracelular. Así:

$$\boxed{\text{Na-I} = \text{ES} \times [\text{Na}]_p} \quad [4]$$

(mEq) (ml) (mEq/ml)

El espacio de sodio (ES) se calcula a partir del método de dilución isotópica y como el período de equilibrio empleado por las razones anteriormente expuestas, hablaremos de espacio de sodio a las 24 horas. Así, a partir de [3], tendremos que la fórmula:

$$V_2 = \frac{C_1 \cdot V_1}{C_2} \text{ se convertirá en } \text{ES} = \frac{C_1 \cdot V_1}{C_2}, \text{ siendo:}$$

$C_1 \cdot V_1$ = cantidad total de ^{24}Na del organismo a las 24 h.

C_2 = concentración de ^{24}Na (c.p.m.) por ml de plasma (= al del líquido extracelular).

O sea:

$$\boxed{\text{ES} = \frac{\text{cant. de } ^{24}\text{Na del org. a las 24 h. (c.p.m.)}}{\text{actividad } ^{24}\text{Na/ml de plasma (c.p.m./ml)}}} \quad [5]$$

La cantidad total de ^{24}Na a las 24 h. será igual a la actividad administrada menos la actividad excretada por la orina al término de este período. Recordemos que una dosis igual a la administrada (dosis standard) se ha diluido en 1.000 ml, con lo que:

$$\begin{aligned} \text{Cant. de } ^{24}\text{Na del org. a las 24 h} &= \text{Cant. adm.} - \text{cant. excret.} = \\ &= \text{act. standard (c.p.m./ml)} \times \text{vol. dilución (ml)} - \\ &- \text{act. orina (c.p.m./ml)} \times \text{vol. orina (ml)} \end{aligned} \quad [6]$$

Por lo que precisamos por tanto medir la diuresis de todo el período de equilibrio y la actividad por ml de orina.

A fin de calcular el denominador de la ecuación [5] tendremos que hacer una extracción sanguínea al final del período de equilibrio, con lo que podremos calcular el ES (24 h.) en ml/kg de peso.

Determinando, a su vez, por fotometría de llama la $[\text{Na}]_p$ en mEq/ml, y sustituyéndolo en [4] tendremos el Na-I en mEq/kg.

En la primera columna se anotan los segundos de conteaje de cada una de las muestras y del fondo ambiental. A fin de minimizar errores, se aconseja usar el mismo tiempo. En la segunda columna se anota la cantidad de cada una de las muestras. En la tercera se anotan el número de cuentas que nos dice el contador durante el tiempo de la primera columna. Cada una de las casillas están divididas en dos para efectuar el conteaje por duplicado, aunque puede hacerse por triplicado o cuatuplicado, calculando luego la media de todas ellas. Esto se hace para aumentar la exactitud del método, debido a que el número de cuentas es proporcional al número de desintegraciones por unidad de tiempo que emite el radioisótopo, y ello se produce al azar. Es muy importante que en el momento de efectuar este conteaje se anote la hora en que se efectúa, debido a que el DKI del isótopo es elevado como consecuencia de tener un período de desintegración corto, y por tanto como las muestras no pueden contarse todas al mismo tiempo será preciso corregir estas cuentas según el tiempo transcurrido entre la primera y cada una de las muestras.

En la siguiente columna se anotan las cuentas que resultan por minuto, y en la quinta las que resultan de restar el fondo ambiental. En la sexta se anotan las cuentas que resultan de convertir los 5 ml en uno. En la séptima se apunta la hora exacta del conteaje, y en la octava el tiempo transcurrido entre el conteaje de la primera muestra y cada una de las siguientes. Luego, por simple cálculo de proporcionalidad y según el tiempo transcurrido, puede, mediante la Tabla II, saberse el tanto por ciento de la actividad de la muestra que queda y así hacer los cálculos con las cuentas corregidas en c.p.m./ml como si todos los conteajes se hubieran efectuado al mismo tiempo. Estas cuentas corregidas se anotan en la última columna. En el ejemplo de la Fig. 8 puede observarse que a la muestra contada en primer lugar se le da un tiempo transcurrido de cero, y a las siguientes la diferencia con respecto a esta primera. La dosis standard (igual a la dosis administrada) se ha contado el día antes con lo que el tiempo transcurrido, tal como puede observarse en el ejemplo de la Fig. 8, es de 23 h 13 min. Del mismo modo podía darse como tiempo cero a la muestra standard y todos los problemas corregirlos según el tiempo transcurrido.

Una vez efectuados estos cálculos y determinando por fotometría de llama la concentración de sodio en el plasma y en la orina, tanto de una muestra de la de 24 h como de la instantánea en el momento de la extracción plasmática al final del período de equilibrio, procederemos a efectuar los cálculos aplicando el método A v/o B:

1.º Método A. — Sustituyendo en [6] tendremos:

$$\text{Cant. } ^{24}\text{Na del org. a las 24 h} = 12.837 \times 1.000 - 4.746 \times 835 = 62.666.054 - 3.962.910 = 58.703.144 \text{ c.p.m.}$$

Sustituyendo en [5], tendremos el espacio de sodio (ES):

$$\text{ES} = \frac{58.703.144}{2.618} = 22.422 \text{ ml} = \boxed{324,95 \text{ ml/kg}}$$

sabiendo que el individuo pesa 69 kg.

Para calcular el Na-I sustuiremos en [4], teniendo en cuenta que la natremia era de 139,5 mEq/L.

$$\text{Na-I} = 22.422 \text{ ml} \times 0,1395 \text{ mEq/ml} = 3.127,9 \text{ mEq} = \boxed{45,33 \text{ mEq/kg}}$$

2.º Método B. — Determinando previamente la concentración de sodio en la orina instantánea emitida al final del período de equilibrio, por fotometría de llama, que resultó ser de 139 mEq/L, podremos aplicar la fórmula [7]:

$$\text{Na-I} = \frac{58.703.144 \times 0,193}{3.702} = 3.060,42 \text{ mEq} = \boxed{44,3 \text{ mEq/kg}}$$

La diferencia de cálculo del Na-I según el método A y B será comentado en el apartado de los resultados de los individuos normales.

3.3.8. MODOS DE EXPRESIÓN DEL SODIO INTERCAMBIABLE

La medida de los componentes totales del cuerpo tales como el agua y electrolitos tienen valor clínico sólo si se conoce el valor normal de los mismos para el individuo en particular. El peso corporal, la superficie corporal, y la masa de tejido magro se han usado como referencia de aquellos parámetros por numerosos autores. No obstante, los dos primeros (peso y superficie) pueden ser válidos en el caso de individuos normales con un estrecho margen de complexión corporal, pero tomarlos como punto de referencia en obesos o pacientes emaciados, resulta que son de significación muy dudosa, debido a que la composición del tejido magro y del tejido adiposo es diferente, y por tanto las variaciones de los distintos componentes del cuerpo depende sobre todo de la relativa proporción que existe de estos tejidos. Con todo, la masa de tejido magro sería el más racional de estos parámetros.

Sin embargo, la masa de tejido magro calculado usando la fórmula de Pace-Rathbum (355) supone que el tejido magro tiene un 72,4 % de agua pero ignora el agua del tejido graso. Debido a que este último tiene un contenido en agua del 15 % resulta que esta fórmula no sirve para individuos obesos. Además, en pacientes con trastornos de hidratación, la masa de tejido magro no puede ser calculada por este método ya que es difícil medir el verdadero grosor del tejido celular subcutáneo.

Los estudios de Nicholson y Zilva (356) demostraron una muy significativa correlación entre los componentes del organismo expresados en kg de peso y un índice, denominado por ellos índice magro, que es igual a T^3/P . Los autores aconsejaron que los componentes del cuerpo deberían expresarse en % de la normalidad para un mismo índice magro. Este índice magro sería el inverso del anteriormente denominado por ellos mismos índice graso (P/T^3) (357). Flecher (358) relacionó los cocientes P/T , P/T^2 , P/T^3 y P/T^4 con la grasa (G) estimada por las medidas del pliegue cutáneo, con G/T y con G/T^2 , encontrando que por cada parámetro relativo al tejido graso, donde se encontraba mejor correlación era con el cociente P/T^3 . Por el contrario otros autores (359) que calcularon el tejido graso por sustracción del peso total menos la masa de tejido magro calculada según la fórmula de Pace-Rathbum encontraron que el índice P/T^3 era el peor de los índices. Sin embargo, en sus series el pliegue cutáneo oscilaba entre 13 y 130 mm mientras que en la serie de Flecher oscilaba entre 5 y 234 mm.

Nicholson y Zilva (356) prefirieron usar el índice magro (T^3/P) debido a que las correlaciones lineales son más significativas que con el índice graso (P/T^3).

Resumiendo, diremos que no existe ninguna manera enteramente satisfactoria de expresar el Na-I. El peso del cuerpo es una referencia relativamente pobre debido a que el tejido graso tiene poco contenido de sodio y el cociente Na/kg es desproporcionalmente bajo en el obeso (356, 360). Referirlo a la masa del tejido magro puede ser algo mejor pero ya hemos citado las razones para preferir el "índice magro" (T^3/P) (talla en metros y peso en kilogramos). Se ha preferido esta fórmula de expresión debido a la diferencia en contenido acuoso entre el tejido magro (72,4 %) y el tejido graso (15 %) (336, 361).

3.4. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA (ARP)

Se determinó por radioinmunoensayo mediante el kit de los laboratorios Squibb (angiotensin I IMMUTOPE kit). Se basa en determinar la angiotensina I del plasma basal a 4 °C y después de una incubación de una hora de duración a 37 °C, con lo que la renina existente en el plasma actuará sobre el angiotensinógeno y lo convertirá en angiotensina I; la diferencia entre ambos valores es la actividad renina plasmática (ARP).

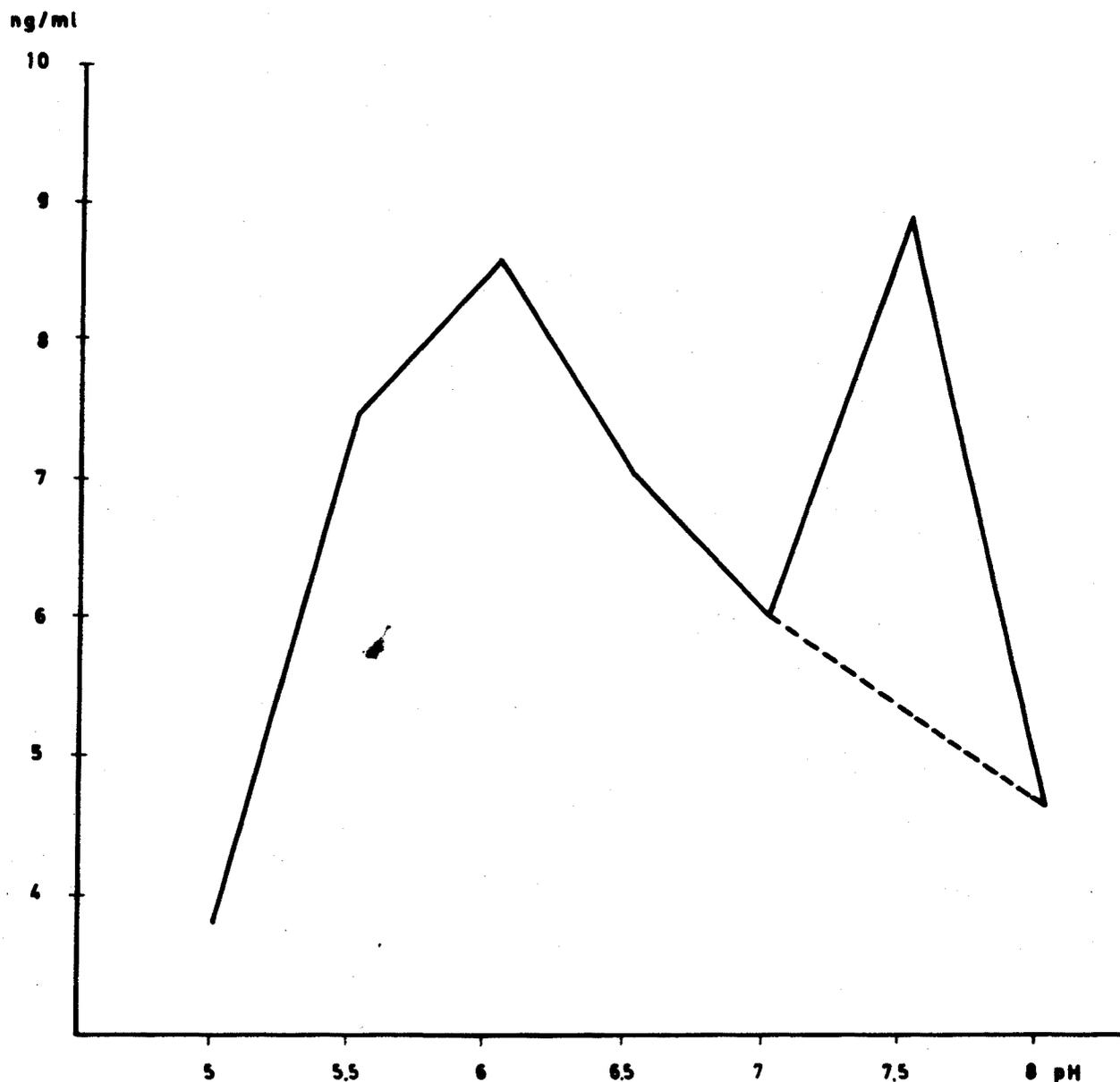


Fig. 9. — Actividad renina plasmática a distintos pH.

La sangre se recogía en tubos vacutainer, conteniendo EDTA disódica (14 mg/10 ml de sangre). Después de una completa homogeneización se centrifugó a 4 °C, y el plasma se conservó a - 20 °C hasta su empleo. A esta temperatura se inhibe la acción de la renina del plasma problema. Durante la incubación, a fin de evitar el paso de angiotensina I a angiotensina II por acción de la enzima convertasa, además, del anticoagulante EDTA disódica, se utilizó 8-hidroxiquinoleína (10 ul/ml) y dimercaprol (10 ul/ml).

La incubación se hizo con las siguientes constantes bioquímicas:

1. — El pH utilizado fue tamponado a 7,4. Previamente se había determinado la actividad renina a distintos pH, encontrando dos picos de máxima actividad, uno a pH entre 5,5 y 6,5, y otro entre 7,4 y 7,6 (Fig. 9). Entre ambos picos no hubieron diferencias significativas, y como a pH ácido pueden activarse otras reninas inactivas o actuar otras proteasas (ver parte teórica), se escogió el pH neutro por ser además más cómodo.

2. — Puesto que habíamos observado una producción lineal de angiotensina I con tiempos de incubación entre 1 y 3 horas, se escogió el tiempo de incubación de 1 hora a fin de evitar posibles errores por déficit de sustrato o exceso de renina (Fig. 10). Las modificaciones de pH y tiempo de incubación fueron aconsejadas por Cameron G. Strong (Mayo Clinic, Minnessota, USA) (comunicación personal).

3. — La temperatura fue de 4 °C para la determinación de la angiotensina I basal, y de 37 °C para la determinación de la actividad renina.

El radioinmunoensayo se realizó por triplicado en cada punto. En los plasmas problema se utilizaron tres diluciones (1/100, 1/50 y 1/20), con lo que conseguíamos que en la mayoría de los plasmas problema, dos de las diluciones caigan dentro de la curva standard.

Los valores normales (en ortostatismo y dieta normosódica) se calcularon en 28 individuos sanos, obteniéndose una media de $1,68 \pm 0,8 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (media \pm DS), con intervalos de confianza del 95 % entre 0 y $3,82 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

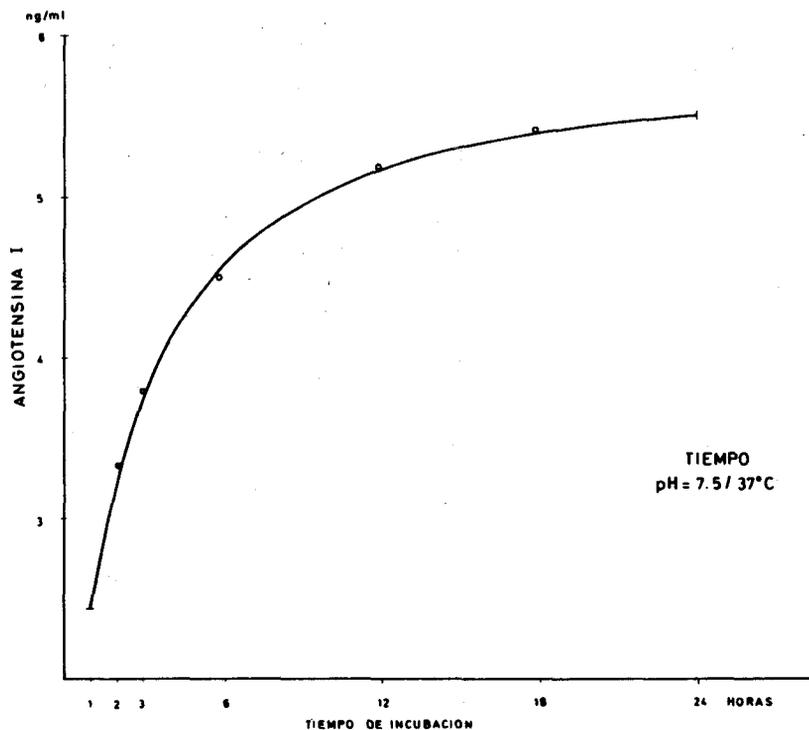


Fig. 10. — Actividad renina plasmática a diferentes tiempos de incubación. Nótase su producción lineal a tiempos de incubación entre 1 y 3 horas.

3.5 METODOLOGÍA DE OTRAS DETERMINACIONES

En los distintos protocolos y pacientes estudiados se han determinado otros parámetros tanto hormonales como bioquímicos:

1. — *Aldosteronuria*. — Se determinó por radioinmunoensayo a través de la valoración del metabolito 18-glucorónico de aldosterona (362, 363). Se utilizó un antisuero de conejo obtenido mediante inyección del derivado aldosterona-3-0-carboximetil-oxima-18, 21 diacetato, conjugado con seralbúmina de conejo. La aldosterona-³H poseía una actividad específica de 90 Ci/mM. Ambos reactivos fueron suministrados por Cea-Sorin.

a) Especificidad. — Para eliminar los corticoesteroides que pudieran interferir en el radioinmunoensayo se efectuó una extracción previa de la orina con diclorometano, ya que el derivado 18-glucorónico es insoluble en los solventes orgánicos. Seguidamente se sometió la orina a una hidrólisis con pH 1 durante 24 horas con lo que se libera la aldosterona, que después de una nueva extracción con diclorometano puede valorarse por RIA. La separación de la fracción libre y unida al RIA se efectuó mediante carbón-dextrano.

b) La sensibilidad del método es de 1 ug/24 h cuando se emplea una cantidad de orina equivalente a 1/200 de la diuresis.

c) Precisión. — Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de un 5 % y de un 14 % respectivamente.

d) La recuperación fue de $88,19 \pm 7,11$ %.

Los valores normales obtenidos en 60 individuos sanos bajo una dieta libre en sodio fueron de $11,18 \pm 4,60$ ug/24 horas (media \pm DS).

2. — *Aldosterona plasmática*. — Se determinó también por radioinmunoensayo según el método de Vetter modificado (364). La muestra de sangre se recogió en tubos vacutainer con EDTA disódica. El antisuero procedía de conejo, obtenido mediante el derivado aldosterona-3-0-carboximetiloxima-18, 21 diacetato, trabajándose a títulos de 1/12.500. La aldosterona marcada que actuaba de antígeno (aldosterona-³H) poseía una actividad específica de 250 mCi/ng. Se empleó un tampón fosfato 0,04 M a pH 7,4, con 0,1 % de BSA.

a) Especificidad. — El principal problema que presenta el RIA de aldosterona es su especificidad debido a que las cantidades de cortisol y corticosterona circulantes, entre otros corticoesteroides, son 1.000 y 100 veces superiores respectivamente, a la cantidad de aldosterona, y si el antisuero presenta una mínima reacción cruzada con estos esteroides resultaría una interferencia importante. Para ello se hicieron estudios de reacción cruzada con cortisol, corticosterona y desoxicorticosterona, resultando todos ellos negativos. Se hicieron también estudios comparativos procesando un mismo suero problema con y sin cromatografía previa, obteniéndose resultados comparativos.

b) La sensibilidad del método fue de 1 ng/dl cuando se partía de 2,5 ml de plasma.

c) Precisión. — Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron de un 5,5 % y de un 15 % respectivamente.

d) Recuperación. — Añadiendo distintas cantidades de standard frío de aldosterona a un suero exento de hormonas se obtuvo una recuperación de un $93,9 \pm 5,2$ % (media \pm DS). Demás detalles del método han sido ya publicados (365).

Los valores normales obtenidos en 40 individuos sanos, en ortostatismo y dieta libre en sodio, fueron de $10,5 \pm 5,44$ ng/dl (media \pm DS).

3. — *Volumen sanguíneo*. — Las determinaciones fueron efectuadas mediante la técnica de dilución isotópica con albúmina marcada (RIHSA-¹⁵¹I) de Amersham (Londres). La dosis administrada fue de 0,20 uCi/kg de peso. El período de equilibrio fue de unos 10 minutos. Las muestras se procesaron unas 72 horas después de la extracción ya que la volemia se determinaba inmediatamente

después de la extracción del Na-I, por lo que se evitaba la interferencia de las radiaciones gamma del ^{24}Na cuya vida media es mucho más corta. Los valores se expresaron en tantos por ciento de la normalidad según sexo, talla y peso (366).

4. — *Ionograma en plasma y orina.* — Las determinaciones de la natremia, caliemia y natriuria se realizaron por fotometría de llama utilizando un fotómetro IL 543.

3.6 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Pretendemos en este capítulo expresar los conceptos de estadística utilizados en el procesamiento de los datos de esta tesis.

Definimos como media (\bar{X}) o media aritmética de un conjunto de datos:

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_N}{N} = \frac{\Sigma X}{N}$$

en que N es el número de datos.

Se entiende por desviación standard (DS) de una serie de N números X_1, X_2, \dots, X_N , al valor que viene expresado por

$$DS = \sqrt{\frac{\Sigma(X - \bar{X})^2}{N}} = \sqrt{\frac{\Sigma x^2}{N}}$$

siendo x las diferencias de cada uno de los valores X de la media \bar{X} . Generalmente, la desviación standard de los datos de una muestra viene definida con (N - 1) en lugar de N en el denominador de esta expresión, porque el valor resultante representa un estimador mayor de la desviación típica (o standard) de una población de la que se ha tomado una muestra. Para valores grandes de N (por ej., $N > 30$), prácticamente no hay diferencia entre las dos definiciones. Sin embargo, para mayor exactitud de la desviación standard se ha calculado siempre con N - 1. Para las distribuciones normales resulta que el 68,27 % de los casos estarán comprendidos entre $\bar{X} - DS$ y $\bar{X} + DS$; el 95,45 % de los casos están comprendidos entre $\bar{X} - 2DS$ y $\bar{X} + 2DS$; y el 99,73 % de los casos entre $\bar{X} - 3DS$ y $\bar{X} + 3DS$.

Definimos como error standard, o mejor dicho error standard de la media (ESM) a la expresión:

$$ESM = \frac{DS}{\sqrt{N}}$$

que se cumple tanto para muestras grandes como pequeñas, es decir mayores o menores de 30.

Para muestras pequeñas ($N < 30$) no se puede aplicar la curva de Distribución Normal. Los ensayos estadísticos basados en la distribución normal conduce al investigador a sacar falsas conclusiones si usa muestras pequeñas. La curva de distribución "t" cambia con el tamaño de la muestra. Al aumentar ésta, la curva "t" se va aproximando a la curva normal. A fin de comparar si dos muestras corresponden a una misma población se ha utilizado el test de la "t" de Student ("t" independiente), según la fórmula:

$$t_{\text{ind}} = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{(N_x - 1) DS_x^2 + (N_y - 1) DS_y^2}{N_x + N_y - 2} \left(\frac{1}{N_x} + \frac{1}{N_y} \right)}}$$

\bar{X} = media de la primera muestra.

\bar{Y} = media de la segunda muestra.

N_x y N_y = número de datos de cada una de las muestras.

DS_x y DS_y = desviación standard de cada una de las muestras para $N - 1$.

La significación estadística se ha obtenido (para ensayos bilaterales), según los grados de libertad

$$v = N_x + N_y - 2,$$

en las Tablas Científicas Geigy (367). Con ello sabremos la probabilidad de error de que las dos muestras correspondan, respecto a los parámetros estudiados, a dos poblaciones distintas. Se acepta como significación estadística válidos valores de $p < 0,05$; es decir, una probabilidad de error inferior al 5 %.

En caso de usar valores pareados, es decir que a cada valor de X le corresponda un valor de Y para cada uno de los individuos de la muestra, se ha calculado la "t" dependiente, según

$$t_{\text{dep}} = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\frac{DS_x^2 + DS_y^2 - 2 \cdot r \cdot DS_x \cdot DS_y}{N}}$$

en donde:

$$N = N_x = N_y$$

r = coeficiente de correlación lineal (regresión lineal).

Con ello determinamos si los cambios de un parámetro tienen significación estadística.

Si la magnitud de un determinado parámetro (variable dependiente) está relacionado a otra variable (variable independiente) entre sí, diremos que ambos parámetros guardan una correlación, la cual sirve para determinar en qué medida una ecuación lineal o de otro tipo describe o explica de forma adecuada la relación entre ambas variables. Si todos los valores de las variables satisfacen exactamente una ecuación diremos que hay una perfecta correlación. Si los puntos que representan las dos variables en un diagrama de dispersión (sistema de coordenadas rectangulares) parecen encontrarse cerca de una recta, diremos que existe una correlación lineal. Si los valores de Y (variable dependiente) tienden a incrementarse cuando se incrementa la X (variable independiente) diremos que existe una correlación positiva o directa. Si Y tiende a disminuir cuando se incrementa X, se dice que la correlación es negativa o inversa. Si no hay ninguna relación entre las dos variables (nube de puntos) diremos que no hay correlación entre ellas.

El modo de representar la correlación lineal es buscar la recta de regresión de los mínimos cuadrados, que es igual a:

$$Y = a_0 + a_1 X$$

siendo,

$$a_0 = \frac{(\Sigma Y)(\Sigma X^2) - (\Sigma X)(\Sigma XY)}{N \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

$$a_1 = \frac{N \Sigma XY - (\Sigma X)(\Sigma Y)}{N \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

en donde:

N = número de puntos (X, Y).

ΣX = suma de los parámetros de las abcisas.

ΣY = suma de los parámetros de las ordenadas.

ΣXY = suma del producto $X \cdot Y$.

En esta recta a_1 representa la pendiente de la recta, y a_0 la ordenada en el origen.

El modo cuantitativo de expresar la correlación lineal es calcular el coeficiente de correlación (r) que es igual a

$$r = \pm \sqrt{\frac{\Sigma (Y_{est} - \bar{Y})^2}{\Sigma (Y - \bar{Y})^2}}$$

en que:

Y_{est} = representa el valor Y estimado en la ecuación de la recta para cada uno de los valores de X.

Y = cada uno de los valores de Y.

\bar{Y} = media de los valores de Y.

El coeficiente de correlación oscila entre + 1 y - 1. Cuando más se acerca a 1 más perfecta es la correlación, siendo el valor de r positivo o negativo según si la correlación es directa o inversa, respectivamente. La significación estadística de la correlación la hemos calculado según las tablas citadas (367) para unos grados de libertad:

$$v = N - 2$$

El error típico de la estima ($S_{y \cdot x}$) viene a representar para una recta de regresión lo mismo que una desviación standard representada para una media. Es decir, por encima y por debajo de la recta de regresión se construirían dos rectas paralelas (en realidad serían hipérbolas muy aplanadas) a distancias verticales respectivas de $S_{y \cdot x}$, $2S_{y \cdot x}$, y $3S_{y \cdot x}$ de ella, se encontrará que entre estas líneas quedarán incluidos alrededor del 68 %, 95 % y 99,7 % de los puntos muestrales. Por tanto el error típico de la estima representa una medida de la dispersión de los puntos alrededor de la recta de regresión. El $S_{y \cdot x}$ se calcula:

$$S_{y \cdot x} = \pm \sqrt{\frac{\Sigma (Y - Y_{est})^2}{N - 2}}$$

en que:

Y = cada uno de los valores sobre el eje de ordenadas.

Y_{est} = resulta de sustituir los valores correspondientes de X en la recta de regresión.

N = número de puntos.

Todos estos cálculos estadísticos se han obtenido mediante una calculadora CompuCorp 445/44P Statistician. Los conceptos y fórmulas utilizadas han sido obtenidos de la referencia (368), a la que remitimos al lector para consulta y ampliación de los mismos.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. NORMALIDADES

RESULTADOS

Se determinó el Na-I y el espacio de sodio (ES) en 24 individuos sanos, 10 varones y 14 mujeres, de edades comprendidas entre 20 y 50 años con una media de 27,9 años, por los métodos A y B. Los resultados del método A y detalles de los individuos normales están recogidos en la Tabla III. En ella puede observarse que la media del ES era de $280,5 \pm 29,3$ (DS) ml/kg de peso, y la del Na-I era de $39,0 \pm 3,9$ (DS) mEq/kg de peso.

La gran dispersión existente al expresar el Na-I (o el ES) en mEq (o ml) por kg de peso es debido a la distinta proporcionalidad de agua y sal que existe entre el tejido magro y el tejido graso (ver parte teórica). Ello justifica el buscar otros medios de expresión del Na-I y ES que no sea expresarlo por kg de peso. Con tal fin se ha procedido a buscar el coeficiente de correlación lineal existente entre el índice magro (T^3/P) (Tabla III) y el Na-I y ES, en los individuos normales, lo que nos permitirá expresar estos parámetros en tantos por ciento de la normalidad para un mismo índice magro.

TABLA III: ESTUDIO DEL SODIO INTERCAMBIABLE (Na-I) Y DEL ESPACIO DE SODIO (ES) EN 24 INDIVIDUOS NORMALES (método A)

Sexo	Edad	Peso (kg)	Talla (m)	T ² /P	[Na] _p (mEq/ml)	ES (ml/kg)	Na-I (mEq/kg)
V	29	69	1,71	0,072	0,1420	259,0	36,8
H	23	50	1,63	0,086	0,1420	259,5	37,0
V	28	73	1,71	0,068	0,1400	280,4	39,3
V	29	68	1,79	0,084	0,1380	323,0	44,5
V	27	60	1,75	0,089	0,1390	302,0	42,0
H	50	49	1,59	0,082	0,1390	279,3	38,9
V	24	80	1,90	0,085	0,1390	294,9	41,1
H	20	55	1,62	0,077	0,1420	275,5	39,2
H	24	52	1,59	0,077	0,1380	277,9	38,4
H	25	57,5	1,53	0,062	0,1380	266,4	36,7
H	29	59	1,60	0,069	0,1370	264,0	36,2
V	46	62	1,66	0,073	0,1420	299,4	42,4
H	26	66	1,67	0,070	0,1400	280,2	39,3
V	24	70	1,79	0,081	0,1400	306,8	43,0
H	21	54,5	1,58	0,072	0,1370	301,0	41,3
H	43	70	1,62	0,060	0,1370	263,6	36,1
H	23	49	1,57	0,078	0,1415	280,0	39,6
H	20	56,5	1,58	0,069	0,1400	270,0	37,8
V	31	59,5	1,60	0,068	0,1396	284,8	39,7
H	22	46,5	1,57	0,083	0,1360	317,6	43,2
V	27	68,5	1,73	0,076	0,1355	295,1	40,0
H	24	65,5	1,63	0,066	0,1380	244,4	33,7
V	35	116	1,68	0,041	0,1390	183,9	25,6
H	20	50	1,69	0,097	0,1365	322,7	44,1
X	27,9	62,8	1,66	0,074	0,1390	280,5	39,0
DS	± 8,0	± 14,4	±0,09	±0,011	±0,0020	± 29,3	± 3,9

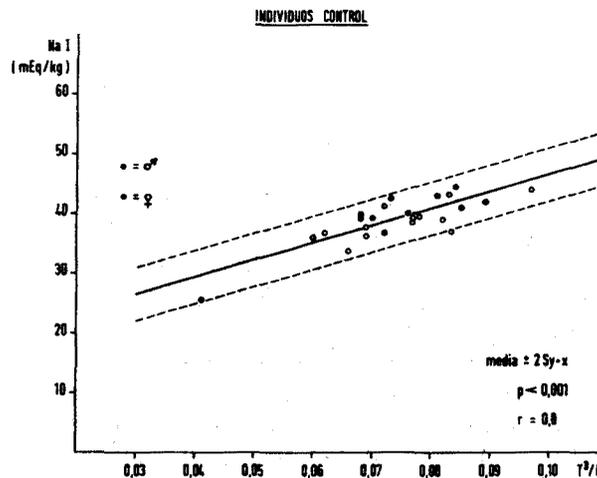


Fig. 11. — Relación entre el sodio intercambiable (Na-I) y el "índice magro" (T²/P) en 24 sujetos normales. La línea corresponde a la recta de regresión ($y = 283x + 18$; $r = 0,812$; $p < 0,001$). Las líneas discontinuas corresponden a $\pm 2 S_{y,x}$ (error típico de la estima) ($y = 283x + 23,8$; $y = 283x + 13,2$) (método A).

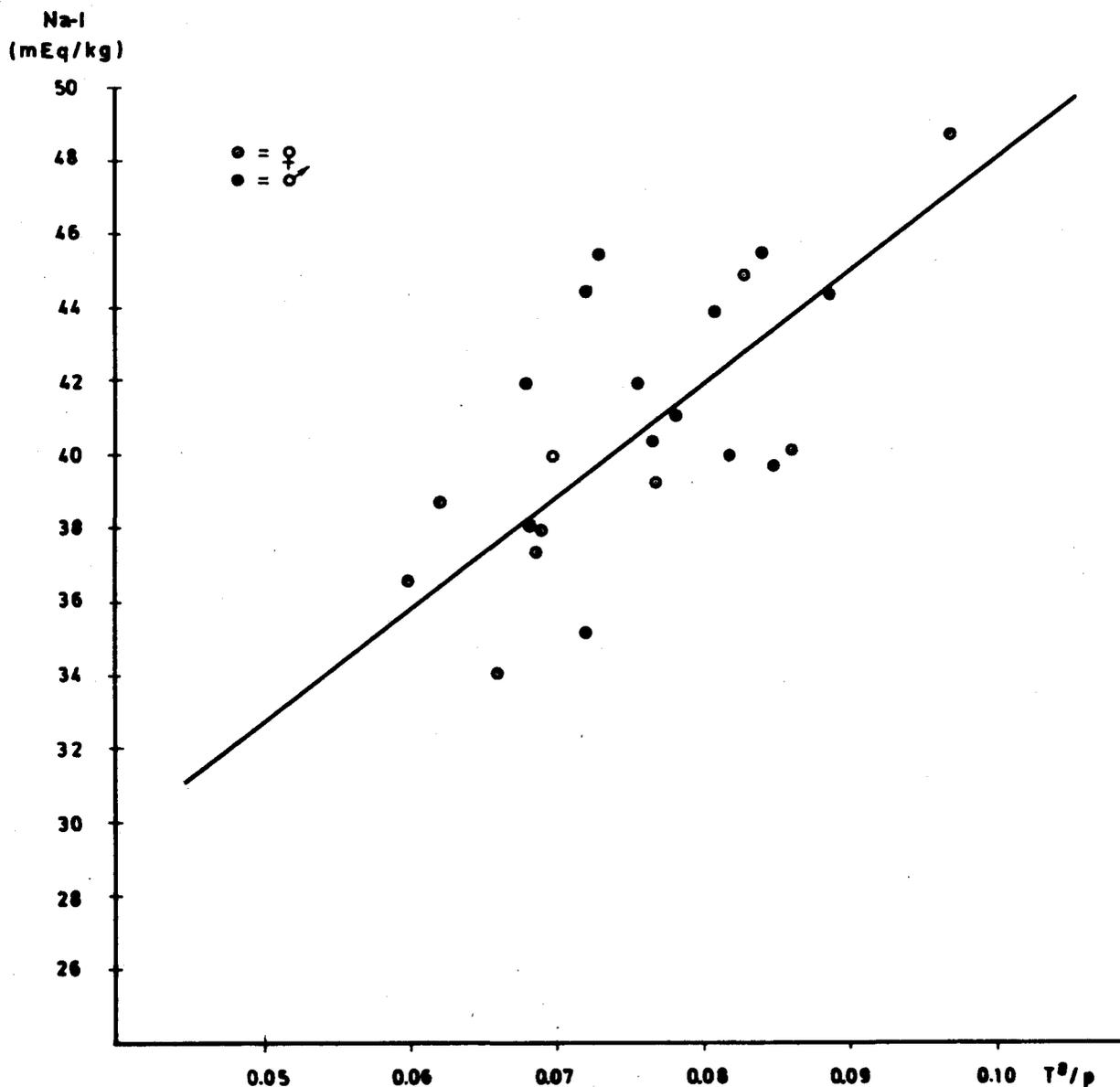


Fig. 12. — Relación entre el sodio intercambiable (Na-I) y el "índice magro" (T^2/P) en 24 sujetos normales. La línea corresponde a la recta de regresión ($y = 301x + 17,6$; $r = 0,786$; $p < 0,001$) (método B).

Las correlaciones entre el Na-I y el índice magro están representados en las Figs. 11 y 12 para el método A y B respectivamente, obteniéndose por el método A una recta de regresión

$$y = 283x + 18 \quad (r = 0,812; p < 0,001),$$

y por el método B la recta de regresión

$$y = 301x + 17,6 \quad (r = 0,786; p < 0,001).$$

Como puede observarse existe una mejor correlación con el método A que con el B, aunque la significación estadística era elevadísima en ambos casos. La comparación de los métodos A y B

viene reflejada en la Fig. 13, donde se evidencia que con el método B se obtiene, en la mayoría de los casos, resultados algo superiores a los obtenidos por el método A, como lo demuestra el que los puntos estén por encima de la línea de identidad $y = x$. No obstante la correlación entre ambos métodos es muy buena ($r = 0,937$; $p < 0,001$).

Los valores del ES están expresados en la Tabla III, y la correlación con el índice magro en la Fig. 14 ($y = 2.242 x + 115$; $r = 0,807$; $p < 0,001$).

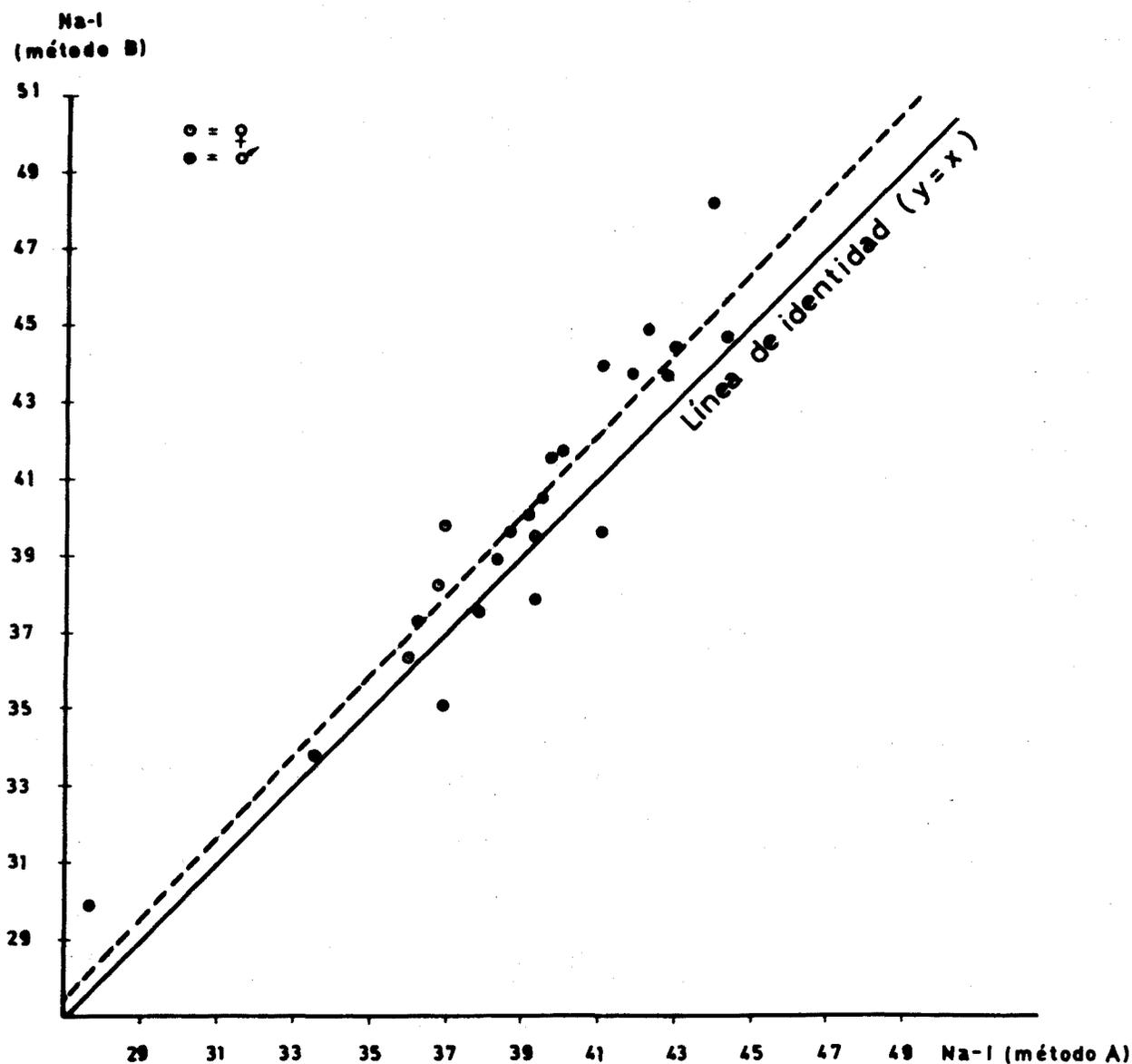


Fig. 13. — Relación entre los métodos A y B en individuos normales. La línea de trazo discontinuo corresponde a la recta de regresión ($y = 1,031 x - 0,226$; $r = 0,937$; $p < 0,001$).

La recta de correlación entre el índice magro y el Na-I (o ES) representa el valor medio para un determinado índice magro, y los valores que estén sobre dicha recta representarán el 100 % de la normalidad. A fin de diferenciar los valores normales de los patológicos se ha calculado el error típico de la estima ($S_{y,x}$) de estas rectas de regresión. Los valores normales de un determinado índice magro estarán comprendidos entre las rectas que representen dos veces el $S_{y,x}$ con lo que estarán incluidos el 95 % de los valores normales (Figs. 11 y 14). Para el Na-I se ha obtenido un $S_{y,x} = \pm 2,38$, y para el ES un $S_{y,x} = \pm 19,08$. Las correspondientes rectas están representadas en las Figs. 11 y 14. Así, la normalidad para un determinado índice magro será, tanto para el Na-I como para el ES, el valor que corresponda entre las rectas $\pm 2 S_{y,x}$.

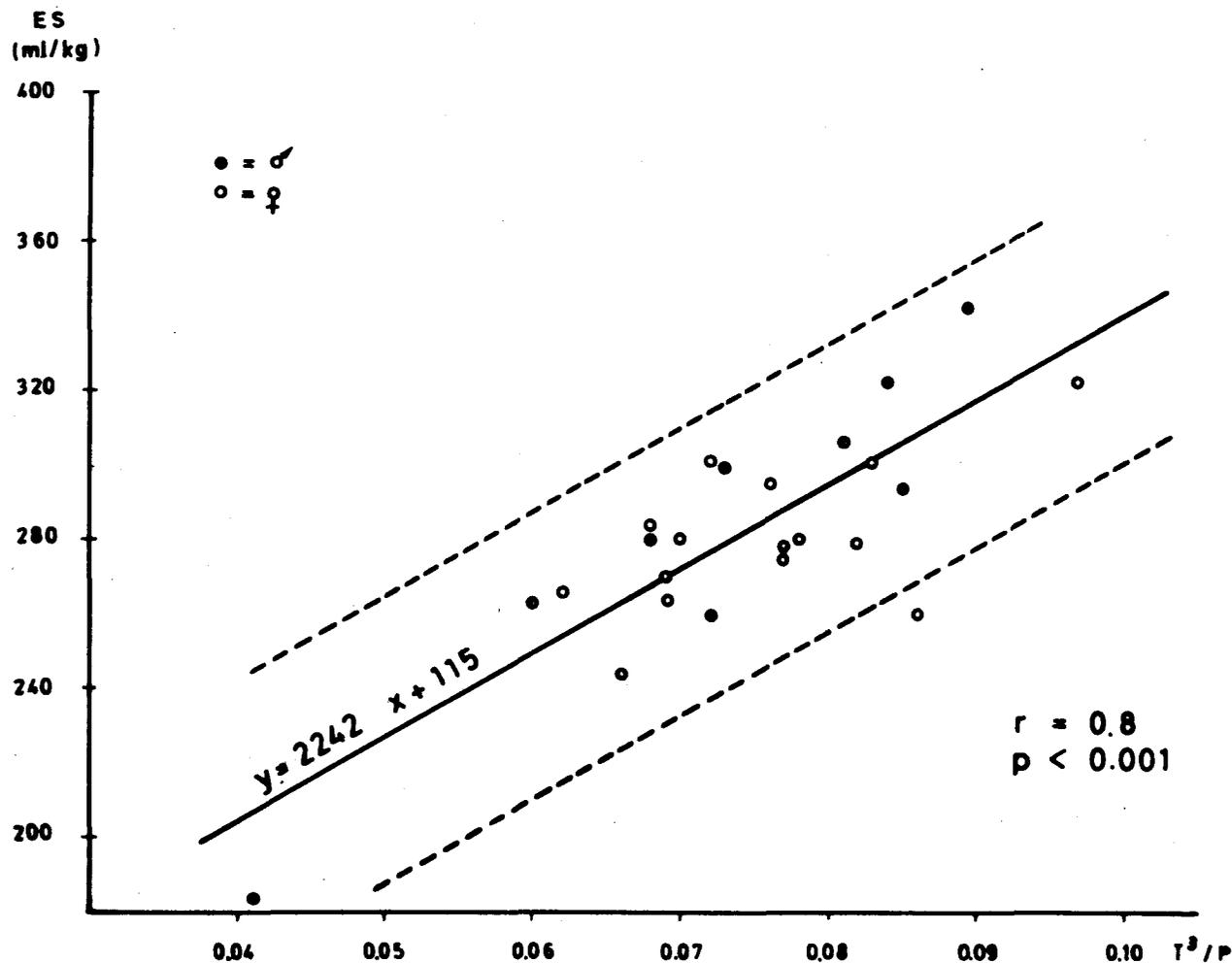


Fig. 14. — Correlación entre el espacio de sodio (ES) y el "índice magro" (T^3/P) en 24 individuos normales. La línea continua es la recta de regresión ($y = 2242x + 115$; $r = 0,807$; $p < 0,001$). Las líneas discontinuas expresan $2 S_{y,x} = \pm 38,1$ (error típico de la estima) ($y = 2242x + 153,1$; $y = 2242x + 76,9$).

Resumiendo: Los valores normales serán:

$$\text{Na-I} = [283 (T^3/P) + 18] \pm 4,8 \quad [8]$$

(mEq/kg)

$$\text{ES} = [2.242 (T^3/P) + 115] \pm 38,1 \quad [9]$$

(ml/kg)

Debido a que la normalidad varía para cada índice magro los valores deben expresarse en tantos por cientos de la normalidad. Ello será muy útil para comparar distintos valores; mientras que las fórmulas anteriores nos servirán solamente para saber si un determinado valor es normal o patológico.

Para su mejor comprensión citaremos un ejemplo: supongamos un paciente de 1,72 metros de estatura, que pesa 80 kg. Se le practica el Na-I que nos da un valor de 41,6 mEq/kg. El índice magro será de: $T^3/P = 1,72^3/80 = 0,063$, que sustituyendo en [8], el Na-I normal será:

$$\text{Na-I} = (283 \cdot 0,063 + 18) \pm 4,8 = 35,83 \pm 4,8 \text{ mEq/kg}$$

El valor máximo normal para este índice magro será de:

$$\text{Na-I}_{\text{max.}} = 35,83 + 4,8 = 40,6 \text{ mEq/kg}$$

con lo que diremos que este paciente tiene un Na-I elevado, que corresponde a un valor porcentual de 116,85 %. El 100 % correspondería a 35,83 mEq/kg.

DISCUSIÓN

Revisando la literatura nos daremos cuenta que los valores normales expresados en miliequivalentes por kg de peso tiene un rango muy amplio, citándose (369) que estas variaciones se deben a las diferencias del contenido corporal de grasas en los distintos individuos. En los recién nacidos, el Na-I expresado en mEq/kg de peso corporal es el doble que en los adultos (370), pero disminuye rápidamente durante el primer año de vida (371) a medida que aumenta la masa muscular relativa. A partir de esta edad el Na-I varía muy poco con la edad y el sexo (329), y como veremos las variaciones son debidas a la distinta composición entre tejido magro y tejido graso.

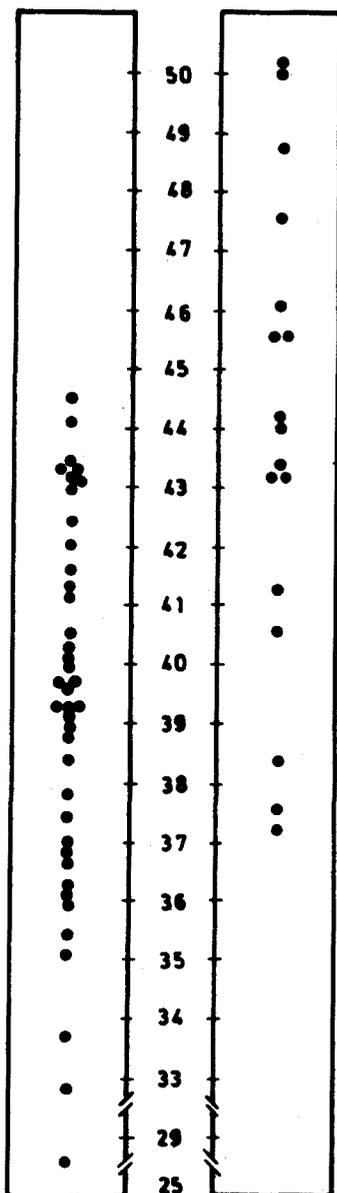
En un segundo estudio realizado y ya publicado (372) determinamos el Na-I en 16 nuevos individuos, 10 varones y 6 mujeres, sumando un total de 40 individuos sanos, observándose una gran dispersión al expresarlo en mEq/kg, que oscila entre 25,6 y 44,5 mEq/kg (Fig. 15). Ello es debido al distinto grado de obesidad y por tanto al distinto índice magro (T^3/P), ya que la cantidad de agua y también de sodio en el tejido magro es muy superior a la del tejido graso (336, 361). Para evitar tal dispersión y poder efectuar valoraciones y comparaciones de los valores de Na-I se ha expresado éste en % respecto al valor obtenido en el sujeto sano con el mismo índice magro. Como puede observarse en la Fig. 15 la gran dispersión del Na-I de los individuos normales queda muy reducida si tales valores se expresan en % según la recta de correlación de la Fig. 11. En la misma Fig. 15 se han representado 17 casos patológicos (Tabla IV): en la parte superior se observa una gran superposición con los valores normales, que contrasta con valores claramente superiores a los normales al expresarlo en % de la normalidad (parte inferior de la figura).

TABLA IV: ESTUDIO DEL Na-I EN 17 INDIVIDUOS CON PATOLOGÍA DEMOSTRADA

Sexo	Edad	Peso (kg)	Talla (m)	T ³ /P	[Na] _p (mEq/ml)	Na-I (mEq/kg)	Normalidad	Patología
H	46	58	1,58	0,068	0,038	44,2	37,0 ± 4,8	PQR
V	51	80	1,72	0,064	0,145	41,6	35,6 ± 4,8	
V	57	64,1	1,64	0,069	0,138	35,6	37,3 ± 4,8	GNC
V	55	63	1,64	0,070	0,145	43,4	37,6 ± 4,8	NAS
V	47	79	1,75	0,068	0,144	50,1	39,6 ± 4,8	
H	52	59	1,60	0,069	0,143	46,1	37,4 ± 4,8	
V	51	88	1,71	0,057	0,144	40,6	33,6 ± 4,8	HTE
V	45	99,5	1,75	0,054	0,144	38,4	32,7 ± 4,8	
V	47	72	1,69	0,067	0,140	44,1	36,7 ± 4,8	
H	40	82,5	1,54	0,044	0,140	45,7	29,8 ± 4,8	
V	57	84,5	1,81	0,070	0,143	43,2	37,6 ± 4,8	
H	59	79,5	1,53	0,045	0,143	37,3	30,0 ± 4,8	
H	48	67	1,55	0,056	0,142	43,2	33,2 ± 4,8	
H	58	44	1,43	0,066	0,146	50,2	36,5 ± 4,8	
V	37	61	1,70	0,081	0,144	48,8	40,8 ± 4,8	
H	39	87	1,53	0,041	0,143	37,6	28,8 ± 4,8	
V	49	100	1,76	0,055	0,143	47,6	32,9 ± 4,8	

PQR = Poliquistosis renal; GNC = Glomerulonefritis crónica; NAS = Nefroangiosclerosis; HTE = Hipertensión esencial.

Na-I
mEq/Kg.
NORMALES PATOLOGICOS



% DE LA
NORMALIDAD
NORMALES PATOLOGICOS

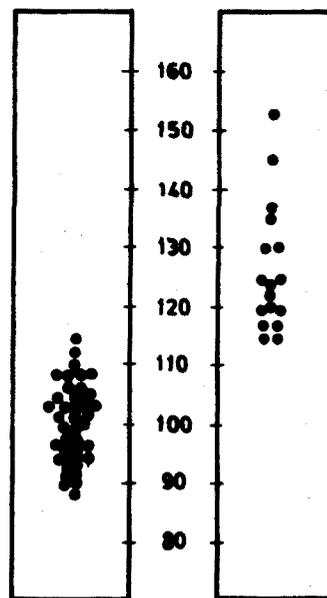


Fig. 15. — Comparación de los valores de Na-I expresados en mEq/Kg y en % de la normalidad según la recta de correlación de la figura 11, en 40 individuos normales y 17 patológicos.

Además, el determinar el Na-I por el método A nos parece más idóneo que el método B por: *a)* ser más preciso con menos posibilidad de error, *b)* permitir la determinación del espacio de sodio que como ya se ha dicho equivale al volumen del espacio extracelular, y *c)* poder utilizarse en enfermos anúricos.

RESUMEN

Se estudiaron 24 individuos normales correlacionándose el Na-I por ambos métodos expresado en mEq/kg con el "índice magro" (T²/P), lo que nos sirve para la valoración y posterior expresión del Na-I en % de la normalidad para cada índice magro. Al comparar los dos métodos se encuentra más idóneo el método A por ser más preciso, permitir determinar el espacio de sodio y poder utilizarse en pacientes anúricos.

4.2. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

4.2.1. SODIO INTERCAMBIABLE, RENINA Y TENSIÓN ARTERIAL

Introducción

La hipertensión es una complicación frecuente en la insuficiencia renal crónica (IRC) en estadios terminales. Ésta puede deberse a una sobrecarga hidrosalina (373, 374) o a un exceso de secreción de renina (375). La mayoría de los pacientes hipertensos corresponderían al primer mecanismo y normalizan su tensión arterial con la restricción dietética de sal y sustracción de sodio y agua durante las hemodiálisis (376). Esta normotensión se logra en unos meses como máximo, y va asociada a una disminución del sodio intercambiable y del volumen del líquido extracelular (342, 377). Sólo una minoría de ellos no responden a tal tratamiento. La hipertensión sería entonces debida al efecto presor de la renina, ya que se encuentran niveles elevados de la misma en tales pacientes (376, 378). Además las drogas hipotensoras sólo pueden administrarse a pequeñas dosis, ya que su efecto varía según la composición hidrosalina del paciente, modificada por las hemodiálisis (379). Varios autores (376, 378, 380, 381) y nuestra propia experiencia (antes de disponer de potentes hipotensores) demostraron que la binefrectomía era el tratamiento de elección en pacientes con hipertensión severa y renina elevada. No obstante, existe un gran número de situaciones en las que la participación de ambos mecanismos las hace difíciles de clasificar en "sal-dependientes" o "renina-dependientes".

El objeto de este protocolo es averiguar el papel que desempeña el sodio intercambiable y el sistema renina-angiotensina en la tensión arterial de los pacientes afectos de IRC en estadio terminal tratados con hemodiálisis.

Resultados

Los niveles de ARP fueron superiores a la normalidad en los pacientes en hemodiálisis periódicas, tanto normotensos (grupo I) como en los hipertensos no hipervolémicos (grupo II). Los primeros con una media de $3,36 \pm 1,8$ (DS) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ($p < 0,001$), y los del grupo II con una media de $9,74 \pm 7,7$ (DS) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ($< 0,01$). Por el contrario, los pacientes con hipertensión e hipervolemia (grupo III) tenían una media de ARP claramente por debajo de la normalidad, de $0,58 \pm 0,49$ (DS) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ($p < 0,05$) (Tabla V) (Fig. 16).

El grupo de normotensos presentó niveles porcentuales de Na-I superiores a los normales, con una media de $106,1 \% \pm 10,2$ (DS) ($p < 0,05$). Los pacientes hipertensos no hipervolémicos (grupo II) mostraron valores de Na-I descendidos, aunque sin significación estadística, con una media de $97,4 \% \pm 8,6$ (DS). Los valores más altos de Na-I fueron hallados en los pacientes del grupo III, con una media de $116,3 \% \pm 17,8$ (DS) ($p < 0,001$) (Fig. 17). Obsérvese que los pacientes con mayor ARP son los que muestran niveles más bajos de Na-I (grupo II), y viceversa, los que tienen menor ARP son los que muestran mayores niveles de Na-I (grupo III).

No se encontró correlación significativa alguna entre los niveles de Na-I y la tensión arterial sistólica o diastólica (Figs. 18 y 19). Sin embargo, sí que se halló correlación entre la ARP y la tensión arterial tanto media ($r = 0,64$, $p < 0,001$) (Fig. 20), como diastólica ($r = 0,57$, $p < 0,01$) (Fig. 21) en los pacientes del grupo I y II. Los valores de actividad renina plasmática se han representado en escala logarítmica debido a que su efecto sobre la tensión arterial es a través de una reacción enzimática y su respuesta dependería del logaritmo de la dosis.

Los niveles de ARP no guardaban relación con la concentración de sodio plasmática, aunque sí existía una correlación negativa muy significativa entre ésta y el Na-I ($r = -0,52$, $p < 0,01$) (Fig. 22).

PACIENTES EN HDP

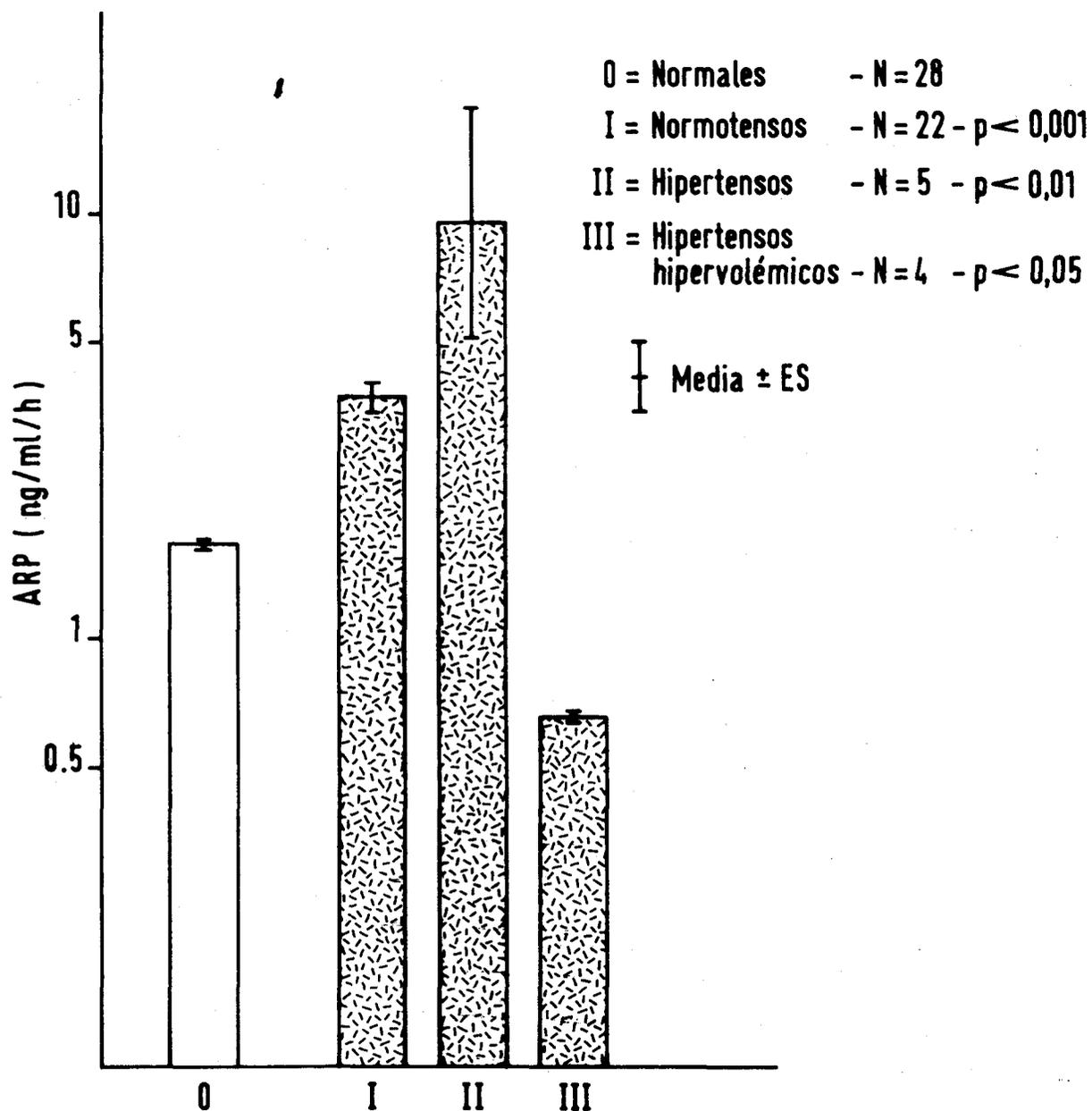


Fig. 16. — Niveles de actividad renina plasmática en los 3 grupos de pacientes afectados de insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis. Significación estadística respecto a los individuos normales.

PACIENTES EN HDP

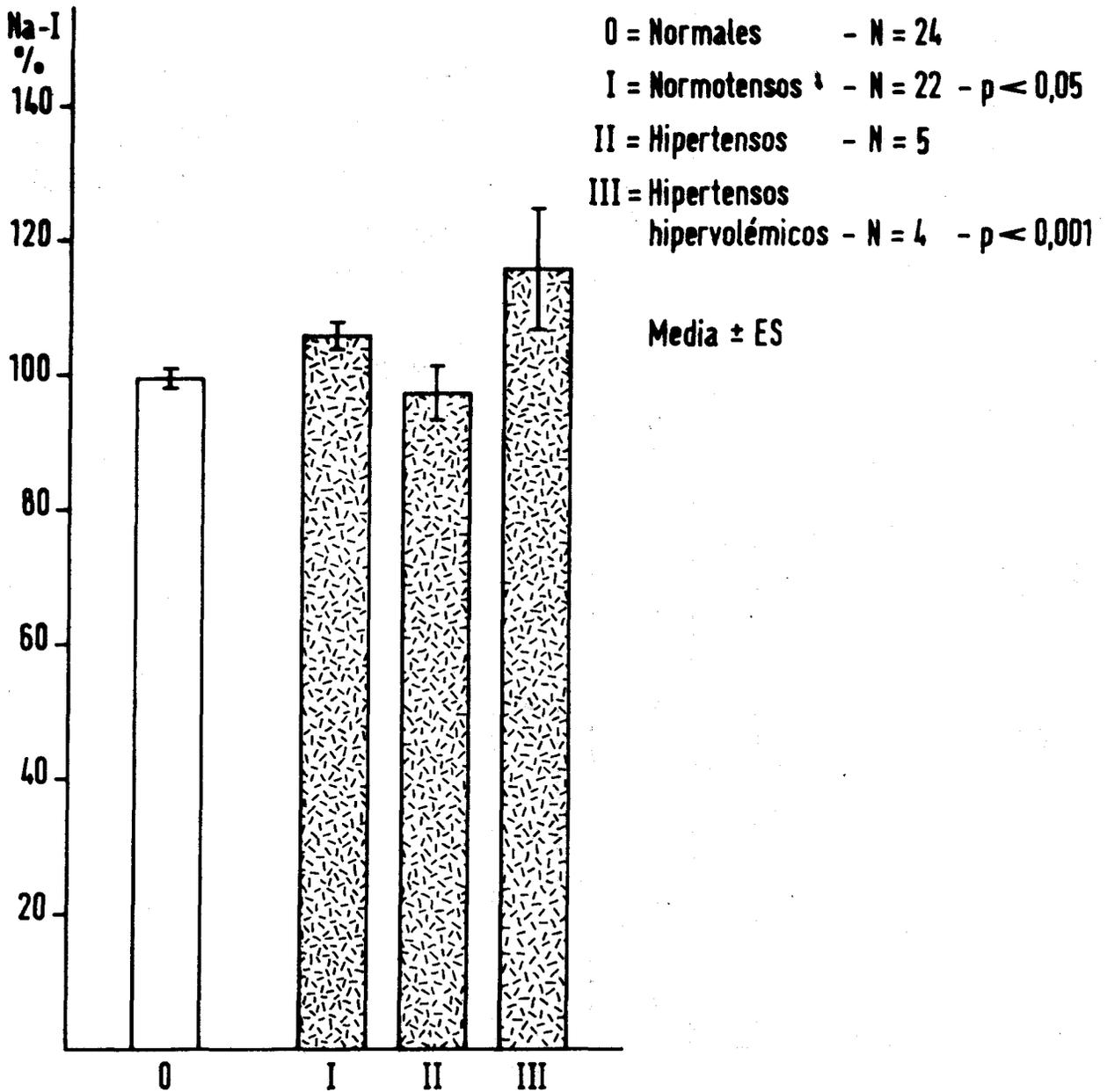


Fig. 17. - Niveles porcentuales de Na-I en los tres grupos de pacientes en hemodiálisis. Significación estadística respecto a los individuos control.

PACIENTES EN HDP

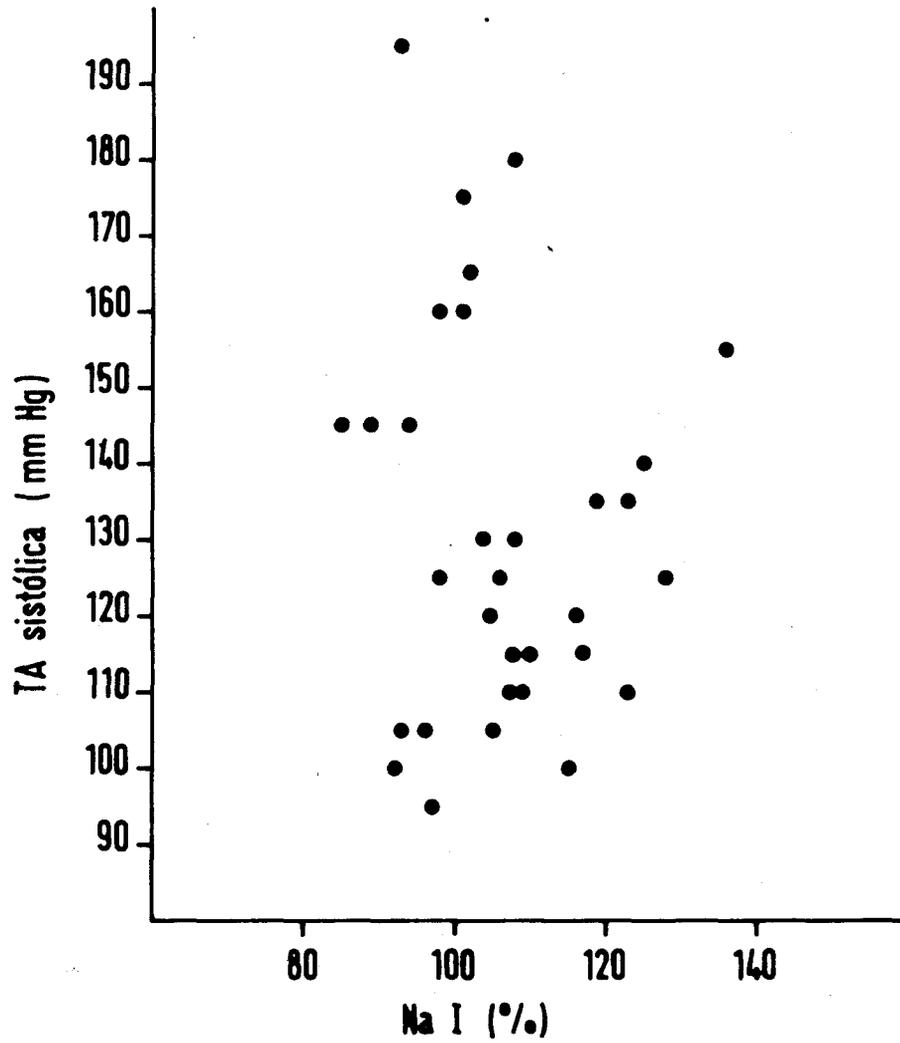


Fig. 18. — Correlación entre el Na-I y la tensión arterial sistólica en los pacientes tratados con hemodiálisis periódicas.

PACIENTES EN HDP

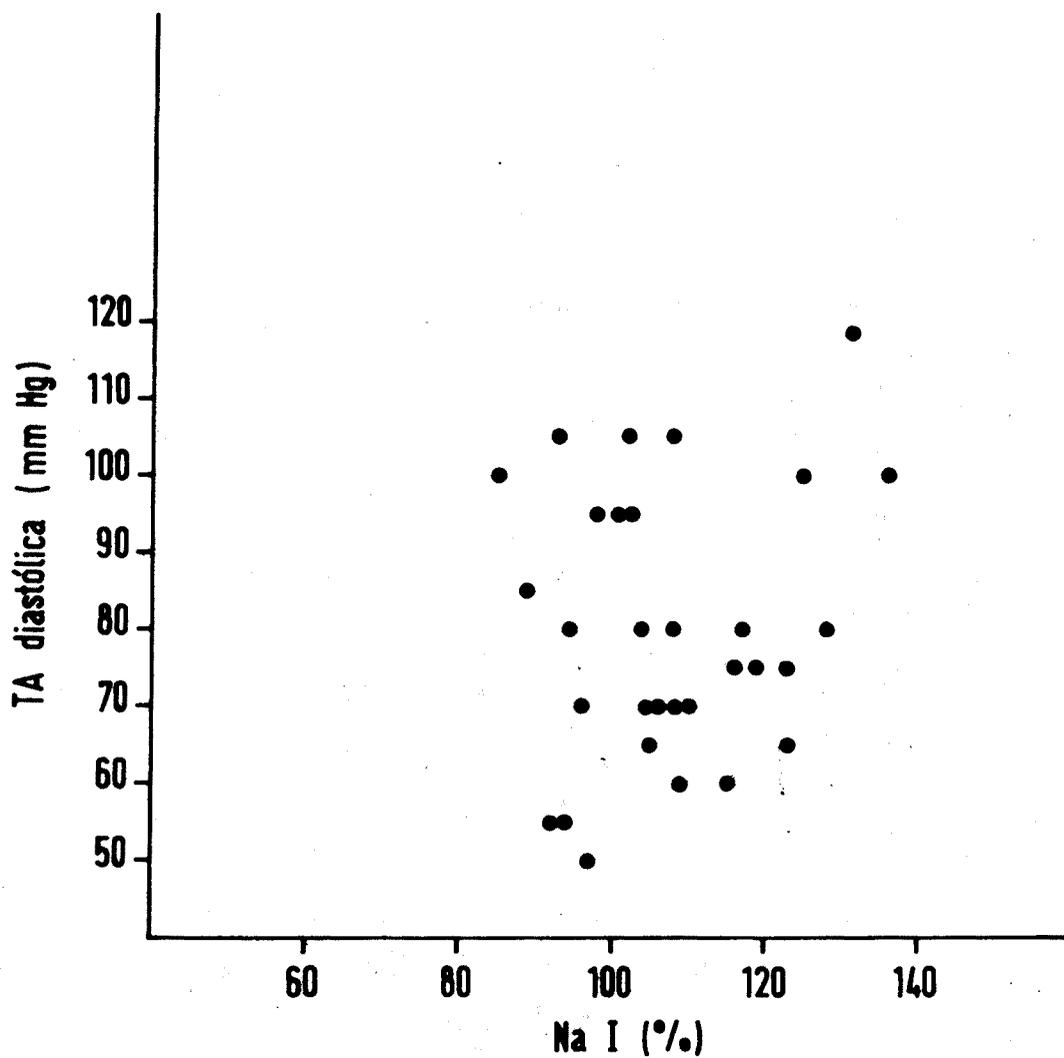


Fig. 19. — Correlación entre el Na-I y la tensión arterial diastólica en los pacientes en hemodiálisis periódicas.

TABLA V: NIVELES DE SODIO INTERCAMBIABLE Y ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Paciente	Edad	Sexo	TA (mm Hg)	ARP (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	Na-I (%)	Grupos
A.B.	31	V	115/70	1,2	108,5	Grupo I
P.B.	53	H	125/80	2,7	98,6	
B.C.	57	V	105/70	2,8	96,3	
A.C.	54	H	130/80	2,8	108,4	
L.C.	21	V	130/80	5	104,3	
T.C.	24	H	110/65	2,5	123,4	
T.G.	26	H	105/55	2,8	93,7	
J.M.L.	63	V	135/75	2,6	123,4	
M.A.L.	37	V	100/60	2,8	115,4	
F.M.	63	V	120/70	2	105,4	
M.M.	29	H	135/75	2,5	118,8	
E.M.	23	H	100/55	3,7	91,8	
J.M.	53	V	120/75	1,23	116,6	
J.M.	56	V	145/80	4,1	94,5	
M.P.	40	V	110/70	6	109,3	
E.Q.	47	V	110/65	4,2	105,4	
J.S.	34	H	110/60	1,65	108,8	
R.S.	33	H	125/70	3,7	106,5	
M.V.	46	V	115/70	1,28	110,5	
J.N.	71	V	140/85	9,25	85,5	
M.C.	52	H	130/70	5,1	112,8	
M.C.	37	H	95/50	4,1	97,4	
N	22		22	22	22	
X	43,18		118,6/69,5	3,36	106,15	
DS	± 14,65		± 14/9,2	± 1,8	± 10,23	
P.C.	22	V	145/100	6,1	85,5	Grupo II
J.M.	42	V	195/105	23,2	93,4	
J.M.	46	V	180/105	6,2	108,2	
F.O.	31	V	160/95	4,3	97,8	
M.R.	34	H	165/95	8,92	102,4	
N	5		5	5	5	
\bar{X}	35,0		169/100	9,74	97,46	
DS	± 9,43		± 19,2/5	± 7,7	± 8,65	
A.B.	29	V	160/95	0,58	101	Grupo III
J.E.	26	V	155/100	0,17	136,7	
V.P.	26	V	140/100	1,3	125,6	
F.P.	26	V	175/105	0,35	101,8	
N	4		4	4	4	
\bar{X}	26,75		157,5/100	0,6	116,27	
DS	± 1,5		± 14,4/4	± 0,5	± 17,76	

PACIENTES EN HDP

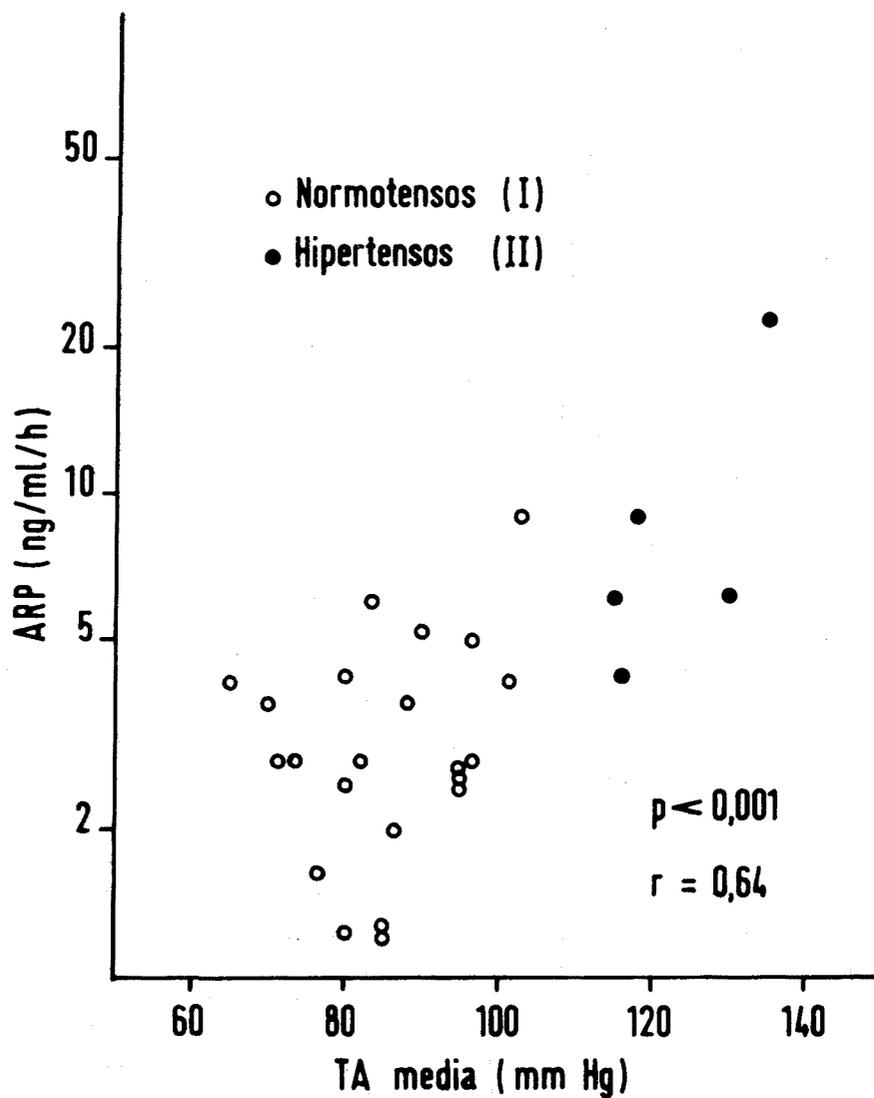


Fig. 20. — Correlación entre la ARP y la tensión arterial media en los pacientes en hemodiálisis periódicas normotensos (grupo I) e hipertensos no hipervolémicos (grupo II). Tensión arterial media = tensión diastólica + 1/3 presión del pulso.

PACIENTES EN HDP

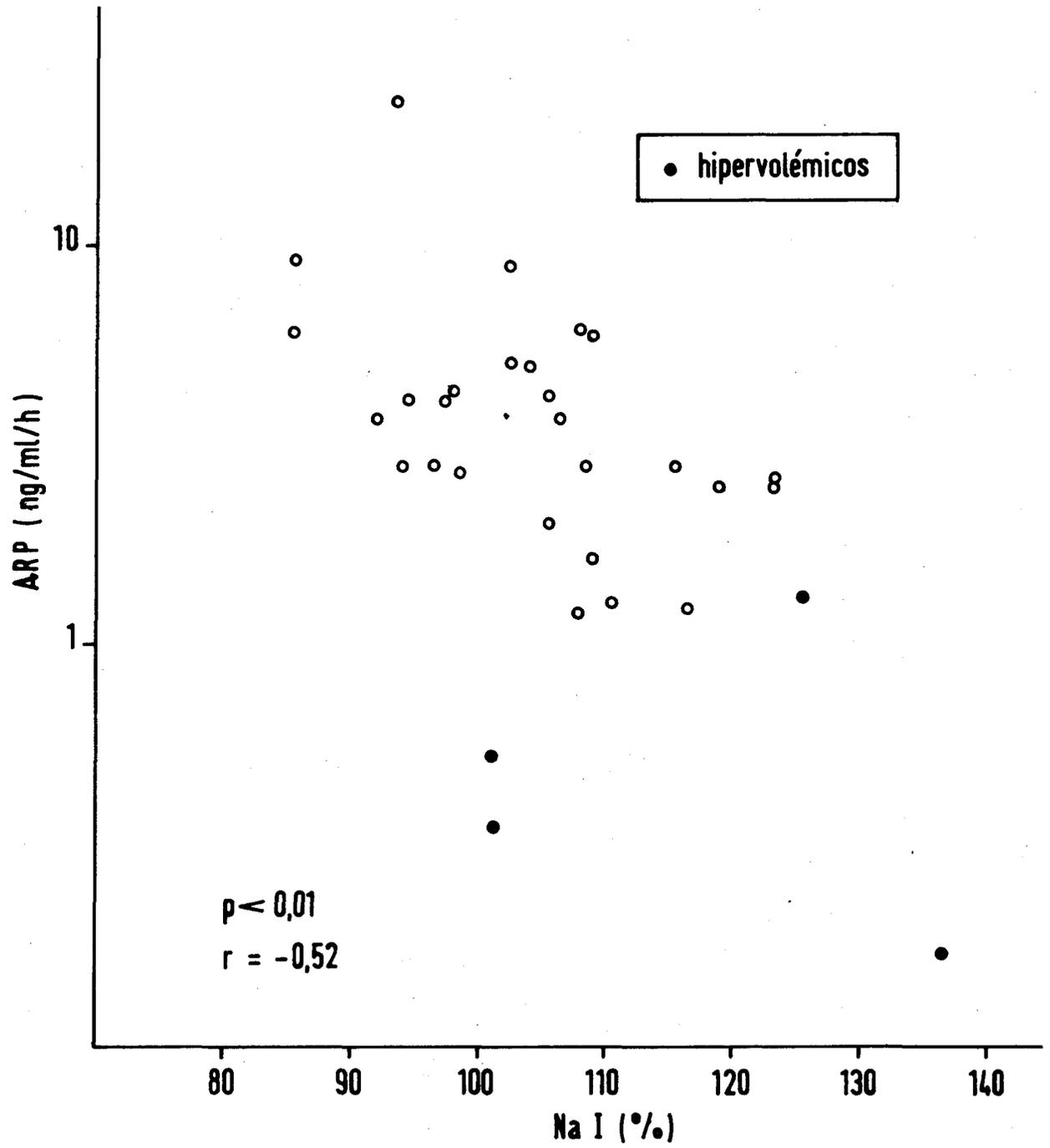


Fig. 22. — Correlación entre el sodio intercambiable y la actividad renina plasmática en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

PACIENTES EN HDP

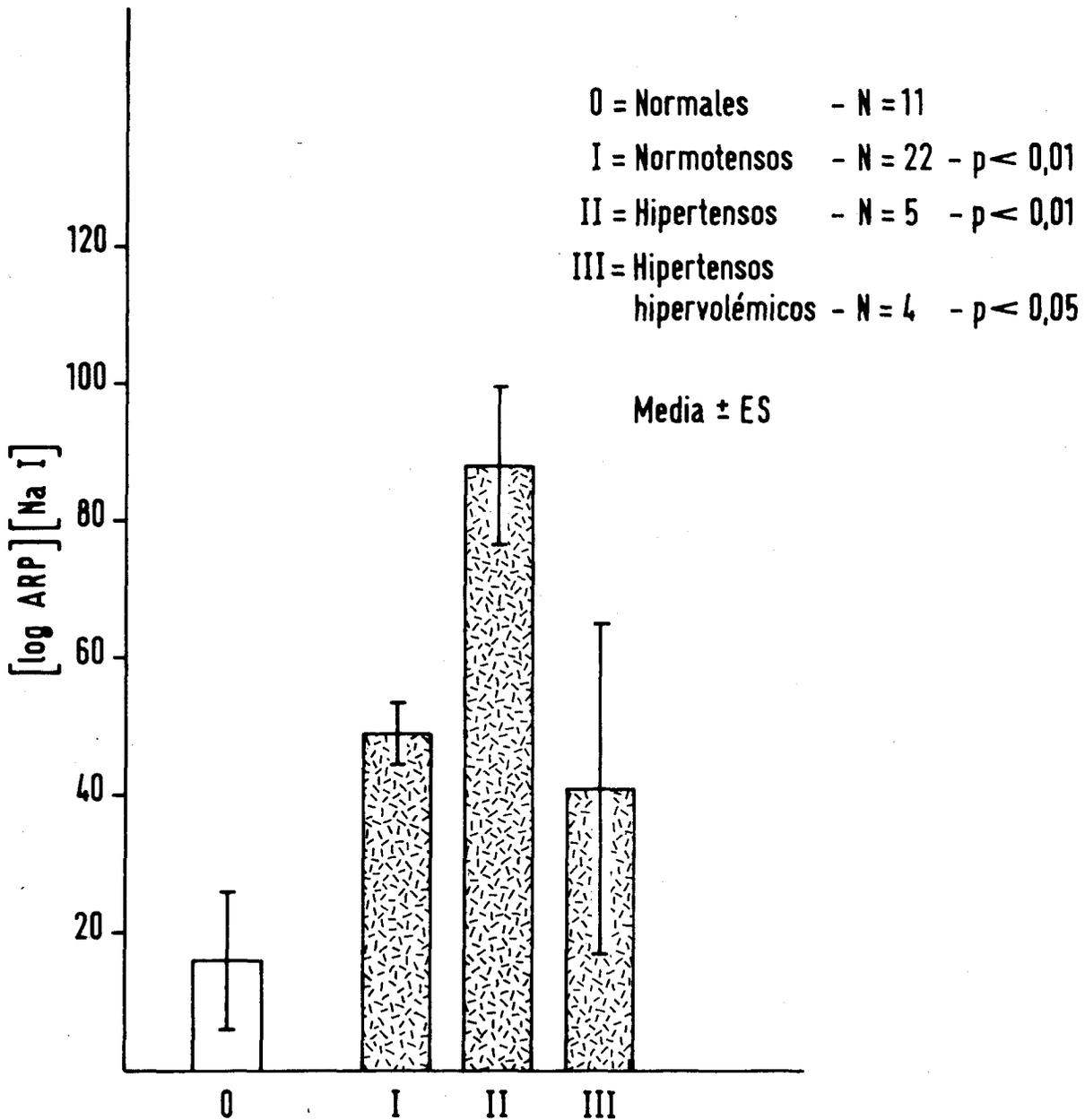


Fig. 23. — Producto del logaritmo de la actividad renina plasmática por el sodio intercambiable en los pacientes afectos de insuficiencia renal crónica.

Cuando el Na-I se valora junto a la ARP sí guarda correlación con la tensión arterial. El producto del Na-I por el logaritmo de la ARP es elevado en los tres grupos de pacientes. En el grupo I, se halló una media de $48,9 \pm 21,9$ (DS) ($p < 0,01$). Valores similares se hallaron en el grupo III, con una media de 41,2. Los pacientes del grupo II (hipertensos no hipervolémicos) fueron los que presentaron mayor producto, con una media de $87,9 \pm 26,3$ (DS) ($p < 0,01$) (Fig. 23). Los resultados demostraron que el producto de ARP por el Na-I guardaba una correlación muy significativa con la tensión arterial diastólica ($r = 0,54$, $p < 0,01$) y altamente significativa con la tensión arterial media ($r = 0,62$, $p < 0,001$) (Fig. 24).

Discusión

Aunque son muchos los trabajos realizados para dilucidar cómo interviene el sistema renina-angiotensina en la hipertensión de la insuficiencia renal crónica, todos los aspectos de la misma no han sido aclarados. La forma más común de hipertensión en tales pacientes es debida a una sobrecarga hidrosalina (343, 378). Un número mucho más reducido de pacientes no responden a la sustracción de agua y sal con las hemodiálisis e incluso aquella puede exacerbarse con las mismas (hipertensión incontrolable) (343, 376, 378). Si las diálisis son efectivas y se siguen las prescripciones dietéticas, los enfermos con hipertensión "agua y sal dependientes" serían normotensos. Así, se ha clasificado a los hipertensos en normo e hipervolémicos (grupo II y III respectivamente), siendo estos últimos los que no siguen bien la dieta. La mayoría de los pacientes normotensos (grupo I) eran hipertensos antes de iniciar las hemodiálisis.

Igual que otros autores (376, 382, 383), en los pacientes cuya hipertensión no se acompañaba de una franca hipervolemia (grupo II) se hallaron niveles de ARP superiores a los normales. Vertes y cols. (378) encontraron que los pacientes con hipertensión incontrolable tenían niveles altos de ARP antes de iniciar las hemodiálisis. Por el contrario, se encontraron niveles significativamente inferiores a la normalidad en los hipertensos hipervolémicos (grupo III).

Weidman (382) y Brown (376) hallaron en los pacientes normotensos antes de iniciar las hemodiálisis niveles de renina normales o bajos. Otros autores (383, 384, 385) hallaron que los pacientes con hipertensión controlable por diálisis tenían niveles de ARP normales o elevados. En el grupo de pacientes normotensos el promedio de ARP era superior a la normalidad, estando incluidos en este grupo los normotensos de inicio y los hipertensos controlados por las hemodiálisis. Wilkinson y cols. (343) encontraron niveles altos de renina en todos sus pacientes.

Publicaciones previas demuestran que en la insuficiencia renal crónica avanzada existe un aumento del agua total (386), un aumento del volumen extracelular (342, 387), y un Na-I también elevado (386, 388). Parece ser que una sola hemodiálisis puede reducir a la normalidad los valores altos de Na-I (389) y, debido a la influencia del sodio en la secreción de renina, es muy importante efectuar estas determinaciones simultáneamente. Los pacientes normotensos tenían unos valores de Na-I superiores al grupo control, debido a que las determinaciones se efectuaron un día después de la última hemodiálisis. Los pacientes hipertensos con renina baja (grupo III) eran los que tenían el Na-I más aumentada. Esto concuerda con lo hallado por otros autores (342, 385, 390) y la depleción de agua y sodio por las hemodiálisis puede reducir la tensión arterial de estos pacientes (342, 343, 383, 391, 392). Por el contrario, aquéllos cuya hipertensión se acompaña de ARP elevada no respondían a este tratamiento a pesar de que tenían un Na-I ligeramente inferior a la normalidad. Además, en tales pacientes la hipertensión puede exacerbarse con depleciones de agua y sodio que siguen a importantes pérdidas de peso (376, 378, 381, 383, 388, 393).

Se ha encontrado una correlación inversa entre la ARP y la natremia en sujetos normales (394), hipertensos (82, 83) y en pacientes tratados con hemodiálisis (376, 391, 395). Nosotros no hemos hallado tal correlación aunque sí la encontramos entre la ARP y el Na-I. La existencia de tal dependencia explicaría que los pacientes hipertensos con Na-I elevado (grupo III) tuvieran una media de

PACIENTES EN HDP

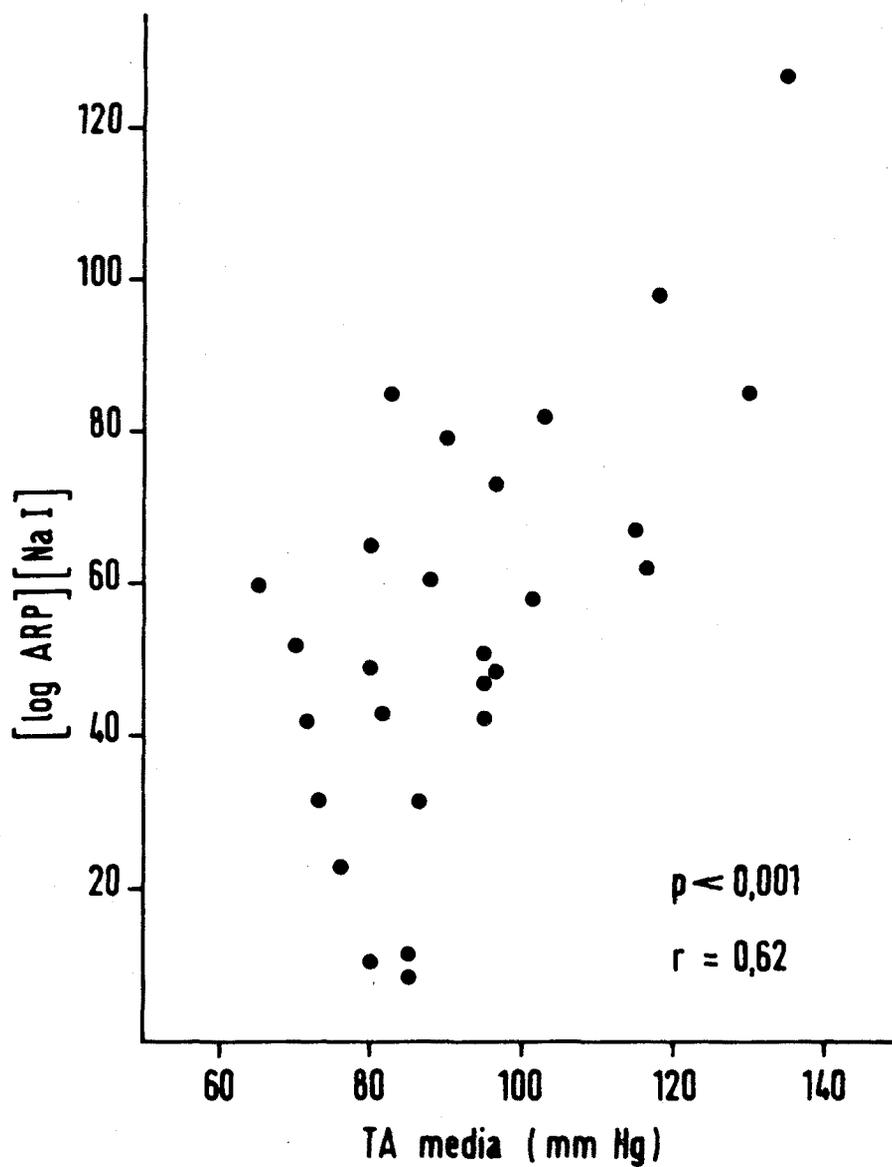


Fig. 24. — Correlación altamente significativa entre el producto del logaritmo de la actividad renina plasmática por el sodio intercambiable y la tensión arterial media en los 3 grupos de pacientes en hemodiálisis periódicas.

ARP muy por debajo de la normalidad. Queda por explicar el porqué nuestros pacientes normotensos, a pesar de tener un Na-I algo elevado, tienen una ARP significativamente superior al grupo control. Sin embargo, y de acuerdo con otros autores (385, 392, 396), aun en presencia de una insuficiencia renal avanzada, la secreción de renina vendría regulada por los niveles de Na-I.

Diversos autores han encontrado una correlación significativa entre la tensión arterial diastólica y el Na-I en la insuficiencia renal crónica antes de iniciar el tratamiento con hemodiálisis (392, 397, 398), indicando que la tensión arterial estaría en relación directa con el grado de retención hidrosalina propia de estos estadios terminales. Una vez en programa de hemodiálisis no se ha encontrado tal correlación, y en nuestros pacientes no hipervolémicos (normo e hipertensos) la tensión arterial tanto media como diastólica correlacionó, en cambio, con la ARP (Figs. 20 y 21). No se han tenido en cuenta los pacientes hipertensos hipervolémicos, ya que de seguir las prescripciones dietéticas serían normotensos. Tales resultados concuerdan con numerosos trabajos previos (343, 376, 399), si bien existen numerosas discrepancias (380, 395, 400).

Se ha demostrado que el sodio ejerce un efecto potenciador de la acción de la angiotensina II tanto en el hombre (401) como en las ratas (402) en las que la cantidad de anticuerpo antiangiotensina II precisa para bloquear el efecto presor de la angiotensina exógena es ocho veces superior en los animales binefrectomizados con sobrecarga salina que en los deplecionados de sodio. Es por ello que hemos expresado el efecto presor de la renina en forma de producto del Na-I por la ARP, existiendo una estrecha correlación entre este producto y la tensión arterial media. Rosen y cols. (396) hallaron mejor correlación de este "producto" con la tensión arterial media que con la concentración de renina. Los pacientes hipertensos con "producto sodio-renina" más elevado serían los más resistentes al tratamiento y los posibles subsidiarios a la binefrectomía.

Resumen

De todo ello se desprende que, aun en presencia de una insuficiencia renal crónica avanzada y ya en tratamiento con hemodiálisis, existe una importante secreción de renina. Estos niveles de ARP están regulados por los niveles de sodio corporal (control fisiológico). La tensión arterial de los enfermos en hemodiálisis depende del sistema renina-angiotensina y no del nivel de Na-I. De todas formas la altamente significativa correlación entre la tensión arterial y el "producto" de ARP y Na-I hace pensar que esta última influiría no sólo en la secreción de renina sino también aumentando el efecto presor de la misma.

4.2.2. ACTIVIDAD RENINA Y ALDOSTERONA PLASMÁTICA

Introducción

A fin de completar el estudio del eje renina-angiotensina-aldosterona en la insuficiencia renal crónica terminal, se ha estudiado el metabolismo de esta última en los enfermos sometidos a hemodiálisis periódicas.

De los cuatro factores conocidos que estimulan la secreción de aldosterona (sistema-renina-angiotensina, ACTH, sodio y potasio) (403, 404, 405), el más importante en los individuos normales es la angiotensina II, que parece actuar directamente sobre la corteza suprarrenal (406, 407). Los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis pueden tener niveles anormales de renina, como ya hemos visto, y alteraciones del metabolismo del potasio (408, 409). El objeto de este estudio es ver la participación renal y del potasio en el control de la secreción de aldosterona en los estadios terminales de la insuficiencia renal y en anéfricos, bajo distintas situaciones de estimulaciones del sistema-renina-angiotensina y depleción de potasio (Tabla VI).

TABLA VI: DATOS DE LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS Y ANÉFRICOS

Paciente	Edad	Sexo	Duración de las HD (meses)	Riñones	Protocolo
1	59	V	51	+	A
2	30	H	22	+	A
3	36	H	115	+	A
4	40	V	30	+	A
5	17	V	8	+	A y B
6	36	V	19	Nx	A y B
7	48	V	15	+	A y B
8	29	V	104	+	A y B
9	41	V	27	+	A y B
10	46	H	36	+	A
11	46	H	10	+	A
12	58	V	24	+	A y B
13	29	H	52	+	A y B
14	43	V	29	+	A
15	44	V	29	+	A
16	65	V	24	+	A
17	19	H	24	+	A y B
18	32	H	66	Nx	A y B
19	53	V	16	+	A y B
20	24	V	40	+	A
21	34	V	57	Nx	A y B
22	28	H	19	+	A
23	46	V	3	+	B
24	50	V	9	+	B
25	43	V	50	+	B
26	29	V	50	+	B
27	54	H	29	+	B
28	58	V	13	+	B
29	50	V	58	+	B
30	40	V	23	+	B
\bar{X}	40,9		30,06		
DS	± 12,24		± 26,15		

HD = Hemodiálisis

Nx = Nefrectomía bilateral

Resultados

Los niveles de ARP prehemodiálisis después de una hora de reposo en clinostatismo oscilaban desde niveles indetectables a elevados, aunque la gran mayoría de ellos estaban dentro de la normalidad. Las determinaciones de aldosterona plasmática (AP) también presentaron gran dispersión, mostrando en 5 de los 19 pacientes sin nefrectomía valores claramente superiores a lo normal (Tabla VII). La AP no correlacionó con los niveles de potasio sérico, el cual estaba elevado en quince de los diecinueve, y sí con los niveles de ARP ($N = 19$, $r = 0,80$, $y = 0,067x + 0,233$, $p < 0,001$) (Fig. 25).

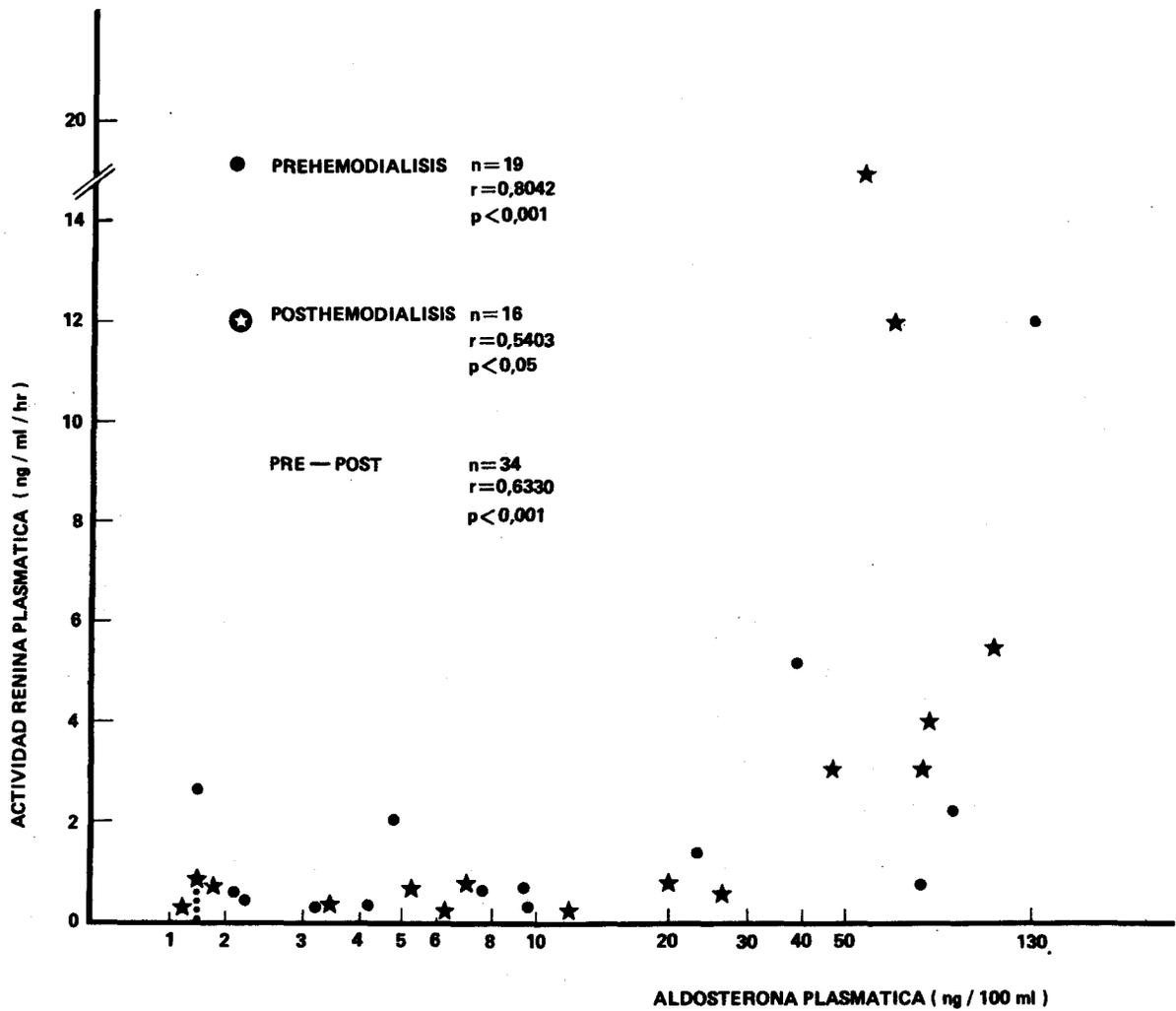


Fig. 25. — Correlación entre la aldosterona plasmática y la actividad renina en la insuficiencia renal crónica, tanto pre- como postdiálisis.

**TABLA VII: ARP Y AP ANTES Y DESPUÉS DE LA DESHIDRATACIÓN
ISONATRÉMICA E IPOKALIÉMICA (NÉFRICOS)**

Paciente	ARP		AP		Pérdida de peso %
	Pre	Post	Pre	Post	
1	0,50	0,75	7,8	5,3	1,88
2	5,10	7,50	39,2	201,4	2,68
3	0,86	1,06	23,4	24,3	1,88
4	0,30	0,34	3,32	5,13	1,36
5	12,90	22,30	130,0	377,0	2,02
6			anéfrico		
7	0,40	0,96	2,18	21,4	1,84
8	0,10	0,04	9,30	3,4	1,91
9	0,53	0,50	2,10	2,6	1,96
10	0,58	0,50	1,50	7,55	2,48
11	0,44	0,62	4,15	10,8	1,88
12	0,37	0,67	1,50	10,6	2,18
13	0,60	1,31	9,50	150,0	2,54
14	0,17	0,63	1,50	3,12	1,70
15	0,73	0,86	73,40	86,06	1,96
16	2,0	3,82	4,91	46,22	2,11
17	0,21	0,30	1,50	2,19	1,79
18			anéfrico		
19	3,16	4,30	87,0	99,5	1,26
20	0,001	0,10	1,5	1,5	3,32
21			anéfrico		
22	2,65	3,50	1,5	26,0	1,45
\bar{X}	1,66	2,63	21,33	57,07	2,01
ES	± 0,71	± 1,21	± 8,53	± 22,56	± 0,11
N	19	19	19	19	19
P	< 0,05		< 0,05		

ARP = Actividad renina plasmática

AP = Aldosteronemia.

Deshidratación isonatremica e isocalémica. — Con un promedio de pérdida de peso de 2,01 %, la ARP y la AP aumentaron significativamente ($p < 0,05$) (Tabla VII) (Fig. 26). No se observaron variaciones significativas respecto al cortisol, tensión arterial, natremia y potasemia; solamente la frecuencia cardíaca se incrementó en gran medida ($p < 0,001$). Estos incrementos de la ARP y la AP se correlacionaron entre sí significativamente ($r = 0,85$, $p < 0,001$) (Fig. 27), aunque ninguno de ellos correlacionó con la pérdida porcentual de peso.

TABLA VIII: ARP Y AP EN LA PÉRDIDA ISOHÍDRICA DE POTASIO

Paciente	ARP		AP	
	Pre	Post	Pre	Post
1	0,76	0,72	5,3	3
2	7,5	11,3	201,4	23,4
3	1,06	0,63	24,3	5,04
4	0,34	0,30	5,13	3,01
5	22,3	26,0	377,0	42,5
6		anéfrico		
7	0,96	—	21,4	—
8	0,04	0,07	3,4	1,5
9	0,50	0,66	2,6	1,5
10	0,50	0,54	7,55	1,5
11	0,62	0,83	10,8	2,83
12	0,67	0,17	10,67	1,5
13	1,31	1,34	150,0	3,12
14	0,63	0,46	3,12	1,5
15	0,86	0,76	86,05	70,89
16	3,82	4,10	46,22	5,59
17	0,30	0,46	2,19	1,5
18		anéfrico		
19	4,30	3,95	99,5	42,4
20	0,10	0,08	1,5	1,5
21		anéfrico		
22	3,50	1,39	26	1,5
\bar{X}	2,63	2,98	57,06	11,87
ES	1,21	4,123	22,56	4,83
N	19	18	19	18
		NS		<0,05

ARP = Actividad renina plasmática

AP = Aldosterona plasmática

Pérdida isohídrica de potasio. — La pérdida de potasio sin pérdida concomitante de peso en los pacientes no nefrectomizados, comportó un descenso significativo de la aldosteronemia ($p < 0,05$), sin variaciones significativas en la ARP y cortisol, a niveles muy similares a los previos a la deshidratación isonatémica e isocaliémica (Tabla VIII) (Fig. 26). Sin embargo, los descensos de AP no correlacionaron con los de la caliemia.

TABLA IX: VARIACIONES DE LA ARP, AP Y POTASIO EN PLASMA CON CAMBIOS POSTURALES (ORTOSTATISMO)

Paciente	ARP		AP		K ±	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
5	12,35	16,59	63,4	82,8	5,5	—
7	0,30	0,89	3,4	3,73	5,7	5,1
8	0,18	0,20	1,5	1,5	5,7	5,3
9	0,73	0,43	7,55	6,85	5,1	5,3
12	0,21	0,54	1,5	5,7	6,5	5,8
13	3,70	4,71	45,97	60,26	4,6	4,6
17	0,24	0,63	6,25	6,7	5,4	4,7
19	5,54	15	110,3	138,5	5,8	5,7
23	1,48	4,86	1,5	56,7	4,9	5,3
24	3,81	8	79,5	89,1	5,3	5,2
25	19,4	46,1	55,09	79,26	4,7	—
26	0,64	0,88	5,3	3,9	6,5	6,2
27	0,49	0,82	26,55	80,65	5,5	5,6
28	3,15	6,25	76,04	99,18	6	5,8
29	0,29	0,30	12,7	6,8	—	5,6
30	0,85	1,07	20,3	26,7	5,9	4,8
\bar{X}	3,33	6,70	32,30	46,77	5,568	5,268
ES	± 1,37	± 3,02	± 8,98	± 11,42	± 0,169	± 0,142
N	16	16	16	16	15	14
P	< 0,05		< 0,02		< 0,001	

Variaciones de la ARP y AP con el ortostatismo. — Con el ortostatismo efectuado tras cinco horas de reposo después de finalizada una hemodiálisis, se observó un aumento significativo tanto de la ARP ($p < 0,05$) como de la AP ($p < 0,02$) en los pacientes no nefrectomizados (Fig. 28) y una disminución altamente significativa de la caliemia ($p < 0,001$) (Fig. 29) (Tabla IX). No variaron significativamente el cortisol ni la tensión arterial. Estas variaciones de la caliemia guardaron correlación directa con las variaciones de la aldosterona ($r = 0,64$, $p < 0,05$) (Fig. 30) y no con las de la ARP. No se halló tampoco correlación entre estas dos últimas.

Los valores de ARP y AP antes del inicio del ortostatismo (posthemodiálisis), igual que los valores antes del inicio de la deshidratación isotónica e isocaliémica (prehemodiálisis), se correlacionaron significativamente ($r = 0,54$, $y = 0,082 x + 0,657$, $p < 0,05$, $N = 16$) (Fig. 25).

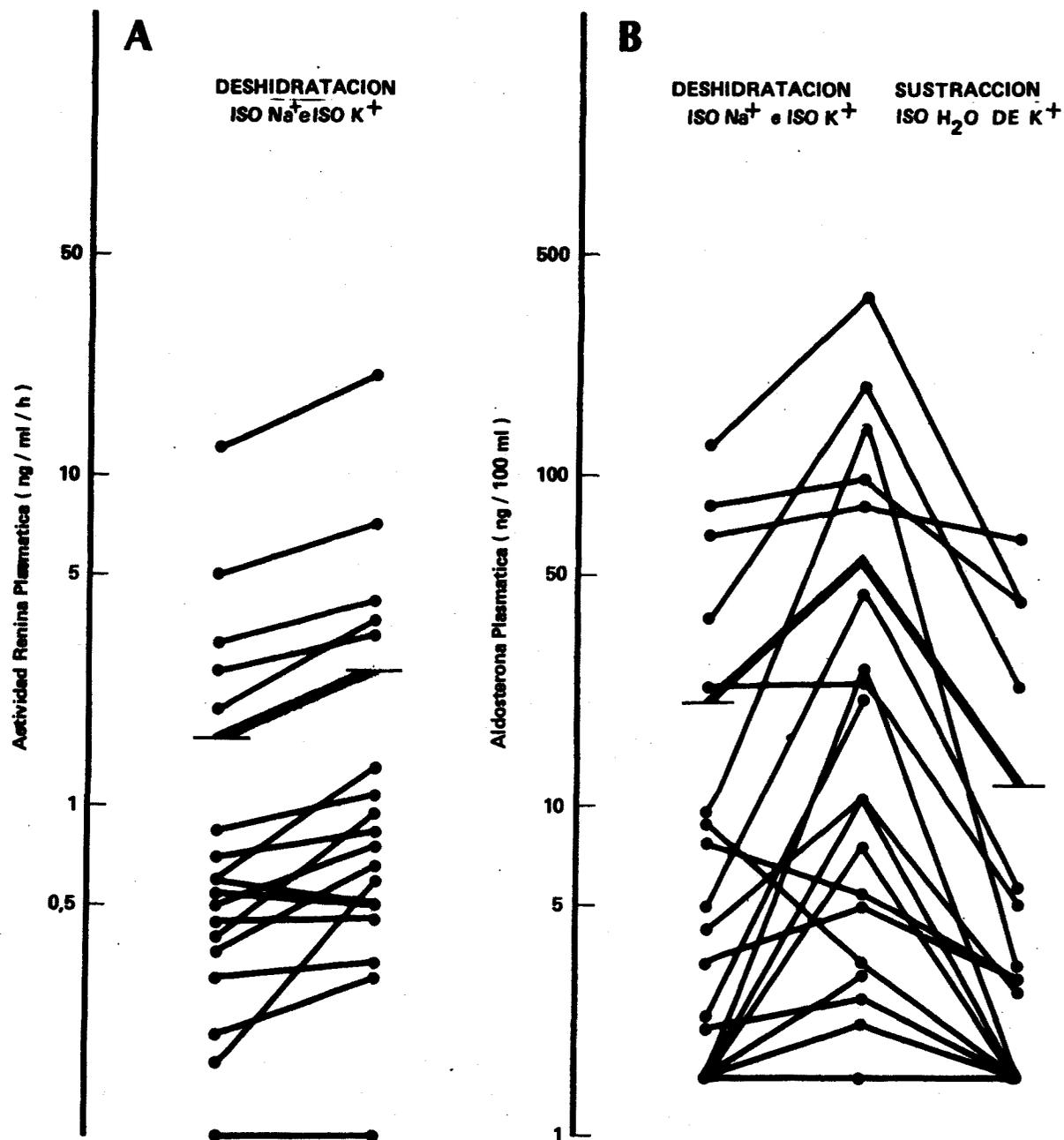


Fig. 26. — Estimulación de la actividad renina plasmática con la deshidratación isonatremica e isocalémica ($p < 0,05$).
 B. Variaciones de la aldosteronemia con la deshidratación isonatremica e isocalémica y la sustracción isohídrica de potasio ($p < 0,05$). La línea más gruesa indica variaciones de la media.

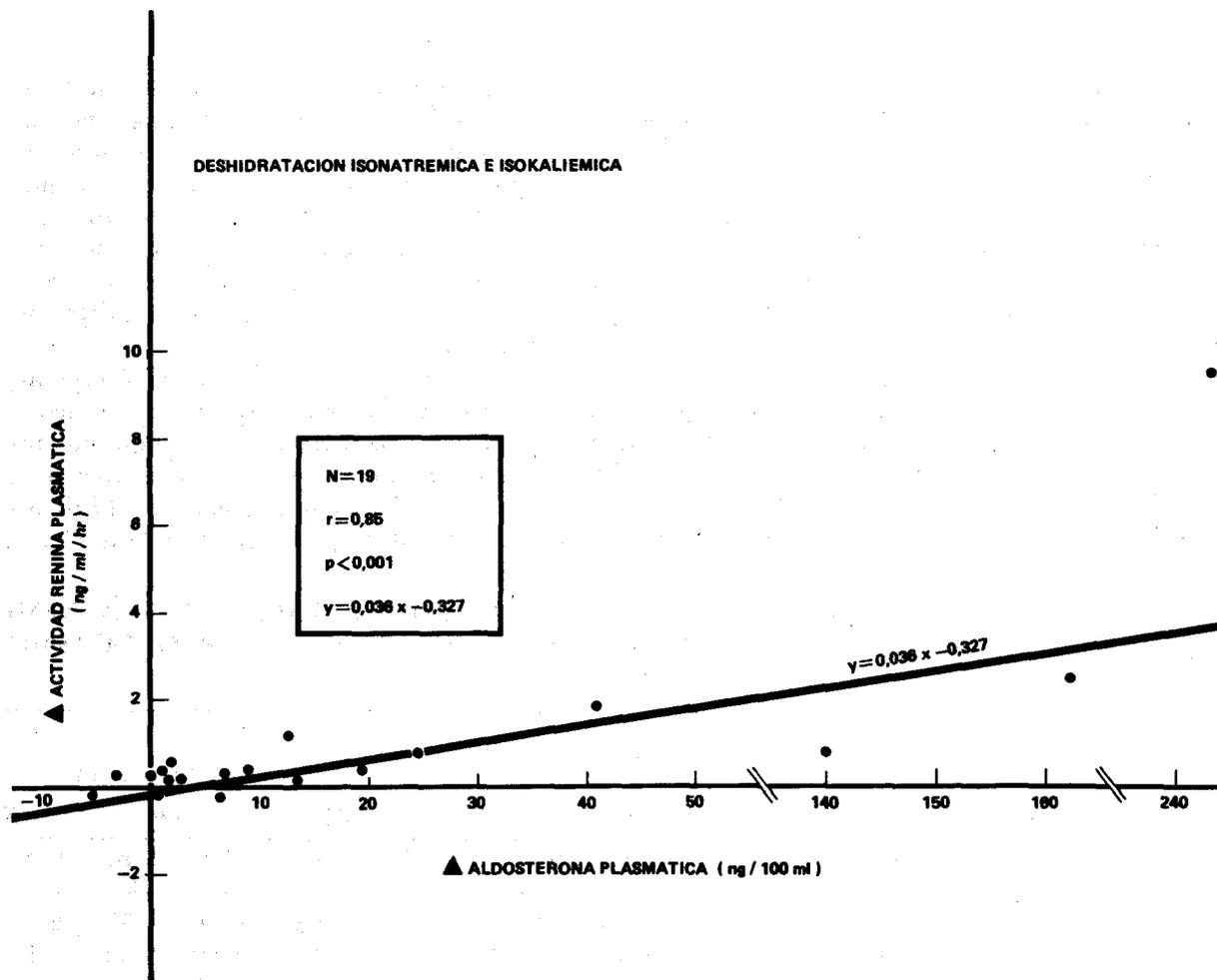


Fig. 27. — Correlación entre los incrementos de la aldosteronemia y la actividad renina plasmática en la deshidratación isonatremica e isocalémica.

Pacientes anéfricos. — Los tres pacientes anéfricos fueron sometidos a los tres protocolos (Tabla VI), observándose niveles basales muy bajos de ARP y AP, a excepción del paciente 6 que presentaba una AP de 7,17 ng/100 ml. La deshidratación isonatémica e isocaliémica no modificó la ARP como era de esperar, pero tampoco originó ningún aumento en cuanto a la AP, a pesar de disminuciones de peso de 1,87 % de media. La sustracción de potasio no originó tampoco ningún cambio significativo de la AP, aunque ya se partía de valores muy bajos. Con el ortostatismo pudo observarse un descenso de la AP junto con un descenso también de la caliemia (Tabla X). La disponibilidad de sólo tres pacientes imposibilita cualquier análisis estadístico, aunque parece no haber correlación entre la ARP y la AP, como ocurre en los pacientes sin nefrectomía.

Sin embargo, la observación de los niveles de AP y potasio antes y después de hemodiálisis demuestra una correlación directa muy significativa entre ambos parámetros ($r = 0,94$, $p < 0,01$) a pesar de la poca casuística (Fig. 31 A) siendo las variaciones también proporcionales ($r = 0,98$) (Fig. 31 B).

Discusión

Es bien conocido que la angiotensina II (189, 401) y el potasio (404, 405, 410) aumentan la secreción de aldosterona. Todas aquellas circunstancias que estimulan el sistema renina-angiotensina, como es la depleción hidrosalina y el ortostatismo, comportarían un aumento de la AP, considerándose este sistema como el principal regulador de la secreción de aldosterona (411). A su vez, pequeños aumentos de la concentración del potasio plasmático, del orden de 0,3 mEq/L, son a menudo suficientes para aumentar la secreción de aldosterona (412). Ambos mecanismos parecen ser bastante independientes (89). Otros factores como la ACTH estimulan, al parecer transitoriamente, la secreción de aldosterona (413), y por ello en este apartado, para controlar este efecto se ha determinado en cada una de las muestras el nivel de cortisol plasmático.

En estudios previos sobre la insuficiencia renal crónica no oligúrica (414) se encontró hiperaldosteronismo con normocaliemia, sugiriéndose que el aumento de la AP actuaría como un mecanismo compensador aumentando la excreción distal de potasio en las nefronas indemnes. Sin embargo, en estudios más recientes en hombres (415) no se encontró hiperaldosteronismos con niveles normales de potasio. En nuestro trabajo, los niveles iniciales de AP fueron normales en 14 de los 19 pacientes, estando la media muy cerca de dos desviaciones standard por encima de la normali-

TABLA X: PACIENTES ANÉFRICOS SOMETIDOS A DESHIDRATACIÓN ISONATRÉMICA E ISOKALIÉMICA, SUSTRACCIÓN ISOHÍDRICA DE POTASIO Y ORTOSTATISMO

Paciente	Deshidratación				Pérdida peso %	Sustracción de K ⁺				Ortostatismo				K ⁺	
	ARP		AP			ARP		AP		ARP		AP		Pre	Post
	Pre	Post	Pre	Post		Pre	Post	Pre	post	Pre	Post				
6	0,01	0,14	7,17	1,50	1,50	0,14	0,01	1,50	2,64	0,25	9,6	6,36	1,50	6	5,7
18	0,13	0,01	1,50	1,50	2,04	0,01	0,001	1,50	1,50	0,18	0,2	1,50	1,50	4,1	4
21	0,03	0,01	1,50	1,50	1,78	0,01	0,04	1,50	1,50	0,04	0,03	3,95	2,64	6,1	5,2
\bar{X}	0,056	0,053	3,39	1,50	1,87	0,053	0,017	1,50	1,88	0,15	0,13	3,93	1,88	5,4	4,96

ARP = Actividad renina plasmática.

AP = Aldosterona plasmática.

ORTOSTATISMO

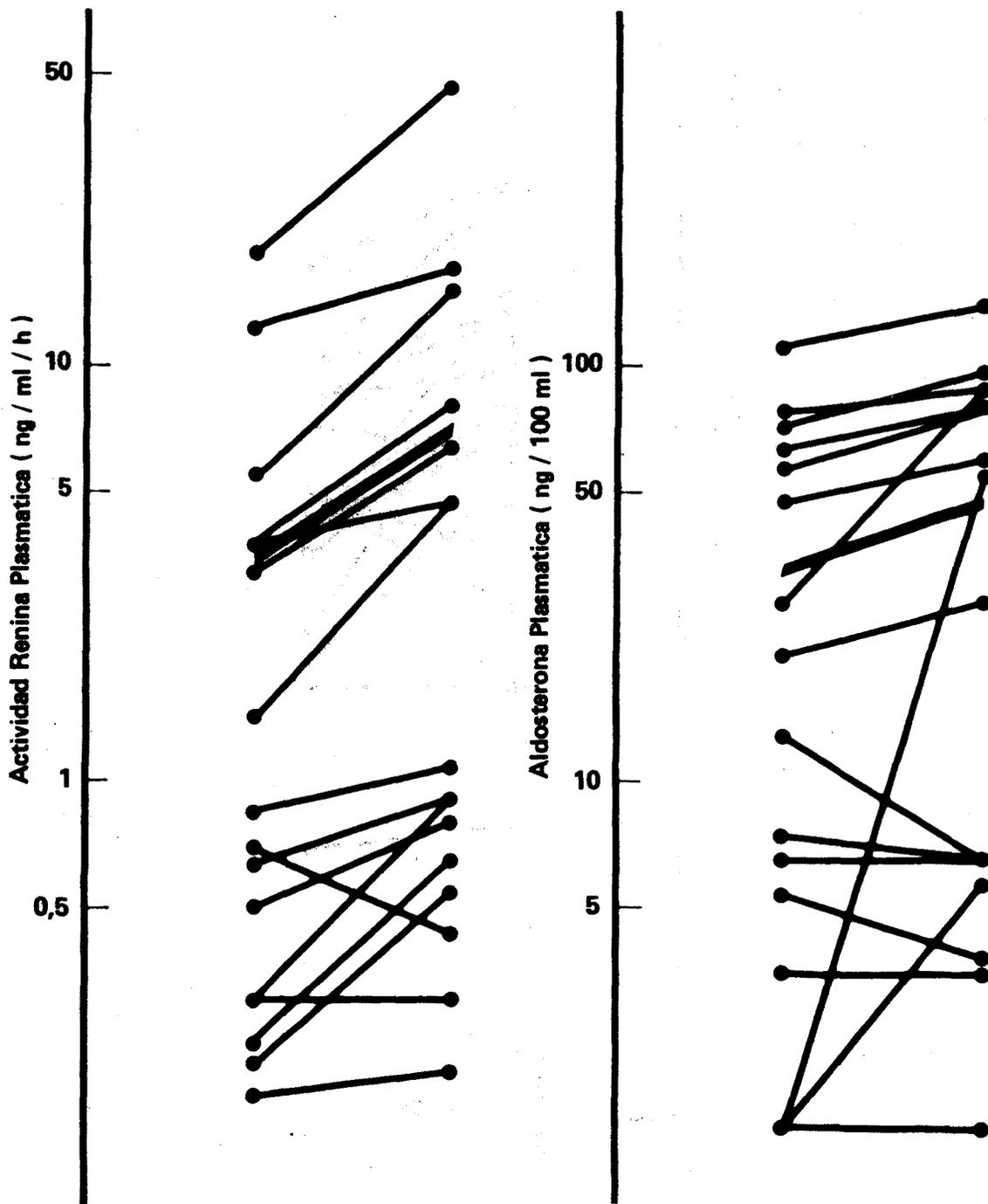


Fig. 28. — Variaciones de la actividad renina plasmática ($p < 0,05$) y la aldosteronemia ($p < 0,02$) con los cambios posturales. Las líneas más gruesas indican los cambios de la media.

ORTOSTATISMO

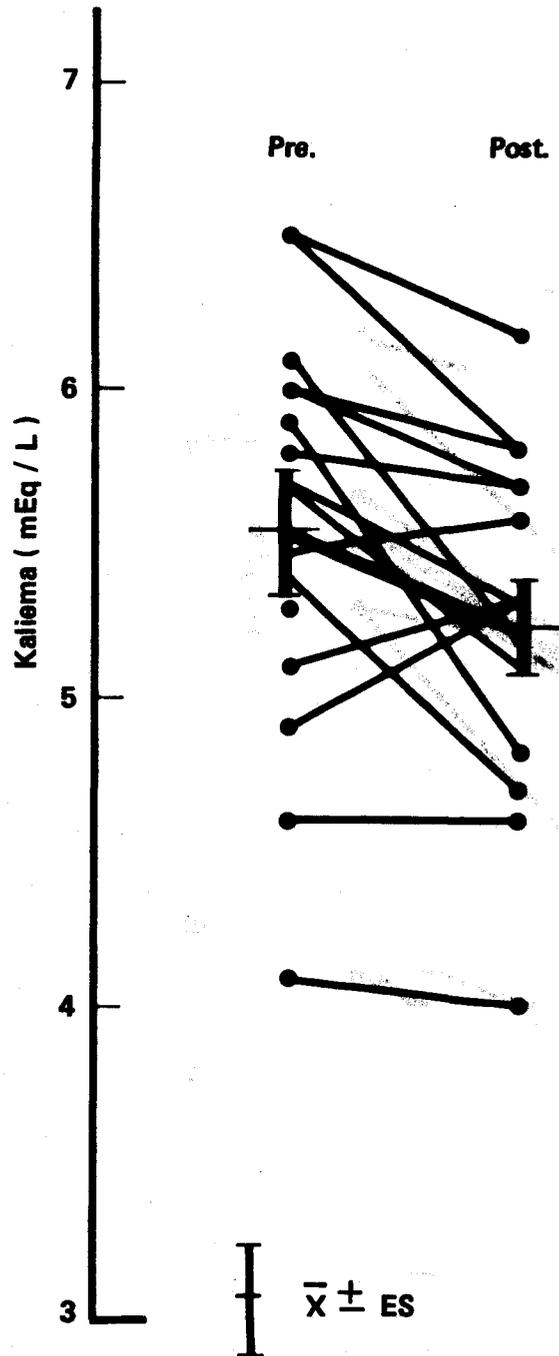


Fig. 29. - Variación de la kaliemia con el ortostatismo ($p < 0,001$).

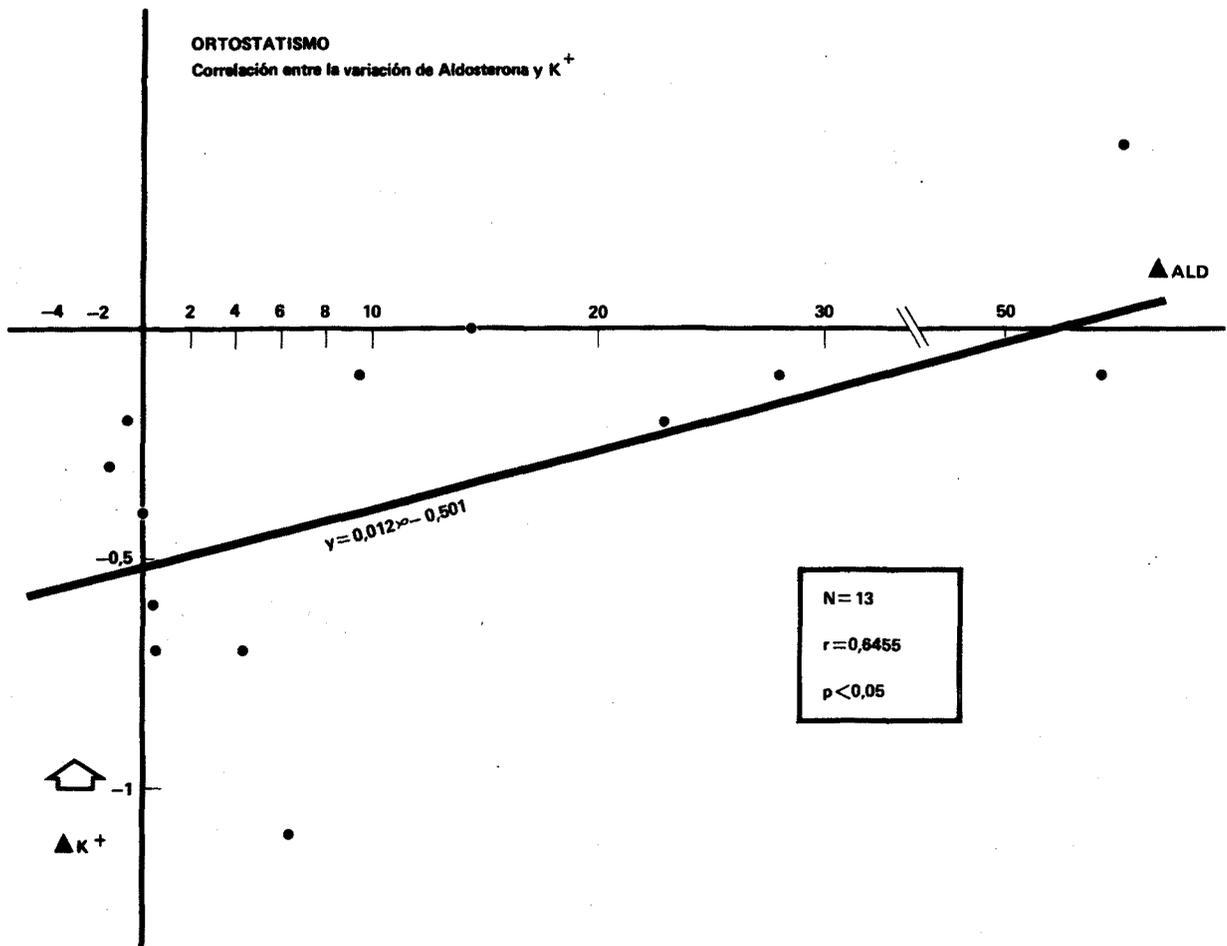


Fig. 30. — Correlación entre las variaciones de la aldosteronemia y el potasio sérico con el ortostatismo.

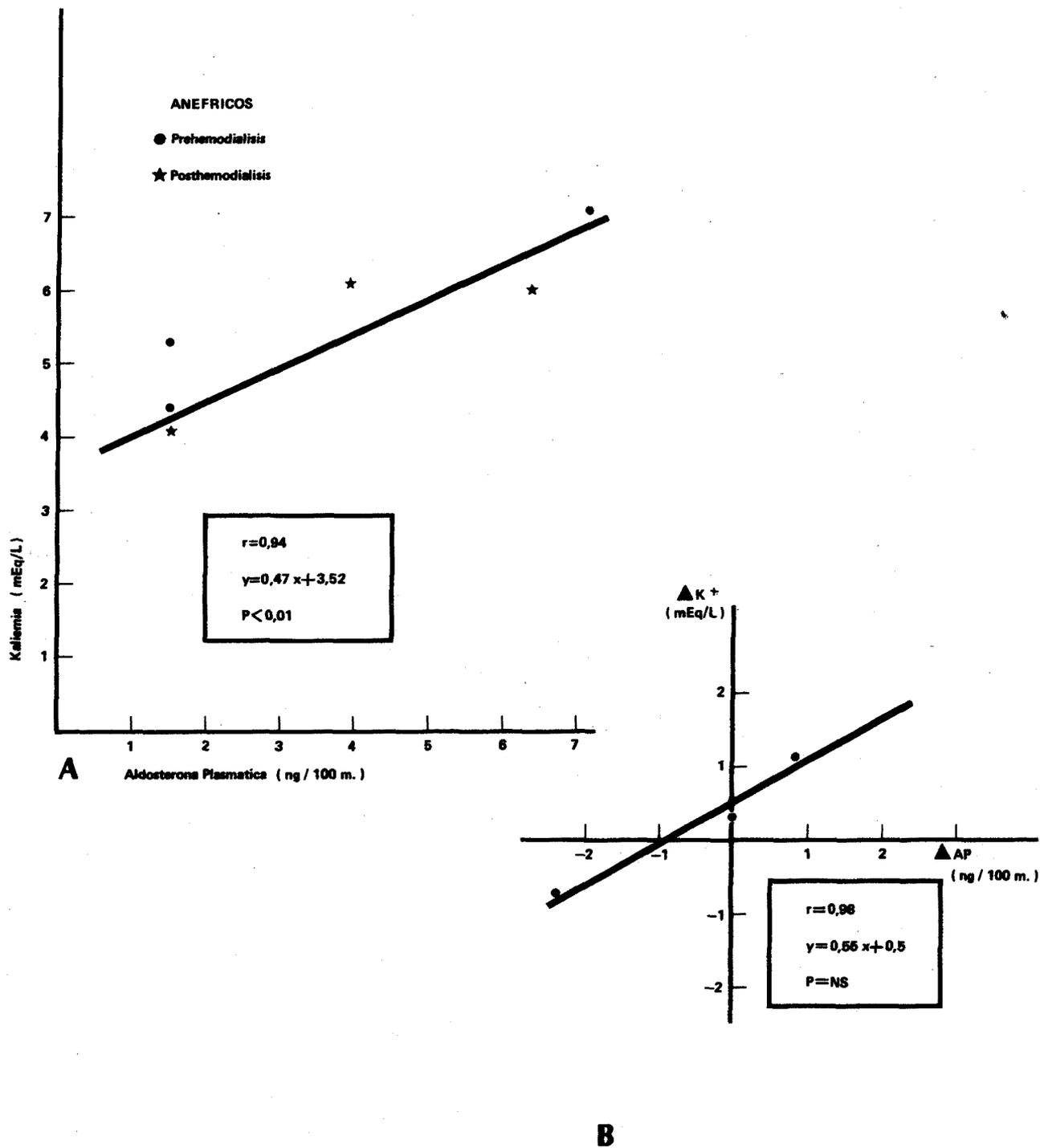


Fig. 31. — Correlación entre la aldosterona plasmática y la caliemia en anéfricos. A. Correlación pre- y postdiálisis. B. Correlación de las variaciones de ambos parámetros.

dad, a pesar de niveles elevados de potasio sérico prehemodiálisis. No se halló tampoco correlación alguna entre la caliemia y la AP. No obstante, esta última se correlacionó con los niveles de ARP ($p < 0,001$) (Fig. 25). Weidman y cols. (416) hallaron que la AP correlacionaba tanto con la ARP como con la caliemia, aunque la significación aumentaba cuando se consideraban estos dos últimos parámetros a la vez.

La depleción aguda de volumen, manteniendo constante la natremia y la caliemia, mediante ultrafiltración, comportó un aumento significativo tanto de la ARP como de la AP. Estos incrementos, que guardaban entre sí correlación directa significativa ($p < 0,001$), no se correlacionaron con la pérdida de peso. El que las variaciones de cortisol fueron nulas sostiene la hipótesis de que estos incrementos de la AP no dependen de la ACTH. Por tanto, en las depleciones hidrosalinas de la insuficiencia renal crónica terminal, el aumento de la secreción de aldosterona estaría mediada por el sistema renina-angiotensina, como ocurre en individuos normales y en sujetos hipertensos (117, 417, 418).

La zona glomerulosa es muy sensible a cambios transitorios del potasio plasmático incluso después de la binefrectomía (419, 420). La pérdida isohídrica de potasio provocó, en nuestros pacientes, un descenso de los niveles de AP por un mecanismo directo, ya que no se observaron variaciones significativas de la ARP ni del cortisol. Esto mismo ocurre en individuos normales (405). Por lo tanto, en la insuficiencia renal crónica, sin la intervención del sistema renina-angiotensina, los niveles de aldosterona plasmática vendrían regulados por la caliemia. Además, estudios recientes (421) muestran como el descenso de esta última tiene un efecto dominante sobre la AP con respecto al sistema renina durante las hemodiálisis.

Los niveles de ARP y AP previos al ortostatismo (posthemodiálisis) y después de cinco horas de reposo clinostático mostraban también una correlación lineal positiva. Tras tres horas de ortostatismo se estimularon significativamente tanto la ARP como la AP, aunque se perdió toda correlación lineal entre ambos parámetros. Ello quizás sería debido al efecto que producirían los descensos de la caliemia que se observan en estos pacientes. Williams y cols. (422) refieren una estimulación de la AP con cambios posturales en pacientes afectados de insuficiencia renal crónica no tratados con hemodiálisis, siendo incapaces de demostrar dichos aumentos en pacientes en hemodiálisis periódicas tanto nefrectomizados como no. Los aumentos de la AP podrían ser debidos a estímulos de la ARP con aumento de la secreción de la misma, o a una disminución del flujo plasmático hepático (423) con disminución del aclaramiento metabólico de la aldosterona (424).

Comentario aparte merecen las variaciones de la caliemia con el ortostatismo (Tabla IX) (Fig. 29). Se observaron descensos significativos de la caliemia junto con aumentos de la ARP y AP. Las variaciones de la aldosteronemia guardaron correlación directa con las del potasio plasmático (Fig. 30), de tal manera que aquellos pacientes que mostraron mayores aumentos de la primera son los que menor descenso de la caliemia presentaron, y viceversa. Estas variaciones de la AP no explicarían un descenso de la caliemia en pacientes afectados de insuficiencia renal crónica terminal por la falta de diuresis y porque la proporcionalidad sería al revés. Lógicamente tampoco podrían atribuirse a la acción de la aldosterona en el tubo digestivo (425). A falta de cambios en el balance de potasio en estos pacientes, cabría suponer que sería la disminución de la caliemia lo que contrarrestaría el efecto estimulador de la aldosterona por el ortostatismo. Ello podría explicar la relación existente entre caliemia y AP, y la falta de correlación directa entre la ARP y la AP con los cambios posturales en estos pacientes. Queda, no obstante, por explicar el descenso de la caliemia por el ortostatismo. En ausencia de pérdidas de potasio, es lógico suponer un movimiento de este catión de fuera a dentro de la célula. Es obvio que ello requiera estudios posteriores, pero en el terreno especulativo podría sugerirse que se estimularían las catecolaminas, lo cual a través de un aumento de la secreción de insulina provocarían una entrada de glucosa y potasio dentro de la célula. No he encontrado en la literatura referencia alguna que justificara el descenso de la caliemia con el paso de clinostatismo a ortostatismo.

Se había dicho que la heparina inhibiría la excreción y secreción de aldosterona sin descender los niveles de ARP (426, 427). Sin embargo, ni los valores basales de AP ni las variaciones provocadas por la deshidratación aguda y ortostatismo, hacen suponer este efecto inhibitorio de la heparina. Resultados similares a éstos se han hallado tanto en néfricos (416) como en anéfricos (419). En estos últimos no se pudieron demostrar descensos de la AP después de infundir heparina por vía endovenosa durante 4 horas (428).

En nuestros pacientes anéfricos y en la mayoría de publicaciones, se encuentran niveles muy bajos o indetectables de ARP después de la binefrectomía (382, 419, 429), niveles a los que se llega en menos de 24 horas (382). Por el contrario, a pesar de la ausencia prolongada del sistema renina-angiotensina, los pacientes anéfricos pueden mantener la secreción y los niveles plasmáticos de aldosterona (419, 420, 430, 431), aunque sólo uno de nuestros tres pacientes presentó una AP normal.

La deshidratación isonamétrica isocaliémica en los anéfricos no modificó la AP como es lógico pero es que tampoco estimuló la AP a pesar de pérdidas de peso del 1,87 %. Varios autores (422, 428, 431) han hallado aumentos de la AP después de la depleción aguda de agua y sal durante las hemodiálisis, y ello era por aumento de secreción de la misma y no por disminución de su aclaramiento metabólico (432). Sanders y cols. (433) observaron aumentos de 4 a 5 veces en la secreción de AP tras la restricción sódica de la dieta en anéfricos. Esta discrepancia pudiera deberse a diferencias en la sobrehidratación existente en estos pacientes que enmascararía el efecto de la depleción hidrosalina en la secreción de aldosterona. Con el ortostatismo tampoco se estimuló la AP, pero es que además descendió la AP. Esta falta de respuesta aporta una nueva evidencia del efecto mediador del sistema renina en la estimulación de la AP por el ortostatismo. Además, también en los anéfricos pudo evidenciarse una disminución constante de la caliemia con el ortostatismo, que explicaría los descensos de la aldosteronemia. Aumentos de la AP se observaron en cerca de la mitad de los pacientes anéfricos de Weidman y cols. con disminuciones del aclaramiento metabólico de aldosterona entre el 16 % y el 50 % (428). Ello es comparable a lo que ocurre en los individuos normales (434). Resultados similares fueron publicados por otros autores (430) aunque muchos otros (419, 425, 434) no pudieron evidenciar estimulación alguna en ausencia del sistema renina.

La sustracción isohídrica de potasio no evidenció ningún cambio de la AP en nuestros pacientes que ya partían de valores muy bajos. De todos modos ha sido ampliamente citado que la sobrecarga y sustracción de potasio en anéfricos se acompaña de aumentos y disminuciones de la AP (428, 435). Los valores de AP y potasio sérico antes y después de la hemodiálisis mostraron una correlación directa muy significativa, siendo las variaciones también proporcionales (Fig. 31 A y B), lo que evidenciaría que la aldosteronemia dependería en gran medida del potasio en ausencia del sistema renina-angiotensina.

Resumen

En la insuficiencia renal crónica terminal la secreción de aldosterona vendría regulada por el sistema renina-angiotensina tanto en la depleción hidrosalina aguda como en el ortostatismo, siendo la caliemia un factor de segundo orden. Por el contrario, en los pacientes anéfricos este último parámetro jugaría un papel fundamental en los niveles de aldosterona plasmática.

4.3. INSUFICIENCIA RENAL MODERADA

INTRODUCCIÓN

En este apartado estudiamos el Na-I y la ARP en pacientes afectos de hipertensión y nefropatía de etiología diversa con un aclaramiento de creatinina endógena entre 20 y 60 ml/min, excluyéndose los pacientes con poliquistosis renal y los afectos de diabetes. Ninguno de ellos tenía síndrome nefrótico. Para más detalles ver Tabla XI.

Hemos visto en la insuficiencia renal crónica terminal cómo la tensión arterial dependía del sistema renina y de un sodio intercambiable elevado. Son menos los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal de ligera a moderada. En tales pacientes se ha visto que la capacidad de los riñones para excretar sodio está disminuida (436). Así, bajo una dieta libre en sodio, estos pacientes son propensos a retener sodio y desarrollar hipertensión. De esta forma el aumento de la tensión arterial serviría para aumentar la excreción urinaria de sodio (teoría de Guyton) (437) y restablecer el balance del mismo (436, 437). Los trabajos de Beretta y cols. (438) muestran que incluso en los primeros estadios de la insuficiencia renal, en los que existen solamente ligeras reducciones del filtrado glomerular, pueden acumularse pequeñas cantidades de sodio que muy bien pueden contribuir a desarrollar hipertensión arterial. Además en pacientes con insuficiencia renal moderada los niveles de renina se han hallado desde bajos a bastante elevados (83, 439, 440), describiéndose en ocasiones una correlación lineal entre los niveles de tensión arterial y angiotensina II en estos pacientes (440). Los estudios de Davies y cols. (392) mostraron una anormal interdependencia entre el sistema renina-angiotensina y el Na-I. Todo ello apoyaría la teoría de que pequeños descensos de la filtración glomerular comportaría por un lado una retención anormal de sodio y por otro una alteración del sistema renina-angiotensina, ambos factores contribuirían en mayor o menor medida a la hipertensión arterial en tales pacientes.

Aunque la hipertensión se puede encontrar en pacientes con una gran variedad de nefropatías, diversos trabajos (342, 343, 376, 378, 382, 384) han definido una relación entre ciertos tipos de lesión renal, y la incidencia y tipo de hipertensión encontrada. Weidmann y Maxwell (441) han recopilado todos estos trabajos y encontraron que la mayor incidencia de hipertensión se observaba, por este orden, en: nefroangiosclerosis, glomerulopatías y lesiones tubulointersticiales. Además, hallaron una hipertensión difícil de controlar y con reninas más elevadas en la nefroangiosclerosis (71 %), seguido por la glomerulonefritis (25 %) y sólo un 1 % de este grupo correspondía a nefropatías intersticiales. Los pacientes con hipertensión más volumen-dependiente estarían repartidos entre glomerulonefritis (54 %) y nefritis intersticiales (46 %). En cambio, el 78 % de los pacientes con insuficiencia renal que llegan a estadios terminales normotensos corresponderían a nefropatías túbulo-intersticiales.

RESULTADOS

En los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada se han encontrado niveles de Na-I elevados en 12 de los 20 pacientes estudiados, y normal en 8. Lo que representa que un 60 % de los pacientes tienen un Na-I elevado y un 40 % lo tienen normal. La media porcentual de todo el grupo es de $114,82 \% \pm 14,69$ (DS), claramente por encima de los valores normales ($p < 0,001$) (Fig. 32). Por el contrario, los valores del volumen sanguíneo expresados también en tantos por ciento según talla, peso y sexo, mostraban una media de $104,8 \% \pm 14,11$ (DS) (Tabla XI).

En cuanto a la ARP se encontraron niveles elevados en seis de los veinte pacientes que representa un 30 % del total. De éstos, cuatro tenían como nefropatía de base una nefroangiosclerosis. La ARP del 70 % restante era normal. La media de todo el grupo fue de $3,19 \pm 0,11$ (ESM)

TABLA XI: PACIENTES CON I.R.C. MODERADA

Paciente	Edad	Sexo	TA	Na-I %	VS %	C _{Cr}	U _{Na} · V	ARP	Etiología
1. A.H.	26	V	150/95	112 (1)	90,4	23,1	39,3	0,77	GNC
2. P.A.	57	V	150/110	121,5 (1)	97,9	29,6	156,3	2,68	NAS
3. A.B.	55	V	175/115	114,8 (1)	144,5	48,1	346,8	3,9	NAS
4. S.R.	47	V	200/120	134,5 (1)	134,9	50	206	12,48	NAS
5. L.C.	44	V	170/110	137,1 (1)	115,5	32,9	103,8	3,9	GNC
6. C.A.	53	V	180/125	96 (N)	100,9	50,3	133	0,53	PNC
7. A.R.	36	V	190/130	102,3 (N)	100,6	21,5	64,2	4,35	NAS
8. A.G.	54	V	150/105	100,1 (N)	88	43,6	115,2	1,7	NAS
9. J.L.	26	V	180/130	116,2 (1)	108,6	25	163,5	0,84	GNC
10. F.A.	52	H	190/100	140,6 (1)	91,4	57	91,6	0,44	D
11. M.M.	50	H	205/120	111,3 (N)	100,6	31,6	98,2	1,24	NAS
12. I.M.	35	H	180/120	111 (1)	130,5	21,2	62,4	1,21	NAS
13. D.B.	48	H	220/160	87,7 (N)	79,3	20,6	34,4	4,2	ANG
14. J.M.	25	V	200/130	123,7 (1)	117,3	23,4	73,08	2,37	AML
15. J.S.	29	H	240/135	110,5 (N)	101,2	45,5	102,4	2,9	NAS
16. E.B.	60	V	150/100	135,3 (1)	—	41,5	105	0,16	D
17. J.F.	22	H	180/130	101,9 (N)	113,9	37,8	81,6	1,50	GNSF
18. J.C.	31	V	200/145	99,1 (N)	94,2	35	—	16,3	NAS
19. L.R.	42	V	150/150	117,6 (1)	105,7	59	88,5	1,41	GNC
20. J.F.	53	H	195/130	123,3 (1)	106,6	56	100,8	0,98	GNC

N	20	20	20	19	20	19	20
\bar{X}	42,25	182,75/120,75	114,82	104,8	37,67	114	3,19
DS	± 12,37	± 25,05/ 16,32	± 14,69	± 14,11	± 12,99	± 70,19	± 4,09
ESM	± 2,84	± 5,74/ 3,74	± 3,28	± 3,24	± 2,98±	± 16,12	± 0,11

(11) = Indica si el Na-I es normal o elevado respecto a su normalidad. GNC = Glomerulonefritis crónica. NAS = Nefrosclerosis. PNC = Pielonefritis crónica. D = Etiología desconocida. ANG = Nefropatía por analgésicos. AML = Amiloidosis. GNSF = Glomerulonefritis segmentaria y focal.

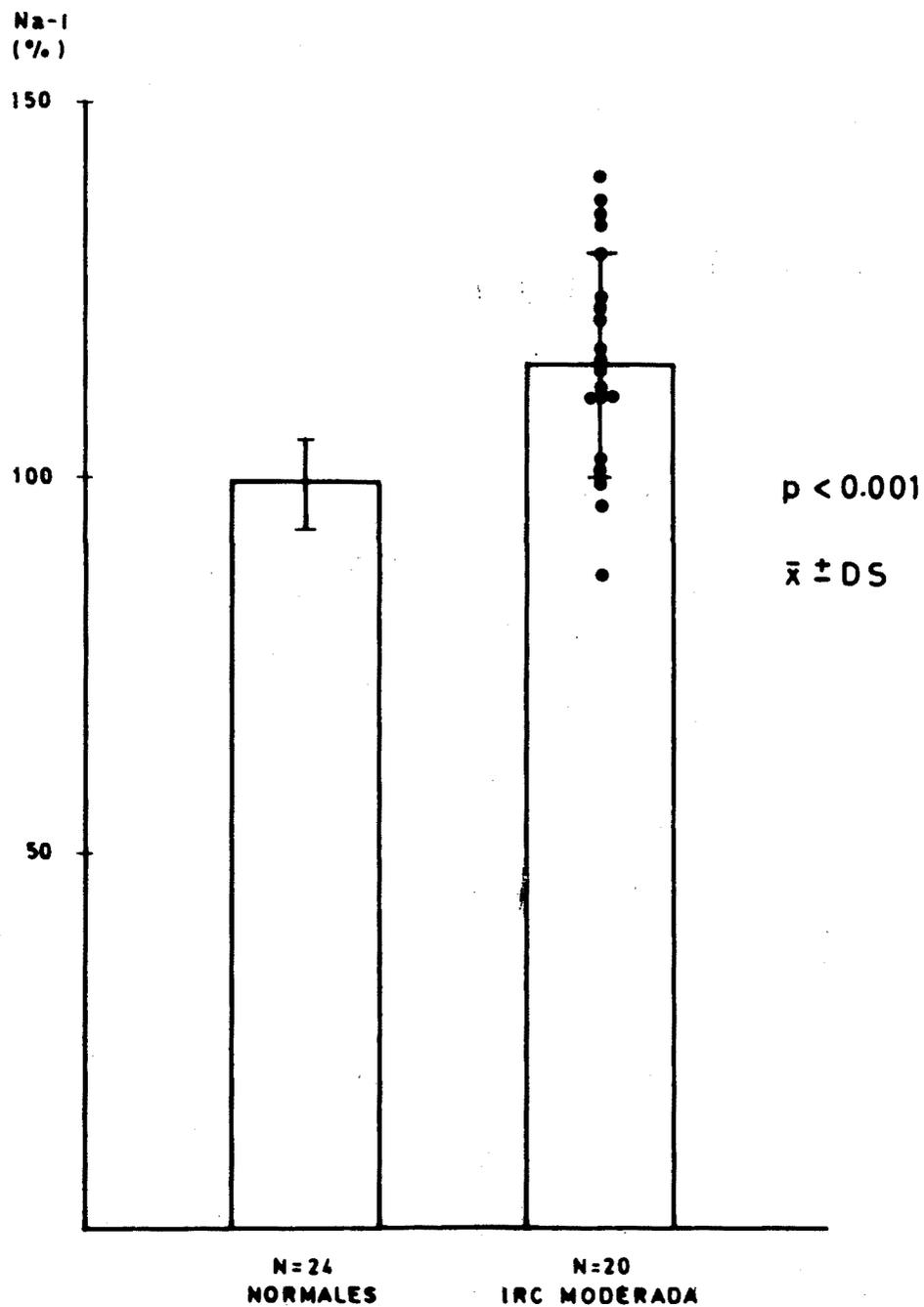


Fig. 32. — Sodio intercambiable en la insuficiencia renal crónica moderada. Valores expresados en % de la normalidad. Significación estadística respecto a los individuos control (t independiente).

$\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Separando los enfermos con nefroangiosclerosis ($N = 9$) de las otras etiologías ($n = 11$), vemos valores muy superiores de ARP en los primeros con una media de $7,52 \pm 2,22$ (ESM) $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; mientras que los once restantes tenían una media de $1,36 \pm 0,21$ (ESM) $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Las diferencias entre ambos grupos eran estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Fig. 33). No se encontró correlación alguna entre la ARP y el filtrado glomerular, el cual tampoco pudo predecir los niveles de Na-I. Tampoco se halló correlación negativa alguna entre la ARP y el Na-I.

La tensión arterial de estos enfermos no se correlacionó con los niveles de Na-I, pero sí con el logaritmo de la ARP (Fig. 34) ($p < 0,05$). La ARP se ha expresado en forma logarítmica pues al desempeñar una actividad enzimática, su efecto depende del logaritmo de la dosis. A fin de poder aplicar logaritmos, la ARP se ha expresado en $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, en vez de $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, obviando así los valores de ARP inferiores a 1 cuyo logaritmo sería negativo.

DISCUSIÓN

Pequeños cambios en el grado de filtración glomerular, puede comportar disminución en la excreción de sodio, encontrándose valores elevados de Na-I en muchos pacientes con leve insuficiencia renal sean o no hipertensos (438). Considerando todos los pacientes, el nivel de Na-I es estadísticamente superior al normal, aunque en realidad se encuentra un Na-I elevado en el 60 % de estos pacientes que presentan hipertensión. No obstante, no se ha podido demostrar que ello signifique verdaderos estados de hipervolemia, y a diferencia de los enfermos con insuficiencia renal terminal, no se ha encontrado una correlación directa significativa entre el Na-I y el volumen sanguíneo. Ello se podría explicar por el fenómeno de autorregulación. En un principio, la retención de sodio comportaría un aumento del gasto cardíaco y de la tensión arterial, lo cual por un lado tendería a aumentar la excreción urinaria de sodio y por otro se produciría la autorregulación como un fenómeno de vasoconstricción a nivel tisular que tendería a restaurar el flujo sanguíneo elevado secundario al aumento del gasto cardíaco. Con prolongados episodios de retención hidrosalina, la elevación de la tensión arterial sería debido a aumentos de las resistencias periféricas, lo cual descendería el retorno venoso y normalizaría el gasto cardíaco. Este mecanismo de "feedback" (437) concuerda con la experiencia de otros (438) que encuentran que uno de los factores que intervienen en la hipertensión de la insuficiencia renal crónica moderada es la duración de la propia hipertensión.

Los niveles de filtración glomerular no determinan ni el grado de retención hidrosalina ni los niveles de ARP, los cuales dependían más bien del tipo de nefropatía. Cuatro de seis pacientes con ARP elevada tenían una nefroangiosclerosis. Los estudios de Weidmann y cols. (382) demostraron niveles de ARP elevados en esta nefropatía y aproximadamente en la mitad de las glomerulonefritis crónicas con insuficiencia renal, mientras que los pacientes con pielonefritis o poliquistosis mostraban con facilidad balances de sodio negativos tras ser sometidos a dieta hiposódica. Estos datos combinados con la falta de correlación entre la renina y los espacios corporales, sugiere que en la insuficiencia renal moderada la secreción de renina no es primariamente controlada por cambios en el volumen sanguíneo.

Como en anteriores experiencias (83, 439, 440), estos pacientes presentan una gran variedad en el valor de la ARP. La falta de correlación aparente entre la actividad renina y el Na-I o volemia sugiere un defecto en el control normal de la secreción de renina. La correlación existente en la ARP y la tensión arterial diastólica, a diferencia de los pacientes afectados de hipertensión esencial benigna (ver apartado 4.5.) en los que no se ha podido hallar tal correlación, sugiere que la renina juega un papel importante, aunque no único, en la hipertensión de la insuficiencia renal moderada. Ya hemos visto en anteriores capítulos cómo también existía correlación entre la tensión arterial y el sistema renina en los pacientes con insuficiencia renal terminal. Todo ello sugiere que, o bien los nive-

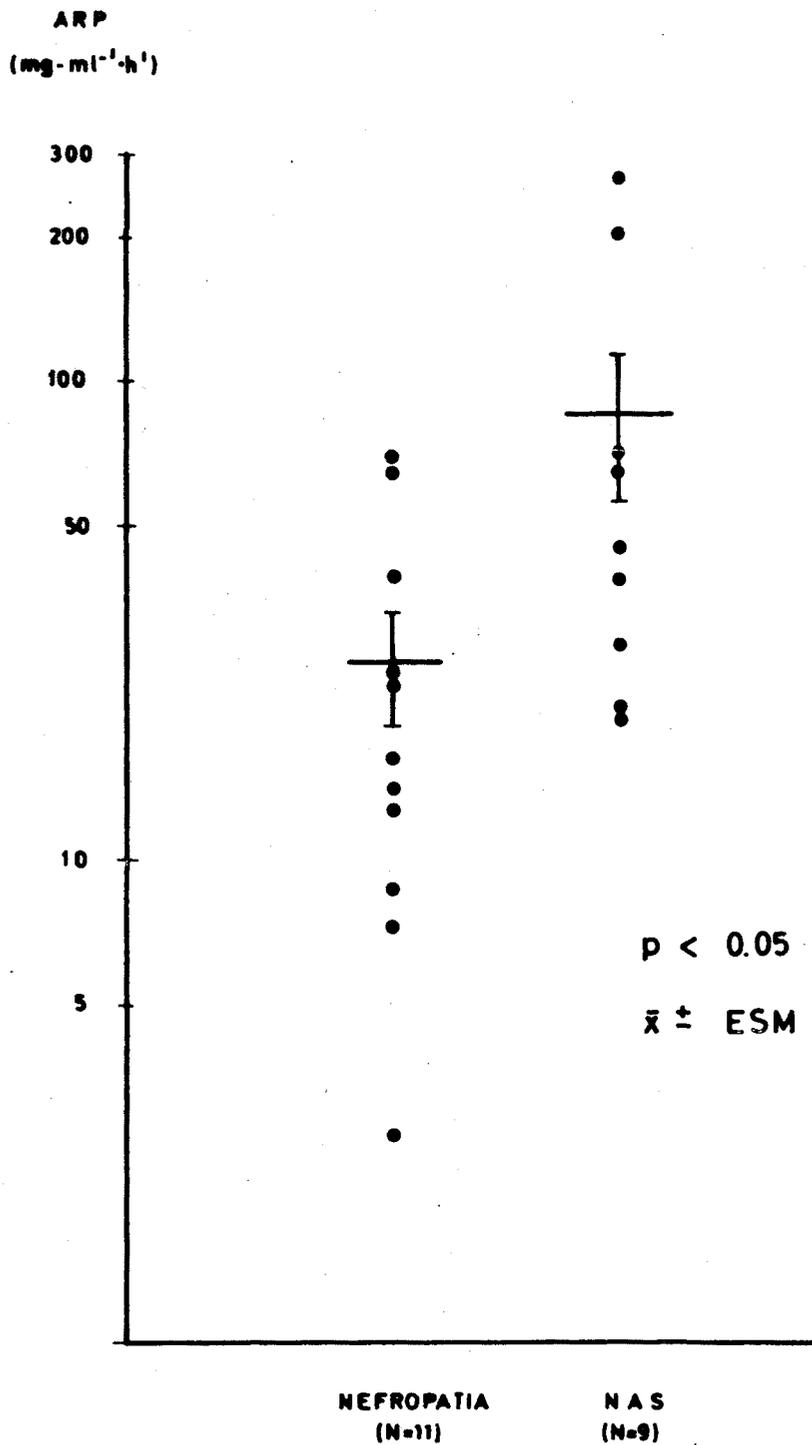


Fig. 33. — Valores de ARP en la insuficiencia renal crónica moderada. Comparación entre los pacientes con nefroangioclrosis y de otras etiologías (t independiente). Los valores de ARP están expresados en ng·L⁻¹·min⁻¹ a fin de poder aplicar la escala logarítmica.

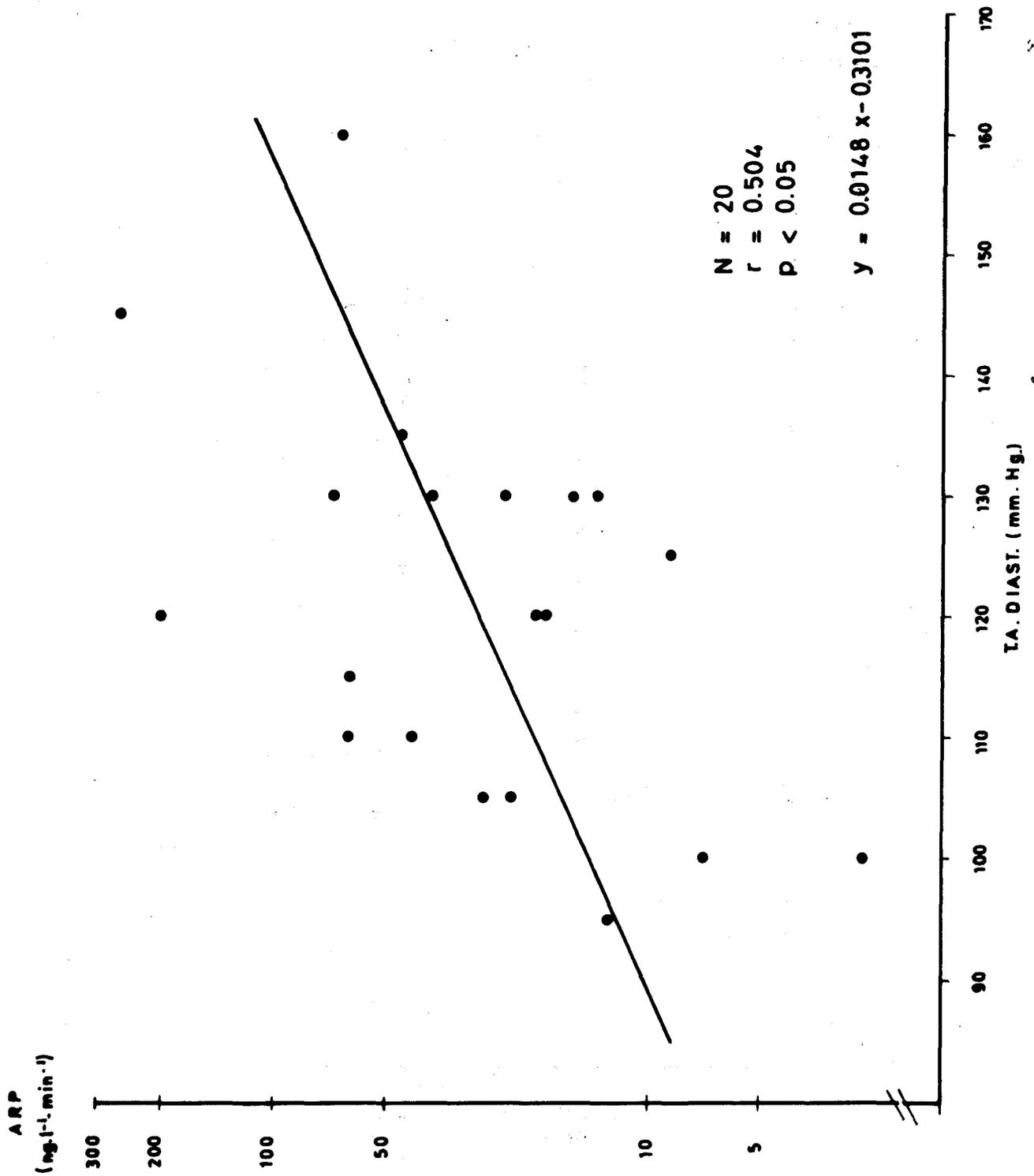


Fig. 34. — Correlación entre la ARP y la tensión arterial diastólica en los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada. La ARP se ha expresado en $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ para poder aplicar logaritmos.

les de renina no son apropiados al balance hidrosalino, o bien que los riñones de estos pacientes son incapaces de compensar los efectos presores de la angiotensina excretando más agua y sodio.

El que la tensión arterial no correlacione con el Na-I no significa que éste no desempeñe ningún papel en la fisiopatología de la hipertensión de la insuficiencia renal. El sodio puede actuar a nivel de las células musculares del vaso (442, 443, 444), aumentando el tono vascular, disminuyendo su elasticidad y haciéndolo más sensible a cualquier efecto presor ya sea neurogénico (catecolaminas) u hormonal (angiotensina).

RESUMEN

A pesar de la existencia de una correlación estadísticamente significativa entre la tensión arterial diastólica y la ARP en la insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina endógena entre 20 y 60 ml/min, lo que nos indica que ésta desempeña un importante papel en esta hipertensión, otros factores intervendrían en la misma. En primer lugar, porque no todos los pacientes hipertensos tienen niveles elevados de ARP. En segundo lugar porque el 60 % de los pacientes tienen un Na-I elevado y no existió correlación entre ésta y la ARP. Y en tercer lugar porque la secreción de renina depende más de la etiología que no del filtrado glomerular.

Posiblemente la retención de sodio que depende de la afectación del filtrado glomerular, del tipo de nefropatía y de la estimulación del sistema renina, podría contribuir al efecto presor de otros sistemas, desempeñando incluso un papel de "feedback" sobre aquella última. Queda por dilucidar si el efecto de otras sustancias (prostaglandinas, bradiquininas, etc.) pueden también contribuir, lo cual también podría estar en relación con el tipo de nefropatía (más o menos afectación intersticial) de base. Precisamente, Mitas y cols. (445) han encontrado en pacientes con nefropatía parenquimatosa e hipertensión, niveles de actividad kalikreína en orina significativamente disminuidos con respecto a individuos normales.

4.4. POLIQUISTOSIS RENAL

INTRODUCCIÓN

Una hipertensión descubierta entre los 30 y 50 años de edad puede ser la primera manifestación de una poliquistosis renal. Del 50 al 75 % de los pacientes con poliquistosis presentan hipertensión en el momento de hacerse el diagnóstico, y más del 90 % de ellos tienen hipertensión en el curso de su evolución hacia la insuficiencia renal (446, 447, 448). De los enfermos con poliquistosis del 25 al 80 % tienen hipertensión con un filtrado glomerular normal (447, 449).

En este apartado se estudia la retención de sodio y el sistema renina en seis pacientes afectos de poliquistosis renal e hipertensión. El diagnóstico se hizo en todos ellos mediante una urografía endovenosa y en algunos se confirmó por gammagrafía renal. Cuatro de los seis pacientes tenían, en el momento del estudio un aclaramiento de creatinina endógena superior a 70 ml/min, uno con insuficiencia renal moderada ($C_{cr} = 49$ ml/min) y otro con insuficiencia renal severa ($C_{cr} < 10$ ml/min).

TABLA XII: PACIENTES AFECTOS DE POLIQUISTOSIS RENAL

Paciente	Sexo	Edad	TA	Na-I % (↑)	VS %	C _{Cr}	U _{Na} · V	ARP	Aldo
1. F.C.	H	47	140/100	114,6 (↑)	141,8	6,9	248,2	0,70	—
2. M.G.	H	46	170/115	113,4 (↑)	140,5	70,5	127	0,44	—
3. G.L.	H	19	180/110	101 (N)	130,4	77,8	60,9	0,50	—
4. P.H.	V	51	200/140	115,2 (↑)	151,7	104,1	207	0,92	—
5. T.D.	H	39	160/100	114,1 (↑)	104,6	49	154,8	1,23	20
6. J.R.	V	25	170/110	105 (N)	98,6	106	100,2	0,40	3

(↑) = Indica si el Na-I es normal o elevado respecto a su normalidad.

RESULTADOS

De los seis pacientes con poliquistosis renal, cuatro (2/3 partes) presentan un Na-I elevado, y dos tienen un Na-I normal (pacientes 3 y 6). Es de notar que precisamente éstos dos son los que presentaban niveles más bajos de natriuria en 24 horas. También cuatro de seis pacientes presentan hipervolemia (volemia superior al 10 % de la normalidad) (Tabla XII). Los dos pacientes que presentan insuficiencia renal (pacientes 1 y 5) tienen ambos un Na-I elevado.

Todos los pacientes presentaban una ARP que no supera la mitad del valor máximo de la normalidad. La aldosteronuria practicada sólo en los pacientes 5 y 6 era normal (Tabla XII).

DISCUSIÓN

A primera vista es fácil imaginar que la distensión y compresión vascular ocasionada por los quistes, a través, de la estimulación del sistema renina, provocaría la hipertensión de estos pacientes (449). Además, la poliquistosis renal fue considerada clásicamente como una nefropatía túbulo-intersticial que frecuentemente se asocia con exageradas pérdidas renales de sodio (450, 451), aunque todos ellos presentaban en el momento del estudio insuficiencia renal. Trabajos más recientes, sólo pudieron demostrar que los pacientes con poliquistosis son más propensos a perder sodio que otros con igual insuficiencia renal de otra etiología (452). Sin embargo, estos mismos autores observaron posteriormente todo lo contrario, es decir una capacidad de excreción de sodio disminuida en aquellos pacientes con poliquistosis sin insuficiencia renal (452).

En estos seis pacientes pudo demostrarse retención de sodio, ya sea por un Na-I elevado y/o por un volumen sanguíneo elevado, en cinco de ellos. Esta retención de sodio fue observada por Nash (453), quien además comprobó que con tratamiento dietético la disminución de la tensión arterial guardaba una estrecha correlación con la pérdida de peso.

En concordancia con ello, todos los pacientes presentaban niveles de ARP normal o bajo, comportándose como el modelo de "one kidney hypertension", en que la isquemia renal y la estimulación de renina de una hipertensión vasculorrenal en un riñón único, está reducida por la concomitante retención de sodio y expansión de la volemia. Igualmente ocurre en caso de una estenosis bilateral de la arteria renal (454). Es posible que los pacientes con poliquistosis estén en igual situación debido a la enfermedad quística bilateral.

RESUMEN

La hipertensión de la poliquistosis renal, en contra de lo que a primera vista pudiera parecer, sería debida a retención de sodio e hipervolemia. Ello contrasta con el papel que desempeña el sistema renina en la hipertensión de la insuficiencia renal crónica (moderada y terminal) de otra etiología.

4.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

INTRODUCCIÓN

Desde principios del siglo pasado en que la hipertensión arterial empezó a valorarse como enfermedad, muchas publicaciones señalaban la retención de sodio como la causa más importante de muchos tipos de hipertensión. Posteriormente, métodos de medida del volumen sanguíneo y del líquido extracelular, demostraron valores normales o con aumentos no significativos en muchos pacientes con hipertensión esencial. Además, se hallaron gastos cardíacos normales o casi normales en muchos hipertensos junto con aumentos de las resistencias periféricas totales. Esto y los estudios experimentales de Goldblatt y cols. (1) condujo pronto al descubrimiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona y a considerar la hipertensión arterial como causada simplemente por la vasoconstricción arteriolar.

Parece evidente que el sodio de la dieta es importante en el desarrollo de varios tipos de hipertensión tanto experimental como humana (455, 456). Son numerosos los estudios epidemiológicos que demuestran tal relación (456, 457, 458). Del mismo modo, es de sobras conocido que la dieta hiposódica y los diuréticos disminuyen la tensión arterial de los hipertensos. Además, los pacientes hipertensos excretan más rápidamente sobrecargas de sal que los normotensos, y retienen con más eficacia el sodio ante una restricción del mismo (459, 460). A pesar de la evidencia de la relación entre el sodio corporal y la tensión arterial (461), hay otros factores que intervienen en la patogenia de la hipertensión, ya que la sobrecarga de sal (461, 462, 463) o la administración de DOCA (464), casi nunca aumenta la tensión arterial de forma significativa en sujetos normales. Si bien se han invocado factores genéticos (465, 466) para explicar la hipertensión humana, se han realizado pocos estudios sobre el metabolismo del sodio.

Recientes publicaciones (117, 467) estudian la hipertensión esencial bajo el prisma del eje renocorticosuprarrenal valorándolo con respecto a un balance sódico standard medido por la excreción urinaria de sodio, atribuyéndose a este sistema mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión esencial. Según toda una serie de publicaciones, del 20 al 30 % de todos los pacientes con hipertensión esencial tienen valores bajos de renina plasmática (117, 418, 467, 468), un porcentaje mayor tienen valores normales y del 10-15 % presentan valores elevados (117, 467), atribuyéndose al sistema renina significación evolutiva y pronóstica. Así, aquellos pacientes con ARP baja serían menos propensos a desarrollar infarto de miocardio, hemorragias cerebrales, e insuficiencia renal. Se ha sugerido que la hipertensión esencial con renina baja serían hipertensiones volumen-dependientes que responderían muy bien al tratamiento diurético (469, 470, 471). Para explicar esta hipertensión se ha invocado una excesiva secreción mineralcorticoidea no aldosterónica (472, 473, 474) y una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático (475).

Otros, basándose en que no hay una clara delimitación entre la tensión arterial normal y elevada en la población general, y que la distribución de la actividad renina plasmática sigue también una curva de distribución normal, consideran la hipertensión esencial como una probable exageración del aumento de la tensión arterial con la edad (476).

En este capítulo vamos a estudiar el nivel de sodio corporal y el eje renina-angiotensina-aldos-

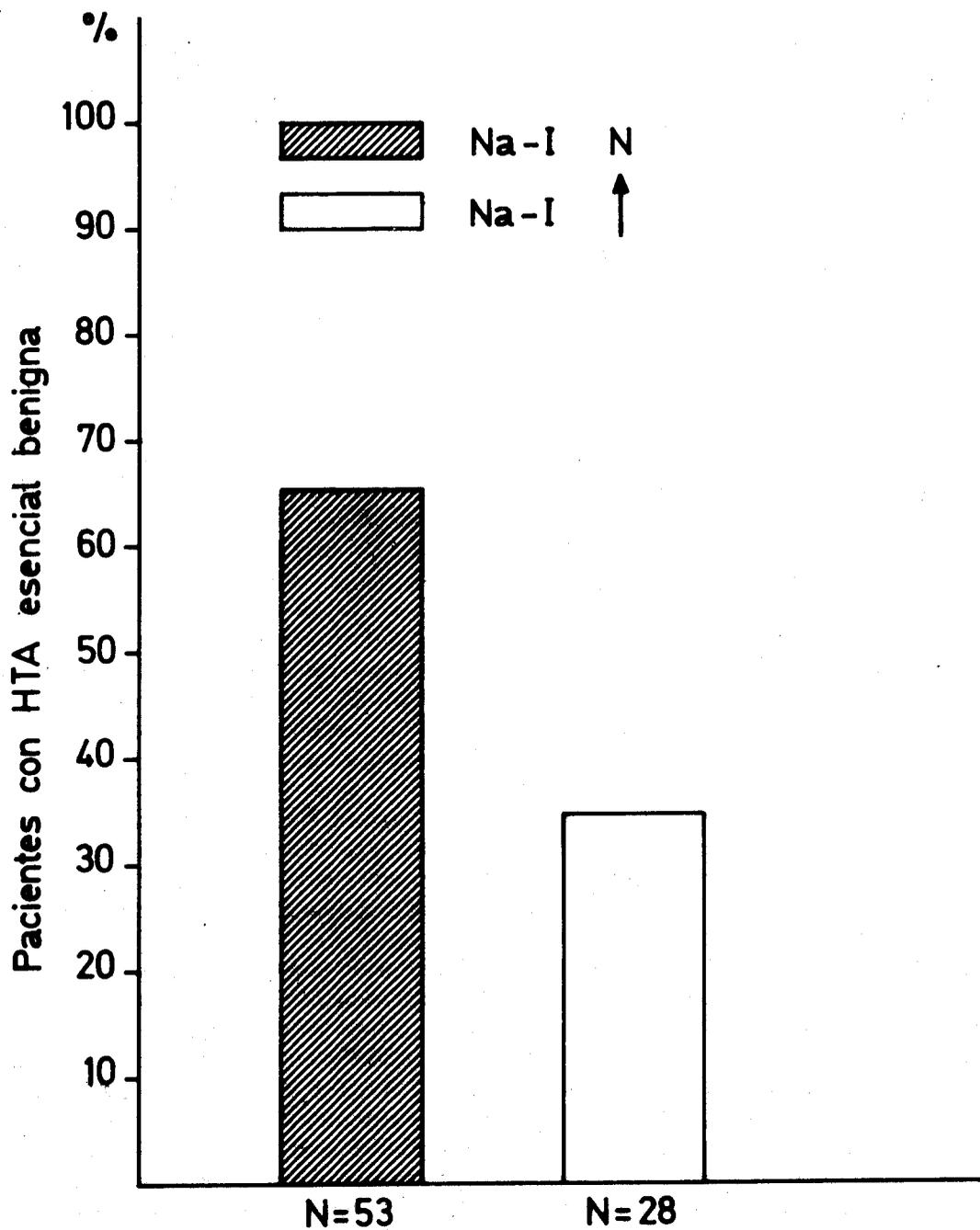


Fig. 35. — Porcentaje de pacientes con hipertensión arterial esencial benigna respecto a los niveles de Na-I.

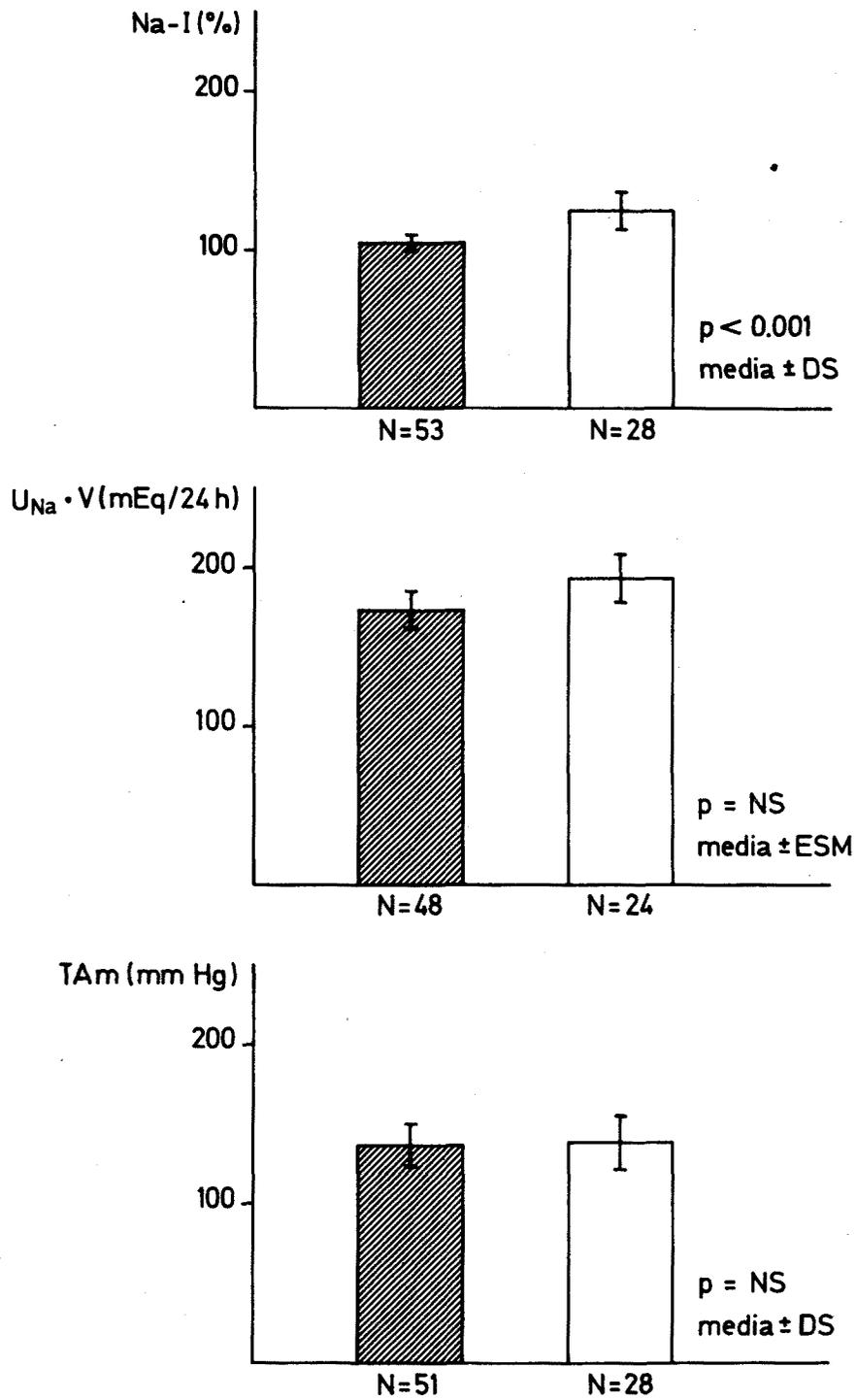


Fig. 36. — Niveles tensionales y natriuria en pacientes con hipertensión esencial con Na-I normal y elevado.



terona en 81 pacientes, de edades comprendidas entre los 23 y 60 años, 49 de ellos varones y 32 mujeres, afectos de hipertensión esencial benigna.

RESULTADOS

El Na-I de los 81 pacientes con hipertensión esencial benigna era de $112,34 \% \pm 12,69$ (media \pm DS), clasificándose en normales o elevados en comparación con los individuos control para un mismo "índice magro" (T^3/P). Para poder efectuar comparaciones estadísticas dichos valores se han expresado en tantos por ciento de la normalidad. De los 81 pacientes hubieron 53 que presentaban un Na-I normal (65,4 %) y 28 tenían un Na-I elevado (34,5 %) (Fig. 35), con una media de $105 \% \pm 5$ (DS) y $125 \% \pm 12$ (DS) respectivamente, con diferencias altamente significativas ($p < 0,001$). Aunque la natriuria de 24 horas de ambos grupos de pacientes era similar, aquéllos con Na-I normal presentaron una media de $173 \pm 84,2$ (DS) mEq/24 h y los de Na-I elevado fue de $193 \pm 73,2$ (DS) mEq/24 h. Estas diferencias no eran estadísticamente valorables. Además, ambos grupos tampoco se diferenciaron en sus cifras tensionales, con una tensión arterial media de $137 \pm 12,5$ (DS) mm Hg para los de Na-I normal, y de 138 ± 16 (DS) mm Hg para los de Na-I elevado (Fig. 36).

El volumen sanguíneo, expresado en tantos por ciento de la normalidad, fue de una media de $93,57 \% \pm 10,2$ (DS) para el primer grupo (Na-I normal) y de $109,69 \% \pm 11,71$ (DS) para los pacientes del segundo grupo (Na-I elevado). Estadísticamente las correlaciones eran altamente significativas entre el Na-I y el volumen sanguíneo ($r = 0,66$; $p < 0,001$) (Fig. 37), así como también entre el espacio de sodio y la volemia ($p < 0,001$). Los niveles porcentuales de Na-I eran superiores a los niveles porcentuales de la volemia como puede observarse en la Fig. 37. Ni la volemia ni el Na-I guardaban correlación con la natriuria.

Los pacientes del primer grupo tenían una media de ARP superior y una aldosteronuria inferior a la media de los pacientes con Na-I elevado. Las medias de la primera fueron de $1,26 \pm 1,07$ (DS) y $1,03 \pm 0,9$ (DS) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ respectivamente. No obstante es de destacar que ninguna de estas diferencias eran estadísticamente significativas (Fig. 38). No se halló ninguna correlación entre la ARP y la aldosteronuria (Fig. 39). Sin embargo, la ARP de todos los pacientes, con una media de $1,19 \pm 1,02$ (DS) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, guardaba una pobre aunque significativa correlación ($p < 0,05$) negativa con respecto a la edad de los mismos (Fig. 40).

Las cifras tensionales no correlacionaron con ninguno de los parámetros estudiados en ninguno de los dos grupos de pacientes, ni tampoco se halló correlación alguna entre la actividad renina plasmática y el Na-I.

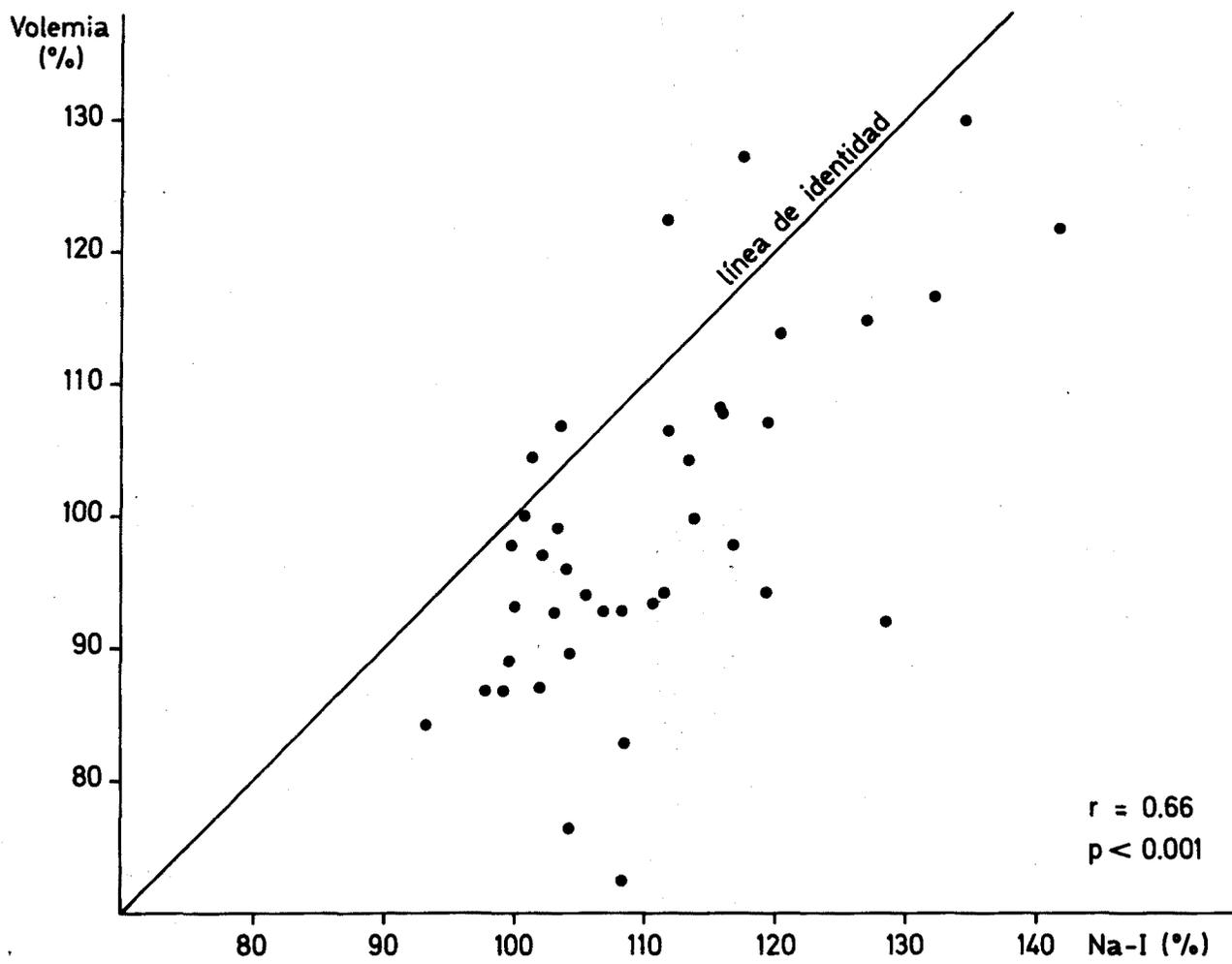
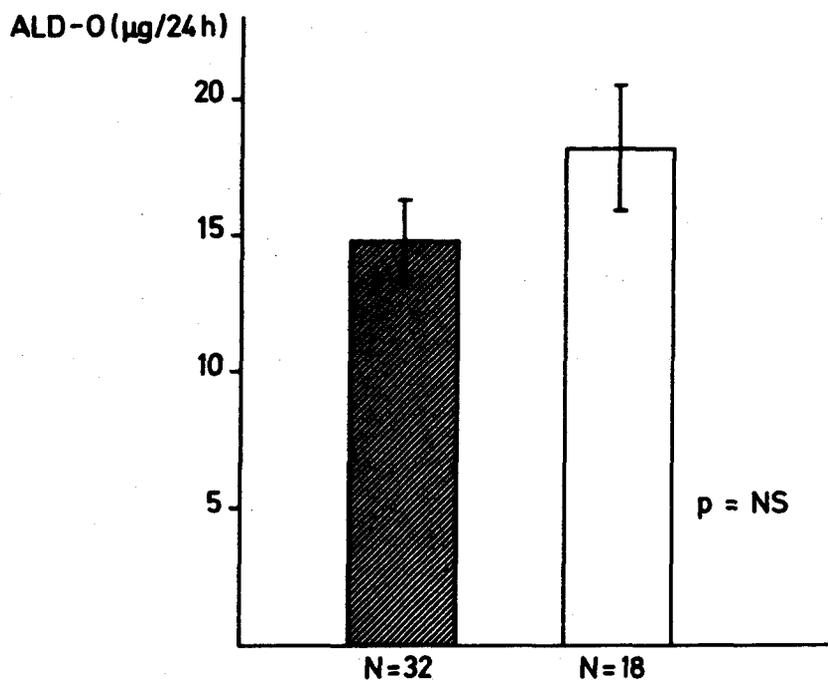
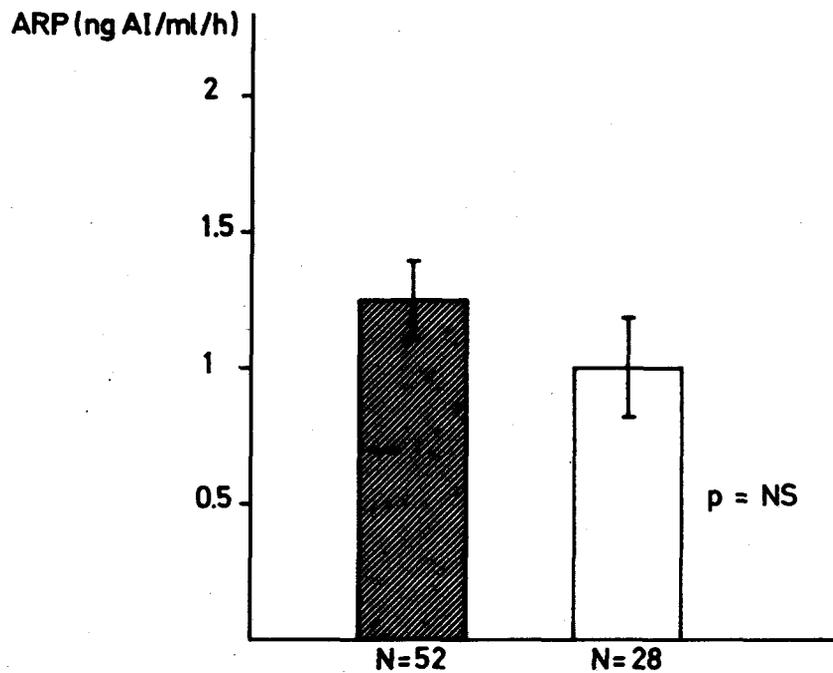


Fig. 37. — Correlación entre el Na-I y el volumen sanguíneo ($r = 0,66$; $p < 0,001$). Mayores niveles porcentuales de Na-I que de volumen sanguíneo. Está representada la línea de identidad ($y = x$).



media \pm ESM

Fig. 38. — Niveles de actividad renina plasmática y aldosteronuria en pacientes con hipertensión esencial con Na-I normal y elevado.

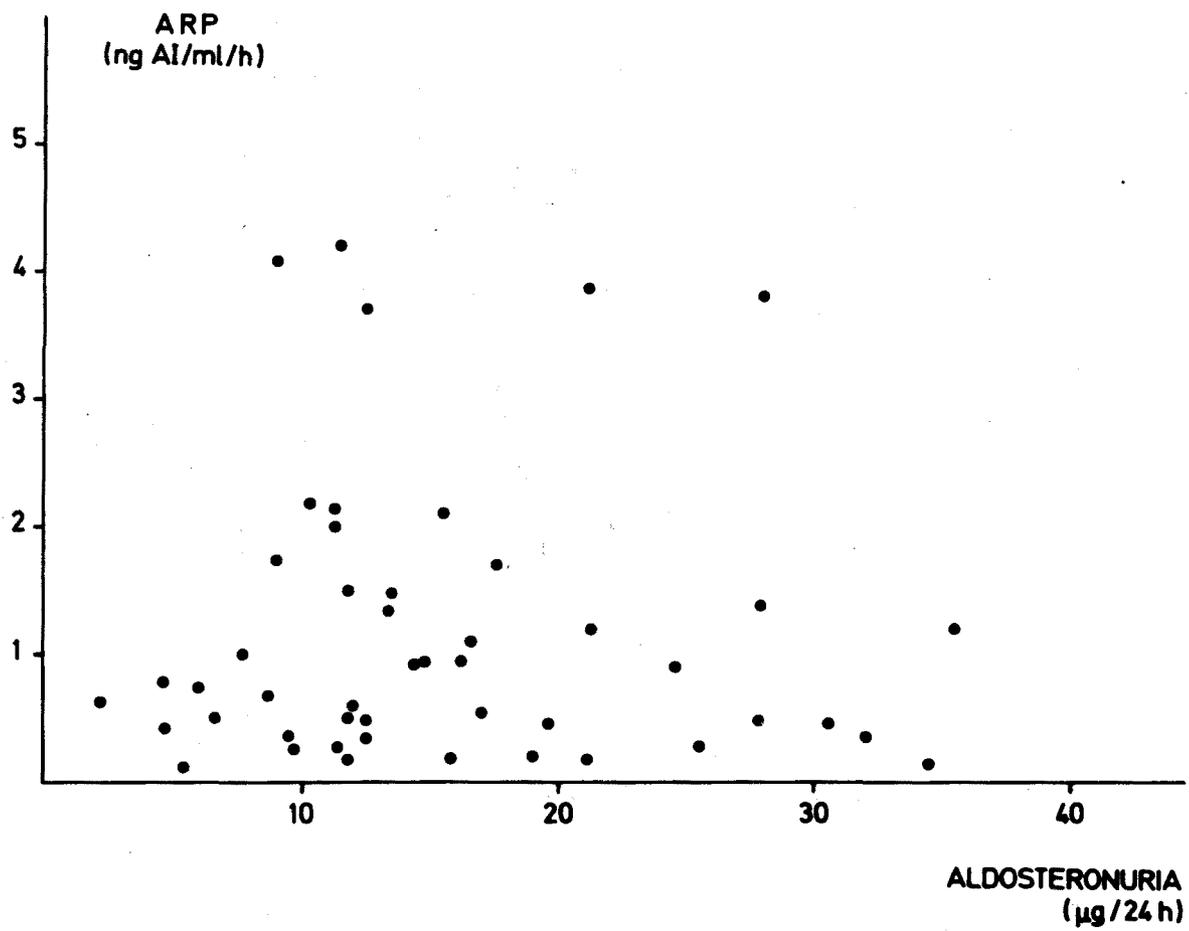


Fig. 39. — Correlación entre la actividad renina plasmática y la aldosteronuria en 50 pacientes con hipertensión esencial benigna.

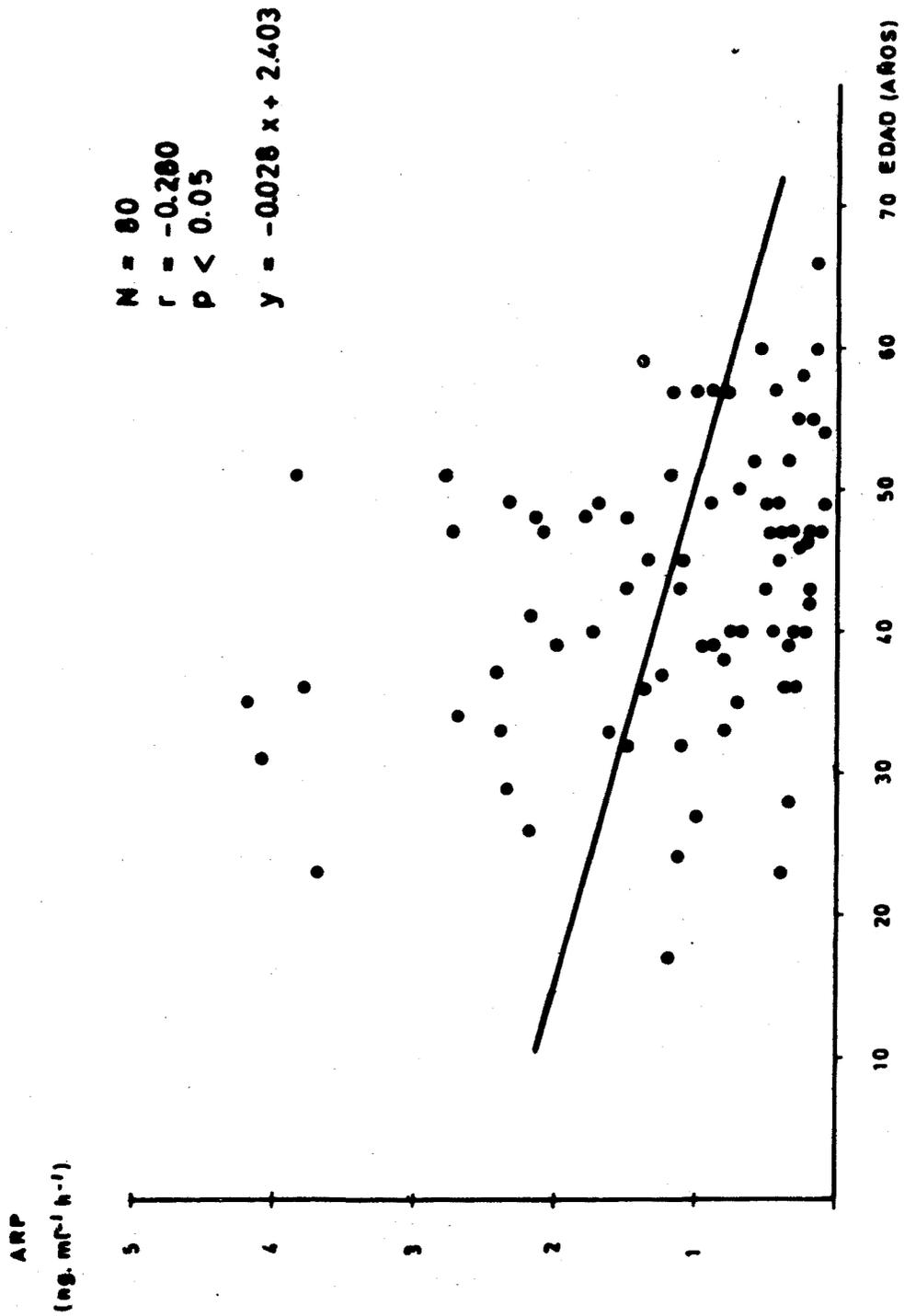


Fig. 40. — Correlación entre la edad y la ARP en 80 pacientes con hipertensión esencial.

DISCUSIÓN

Según el Na-I los pacientes con hipertensión esencial benigna pueden subdividirse en dos grupos: unos con Na-I normal y otros con Na-I elevado. Los niveles de sodio corporal no dependen de la ingesta del mismo, ya que ésta, juzgada por la natriuria en 24 horas, era en ambos grupos similar. El porqué unos pacientes retienen sodio y el sodio corporal es superior a otros no se conoce, pero parece que el riñón podría desempeñar un papel fundamental (477, 478). Pequeños aumentos de la tensión arterial a nivel del riñón normal pueden comportar grandes aumentos de la diuresis que tiende a descender dicha tensión arterial. Estos mismos estudios (477, 478) demuestran que en el perro hipertenso, el riñón se comportaría como si precisara tener una elevada tensión arterial para excretar cantidades normales de agua y sal. Así, en el primer momento el riñón retiene sal y agua, y a cierto nivel de retención el aumento consiguiente de tensión arterial restablecería otra vez el balance hidrosalino. Del mismo modo, otros autores (479) han podido subdividir la hipertensión idiopática en "sal-sensibles" y "sal-no-sensibles" según si experimentaban aumentos tensionales tras una sobrecarga de cloruro sódico. Los "sal-sensibles" retenían más sodio y ganaban más peso que los "no sensibles". Igual como nuestros pacientes tras la sobrecarga ambos grupos no se diferenciaban en la natremia, caliemia, ARP, o aldosteronemia. Los autores lanzan la hipótesis que una mayor producción de kalikreína renal en los "sal-no-sensibles" podría explicar su mayor facilidad en excretar sodio. No obstante, las lesiones vasculares en sí mismas pueden explicar este distinto comportamiento en el que intervendría además, la edad, sexo y raza de los pacientes (480). Case y cols. (481) encontraron que los pacientes con hipertensión esencial y ARP baja o normal tenían un flujo plasmático renal menor que los normotensos, y en los de ARP baja más reducido que en los de ARP normal. No encontraron ninguna correlación inversa entre el flujo plasmático renal y la ARP concluyendo que esta disminución del flujo renal sería un importante componente de la hipertensión esencial y estaría implicado en la retención de sodio por parte del riñón.

La hipertensión depende de la relación entre el volumen efectivo del espacio intravascular y el grado de vasoconstricción arteriolar. Numerosos trabajos muestran anomalías del volumen sanguíneo en pacientes con hipertensión esencial (482, 483, 484) e incluso este volumen sanguíneo se ha relacionado con los niveles de tensión arterial (482, 485, 486). Estudios en animales de experimentación han demostrado que la sobrecarga hidrosalina conduce a un aumento de las resistencias periféricas (vasoconstricción arterial), fenómeno llamado de "autorregulación", que tiende a su vez a aumentar la excreción renal de agua y sodio (487). En este aumento de las resistencias periféricas no intervendría el sistema renina-angiotensina. El estudio secuencial de este tipo de hipertensión muestra que inicialmente habría un aumento de un 30 % del fluido extracelular y sólo un 20 % de aumento del volumen del líquido intravascular (488, 489, 490). En nuestros pacientes se ha hallado una perfecta correlación entre el Na-I y la volemia ($p < 0,001$) (Fig. 37) así como entre esta última y el espacio de sodio, que equivale al volumen del líquido extracelular. Además, los aumentos porcentuales del Na-I eran superiores a los aumentos porcentuales de la volemia.

No se ha hallado correlación alguna entre el Na-I y la ARP. Una inapropiada interrelación entre estos dos parámetros (continente y contenido) se ha puesto en evidencia tanto bajo el punto de vista de considerarlos como gasto cardíaco y resistencias periféricas totales (491), como considerándolos como Na-I y ARP (392). Laragh y cols. (117, 467, 492) sostienen que el sistema renina constituye un mecanismo fisiopatológico primordial en la hipertensión esencial, clasificándola en renina alta, normal o baja respecto a la excreción urinaria de sodio en 24 horas, bajo una dieta semicontrolada en sodio. Estos autores, si bien admiten otros factores fisiopatológicos como son la inhabilidad para excretar sal, el sistema nervioso adrenérgico, patología corticosuprarrenal, etc. (492), consideran la hipertensión desde el punto de vista bipolar de "low-renin" como hipertensión de volumen y "high-renin" como hipertensión por vasoconstricción.

En vista de estos resultados, cabe preguntarse el valor de la ARP en la hipertensión esencial y su significación. Los estudios de Laragh antes citados representando gráficamente la ARP y la natriuria

en 24 horas en personas normales, construyeron un nomograma limitado por dos hipérbolas. Al representar los pacientes con hipertensión esencial en este mismo nomograma, vieron que unos caían entre los normales y los llamaron "normal-renin", otros por debajo y los llamaron "low-renin", y otros por encima que corresponderían a los pacientes con hipertensión esencial "high-renin". Todo ello merece múltiples objeciones:

1.º Si observamos los niveles de ARP en la población general hipertensa veremos que tiene una distribución normal (493) con ligero desplazamiento hacia la izquierda. Superponiendo las hipertensiones secundarias encontraríamos en un extremo el hiperaldosteronismo primario y en el otro la hipertensión vasculorrenal.

2.º A medida que la tensión arterial es más elevada en los pacientes con hipertensión esencial, teniendo en cuenta la edad y el sexo de los pacientes, se reduce la ARP. Múltiples trabajos han hallado una inversa correlación entre la ARP y la tensión arterial (494, 495, 496, 497).

3.º La hipertensión es tanto más frecuente cuanto más aumenta la edad de la población, mientras que la ARP desciende con la edad (119, 497, 498, 499, 500, 501, 502), al revés de lo que ocurre con los niveles de norepinefrina plasmática, que son más elevados a medida que aumenta la edad (502, 503). Se ha demostrado una relación inversa significativa entre la edad y la ARP tanto en normotensos como en hipertensos (497, 498, 499, 502). Esta misma relación inversa la hemos observado en nuestros pacientes (Fig. 40). La estimulación de la misma también disminuye con la edad (500, 504). Weidmann y cols. (502) demuestran que la edad es más importante para valorar los niveles de renina y norepinefrina que la excreción urinaria de sodio. Estos factores no se tienen en cuenta en los nomogramas de Laragh.

4.º También influye en los niveles de ARP el sexo y la raza. Así, en las mujeres abunda más la hipertensión esencial "low-renin" (505, 506), y en cuanto a la raza, es la negra la que muestra niveles de ARP menores con mayor incidencia de hipertensión "low-renin" (468, 500, 505, 507, 508, 509), a la vez que presentan una mayor propensión a desarrollar formas severas de hipertensión (hipertensión maligna) (510) con complicaciones vasculares cerebrales y renales, y sin llegar a tal extremo mayor propensión a la refoangiosclerosis (480) por afectación de las arterias arcuatas del riñón.

5.º Además de que no se tienen en cuenta los factores citados, la relación entre la excreción de sodio y la ARP o aldosterona es hiperbólica y difícil de definir matemáticamente, de tal manera que los límites del nomograma de los individuos normales son arbitrarios. Así, los nomogramas obtenidos por Mitchell (511) son mucho más amplios que los obtenidos por Laragh (468). Es de interés resaltar que la amplitud de las curvas para definir los "low-renin" cambió progresivamente al añadir 23 nuevos voluntarios de edades comprendidas entre 41 y 74 años (511).

6.º Los pacientes con hipertensión esencial y ARP baja sólo pueden realmente detectarse si se hace una fuerte restricción dietética de sodio (117, 512) o administrando furosemida (508), demostrándose la falta de estimulación de la misma. Pero es que resulta que existe una falta de correlación entre los resultados de uno y otro método de estimulación (508, 513).

7.º Muchos pacientes son clasificados en diferentes subgrupos utilizando distintos tests (506, 512, 513, 514). Debido a que los límites de la normalidad son arbitrarios, posiblemente no representen distintas poblaciones, sino más bien una distribución continua de los niveles de renina, lo que daría lugar a una gran superposición de valores. Además, resulta que un mismo paciente no se clasifica de igual modo utilizando varias veces el mismo test (511).

8.º La excreción urinaria de sodio varía mucho en voluntarios normales y bajo una dieta fija y normal en sodio. Una sola determinación de natriuria en 24 horas no refleja la ingesta de sal. Black y Thomson (515) demostraron que individuos colocados bajo una dieta constante de 150 mEq de sodio y fija también en potasio durante 16 días, presentaban una excreción urinaria de sodio que oscilaba entre 68 y 234 mEq. Estos estudios son sorprendentes ya que fueron obtenidos cuidadosamente, en los que intervenían los propios autores, utilizaban balances metabólicos, y tenían en cuenta incluso las condiciones meteorológicas.

9.º Si se emplean los diuréticos como estímulo de la ARP deben standarizarse, ya que tratamientos prolongados con los mismos pueden aumentar la ARP incluso en las hipertensiones esenciales con renina baja (471, 507, 511, 516, 517).

10.º Otras técnicas se han empleado para el diagnóstico de la hipertensión esencial con renina baja como son el uso de otros diuréticos, cambios posturales, diazóxido, etc. Considerándolas todas en conjunto la proporción de hipertensos esenciales con renina baja oscila entre el 12 y el 46 % (513, 514).

11.º Otra de las finalidades de los nomogramas de Laragh era establecer un pronóstico, considerando la renina elevada como un factor de riesgo de la hipertensión esencial. Así, se consideró que los pacientes con niveles subnormales de renina padecían menos infartos y menos accidentes vasculares cerebrales (468, 512). No obstante, existen numerosas dudas al respecto (518, 519, 520, 521, 522), habiéndose demostrado que los pacientes con renina baja padecen tantas complicaciones cardíacas y cerebrales como los de renina normal (523, 524). Si bien es cierto que los pacientes con renina elevada tienen una hipertensión más severa y por lo tanto de peor pronóstico, ello puede ser más bien la consecuencia de la enfermedad vascular a nivel renal que no la causa.

12.º También se le ha atribuido a los subgrupos de renina implicaciones terapéuticas. Se consideró los "low-renin" como hipertensiones de volumen, opuesta a la "high-renin" como hipertensión de vasoconstricción. Así, las hipertensiones esenciales con renina baja responderían más, aunque no todas, a los diuréticos que los de renina normal (469, 470, 471, 516, 525, 526, 527, 528). En un principio la buena respuesta a la espironolactona fue un argumento para atribuir a un mineralcorticismo no aldosterónico la causa de este componente de volumen, pero estudios posteriores vieron que la respuesta a otros diuréticos era similar a los antialdosterónicos (469, 470, 471, 525). Sin embargo, no todos los autores concuerdan. Woods y cols. (514) encuentran similar descenso de la tensión arterial con diuréticos en los de renina baja y normal. Además, tampoco interpretan del mismo modo los hallazgos: una mayor respuesta a los diuréticos no reflejan necesariamente estados de hipervolemia sino que muy bien podría ser consecuencia de una menor respuesta a la estimulación de renina, la cual a través de la angiotensina y/o de la aldosterona, contrarrestaría menos el efecto del diurético (493). Del mismo modo el propranolol no desciende más la tensión arterial en los pacientes con renina normal que en los de renina baja (514), ni el efecto hipotensor de los betabloqueantes es solamente debido a su efecto antirrenina (511), sino más bien que su efecto es independiente de la renina, ya que la supresión de la misma aparece a dosis mucho más bajas que las normalmente requeridas para descender la tensión arterial (514, 529).

13.º Ni el grupo de hipertensiones esenciales con renina normal ni los de renina baja, constituyen por ellos mismos un grupo homogéneo en cuanto a su respuesta a la infusión de angiotensina II, sus niveles de aldosterona, ni a su respuesta al tratamiento hipotensor (512, 530, 531).

Hasta la fecha la comprobación de la expansión de volumen en la hipertensión con renina baja ha evidenciado resultados discordantes. Incluso el hiperaldosteronismo primario se ha descrito con aumentos del Na-I, espacio de sodio y volumen intravascular (507, 532, 533), pero también con volemia normal y resistencias periféricas aumentadas (532). En la hipertensión esencial con renina baja ocurre lo mismo. Helmer y Judson (507) encontraron que la medida del volumen sanguíneo era superior en los de renina baja que en los de renina normal, aunque estas diferencias no eran estadísticamente significativas. José y cols. (534) encontraron aumentos aunque no significativos de la volemia en los de renina baja respecto a los de renina normal, en cambio encontraron un volumen extracelular medido por el espacio sulfato aumentado. No obstante, sus valores son referidos a m² de superficie corporal con el error que esto supone (ver parte teórica). Además, el mismo grupo (535) no pudo encontrar diferencia alguna del volumen extracelular de estos pacientes en otro trabajo. Otras publicaciones sobre la volemia (536, 537) no demostraron ninguna diferencia entre los "low-renin" y los "normal-renin".

A nuestros pacientes con hipertensión esencial, clasificados y diferenciados por el Na-I y la volemia, se les estudió el sistema renina-angiotensina-aldosterona, no encontrándose diferencias sig-

nificativas ni en la ARP ni en la aldosteronuria (Fig. 38), aunque la actividad renina plasmática era más baja y la aldosteronuria más alta en los pacientes con Na-I elevado. No se halló ninguna correlación entre los niveles de Na-I y los de ARP en ninguno de los dos grupos. Estos dos grupos no se diferenciaron tampoco ni en la ingesta de sodio, juzgada por la excreción urinaria del mismo, ni en los niveles tensionales. Estos resultados concuerdan con los recientes de Marks y cols. (538) en que, clasificándolos por la renina en baja o normal, no encuentran en los primeros ninguna sensibilidad aumentada a la angiotensina II, como sería propio de los estados con retención de sodio. Además sus pacientes tampoco se diferenciaron en la tensión arterial, en la natriuria, ni en la excreción de aldosterona. Por el contrario, Woods y cols. (536) hallaron que los pacientes con renina baja tenían respecto a los de renina normal aumentos del Na-I, pero no pudieron demostrar aumentos del volumen sanguíneo. En nuestros pacientes se observan superiores aumentos del Na-I que de la volemia (Fig. 37). Schalekamp y cols. (398) no pudieron encontrar diferencias respecto al Na-I entre los de renina baja y normal. Lo mismo se demuestra en otros trabajos (539, 540).

Tomando en consideración todas estas publicaciones sobre volemia, espacio extracelular y Na-I no se demuestra que exista expansión de volumen en la hipertensión esencial con renina baja como se encuentra en los hiperaldosteronismos primarios con igual supresión de la renina. Tampoco se ha demostrado que estos pacientes ingieran una mayor cantidad de sal (469, 527). Del mismo modo en los nuestros, no se halló diferencias en la excreción urinaria de sodio.

Nuestros dos grupos de pacientes presentaban similares niveles de ARP y aldosterona en orina, y sus tensiones arteriales no sólo eran también similares sino que no correlacionaron ni con la ARP ni con los niveles de Na-I. Todo ello hace suponer que el sistema renina no interviene en la fisiopatología de la hipertensión esencial. A esta misma conclusión han llegado otros autores (497, 541), en que consideran que la renina baja es más bien una consecuencia de la hipertensión que no la causa: sería un efecto de la hipertensión sobre la circulación renal. Además, mirando los niveles de ARP y angiotensina II en la hipertensión esencial no se ha podido demostrar ninguna distribución bimodal (541).

Recientes observaciones sugieren que la ARP pudiera más bien mirarse como un marcador de otros mecanismos fisiopatológicos, como sería el sistema nervioso adrenérgico (475, 542, 543, 544, 545). Una hiperactividad de este sistema se ha implicado por muchos autores en la patogénesis de la hipertensión esencial (544, 545, 546, 547, 548). Del mismo modo, se ha demostrado que los pacientes con hipertensión esencial y renina baja tienen una actividad adrenérgica disminuida (475, 544).

En la fisiopatología de la hipertensión esencial otros factores deben estudiarse (511): esteroides con propiedades de retención sódica, kalikreína en orina (445), catecolaminas (545), prostaglandinas, bradiquininas plasmáticas, vasopresina (549), etc. Recientes trabajos han encontrado aumentos del sodio intracelular en la hipertensión esencial (550).

RESUMEN

Cuando los pacientes con hipertensión esencial se separan por sus niveles de Na-I bajo una dieta libre en sodio, resulta que un 65,4 % lo tienen normal y un 34,5 % tienen un Na-I elevado. Estos dos grupos no se diferencian ni en la actividad renina plasmática ni en la excreción urinaria de aldosterona. Las cifras tensionales no se correlacionan con ninguno de los parámetros estudiados y, ya que la natriuria es similar en ambos grupos de pacientes, no creemos que el sistema renina-angiotensina-aldosterona constituya un mecanismo fisiopatológico primordial en la hipertensión esencial benigna. Nuevos estudios hacen falta para dilucidar si el sistema renina es la causa o una consecuencia en tal hipertensión.

4.6. HIPERTENSIÓN VASCULORRENAL

INTRODUCCIÓN

No todos los enfermos hipertensos en los que por estudios arteriográficos se les demuestra que tienen una estenosis de la arteria renal, presentan una hipertensión vasculorrenal. Holley y cols. (551) encontraron un elevado número de pacientes normotensos con cierto grado de estenosis de la arteria renal. Por tanto hay que distinguir entre enfermedad vasculorrenal e hipertensión vasculorrenal. Para diagnosticar esta última, se ha de demostrar que la estenosis es la causa de esta hipertensión, es decir, hay que demostrar que ésta es funcionante. Morfológicamente empieza a ser funcionante cuando reduce la luz tubular en más de un 50 % del calibre normal. La incidencia de hipertensión vasculorrenal, aunque es la más frecuente entre las hipertensiones secundarias, alcanza sólo entre 5-15 % de toda la población hipertensa según las estadísticas (552, 553).

El mecanismo fisiopatológico primordial es un aumento de la secreción de renina causada por la isquemia renal secundaria a la estenosis, ya sea de la arteria principal o de una de sus ramas. La lesión puede ser unilateral o bilateral, siendo la fisiopatología distinta según el caso, ya que interviene el sistema renina en íntima relación con el balance de sodio. Las dos principales lesiones son la estenosis ateromatosa y la displasia fibromuscular. Las hipertensiones secundarias a infarto, trombo o émbolo, así como las originadas por una atrofia renal de otra etiología pueden incluirse en este capítulo al desencadenarse por mecanismos similares, y ser subsidiarias, en principio, a cirugía reparadora o nefrectomía.

Los criterios diagnósticos son morfológicos y funcionales. Respecto a los segundos, para que la hipertensión sea potencialmente curable por cirugía se ha de demostrar isquemia renal con una ARP periférica elevada y segregada por un solo riñón (determinación de la ARP en ambas venas renales), con indemnidad del riñón contralateral.

El objeto de este capítulo no es estudiar ni la epidemiología, ni las pruebas diagnósticas, ni tampoco la ARP de las venas renales, sino el Na-I y la ARP periférica en 14 pacientes con hipertensión y estenosis de una arteria renal demostrada angiográficamente, en 12 pacientes con hipertensión y un riñón atrófico no secundario a estenosis vascular, y en 4 pacientes monorrenos congénitos.

RESULTADOS

Los niveles de Na-I fueron normales o elevados en proporción distinta según el grupo de pacientes de que se trataba. En aquéllos con estenosis unilateral de la arteria renal, se observó un Na-I normal en 11, y elevado en los 3 restantes, que representan un 78,5 % y 21,5 % respectivamente. De estos últimos 2 presentaban un aclaramiento de creatinina endógena inferior a 60 ml/min. (Tabla XIII). De los 12 pacientes con hipertensión y riñón atrófico sólo 4 presentaban un Na-I normal que equivale a un 33,3 %, mientras que los 8 restantes tenían niveles elevados de Na-I (66,6 %). De estos, siete tenían un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min, mientras que sólo un filtrado inferior a 60 se observó en el grupo con Na-I normal (paciente 2). Los cuatro pacientes del tercer grupo (monorrenos) tenían todos ellos (100 %) un Na-I normal, y todos presentaban un funcionalismo renal correcto. No se halló ninguna correlación entre el filtrado glomerular y el Na-I en ninguno de los grupos. Demás detalles de edad, sexo, niveles torsionales, y natriuria están reseñados en la Tabla XIII.

La ARP se encontraba elevada en 7 de los catorce pacientes (50 %) con hipertensión y estenosis de la arteria renal, de los cuales sólo dos tenían un aclaramiento de creatinina endógena inferior a 60 ml/min. En el grupo de pacientes con riñón atrófico sólo se halló una ARP elevada en tres

TABLA XIII: Na-I Y ARP EN LA HIPERTENSIÓN VÁSULO-RENAL (UNILATERAL)

Paciente	Edad	Sexo	TA	Na-I % (†)	U _{Na} · V	ARP	C _{Cr}
A. ESTENOSIS ARTERIAL RENAL							
1. D.R.	40	V	220/120	115,5 (N)	106,6	2,6	69,4
2. J.A.	38	V	185/110	103,4 (N)	148,5	10,1	74,4
3. A.M.	48	V	225/130	113,2 (N)	92,1	20,45	96,6
4. F.S.	51	H	170/120	103,5 (N)	67,3	3,87	104,8
5. A.P.	38	H	250/150	102,3 (N)	86	3,02	47
6. P.M.	50	H	220/140	100,4 (N)	102,8	3,74	92,4
7. J.M.	49	V	220/120	102 (N)	72	3,9	55,9
8. J.M.	37	H	220/140	111,3 (N)	114,2	1,27	46,6
9. F.G.	49	V	260/150	126,8 (†)	199,1	3,63	51,8
10. J.P.	50	V	160/110	119 (†)	156,4	1,23	50
11. J.C.	48	V	225/130	102,9 (N)	45,4	1,67	98,3
12. M.S.	47	H	240/130	116,8 (†)	117,4	0,59	65,2
13. J.V.	51	V	230/150	109,7 (N)	193,1	0,25	84,7
14. T.R.	42	H	190/130	108 (N)	51,6	5,15	114
B. RIÑÓN ATRÓFICO							
1. K.M.	25	H	165/110	115,4 (†)	144,3	—	74,1
2. F.C.	39	V	230/140	101,8 (N)	124,8	1,9	38,2
3. M.P.	47	H	195/120	98,2 (N)	98,3	3,5	81,4
4. O.G.	26	H	160/110	105,8 (N)	121,7	0,96	70,1
5. I.N.	32	H	150/110	125,7 (†)	111,9	0,32	59,8
6. G.B.	44	V	190/130	119,8 (†)	259,2	0,7	59,3
7. E.L.	74	V	225/130	116,3 (†)	268,1	17,65	54,5
8. C.G.	36	H	165/110	118,4 (†)	146,2	0,51	46
9. A.B.	65	V	220/120	119,9 (†)	131,1	11,45	54,3
10. J.L.	64	V	190/100	129,6 (†)	101,3	0,31	21,7
11. J.G.	50	H	215/120	119,1 (†)	75,6	0,20	59,2
12. J.R.	48	H	160/120	107,3 (N)	32,2	2,64	69
C. MONORRENOS							
1. J.M.	40	V	180/120	99,4 (N)	106,4	1,19	106,4
2. R.V.	30	H	170/115	100,5 (N)	135,6	2,8	70,3
3. I.M.	44	H	160/115	91,7 (N)	78,3	8,7	63,9
4. J.T.	50	H	210/115	105 (N)	49,7	1,92	93,5

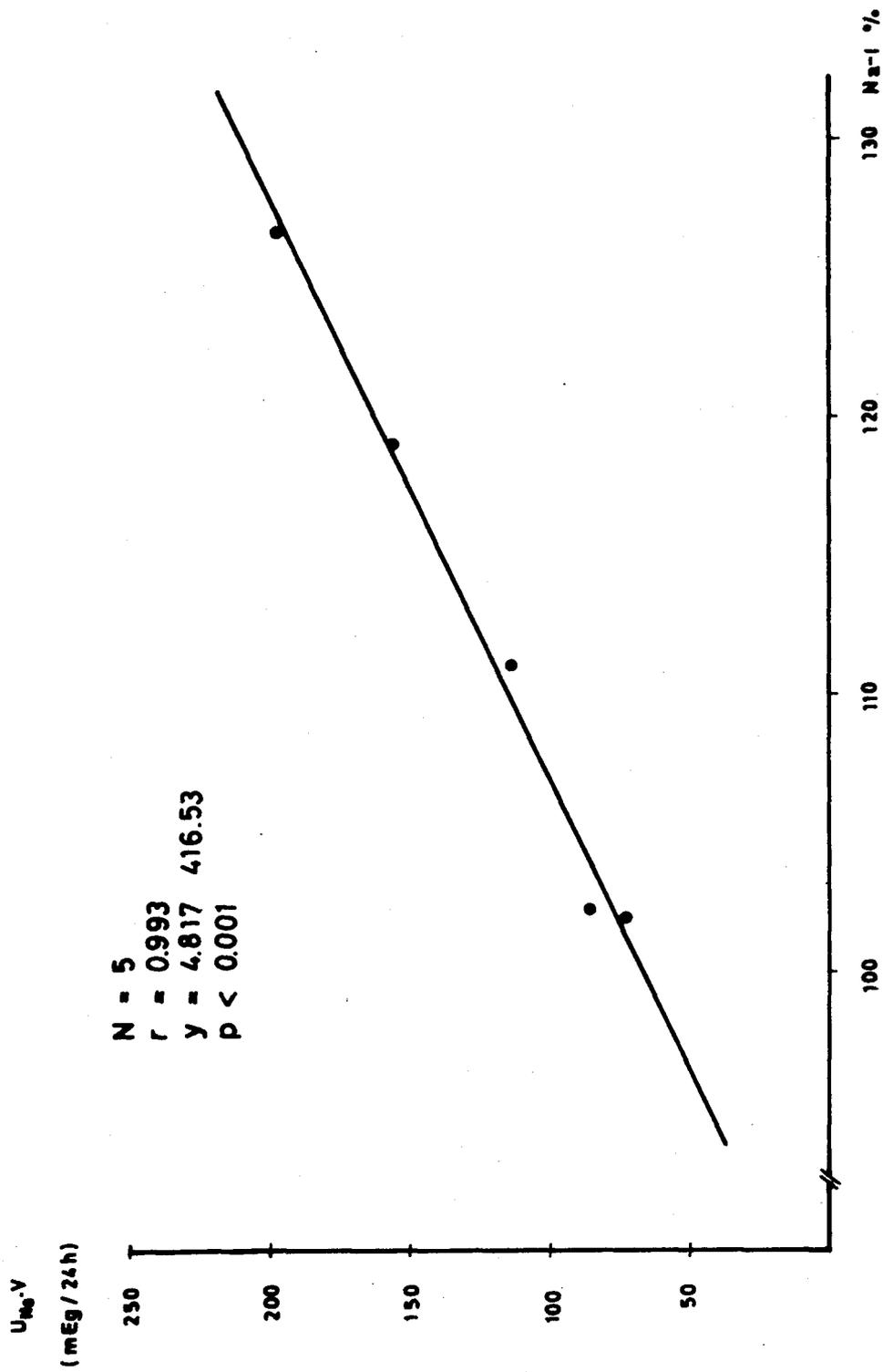


Fig. 41. — Pacientes con hipertensión y estenosis de la arteria renal con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min. Correlación entre el Na-I y la excreción urinaria de sodio.

(27,3 %). No se halló correlación inversa significativa entre la ARP y Na-I en ninguno de estos dos grupos de pacientes. De los pacientes monorrenos (todos ellos con normofunción renal) sólo uno presentaba una ARP elevada.

A fin de valorar la ingesta salina de los pacientes, se les determinó simultáneamente la natriuria en 24 horas, no encontrándose diferencias significativas en la misma entre aquéllos con Na-I normal y los que lo tenían elevado, en ninguno de los grupos de pacientes. No obstante, los pacientes con hipertensión y estenosis de la arteria renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, presentaban un Na-I que guardaba una muy estrecha correlación positiva ($p < 0,001$) con la excreción urinaria de sodio (Fig. 41). Esta correlación no se observó en los pacientes del segundo grupo, ni obviamente en los monorrenos.

La tensión arterial de estos pacientes si bien era más elevada en los que presentaban estenosis de la arteria renal ($p < 0,05$) con respecto a los del segundo grupo, no correlacionó con los niveles ni de ARP ni de Na-I.

DISCUSIÓN

La producción experimental de hipertensión renal secundaria a la estenosis uni o bilateral de la arteria renal fue demostrada en 1934 por Glodblatt y cols. (1) en el perro. No obstante, tanto en el perro como en el conejo (554), para desencadenar una hipertensión permanente es preciso que la estenosis sea bilateral, o si es unilateral es preciso practicar a la vez nefrectomía del lado contralateral. Por el contrario, en la rata y en el hombre (555) la sola estenosis de un lado puede producir una hipertensión permanente. Ello indica que la estimulación del sistema renina o no es único (aunque sí primordial) o puede autolimitarse según la retención de sodio con los consiguientes mecanismos hemodinámicos.

La estenosis de la arteria renal en el perro provoca una hipertensión cuyos mecanismos varían, pudiéndose diferenciar tres fases (556): a) Al cabo de unos minutos aumenta la tensión arterial súbitamente con un aumento concomitante de las resistencias periféricas totales y de la ARP, concentración renina y angiotensina II. Durante esta primera fase el sistema renina constituye el único mecanismo causante de la hipertensión. Despinzando el clip la hipertensión retrograda. Además, en esta fase, los bloqueadores del enzima convertasa o los inhibidores competitivos de la angiotensina II normalizan la tensión arterial. b) En una segunda fase, que dura días, la ARP desciende a niveles normales o ligeramente por encima de la normalidad, manteniéndose las mismas cifras tensionales a través de un aumento paulatino del volumen del espacio intravascular y extracelular. En ella se observa como el gasto cardíaco tiende a aumentar, mientras que las resistencias periféricas tienden a disminuir. Aquí, los inhibidores del enzima convertasa y los antagonistas del angiotensina II puede descender la tensión arterial si previamente se administra un diurético o se prescribe una dieta hiposódica, lo cual estimulará otra vez el sistema renina permitiendo que actúen dichos fármacos. En esta fase también al despinzar el clip descenderá la tensión arterial hasta alcanzar niveles normales o cercanos a ella. Aquí pueden incluirse las hipertensiones vasculorrenales con renina normal y curables quirúrgicamente. Diremos por tanto, que hay una desproporción entre la ARP y la retención hidrosalina. c) En una tercera fase, volverían a aumentar las resistencias periféricas que serían las que mantendrían la hipertensión pero no debido a la estimulación del sistema renina, sino debido a un fenómeno de autorregulación como consecuencia de la retención de sodio y agua. Aquí si se despinza el clip no se normaliza la tensión arterial. Esta hipertensión vasculorrenal no mejoraría con la cirugía, y los fármacos que interfieren el sistema renina no ejercerían efecto alguno ni con una depleción hidrosalina previa. Esta secuencia ha sido confirmada por muchos autores (557, 558, 559). En resumen podemos decir, que hay una fase aguda dependiente de la renina y una fase crónica dependiente de la retención hidrosalina (560), y que al paso de una a otra, es decir, de ser curable quirúrgicamente a no serlo, depende del tiempo de evolución, edad, grado de estenosis,

factores constitucionales, hereditarios, hemodinámicos, enfermedades concomitantes, etc. (561). El que un determinado paciente esté en una u otra fase es muchas veces difícil de discernir, siendo su diferenciación muy importante por la indicación quirúrgica que comporta, al ser ello responsable del fracaso terapéutico.

La secreción de renina en la hipertensión vasculorrenal unilateral comporta un aumento de la secreción de aldosterona, la cual provoca a su vez una retención de sodio. Si el riñón contralateral está indemne, este sodio escapa y por tanto no inhibe la secreción de renina del riñón afecto. Cuando el riñón contralateral presenta lesiones secundarias a la hipertensión, no se produce el fenómeno de escape y el paciente está en la segunda o tercera fase según el grado. La hipertensión debido a una estenosis bilateral se comporta de esta manera. Otras enfermedades renales unilaterales asociadas a hipertensión como pielonefritis, hipoplasia renal congénita, atrofia renal secundaria, etc. pueden comportarse como una estenosis unilateral de la arteria renal, aunque debido a estar el parénquima renal atrofiado, acostumbra a segregar menos renina y además debido a su cronicidad frecuentemente tienen el riñón contralateral deteriorado, con lo que se comporta como en la segunda o tercera fase de la hipertensión experimental (562). Por ello frecuentemente la hipertensión no se normaliza tras la nefrectomía en estas enfermedades.

En nuestros pacientes podemos observar que el 78,5 % de los enfermos con estenosis de la arteria renal tienen un Na-I normal, y de los tres restantes (25,1 %), dos tienen una afectación clara del riñón contralateral, demostrado por un aclaramiento de creatinina endógena inferior a 60 ml/min. En estos pacientes el deterioro del riñón contralateral no permitiría el fenómeno de escape. Por el contrario, en aquéllos con riñón atrófico se encuentra una incidencia muy superior de Na-I elevado (66,6 %) lo que indicaría una mayor incidencia de afectación del riñón contralateral. Además resulta que siete de estos ocho pacientes con retención hidrosalina tienen un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min. Tobian y cols. (563) demostraron que los animales de experimentación con hipertensión vasculorrenal y nefrectomía contralateral presentaban un Na-I superior al normal, al contrario de lo que ocurre cuando se deja indemne dicho riñón en que el Na-I es normal. Un volumen plasmático elevado se ha hallado en la fase crónica de la hipertensión vasculorrenal (564, 565), a menos que ésta siga un curso maligno en que se encuentra entonces una volemia disminuida (565). Todos los pacientes monorrenos tienen un Na-I normal y un funcionalismo renal conservado. Estos últimos se comportarían como una hipertensión esencial.

Al contrario de lo que ocurre con el Na-I, la ARP se halló elevada con mucha mayor frecuencia entre los pacientes con estenosis de la arteria renal que entre los que presentaban riñón atrófico. En ellos encontraríamos mayor incidencia de solución quirúrgica. No se halló ninguna correlación inversa significativa entre el Na-I y la ARP en ninguno de los dos grupos de pacientes. Posiblemente debido a que en condiciones basales, la renina elevada no viene regulada por el sodio corporal sino por la isquemia renal.

La tensión arterial de la hipertensión vasculorrenal no depende solamente del grado de funcionalidad de la estenosis, sino también de otros factores como la edad, tiempo de evolución y severidad de la hipertensión (551). En nuestros pacientes no se encontró ninguna correlación entre los niveles de tensión arterial y la ARP o Na-I. En un estudio corporativo sobre la hipertensión vasculorrenal (566) se observó que con todos los tests positivos, había un fracaso quirúrgico en el 34 % de los pacientes, curando el 51 % y mejorando el 15 % restantes. Se ha sugerido que el 40 % de los pacientes con hipertensión vasculorrenal tienen una ARP periférica normal (560). Marks y cols. (567) han descrito dos enfermos hipertensos con estenosis de la arteria renal y niveles bajos de renina y aldosterona en plasma, con una falta de lateralización en la determinación de renina en las venas renales y un test de la saralasin negativo (bloqueador competitivo de la angiotensina II) que, no obstante, curó su hipertensión con la revascularización renal. Ello sugiere que hay una forma de hipertensión vasculorrenal que no está mediada por el sistema renina-angiotensina.

Los niveles de Na-I no dependen de la ingesta de sodio valorada por la natriuria en 24 horas, ya que ésta no guarda correlación con el sodio corporal y los niveles de Na-I eran similares con el

grupo con estenosis y con riñón atrófico. La única excepción es en aquellos pacientes con hipertensión y estenosis de la arteria renal con afectación del riñón contralateral y un aclaramiento de creatinina endógeno inferior a 60 ml/min., en que se halló una correlación directa muy significativa ($p < 0,001$) entre la ingesta de sodio y el nivel de Na-I (Fig. 41).

RESUMEN

En los pacientes con hipertensión y estenosis de la arteria renal se halla una menor proporción de pacientes con Na-I elevado (21,5 %) y una mayor proporción de pacientes con ARP elevada, con respecto a los pacientes con hipertensión y atrofia renal unilateral, en los que el 66,6 % tienen un Na-I elevado. La mayoría de estos últimos presentaban un filtrado glomerular disminuido. El Na-I no se correlacionaba con la ARP ni con la natriuria en ningún grupo de pacientes, excepto en aquellos con estenosis de la arteria renal y aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, en que el Na-I presentaba una correlación directa muy significativa con la excreción urinaria de sodio (ingesta de sal). La tensión arterial no se correlacionó con la ARP ni con los niveles de Na-I.

4.7. DIABETES E HIPERTENSIÓN

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se acompaña frecuentemente de hipertensión (568), aunque puede asociarse también con hipertensión ortostática (569). Se ha publicado repetidamente una mayor incidencia de hipertensión en pacientes diabéticos que en la población no diabética. Además esta incidencia aumenta con la edad y con la duración de esta diabetes (570, 571, 572, 573), tanto en niños como en adultos. En estos estudios se encuentra hipertensión entre el 41 y el 80 % de la población diabética, y la más alta incidencia comparativa se halla en mujeres y a partir de los 60 años de edad.

La hipertensión que se asocia a diabetes puede clasificarse en tres tipos (568): *a*) Hipertensión esencial generalmente asociada a diabetes de inicio tardío. *b*) Hipertensión de predominio sistólico secundaria a la arteriosclerosis, y *c*) La "hipertensión diabética" que es una forma de hipertensión renal que acompaña al síndrome clínico de nefropatía diabética, y es más frecuentemente observada en la diabetes de origen juvenil. Formas quirúrgicamente curables de hipertensión como la de origen vasculorrenal (ateromatosa) probablemente se asocia más frecuentemente en pacientes con diabetes que en la población general (568, 574).

Los efectos adversos de la hipertensión, tanto sistólica como diastólica, en la progresión de las coronariopatías y en los vasos tanto cerebrales como periféricos en la población general ha sido bien demostrado en el estudio Framingham (575, 576). Este estudio también demostraba una mayor morbilidad y mortalidad de coronariopatía isquémica y accidente vascular cerebral en individuos con diabetes mellitus que en aquellos sin diabetes. Ello contrasta con los datos de Pelly cols. (573), que en una serie más pequeña, esta mortalidad aumentada en la población hipertensa no era mayor entre los diabéticos que entre los no diabéticos.

Son relativamente poco conocidos los mecanismos que regulan la tensión arterial, tales como catecolaminas, sistema renina-angiotensina y sodio corporal, en pacientes con diabetes mellitus. Los niveles de catecolaminas plasmáticas totales en pacientes con diabetes de larga evolución y tensión arterial normal o elevada, se han hallado disminuidos en aquellos que presentan neuropatía, y

normales en aquéllos sin neuropatía (577). Estudios recientes muestran que la ARP es normal en diabetes no complicada pero que puede estar disminuida en los pacientes con nefropatía, hipotensión ortostática e hipertensión (568, 578, 579). Además en los pacientes diabéticos se ha descrito el síndrome de hiporreninismo primario (hiporreninismo-hipoaldosteronismo) que se acompaña de hipotensión, acidosis metabólica, hipercaliemia y con una cierta afectación del funcionalismo renal, y cuyo tratamiento electivo es la administración de mineralcorticoides (580, 581).

En este capítulo se estudia el sistema renina-angiotensina y el Na-I en 19 pacientes afectados de hipertensión arterial y diabetes de inicio tardío, sin signos objetivos de nefropatía (proteinuria negativa y sedimento normal). El diagnóstico de diabetes era confirmado por el test de tolerancia oral a la glucosa, no requiriendo ninguno de ellos tratamiento insulínico. Es decir, se estudian lo que podríamos denominar hipertensión esencial en diabéticos. Se desechan las hipertensiones con gran diferencial (aterosclerosis) y las nefropatías. También se ha descartado cualquier otro tipo de hipertensión secundaria (vasculorrenal) y no se incluye ningún hiporreninismo primario.

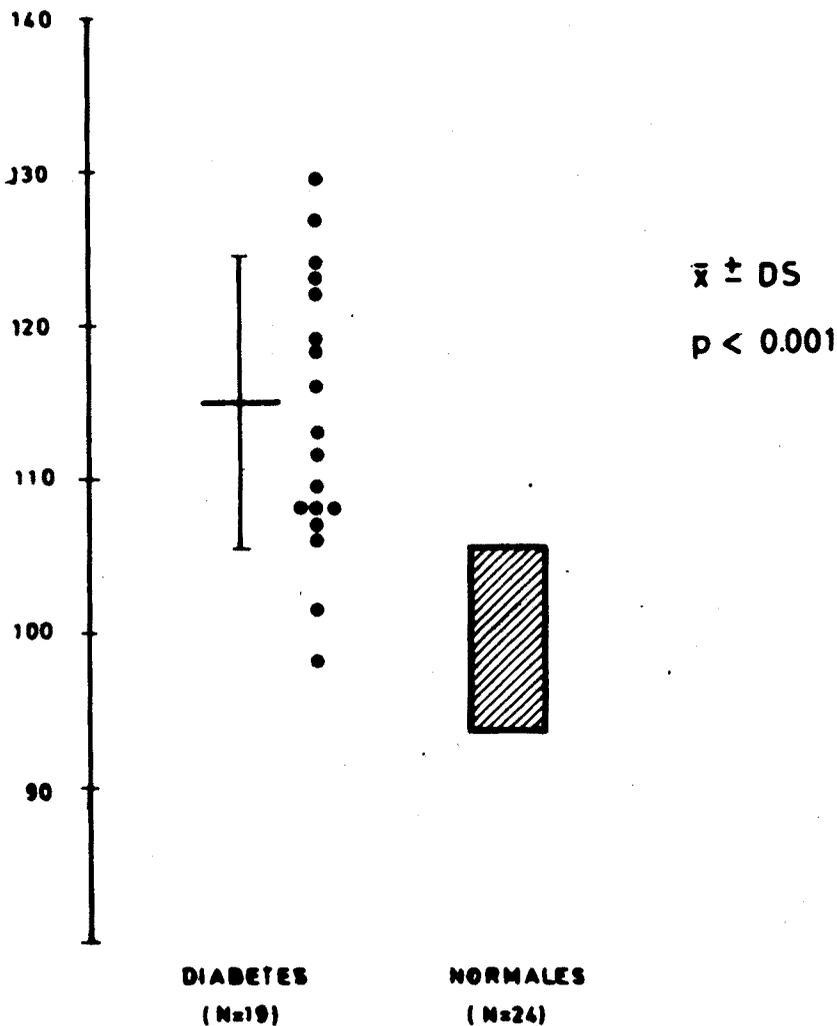


Fig. 42. — Valores porcentuales de Na-I en 19 pacientes afectados de hipertensión y diabetes mellitus. Significación estadística respecto a individuos control.

TABLA XIV: PACIENTES CON DIABETES DE INICIO TARDÍO E HIPERTENSIÓN

Paciente	Edad	Sexo	TA	Na-I % (11)	VS %	C _{Cr}	U _{Na} · V	ARP
1. R.B.	54	V	210/120	107 (N)	109,5	72,5	115,4	0,71
2. C.C.	45	V	215/135	106 (N)	100,8	92,3	102,3	5,96
3. F.S.	49	V	180/135	123,8 (1)	101,3	74	245,4	0,24
4. P.R.	63	H	160/120	129,4 (1)	80,4	65	173,8	0,17
5. J.E.	37	V	160/120	121,8 (1)	108,3	70,2	144,1	1
6. F.P.	54	V	240/150	113 (1)	119,6	46,8	129,5	6,96
7. A.M.	48	V	180/115	101,5 (N)	112,6	78,5	183,7	0,97
8. R.D.	63	H	290/140	107,6 (N)	94,8	51,2	64,4	2,76
9. S.Z.	54	V	195/110	133,3 (1)	—	89,2	142,8	0,07
10. I.R.	54	V	170/120	111,6 (N)	109,8	70	147,7	0,8
11. J.V.	49	V	200/120	123,4 (1)	96,5	115,3	267,8	0,26
12. F.C.	53	V	160/120	119,2 (1)	99,5	89	127,9	0,60
13. M.B.	51	V	145/100	126,7 (1)	88,8	130	92,8	2,2
14. J.L.	54	H	180/115	118,9 (1)	103	87	118,5	0,3
15. A.H.	41	H	150/105	109,6 (N)	98	140	101,9	0,1
16. A.P.	50	V	175/115	115,9 (1)	115,3	62	170	0,01
17. M.B.	52	H	195/130	108,2 (N)	119,8	80	264,2	0,05
18. L.P.	44	V	140/110	108,3 (N)	94,4	98	115,3	0,88
19. J.C.	43	V	185/130	98,1 (N)	108,4	90	142,8	0,27
N	19		19	19	18	19	19	19
X	50,42		185,79/121,05	114,91	103,37	84,29	150,01	1,279
DS	± 6,644		± 35,83/13,18	± 9,747	± 10,530	± 24,23	± 56,64	± 1,970
ES	± 1,544		± 8,22/3,02	± 2,236	± 2,482	± 5,56	± 13	± 0,451

RESULTADOS

Los datos obtenidos en los 19 pacientes diabéticos estudiados están plasmados en la Tabla XIV.

Tomados en su conjunto, el Na-I de estos pacientes presenta una media de $114,91 \% \pm 9,74$ (DS), lo cual es significativamente superior a los individuos normales ($p < 0,001$) (Fig. 42). De los 19 pacientes, 10 presentaban un Na-I elevado lo que representa un 52,63 % del total. Mientras que los 9 restantes presentan un Na-I dentro de la normalidad, lo que representa un 47,37 %. Sólo un paciente de cada grupo (paciente 6 y 8) presentan un aclaramiento de creatinina endógena ligeramente inferior a 60 ml/min. Por el contrario, la volemia es normal en la mayoría de los pacientes con una media de $103,37 \% \pm 10,53$ (DS), y tan sólo cuatro pacientes presentan un nivel porcentual superior al 10 % de la normalidad. Se halló una correlación inversa significativa entre el Na-I y la volemia ($r = -0,5$, $p < 0,05$) (Fig. 43).

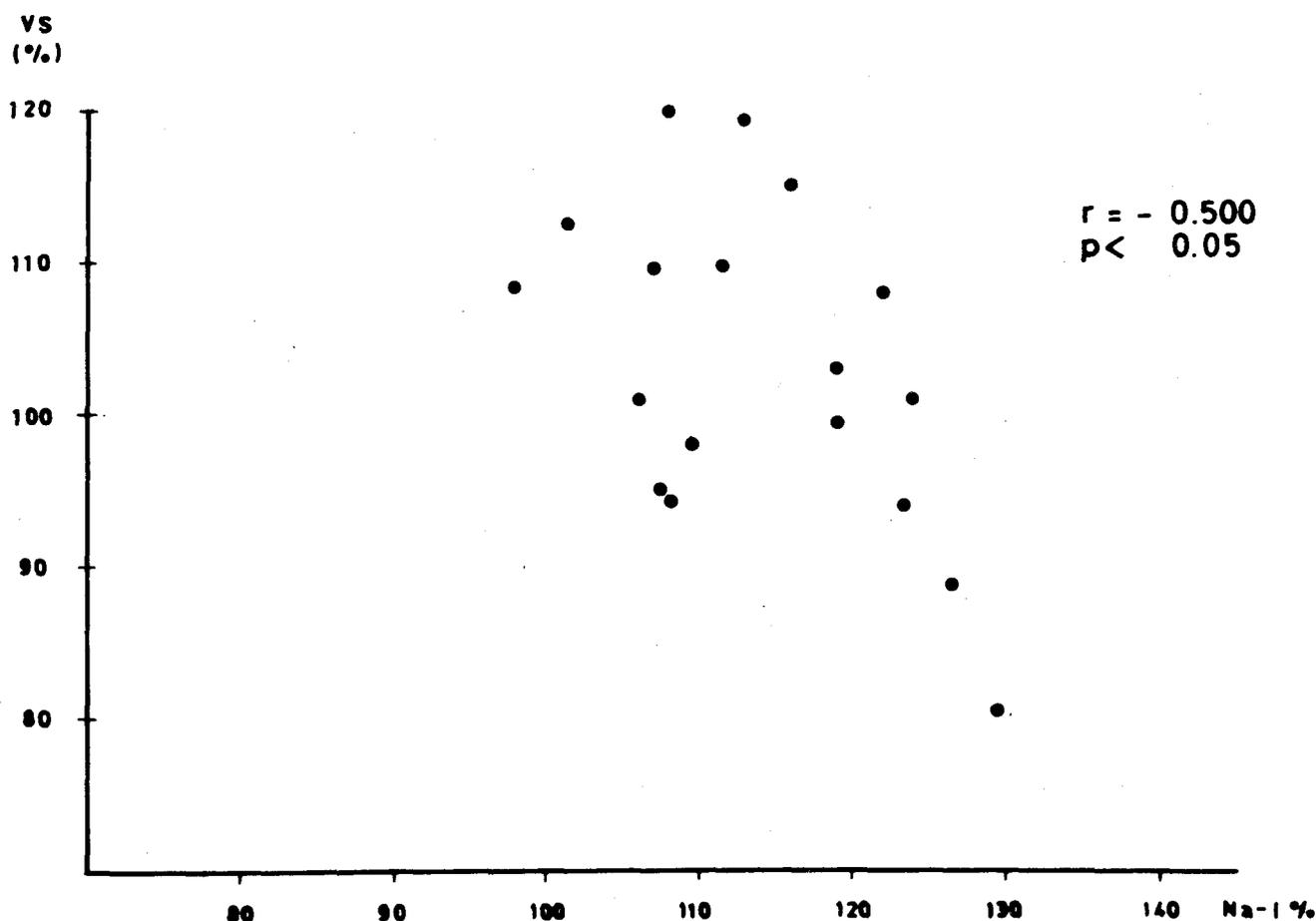


Fig. 43. — Correlación entre el Na-I (%) y el volumen sanguíneo (%) en 18 pacientes afectados de hipertensión esencial y diabetes.

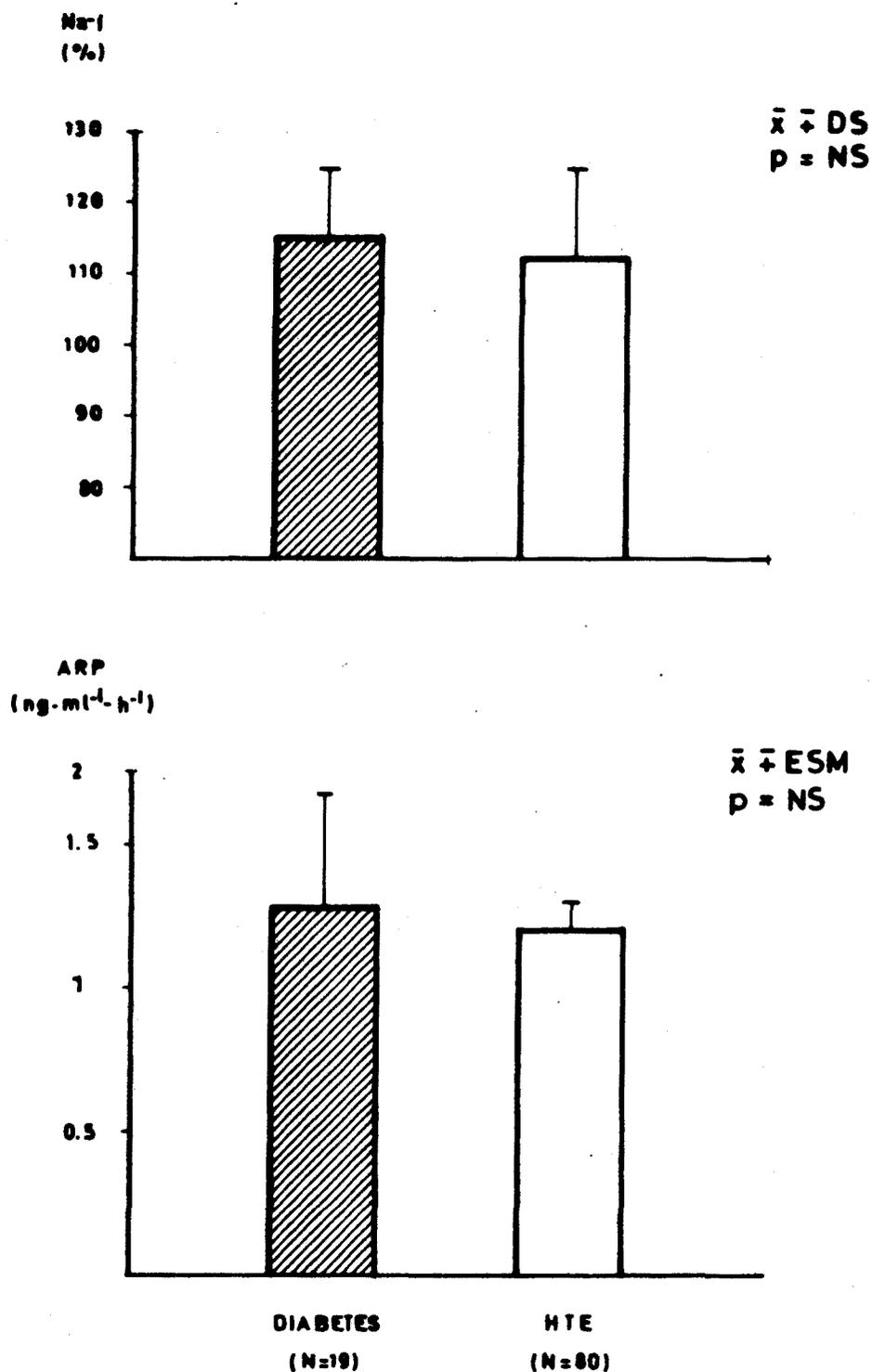


Fig. 44. — Comparación de los niveles de Na-I y ARP entre pacientes con hipertensión y diabetes y pacientes con hipertensión esencial. No existen diferencias significativas.

Los niveles de ARP se hallaron normales en la mayoría de los pacientes, con una media de $1,28 \pm 1,97$ (DS) $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ y sólo en dos de los 19 pacientes se encontró una ARP elevada (pacientes 2 y 6), lo que representa un 10,5 % del total. De ellos el paciente 6 presentaba un filtrado glomerular disminuido. No se halló ninguna correlación inversa entre la ARP y la edad de estos pacientes.

En comparación con la hipertensión esencial en pacientes diabéticos, no se halló diferencia significativa alguna ni en los niveles de ARP ni en los de Na-I (Fig. 44), a pesar de que los pacientes diabéticos tenían edades significativamente superiores ($p < 0,005$) a los pacientes con hipertensión esencial.

Ninguna correlación se ha hallado entre la tensión arterial y la ARP, Na-I o volumen sanguíneo.

DISCUSIÓN

El hallazgo de un aumento de un 15 % en la media de Na-I en nuestra población diabética, probablemente representa una anomalía real en la composición corporal de estos pacientes, y no relacionada a diferencias de hábito corporal al expresarse los valores en porcentaje de la normalidad para un mismo índice magro, ni a diferencias en la edad pues ésta tiene poca influencia en el contenido de sodio corporal y en todo caso influiría en un sentido inverso. Aumentos también significativos, aunque inferiores (9,5 %) de Na-I en diabéticos, han sido descritos por otros autores (582). Varios factores pueden estar implicados en la retención de sodio en pacientes con diabetes mellitus. Ninguno de nuestros pacientes tenía insuficiencia cardíaca ni renal ni estaban edematosos ni presentaban niveles elevados de aldosterona, por lo que ninguno de estos factores es la causa del aumento de la concentración de sodio corporal. La administración aguda de insulina en pacientes con diabetes descompensada puede contribuir a la retención de sodio (583), pero ninguno de nuestros pacientes recibía este tratamiento. Aunque no se ha medido la concentración sérica de proteínas, otros autores han encontrado niveles significativamente inferiores en diabéticos respecto a los individuos normales (582, 584). Ello ocasionaría un descenso de la presión oncótica plasmática que, en una primera fase, daría lugar a un paso de líquido del espacio intravascular al intersticial; el déficit de volumen circulatorio provocaría una retención renal de sodio hasta equilibrar las fuerzas de Starling a otro nivel. Este nuevo equilibrio explicaría un aumento del Na-I con un normal volumen sanguíneo.

Nuestra población diabética, puede clasificarse como portadora de una hipertensión esencial, pero con diferencias respecto a los pacientes con hipertensión esencial no diabéticos. Si bien es verdad que estos pacientes diabéticos no tenían niveles de Na-I significativamente diferentes a los hipertensos esenciales (Fig. 44), el porcentaje de pacientes con Na-I elevado era de un 52,63 % para los diabéticos y de un 34,5 % en el caso de los hipertensos esenciales. Otra gran diferencia es la relación entre el volumen del líquido intravascular y extracelular. Mientras que en la hipertensión esencial existía una correlación directa altamente significativa entre el Na-I y la volemia, en la hipertensión esencial de los diabéticos la correlación entre estos mismos parámetros es negativa (Fig. 43).

Estudios previos del sistema renina-angiotensina en pacientes con diabetes no complicada, se encontraron niveles basales de ARP normales, así como también se halló normal la estimulación de renina a varios estímulos (568, 579). Se han hallado resultados similares en diabetes complicada con retinopatía (585), mientras que se han encontrado valores bajos de renina en ratas diabéticas por alloxan (568), pacientes diabéticos con nefropatía (568, 578), hipotensión ortostática (578) y en algunas series de hipertensos (586). Publicaciones recientes, teniendo en cuenta la edad de los pacientes en la valoración de la ARP, encontraron que los niveles basales tanto de renina como de aldosterona eran similares en pacientes diabéticos y en sujetos normales (582). En nuestra serie los niveles de ARP eran comparables a los pacientes con hipertensión esencial (Fig. 44) y sólo dos de los 19 pa-

cientes presentaban niveles altos de ARP, lo que representa un 10,5 %. Ello a pesar de presentar una edad superior al grupo con hipertensión esencial. Aunque el grupo de pacientes diabéticos es más bien reducido, a diferencia con lo que ocurre en los pacientes con hipertensión esencial sin diabetes, no se halló ninguna correlación entre la ARP y la edad de los mismos.

Consideración aparte merece el estudio dinámico del sistema renina de pacientes con diabetes complicada con nefropatía, puesta de manifiesto por la afectación del filtrado glomerular y la existencia de proteinuria, o hipotensión ortostática (568, 578, 585), en los que se ha hallado una respuesta disminuida a la estimulación del sistema renina. Entre los factores que pueden influir en la alteración del metabolismo de la renina se han citado la edad (587), sobrehidratación (587), hipercalemia (588) y la misma hipertensión (495, 587, 589). Una respuesta disminuida de la ARP al ortostatismo podría ser debida a la asociación de la diabetes mellitus con una afectación de la actividad adrenérgica (56, 577, 590, 591), o a la hialinosis de las arterias aferentes y eferentes del glomérulo con destrucción del aparato yuxtaglomerular (592), lo cual constituye una de las lesiones más precoces de la nefropatía diabética. Por otra parte, se ha descrito en el plasma y en el riñón de pacientes diabéticos una renina de alto peso molecular que se interpreta como un precursor relativamente inactivo (230).

En la serie expuesta, igual que otros autores (582), no hemos encontrado ninguna correlación entre los niveles de tensión arterial y los principales factores que la regulan, como son el sistema renina, el sodio y el volumen sanguíneo. Otros tampoco la han hallado con las catecolaminas plasmáticas totales (577). No obstante, esto no significa que el nivel de sodio corporal no pueda contribuir en la elevación de la tensión arterial de los pacientes diabéticos sin nefropatía evidente, ya que hay una gran variedad en la sensibilidad vascular al sodio, y este último puede además potenciar el efecto presor de otros factores (593, 594).

En aquellos pacientes diabéticos con hipotensión ortostática los resultados son más uniformes y claros, de tal forma que la actividad disminuida del sistema renina-angiotensina sería consecuencia de una insuficiencia del sistema nervioso adrenérgico (582).

RESUMEN

Los pacientes con diabetes e hipertensión esencial presentan unos niveles de Na-I superiores a los individuos control con volumen sanguíneo y actividad renina plasmática normal. A su vez, y en contraste con la hipertensión esencial benigna, se encuentra una mayor incidencia de Na-I elevado y una relación inversa entre el volumen extracelular y el intravascular.

La ARP de los pacientes diabéticos con hipertensión esencial es normal en el 89,5 % de los casos, no guardando ninguna correlación con la edad, tensión arterial y Na-I.

4.8. OTRAS CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

En este apartado veremos, a título de ejemplo, el Na-I de dos hipertensiones secundarias cuyos mecanismos fisiopatológicos son en cierto modo opuestos. Me refiero al hiperaldosteronismo primario y al feocromocitoma.

4.8.1. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El hiperaldosteronismo primario se caracteriza por unos niveles elevados de aldosterona con una ARP disminuida, con cortisol o sus metabolitos urinarios normales. El cuadro va acompañado generalmente de hipertensión, hipocaliemia y alcalosis metabólica. Su incidencia entre la población hipertensa va desde el 0,5 al 8 % según las estadísticas (595, 596), siendo esta etiología más frecuente que el feocromocitoma. Los criterios diagnósticos se basan en demostrar que la ARP no es estimable con dieta hiposódica y/o diuréticos y/o ortostatismo (597), y que la aldosteronemia (o aldosteronuria) no es inhibible tras sobrecarga de sodio (598). Ello junto con las determinaciones basales y la sintomatología propia de una aldosterona elevada nos dará el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. La causa más frecuente es un adenoma de las glándulas suprarrenales, cuya localización se hace con la venografía adrenal, con la recogida de muestras de ambas venas suprarrenales y a distintos niveles de la cava, y con la gammagrafía suprarrenal con 19-iodocolesterol antes y después de la administración de dexametasona (599). En las muestras de las venas suprarrenales se ha de determinar también el cortisol para asegurarse de la buena colocación del cateter, y bajo la infusión endovenosa de ACTH a fin de disminuir el error de la producción accesoria de aldosterona y el efecto dilutor de la sangre de otras fuentes (600). Estas últimas pruebas sirven además para diferenciar el adenoma de la hiperplasia, diferenciación importante pues una sería subsidiaria a tratamiento quirúrgico y la otra a tratamiento médico.

El cuadro de hipermineralcorticismo e hipertensión también puede observarse en la hiperplasia adrenal congénita debido a dos bloqueos enzimáticos de la biosíntesis de corticoides adrenales. Tanto la deficiencia de 11-beta-hidroxilación (601) como la deficiencia de 17-alfa-hidroxilación (602) son causas de hipertensión por exceso de desoxicorticosterona. El primero se acompaña de virilización y el segundo se asocia a retardo de la maduración sexual.

Existen cuatro tipos de hiperaldosteronismo primario: a) El debido a un adenoma suprarrenal que, respecto a los otros tipos se caracteriza por una aldosteronemia más elevada y por tanto son los que presentan más hipocaliemia y alcalosis metabólica. Generalmente, aunque no siempre, curan con la exéresis del adenoma. La determinación de aldosterona en las venas suprarrenales muestra lateralización, y el adenoma puede visualizarse por gammagrafía suprarrenal y/o venografía. A diferencia del idiopático, el ortostatismo no estimula y en ocasiones desciende los niveles de aldosterona en plasma (603). Su incidencia corresponde entre el 65-75 % de los hiperaldosteronismos primarios (595). b) El idiopático, llamado también pseudo-primario, que se caracteriza por presentar niveles tensionales más elevados que el anterior, con aldosteronemias menos altas y por tanto, sin tanta hipopotasemia ni tanta elevación de la cifra de bicarbonato plasmático. Los pacientes acostumbra a ser de mayor edad. A la anatomía patológica puede observarse unas suprarrenales normales o una hiperplasia difusa que puede ser micro o macronodular. Su incidencia es entre el 18-30 % de los hiperaldosteronismos primarios (595). El tratamiento con espironolactona puede, además de corregir el cuadro biológico y normalizar la tensión arterial, elevar la ARP a nivel normal. Esto, que se ha considerado como un dato diferencial con el adenoma, también puede ocurrir en este último. La determinación de la AP en ambas venas suprarrenales no demuestra lateralización, y con la gammagrafía con iodo-colesterol después de administrar dexametasona no se visualiza ninguna glándula suprarrenal. A diferencia del anterior, con el ortostatismo aumenta la aldosteronemia (603). La adrenalectomía bilateral generalmente no normaliza la tensión arterial (604,

605, 606). *c*) El indeterminado, que presenta unos niveles tanto tensionales como de AP y potasio más cercanos a la normalidad que los dos anteriores, tiene la particularidad de que administrando DOCA se normalizan los niveles de aldosterona y se corrige todo el cuadro (607). Igual que el anterior y a diferencia del adenoma, con el ortostatismo se aumentan los niveles de AP. *d*) Por último existe un cuadro típico de hiperaldosteronismo primario que es muy raro, aparece en niños, y es glucocorticoide —sensible, es decir, con glucocorticoides se normaliza la tensión arterial, la hipocaliemia y los niveles de aldosterona (608).

La hipertensión de los hiperaldosteronismos primarios no acostumbra a ser muy severa, aunque hay casos descritos que cursan como hipertensión malignizada (609), y en otros (muy escasos) cursan con normotensión (610, 611). Del mismo modo, si normalmente presentan hipocaliemia, en ocasiones el potasio plasmático es normal (612, 613, 614) presentándose con apariencia de hipertensión esencial, aunque la mayoría de estos casos estaban sometidos a dieta hiposódica.

En este apartado se expone la determinación del Na-I, volemia y ARP de tres pacientes diagnosticados por los criterios expuestos de hiperaldosteronismo primario. Todos ellos tenían un sistema renina no estimulable y una aldosteronemia no inhibible, con persistente hipocaliemia y alcalosis metabólica. Demás detalles de los pacientes están expuestos en la Tabla XV. Todos los pacientes mostraban un Na-I francamente elevado con un volumen sanguíneo dentro de la normalidad (no superando el 10 % de su valor normal respecto a su sexo, peso y talla). La cifra de ARP era muy baja con una secreción aumentada de aldosterona.

Los efectos de una secreción aumentada de aldosterona se manifiestan con una reabsorción de sodio y expoliación de potasio e hidrogeniones en el túbulo contorneado distal. Aunque una excreción disminuida de sodio también se observa en el sudor, saliva y en el intestino de estos pacientes. Si a primera vista esta retención de sodio, a través de provocar un estado de hipervolemia, podría explicar la hipertensión del hiperaldosteronismo primario, el mecanismo no está todavía bien dilucidado. Nuestros pacientes presentaban un Na-I elevado pero con una volemia dentro de la normalidad, hecho que contrasta con la hipertensión esencial en que se halló una estrecha correlación entre el Na-I y la volemia. También los estudios de Tarazi y Cols. (532) muestran cómo el volumen sanguíneo del aldosteronismo primario era de 103 % del normal mientras que los pacientes con hipertensión esencial hipervolémica era del 111 %.

Cuando la aldosterona es segregada en exceso (o administrada a individuos normales) en relación al sodio corporal, la reacción inicial es un aumento de la reabsorción distal de sodio. Con ello aumenta el sodio extracelular (Na-I) (615) que se acompaña de retención de agua con lo que la natriemia es normal o en los límites superiores de la normalidad. Este proceso de retención de sodio y agua es lento o rápido dependiendo de la aldosteronemia y de la ingesta de sodio. Cuando se ha retenido unos 2,5 kg de líquido extracelular, a pesar de los niveles elevados de aldosterona, ya no se retiene más sodio. Este nuevo equilibrio se restablece gracias a una expansión del volumen intravascular, o mejor dicho a través de un aumento en la presión de perfusión renal que hace disminuir la reabsorción proximal de sodio (616). Este fenómeno de equilibrio entre mecanismos humorales y hemodinámicos renales se conoce con el nombre de "fenómeno de escape". Ello explica la falta de edemas en el hiperaldosteronismo primario. En esta fase, la excreción urinaria de sodio es normal e incluso más rápida, ante la sobrecarga de sodio, que en los individuos normales. El sudor, la saliva y los jugos intestinales no presentan fenómeno de escape (617). No obstante, esta retención corporal de sodio y expansión del líquido extracelular conlleva un fenómeno de autorregulación (vasoconstricción arteriolar) que si a nivel renal es causa del fenómeno de escape, a nivel periférico podría muy bien ocasionar un estado de hipertensión con Na-I elevado y un volumen sanguíneo más bien normal o poco elevado. Esta teoría explicaría nuestros resultados y los de Tarazi y cols. (532). La hipervolemia, por tanto, dependería del grado de sobreproducción de aldosterona y de la cronicidad del cuadro.

TABLA XV: PACIENTES CON HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (Resultados basales)

Paciente	Edad	Sexo	TA	Na-I % (11)	VS % U _{Na} · V	ARP	AP	Etiología	Tratamiento
1. J.R.	62	V	150/100	145 (1)	109,4	211,6	0,027	67,2*	Espironolactona
2. J.M.	46	V	165/110	115,6 (1)	108,7	233,7	0,020	35,2	„
3. A.L.	46	H	200/125	130 (1)	101,3	160,8	0,180	52	Adenoma Exéresis

* Aldosteronuria (ng/24h).

TABLA XVI: PACIENTE PORTADOR DE UN FEOCROMOCITOMA FUNCIONANTE

Paciente	Edad	Sexo	TA	Na · I % (11)	US %	U _{Na} · V	ARP	AP	CA _u *
1. R.S.	28	H	205/120	87,6 (1)	90,6	76,3	2,59	3	2224

* Catecolaminas urinarias normales <100 ng/24h.

4.8.2. FEOCROMOCITOMA

Tanto el feocromocitoma como el ganglioneuroma y el neuroblastoma pueden acompañarse de hipersecreción de catecolaminas, dando lugar a una hipertensión sostenida y/o paroxística.

He tenido la oportunidad de determinar el Na-I y la ARP en un paciente de 28 años de edad portador de un feocromocitoma entre el infundíbulo del riñón izquierdo y la aorta por encima de la arteria renal, antes de recibir medicación alguna hipotensora, ni bloqueantes de la síntesis de catecolaminas, ni bloqueantes de las terminaciones adrenérgicas. El paciente era portador de una hipertensión sostenida con exacerbaciones paroxísticas. Demás detalles en Tabla XVI.

La hipertensión de los tumores secretantes de catecolaminas es puramente por vasoconstricción arteriolar. El aumento de las aminas presoras (norepinefrina, epinefrina y dopamina) origina una natriuresis de presión, por lo que se acompaña frecuentemente de hipovolemia, factor a tener en cuenta a fin de evitar la hipotensión postoperatoria después de la resección del tumor (618). En nuestro paciente se halló un Na-I de 87,6 % y un volumen sanguíneo de 90,6 %, con una ARP y una aldosteronemia normal. Esta hipovolemia es tanto más pronunciada cuanto más elevada y sostenida es la secreción de catecolaminas. En efecto, diversos autores (619, 620, 621) han demostrado hipovolemia en la mayoría de sus pacientes con feocromocitoma, hallándose una relación inversa entre el volumen sanguíneo y la tensión arterial diastólica (112). En este último estudio, la media del volumen sanguíneo de 21 pacientes era de $85,5 \pm 13,7$ (DS) de la normalidad. Durante el tratamiento con alfa-metil-paratirosina (un inhibidor de la tirosin-hidroxilasa y por tanto de la síntesis de catecolaminas) o fenoxibenzamina (un bloqueante alfa-adrenérgico) se ha observado un incremento de un 11 % del volumen sanguíneo en el feocromocitoma (622).

Nuestro paciente tiene niveles normales de ARP y aldosteronemia. Sin embargo, se han encontrado niveles elevados de renina plasmática en feocromocitomas secretores de mayores cantidades de norepinefrina que de epinefrina, y valores normales cuando la proporción de estas catecolaminas era a la inversa (623). Pero es que además la coexistencia de feocromocitoma y estenosis de la arteria renal (624) no es rara. Estos mismos autores concluyeron que las lesiones arteriales pueden ser consecuencia de la presión directa por el feocromocitoma adyacente en algunos casos, pero que en otros las catecolaminas tras prolongada vasoconstricción de la arteria renal puede ocasionar una estenosis fibrosa (624). Esta hipersecreción de renina se acompaña en ocasiones de un hiperaldosteronismo secundario (625, 626). En una reciente revisión de la literatura, Hiner y cols. (627) han encontrado que se hallan niveles elevados de ARP en más del 70 % de los pacientes con feocromocitoma en los que la renina ha sido cuantificada. Estos mismos autores señalan que una disminución en el flujo plasmático renal cortical hallado en un caso de feocromocitoma, concuerda con los efectos de las catecolaminas o angiotensina II en la hemodinámica intrarrenal (627). En el feocromocitoma, una ARP elevada puede ser consecuencia de: a) estimulación directa de las células yuxtaglomerulares debido a las catecolaminas; b) una vasoconstricción tanto de las arterias aferentes como de las arteriolas corticales renales; c) una estimulación directa de las células del tubo proximal, favoreciendo la reabsorción de sodio y por tanto con un descenso de la llegada de sodio a la mácula densa; d) una disminución del volumen sanguíneo; y e) como ya hemos citado anteriormente una estimulación de los receptores beta del riñón provoca un aumento de la secreción de renina (27). Ante esta problemática, hemos de tener en cuenta que tanto los bloqueantes beta-adrenérgicos (propranolol) como los bloqueantes competitivos de los receptores de la angiotensina II (saralasin) (113) pueden exacerbar la hipertensión del feocromocitoma (623, 628). Mientras la crisis hipertensiva provocada por el saralasin en el feocromocitoma aparece durante la infusión, la hipertensión de rebote provocada por dicha sustancia en pacientes con hipertensión hiperreninémica ocurre a cabo de una a tres horas después de que el saralasin ha sido suprimido (629).