

# PROGRESOS RECIENTES EN EL CONOCIMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL<sup>1</sup>

## I

### PRESENTACION DEL TEMA

DR. ISAAC COSTERO<sup>2</sup>

EL DESCUBRIMIENTO de la adrenalina llevó a la mente de los investigadores la idea de que la hipertensión arterial sistémica podría estar causada en muchos casos por sobreproducción de esta hormona. La demostración de la hipertensión arterial nefrógena hizo pensar durante algún tiempo que todas las formas de hipertensión podrían estar relacionadas en algún modo con las lesiones renales y con la circulación de angiotensina. La búsqueda de sustancias hipertensoras en la sangre circulante condujo al descubrimiento de la serotonina. En la actualidad, sin embargo, aún no podemos comprender bien el mecanismo que mantiene en la mayor parte de los casos la hipertensión arterial, ni sabemos la causa de que, en la hipertensión esencial, esté aumentada de manera tan intensa y tenaz la resistencia circulatoria periférica.

Las células que elaboran catecolaminas (feocromocitos) se distinguen fácilmente de todas las demás en el organismo por el color pardo que toman cuando los reactivos fijadores empleados en histología contienen cromo o sus sales, en especial bicromato de potasio. En conjunto, constituyen un sistema cromafín ampliamente distribuido en toda la escala animal, formando la médula suprarrenal y los paraganglios, desde donde envía la adrenalina y la noradrenalina que necesita el organismo en muy diversas actividades, entre ellas la de regular la presión arterial sistemática.

Aun cuando no podemos distinguir las con reacciones histoquímicas, estamos seguros que muchas células y fibras nerviosas, en especial neuronas de los ganglios simpáticos, elaboran también catecolaminas, solamente que en cantidades pequeñas, pronto consumidas en actividades locales, sobre todo durante la transmisión sináptica.

Otro lugar donde la producción de

<sup>1</sup> Simposio presentado en la sesión ordinaria del 18 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

noradrenalina es importante, se encuentra en la conjunción neuromuscular, y precisamente en el sitio donde las fibras nerviosas simpáticas transmiten sus excitaciones a las células musculares lisas de los vasos, en particular a nivel de las arteriolas.

En cuarto lugar debemos referirnos a los quimiorreceptores, en donde la producción de noradrenalina puede ser también considerable.

La histofisiología de los quimiorreceptores ha sido objeto de estudios por nuestro grupo, con los cuales hemos demostrado que el cuerpo carotídeo no es un "paraganglio no cromaffin", ni un "glomus" (anastomosis arteriovenosa glómica), sino un complicado aparato nervioso sensitivo al que pudieramos llamar "órgano del gusto de la sangre".

En el cuerpo carotídeo hemos encontrado células principales, sensibles a los cambios en la concentración de oxígeno y de anhídrido carbónico de la sangre arterial. Tales células sensitivas son piriformes, con un polo afilado por el que emiten una larga prolongación,

en tanto que por el otro polo, romo, reciben el contacto de fibras nerviosas muy abundantes. Estas fibras salen del cuerpo carotídeo, agrupadas primero en el nervio de Hering, para después seguir el trayecto del glossofaríngeo hasta alcanzar el ganglio petroso, donde están sus cuerpos neuronales. Se trata pues, de fibras nerviosas aferentes al sistema nervioso central.

La sinapsis entre dichas fibras y las células principales del quimiorreceptor aparece envuelta en otras células, éstas elaboradoras de noradrenalina. Además, y también según nuestras observaciones, los ganglios simpáticos regionales envían una profunda inervación para las células secretoras de noradrenalina y para los vasos sanguíneos.

Por otra parte, y como han demostrado los fisiólogos, los nervios de Hering y glossofaríngeo conducen conjuntamente las fibras presorreceptoras que nacen en el seno carotídeo, de tal manera asociadas a las fibras quimiotransmisoras iniciadas en el cuerpo carotídeo, que su separación anatómica y funcional es difícil.

## II

METABOLISMO MORFOLOGICO DE LAS SUBSTANCIAS  
HIPERTENSORAS<sup>1</sup>DRA. ROSARIO BARROSO MOGUEL<sup>2</sup>

ES DE HACER notar que en la médula suprarrenal y en los paraganglios, la formación de catecolaminas se realiza, como actividad única, en células neurogénicas con función glandular altamente especializada; que en el sistema nervioso las mismas substancias nacen, como actividad secundaria, en neuronas o en sus prolongaciones; es decir, en células principalmente dedicadas a la transmisión de impulsos; y que en los quimiorreceptores existen células especiales que, como tarea particular, suministran catecolaminas a la sinapsis local.

Las células que elaboran serotonina tampoco pueden reconocerse en todos los casos, sino solamente en aquellos lugares del organismo donde aparentemente la concentran; es decir, en las células de tipo Kultschitzky. Como es sabido, estas células contienen en su porción basal granulaciones argentafines que representan el substrato morfológico de la serotonina. Nosotros hemos podido teñir también granulaciones ar-

gentafines semejantes en las plaquetas sanguíneas, las cuales transportan la serotonina en la sangre.

Las células de Kultschitzky fueron descritas por este autor intercaladas en el epitelio de la mucosa intestinal, pero otras semejantes han sido demostradas en el epitelio de revestimiento y glandular del resto del tracto digestivo y en el de casi todas las mucosas, así como también en las glándulas sudoríparas y en otras localizaciones. Aparentemente la serotonina almacenada en altas concentraciones en las células de Kultschitzky comenzó a elaborarse cuando dichas células, entonces muy pobres en granulaciones argentafines y, por ello, menos notables en las preparaciones histológicas, estaban situadas en los ganglios de los plexos nerviosos intraviscerales, donde las hemos teñido en forma de elementos libres. Tales células S —como las hemos llamado provisionalmente— abandonan pronto los ganglios nerviosos, emigran siguiendo el trayecto de los vasos sanguíneos y alcanzan así las fibras lisas de las capas musculares. Sobre vasos y músculos descargan aparentemente la serotonina. En tales circunstancias se parecen mu-

<sup>1</sup> Presentado en el Simposio sobre "Progresos recientes en el conocimiento de la hipertensión arterial", en la sesión ordinaria del 18 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

cho a las células de Kultschitzky, vaciadas de serotonina por la acción farmacológica de la reserpina.

Sólo algunas de las células elaboradoras de serotonina atraviesan toda la pared del órgano donde se encuentran, hasta llegar a la capa mucosa. Allí se estacionan intercaladas en el epitelio y almacenan el producto, entonces no utilizado (células de Kultschitzky). Tales células toman también el cromo de los fijadores y, en conjunto, forman un sistema enterocromafín, ampliamente difundido en casi todas las especies animales analizadas, donde la serotonina actúa como poderoso constrictor de las fibras musculares lisas, urticante y tóxico.

La serotonina puede modificar en forma variable la tensión arterial. Cuando actúa como vasoconstrictor, su efecto es muy enérgico. Las eventuales propiedades tensoras de la serotonina deben tenerse en cuenta al estudiar las causas de los desequilibrios tensionales de la sangre circulante.

Buscando la localización celular de las catecolaminas y de la serotonina encontradas con métodos bioquímicos en el encéfalo, descubrimos células argentafines en la adenohipófisis normal. Dichas células argentafines hipofisarias son muy parecidas a las células de Kultschitzky del tracto digestivo. Comparándolas con los elementos ya conocidos de la adenohipófisis, nos han parecido relacionadas con las células basófilas clásicas.

La hipófisis ha sido mencionada al explicar algunas formas de hipertensión arterial sistemática porque los extrac-

tos de su lóbulo posterior tienen conocido efecto hipertensor y porque el síndrome de Cushing, en el que se suele encontrar un adenoma de células basófilas, cursa con hipertensión arterial; además, en los individuos hipertensos son sido descritas muchas células basófilas emigradas al lóbulo posterior.

Consideramos posible que las células argentafines de la hipófisis puedan ser el lugar natural para el almacenamiento de la serotonina (y/o quizás de las catecolaminas) elaboradoras en el encéfalo, de manera comparable a cómo las células de Kultschitzky almacenan la serotonina producida en los plexos nerviosos viscerales.

El sistema cromafín, y el sistema melánico tienen como propiedad histoquímica común más sobresaliente la de estar constituidos por células que contienen granulaciones intracitoplásmicas argenterreductoras. Dicho en otras palabras: cuando granulaciones intracitoplásmáticas reducen la plata amoniacal tras fijación formólica, tenemos razonable seguridad de que podemos considerarlas formadas por *a*) catecolaminas (dopa, dopamina, noradrenalina, adrenalina), *b*) serotonina, *c*) melanina o *d*) los lípidos complejos llamados pigmentos de desgaste.

Las reacciones cromafín y argentafín dan su máximo rendimiento en la médula suprarrenal y en los paraganglios. No sólo resultan claramente positivas, sino que la intensidad de los resultados puede usarse para una estimación cuantitativa muy aproximada de las catecolaminas contenidas en las células.

Tales células argentafines intervie-

nen de tal modo en el metabolismo de las sustancias tensoras, que no podemos abordar el estudio morfológico de los mecanismos que regulan la tensión arterial sin tomarlas en cuenta como un conjunto armónico, el sistema argentafín.

También hemos considerado de utilidad realizar investigaciones de anatomía comparada.

En los peces elasmobranquios y en íntima relación con el seno cardinal posterior, hay una serie de paraganglios cromafines. El mayor y más cefálico de ellos fue considerado primero como un "corazón axilar" y más tarde como un "cuerpo carotídeo". Forma una gruesa masa anatómica con un ganglio nervioso y se encuentra también asociado a una serie de formaciones de tejido conectivo arremolinado que parecen presorreceptores.

En los anfibios se dilata la iniciación de la arteria carótida interna, dentro de la cual desarrollase una delicada red de vasos capilares (rete mirabile) y un corpúsculo formado por células esferoidales (cuerpo carotídeo), todo ello asociado en un laberinto carotídeo en conexión con el nervio glossofaríngeo y la rama laríngea del vago, así como a microganglios simpáticos regionales. Aparentemente la rete mirabile contiene fibras nerviosas presorreceptoras.

En los mamíferos hay una estrecha relación anatómica, ya señalada, entre presorreceptores del seno carotídeo, quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y células elaboradoras de catecolaminas.

Asociaciones como las mencionadas se repiten en combinaciones diversas

dentro de la escala animal, y deben tener algún significado fisiopatológico, ya que los presorreceptores regulan la presión sanguínea sistemática por vía nerviosa refleja; los quimiorreceptores rigen, por mecanismo semejante, la amplitud de los movimientos respiratorios y, con ello, la concentración de oxígeno y de anhídrido carbónico de la sangre circulante; y los paraganglios segregan catecolaminas, una de cuyas principales propiedades consiste en elevar la presión arterial.

Las íntimas relaciones que señalamos entre las estructuras anatómicas encargadas de regular la presión arterial, de una parte, y el sistema nervioso, por otra parte, se reiteran en otros lugares también probablemente relacionados con la misma función y que ya fueron nombrados: el lóbulo anterior de la hipófisis y las anastomosis arteriovenosas glómicas.

La bibliografía relativa al tema, queda indicada en las referencias 1 a 20.

#### REFERENCIAS

1. Alvarez-Buylla, R.: *Disociación de las actividades quimiorreceptoras en gatos. (Estudio oscilográfico)*. Arch. Inst. Cardio. Méx., 24: 26, 1954.
2. Barroso-Moguel, R.: *Islotes de riñón endocrino en la nefrosclerosis maligna*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 26: 251, 1956.
3. Barroso-Moguel, R.: *Anatomía patológica del tumor del cuerpo carotídeo*. Gac. Méd. Méx., 90: 691, 1960.
4. Barroso-Moguel, R., y Costero, I.: *Argentaffin cells of the carotid body tumor*. Am. J. Path., 41: 389, 1962.
5. Barroso-Moguel, R., y Costero I.: *Bases histoquímicas de los síndromes hipertensivos en los tumores que elaboran neuhormonas*. Libro Conmemorativo del Primer Centenario de la

- ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, México, 1: 13, 1964.
6. Barroso-Moguel, R., y Vargas A.: *Acción de la reserpina sobre las células de Kultschitzky*. GAC. MÉD. MÉX., 93: 1109, 1963.
  7. Costero I.: *Histopatología del tumor del cuerpo carotídeo*. GAC. MÉD. MÉX., 90: 679, 1960.
  8. Costero, I.: *El riñón durante la hipertensión arterial sistémica*. Rev. Mex. Urol., 21: 1, 1963.
  9. Costero I. y Barroso-Moguel, R.: *Structure of the carotid body tumor*. Am. J. Path., 38: 127, 1961.
  10. Costero, I. y Barroso-Moguel, R.: *Estructura del cuerpo carotídeo en el hombre y en algunos animales superiores*. II Congreso Nacional de Anatomía, San Luis Potosí, México, 1963.
  11. Costero, I., y Barroso-Moguel, R.: *Nuevos datos sobre la estructura del cuerpo carotídeo normal*. Libro Homenaje al Dr. Javier Robles Gil, 1964.
  12. Costero, I., Barroso-Moguel, R., y Chévez, A.: *Aspects of the pathology of the chemoreceptors in carotid body*. Proc. IV Internat. Congr. Neuropath., 2: 217, 1962.
  13. Costero, I., Barroso-Moguel, R., Chévez, A., Contreras, R., Guerrero, M., y Vargas, A.: *Progresos recientes en las bases morfológicas de la hipertensión arterial*. Arch. Inst. Cardio. Méx., 33: 332, 1963.
  14. Costero, I., Barroso-Moguel, R., Chévez, A., Monroy, G., Contreras, R., y Quiroz, A.: *Algunas novedades sobre la irrigación e inervación pulmonares en enfermos con hipertensión del cruce menor*. GAC. MÉD. MÉX., 89: 503, 1959.
  15. Costero, I., y Chévez, A.: *Carotid body tumor in tissue culture*. Am. Path., 40: 337, 1962.
  16. Costero, I., Chévez, A., Peralta, L., Monroy, E. y Ramón, F.: *Rhythmic cellular movements in tissue culture of pheochromocytoma and medulla*. Tex. Rep. Biol. Med., 23, suppl. I: 213, 1965.
  17. Serrano, P. A., Figueroa, G., Torres, M., y Ramírez, A.: *Aminas simpaticomiméticas en la hipertensión arterial*. Mem. IV Congreso Mundial Cardiol. 4-A: 76, 1962.
  18. Serrano, P. A., Figueroa, G., Torres, M., y Ramírez, A.: *Adrenaline, noradrenaline and dopamine excretion in patients with essential hypertension*. Am. J. Cardiol., 13: 484, 1964.
  19. Serrano, P. A., Figueroa, G., Zajarías, S., García Reyes, J. A., Castañeda, Y., y Antillón, J.: *Excreción de catecolaminas en casos de feocromocitoma: fluctuaciones en diferentes períodos de estudio e influencia de distintos fármacos*. Arch. Inst. Cardio. Méx., 31: 739, 1961.
  20. Serrano, P. A., Lerdo de Tejada, A., Villanueva, S. A., Chávez Lara B., y Contreras, R.: *Contenido y distribución de catecolaminas en el corazón del perro*. Arch. Inst. Cardio. Méx., 30: 777, 1960.

## III

FACTORES NEUROHUMORALES EN LA REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL<sup>1</sup>DR. ALBERTO GUEVARA ROJAS<sup>2</sup>

LOS VENTRÍCULOS, al contraerse, vierten en las arterias la sangre que les llega de las venas y, así, establecen una diferencia de presiones en el circuito vascular correspondiente, lo que mantiene la circulación. La energía que libera el miocardio en ese proceso depende del volumen de sangre en movimiento, pero especialmente de los caracteres del sistema vascular, que contribuye a determinar la presión arterial media. En efecto, a las diferencias geométricas, estructurales y reaccionales de los circuitos respectivos se debe que la presión arterial media en la arteria pulmonar sea unas cinco veces menor que en la aorta\*.

La presión media aórtica es de unos 100 mm Hg y tiende a mantenerse constante a pesar de que el metabolismo de los tejidos implica variaciones de la circulación capilar y, en consecuencia, del gasto ventricular izquierdo. Eso es un índice de la precisa coordi-

nación de los factores del proceso circulatorio y, también, de la variación recíproca del gasto ventricular y de la resistencia que oponen al flujo sanguíneo los diferentes circuitos paralelos que constituyen el sistema aórtico.

## LOS FACTORES ESTRUCTURALES

Estos circuitos subsidiarios de la aorta irrigan estructuras con necesidades y obligaciones funcionales específicas y, merced a la diferenciación de sus segmentos de resistencia, pueden satisfacer las demandas circulatorias máximas de los tejidos que perfunden\*\*. Tal demanda a veces es considerable\*\*\*; pero normalmente no llega a representar un peligro para la integridad funcional del organismo, en virtud de la coordinación extrínseca de los circuitos y de la posibilidad de autorregulación en algunos de ellos.

\*\* La diferenciación se manifiesta tanto en el aspecto morfológico<sup>3</sup> como en sus propiedades reaccionales.<sup>4</sup>

\*\*\* El gasto circulatorio medio del músculo esquelético aumenta unas siete veces cuando se contrae rítmica y energicamente; al suspenderse la contracción, el gasto puede aumentar momentáneamente unas quince veces con respecto a los valores de reposo.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Presentado en el Simposio sobre "Progresos recientes en el conocimiento de la hipertensión arterial", en la sesión ordinaria del 18 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario. Hospital General de México.

\* El circuito pulmonar carece de "vasos de resistencia" equivalentes a las arteriolas del sistema aórtico.<sup>1, 2</sup>

Los segmentos de resistencia de las diferentes regiones vasculares determinan en conjunto la resistencia periférica total y están formados por las pequeñas arterias terminales, las arteriolas y las vénulas. A su vez, las arterias elásticas proximales y la aorta convierten la eyección intermitente del ventrículo izquierdo en un flujo continuo, cuya distribución a los tejidos queda sujeta en última instancia a la ritmicidad de los esfínteres precapilares.<sup>6</sup> Las venas cumplen una función de capacitancia, esencial para el ajuste del gasto ventricular.

Como ya se indicó, la presión arterial media es un índice de la resistencia vascular al flujo y varía en razón inversa del área de sección de los segmentos de resistencia, representados principalmente por las arteriolas. Por eso son tan importantes las propiedades de los músculos lisos de la pared arteriolar, cuya contracción rige el calibre de esos vasos.

#### LOS FACTORES NEURALES

*El gobierno reflejo.* De ordinario, al vasodilatarse una área, otra u otras se contraen y es mucho más raro que ese orden se invierta\*. En todo caso, una variación apropiada del gasto ventricular —que casi siempre aumenta— impide que la presión varíe.

Tales cambios son mediados por va-

\* La vasodilatación, cuyo efecto es aumentar in situ la perfusión sanguínea, responde al aumento de la actividad tisular y por eso es más frecuente. La vasoconstricción primaria de la piel en respuesta al frío es un ejemplo del curso inverso que se menciona.

riaciones en la actividad tónica de un dispositivo reflejo constituido por los receptores vasculares (principalmente los aórticos y carotídeos), los núcleos facilitadores e inhibidores bulbares específicos, las neuronas vasoconstrictoras (preganglionares) del asta lateral de la médula y las correspondientes de los ganglios simpáticos dorsolumbares, además de los músculos lisos de la pared vascular.

Los receptores vasculares aumentan la frecuencia de sus impulsos cuando se estiran en la expansión brusca o sostenida de la pared arterial. Su descarga inhibe en el bulbo la de los "centros" vasoconstrictor y cardioacelerador, a la vez que facilita la del vasodilatador y el cardiomodador. Estos cambios influyen en la actividad de las neuronas preganglionares de la médula y sus vías postganglionares, que constituyen una vía final común de la regulación refleja de la circulación y están supeditadas a la influencia respectivamente facilitadora e inhibidora de los "centros" vasoconstrictor y vasodilatador ya mencionados. Como el balance de estas últimas acciones rige la frecuencia de descarga de las neuronas vasoconstrictoras medulares, la vasodilatación refleja se produce al disminuir esa descarga cuando predomina la acción inhibidora bulbar.<sup>7</sup> También participan en la modulación de la actividad vasoconstrictora espinal impulsos originados suprabulbarmente y los que provienen del mismo o de otros segmentos medulares. Los últimos probablemente influyen poco en condiciones ordinarias.

La eficacia del proceso reflejo que

acaba de esbozarse y que regula automáticamente el área de sección de los vasos de resistencia, estriba en el elevado tono basal de sus efectores que son los músculos lisos. El tono basal representa la suma de la contracción autónoma de las fibras musculares mismas (tono miogénico) y de la inducida por los nervios vasomotores (tono neurogénico).<sup>8</sup> Es de notarse que en algunos circuitos el tono miogénico es casi nulo y eso los subordina al gobierno nervioso central. En otros, cuya inervación vasomotora es pobre, la resistencia al flujo depende esencialmente del tono miogénico, lo que les permite una elevada capacidad de autorregulación que los substraen en un amplio margen a las variaciones de la circulación general y de la presión aórtica, como ocurre en el caso del circuito cerebral.<sup>9</sup>

En resumen, los factores predominantes en la organización funcional de la circulación parecen ser: 1) el automatismo de los esfínteres precapilares, que gobierna el flujo capilar en respuesta a las señales químicas de los tejidos; 2) el elevado tono basal de los músculos de resistencia, que hace posible la distribución de la sangre a los distintos circuitos vasculares, y 3) el dispositivo reflejo que ajusta esa distribución y la coordina con el gasto ventricular. En este esquema, la presión arterial sólo es una señal para el desarrollo integrado del proceso circulatorio, cuya función es mantener en todo momento un flujo sanguíneo adecuado a las necesidades metabólicas de las células de los tejidos.

*Las influencias superiores.* Numerosas observaciones sobre las acciones pre-

soras y depresoras de varias estructuras córtico-subcorticales del cerebro sugieren que esas áreas participan en la regulación circulatoria.<sup>10, 11</sup> Sin embargo, los detalles de tal influencia —que puede relacionarse con procesos de integración somato-visceral— quedan aún por terminarse en gran parte. Su carácter parece más bien fásico que tónico.\*

Muchos efectos probablemente se producen a favor de la modificación del mecanismo reflejo bulbar, pero otros parecen debidos a una acción directa, ya sea facilitadora o inhibidora, sobre las neuronas presoras medulares. En todo caso, las modificaciones circulatorias correspondientes a veces consisten en cambios de la presión arterial con o sin signos locales o regionales de actividad vasomotora;\*\* otras veces, la vasoconstricción o la vasodilatación resultantes ocurren sin modificación ostensible de la presión.

Diferente de los cambios mencionados, tanto por su mecanismo como por su aparente significado, es el aumento de la perfusión muscular que resulta de la activación de vías específicas sim-

\* El hecho de que en la hipertensión crónica según Folkow y col.<sup>12</sup> "los barorreceptores se comporten como si se hubieran 'reajustado' (*reset*) a un nivel de presión más elevado", podría hacer pensar en alguna influencia tónica superior sobre el mecanismo reflejo; pero no hay datos experimentales que basen tal postulación. Para Peterson,<sup>13</sup> el 'ajuste' (*setting*) de la regulación refleja puede depender de la rigidez de la pared vascular donde se encuentran los mecanorreceptores.

\*\*Hoff y col.<sup>14</sup> describen aumento notable de la presión arterial e isquemia renal al estimular la circunvolución sigmoidea anterior en gatos. En el hombre, Goodman<sup>15</sup> ha señalado que el electrochoque puede seguirse de insuficiencia renal aguda.

páticas vasodilatadoras, de carácter colinérgico, desde ciertas porciones del hipotálamo. En este caso, la apertura de las arteriolas musculares no requiere la inhibición previa del tono vasomotor bulboespinal y, en consecuencia, al iniciarse es independiente del mecanismo reflejo de la regulación circulatoria. Es posible que una vasodilatación de este tipo ocurra en el sujeto normal como preparación para la actividad muscular intensa voluntaria o durante la alarma, la ira, etc.<sup>8, 10</sup>

#### LOS FACTORES HUMORALES

Se sabe desde hace mucho, que las propiedades reaccionales de las arterias frente a numerosas sustancias químicas endógenas (metabolitos, hormonas y otros compuestos), y a diversos compuestos exógenos, varían en distintas regiones del sistema vascular. Por otra parte, las acciones de los agentes químicos mencionados pueden ejercerse modificando directamente el automatismo muscular o el mecanismo neurogénico; el papel que tienen en esas respuestas las propiedades físicas del endotelio, los tejidos conectivo y elástico y el músculo, que forman la pared vascular,<sup>13, 16</sup> su composición química<sup>17</sup> y otras de sus propiedades, es un campo que empieza a explorarse.

Así, Peterson y su grupo,<sup>18</sup> han observado que al aumentar la elasticidad y la viscosidad de los componentes estructurales de la pared vascular, se eleva la resistencia al flujo luminal y que, en ciertas condiciones, ambas propiedades varían de manera independiente.

La aplicación local de noradrenalina y la estimulación simpática, aumentan los efectos elástico y viscoso, mientras que la acetilcolina y la estimulación parasimpática disminuyen la elasticidad, pero aumentan la viscosidad de la pared. Estos datos indican que los agentes químicos pueden influir sobre la acción de los vasos de resistencia, modificando las propiedades mencionadas en forma transitoria y quizá también prolongada. Al mismo tiempo sugieren una explicación del posible mecanismo del efecto vasoactivo de sustancias como la angiotensina y las catecolaminas. Es de notarse, sin embargo, que según Celander<sup>8</sup> estas últimas sustancias tienen normalmente una influencia dudosa —pero en todo caso pequeña— en la regulación del tono vascular, en contraste con el efecto de las acciones neurogénicas vasoconstrictoras.

La posible relación del sodio y el agua con la presión arterial es otro tópico importante que ha llevado a examinar la participación del catión en el proceso contráctil de los músculos lisos vasculares. Independientemente de la relación habitual del potasio con la excitabilidad, hay indicios de que la proporción intracelular de éste y del sodio pueden influir sobre el proceso contráctil mismo.<sup>19</sup> El sodio intracelular (y el agua) aumenta durante la contracción y disminuye al inhibirse ésta,<sup>20</sup> lo que coincide con la observación de que la vasoconstricción provocada por la serotonina, la angiotensina, la noradrenalina y la adrenalina, se acompaña de descenso del sodio en el líquido de perfusión, mientras que el fenómeno opues-

to se observa durante la vasodilatación por la acetilcolina, el isoproterenol y la histamina.<sup>21</sup> Esto no implica que una concentración del sodio ambiente menor que la normal, pueda reducir la aptitud de los músculos para contraerse;<sup>22</sup> de hecho, en tales condiciones, se ha observado que la contracción aumenta y también que se exagera la respuesta a la angiotensina; en cambio, si se aumenta el sodio, esta respuesta disminuye.<sup>23</sup> Según Freed y St. George,<sup>24</sup> un aumento en el contenido de sodio de la pared arterial —al aumentar en ésta la proporción de agua— tenderá a disminuir el tono de su musculatura.

Ciertas observaciones apoyan la postulación ya antigua de que la renina (angiotensina) inhibe la reabsorción renal del sodio: bajo el efecto de la angiotensina, mientras que en el hipertenso aumenta la excreción renal de agua y sodio, en el sujeto normal disminuye.<sup>25</sup> Por otra parte, los hipertensos excretan mejor que sujetos normales una dosis de prueba de sodio.<sup>26</sup>

Los datos apuntados y otros que podrían citarse, justifican la noción generalizada de que los electrólitos del líquido extracelular influyen en la regulación de la resistencia periférica; pero no autorizan ciertamente para señalar al sodio como responsable de su aumento. Este catión, por lo contrario, al atenuar la notable acción vasopresora de la angiotensina, tendría un efecto precisamente opuesto.

Por eso, y por la falta de pruebas fehacientes en contrario,<sup>27</sup> se hace dudosa la justificación del empeño clínico de reducir en los pacientes el agua y el

sodio corporales, con la esperanza de disminuirles la resistencia periférica. Tal medida no puede abatir selectivamente en ningún caso el volumen circulante; pero aunque esto ocurriera, no atenuaría la constricción arteriolar. En cambio, tiende a estimular mecanismos homeostáticos generales que, si no determinan la expansión del compartimiento extracelular, por lo menos limitan o impiden su retracción.

Las siguientes observaciones son ejemplos pertinentes de la susceptibilidad de los mecanismos homeostáticos en cuestión. En ciertas mujeres por lo demás normales, la restricción severa, voluntaria, de la ingestión acuosa produce una notable reducción del volumen y el sodio urinarios, así como edema de curso cíclico. Este último aumenta gradualmente en varios días y disminuye de pronto en seguida, coincidiendo con una abundante diuresis fugaz. Fluctuaciones correlativas del peso corporal (de 3 a 4 Kg), acompañan estas fases de retención y pérdida líquida. Los natriuréticos atenúan transitoriamente el edema; pero un aumento de la ingestión acuosa a cifras normales, lo hace desaparecer definitivamente. Parece que al disminuir el volumen extracelular por efecto de la deficiente ingestión acuosa, se activa el mecanismo antinatriurético que rige el contenido corporal de sodio y que opera a través de su efector —que es el riñón—, aumentando la reabsorción tubular del catión. Un aumento secundario de la antidiuresis determina el edema.<sup>28</sup> En contraste, la hidratación por vía gástrica en la proporción del 10% del peso corporal,

en el perro, produce disminución acentuada del volumen urinario y de la excreción de sodio, que dura varias horas. Si se repite la prueba a intervalos de 2 a 4 días, llega a desaparecer la anti-diuresis inicial, pero no la anti-natriuresis. En esta fase (cuando la eliminación de agua es abundante y la de sodio pequeña), es fácil obtener un claro descenso del volumen urinario y aumento de la excreción de sodio, si se inhibe la reabsorción tubular de este último mediante una droga natriurética potente.<sup>29</sup> Estas respuestas a la hiponatremia experimental por dilución brusca, también indican la acción compleja de procesos homeostáticos, probablemente regidos por el sistema nervioso central. Más aún, parece posible inducir hipernatremia en perros por la restricción severa de la ingestión de sodio, según observaciones en curso.

El conocimiento de la reactividad y de la regulación de los segmentos de resistencia de la circulación aórtica es muy incompleto y más confuso aún el de sus desviaciones patológicas. Con respecto a estas últimas debe tenerse en cuenta la posibilidad de una exageración (probablemente genética) de la respuesta a sustancias como la adrenalina o la angiotensina.<sup>30</sup>

## REFERENCIAS

1. Courmand, A.: *The pulmonary circulation*. En: Shock and circulatory homeostasis. New York: Josiah Macy, Jr. Foundation, 4a. Conferencia 1954. p. 166.
2. Edwards, J. E.: *Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congestive cardiac disease*. *Circulation*, 15: 164, 1957.
3. Boyd, J. D.: *General survey of visceral structures*. En: Ciba Symposium on visceral circulation. London, J. / A. Churchill, 1952. p. 3.
4. Green, H. D., y Kepchar, J. H.: *Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds*. *Physiol. Rev.* 39: 617, 1959.
5. Barcroft, H., y Swan, H. J. C.: *Sympathetic control of human blood vessels*. London: Arnold, p. 47, 1953.
6. Zweifach, B. W.: *Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis*. En: Factors regulating blood pressure. New York: Josiah Macy, Jr. Foundation, 3a. Conferencia, 1949. p. 13.
7. Uvnäs, B.: *Sympathetic vasodilator outflow*. *Physiol. Rev.* 34: 608, 1954.
8. Clander, O.: *The range of control exercised by the "sympathico-adrenal system"*. *Acta Physiol. Scand.* 32, Suppl. 116: 3, 1954.
9. Holmgvist, B., Ingvar, D. H., y Siesjö, B.: *Cerebral sympathetic vasoconstriction and EEG*. *Acta Physiol. Scand.* 40: 146, 1957.
10. Uvnäs, B.: *Central cardiovascular control*. En: Handbook of Physiology Neurophysiology. Sec. I, Vol. II. Cap. 44. Washington, Am. Physiol. Soc. 1960, p. 1131.
11. Kaada, B. R.: *Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal pole cortex*. En: Handbook of Physiology. Neurophysiology. Washington. Sect. I. Vol. II, Cap. 55. Am. Phys. Soc. 1960 p. 1345.
12. Folkow, B., Grimby, G., y Thulesius, O.: *Adaptive structural changes of the peripheral resistance*. *Acta. Physiol. Scand.* 44: 255, 1958.
13. Peterson, L. H., Jensen, R. E., y Parnell, J.: *Mechanical properties of arteries in vivo*. *Circulation Res.* 8: 622, 1960.
14. Hoff, E. C., Kell, Jr., J. F., Hastings, N., Gray, E. H., y Sholes, D. M.: *Vasomotor, cellular and functional changes produced in kidney by brain stimulation*. *J. Neurophysiol.* 14: 317, 1951.
15. Goodman, L.: *Lower nephron nephrosis following electroconvulsive therapy*. *J. Nerv. Men. Dis.* 112: 130, 1950.
16. Burton, A. C.: *Relation of structure to function of the wall of blood vessels*. *Physiol. Rev.* 34: 619, 1954.
17. Crane, W. A. J.: *Sulfate utilization and mucopolysaccharide synthesis by mesenteric arteries of rats with exper-*

- rimental hypertension.* J. Pathol. Bacteriol. 84: 113, 1962.
18. Peterson, L. H.: *Properties and behavior of flowing vascular wall.* Physiol. Rev. 42, Suppl. 5: 309, 1962.
  19. Bohr, D. F., y Goulet, P. L.: *Role of electrolytes in the contractile machinery of vascular smooth muscle.* Am. J. Cardiol. 8: 549, 1961.
  20. Friedman, S. M., Friedman, C. L., y Nakashima, M.: *Cationic shifts and blood pressure regulation.* Circulation Res. 5: 261, 1957.
  21. Jamieson, J. D., y Friedman, S. M.: *Sodium and potassium shifts associated with peripheral resistance changes in the dog.* Circulation Res. 9: 996, 1961.
  22. Overbeck, H. W., Molnar, J. I., y Haddy, F. J.: *Local effects of sodium, potassium, calcium, magnesium, acetate, hypertonicity and hypotonicity.* Am. Heart. J. 8: 533, 1961.
  23. Nopodano, R. J. Caliva, F. S., Lyons, C., de Simone, J., y Lyons, R. H.: *The reactivity to angiotensin of rabbit aorta strips after either alterations of external sodium environment or direct addition of benzydrolflumethiazide.* Am. Heart. J. 64: 498, 1962.
  24. Freed, S. C., y St. George, S.: *Adrenal cortex in the maintenance of hypertension.* Endocrinology. 17: 322, 1962.
  25. Peart, W. S., y Brown, J. J.: *Effect of angiotensin (hypertensin or angiotonin) on urine flow and electrolyte excretion in hypertensive patients.* Lancet 1: 28, 1961.
  26. Fransworth, E. B., y Barker, M. H.: *Tubular reabsorption of chloride in hypertensive and in normal individuals.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 52: 74, 1943.
  27. Hanenson, I. B., Taussky, H. H., Polasky, N., Ransohoff, W., y Miller, B. F.: *Renal excretion of sodium in arterial hypertension.* Circulation 20: 498, 1959.
  28. Guevara Rojas, A.: *Fisiología de los líquidos intra y extracelulares.* En: Actas y trabajos del VII Congreso Americano y I Peruano de Urología. Lima, Perú, 1960 p. 444.
  29. Guevara Rojas, A.: *Insuficiencia renal: aspectos fisiológicos.* En: XIIIe Congrès de la Société Internationale d'Urologie. Vol. I. Reports, Edimburgh and London: E. & S. Livingstone 1964, p. 249.
  30. Wood, J. W.: *Genetic control of neutralization of angiotensin and its relationship to essential hypertension.* Circulation. 25: 225, 1962.

## IV

LA INFLUENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO  
SOBRE LOS VASOS CORONARIOS CARDIACOS<sup>1</sup>DR. JESÚS ALANÍS<sup>2</sup>

LA PARTICIPACIÓN del sistema nervioso en el ajuste de la circulación coronaria a las demandas energéticas y

metabólicas del miocardio, es un problema que debido a su complejidad, no ha sido aclarado en forma definitiva. Las múltiples variables que intervienen en el control nervioso de los vasos coronarios, quedan evidenciadas por las discrepancias que existen en la

<sup>1</sup> Presentado en el Simposio sobre "Progresos recientes en el conocimiento de la hipertensión arterial", en la sesión ordinaria del 18 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cardiología.

literatura, aun para un hecho tan sencillo como es el de la acción de los nervios simpáticos y parasimpáticos.

La gran divergencia en los resultados experimentales obtenidos por los distintos autores, queda explicada en parte, por las particularidades anatómicas y funcionales de los vasos coronarios y por la diversidad de los métodos empleados en el estudio de los mismos. Por su situación particular, la circulación en las arterias coronarias está sujeta a la influencia de una serie de factores extravasculares que son capaces de enmascarar los cambios del gasto producidos activamente por las fibras vasomotoras sobre el calibre de los vasos.

La mayor parte de los investigadores están de acuerdo, respecto al papel que los factores extravasculares o mecánicos tienen en la regulación del gasto coronario; se acepta por ejemplo, que el gasto varía en proporción directa a la presión aórtica y que dentro de ciertos límites, a mayor amplitud de contracción y más alta frecuencia cardíaca, el gasto también aumenta. Por lo que respecta a la acción de los nervios vasomotores hay un acuerdo satisfactorio únicamente en lo que se refiere a la acción de los nervios parasimpáticos cardíacos, ya que en general se acepta que la actividad de las fibras vagales o la inyección de acetilcolina producen vasodilatación de las arterias coronarias. En cambio, tanto en la literatura clásica cuanto en algunos de los textos modernos de fisiología, se señala que las arterias coronarias responden a la estimulación del sistema simpático o a

las sustancias simpaticomiméticas, en forma diferente y opuesta a las arterias de otras regiones. En general se afirma que los nervios simpáticos producen una vasodilatación de las arterias coronarias y por lo tanto un aumento del gasto. En este breve resumen se presentarán los resultados obtenidos en los últimos años en el Departamento de Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología, los cuales demuestran que los nervios simpáticos son primariamente vasoconstrictores de las arterias coronarias del corazón del perro.

En 1950 demostramos en una preparación de corazón aislado, que la estimulación del simpático producía vasoconstricción coronaria.<sup>1</sup> Actualmente varios autores han confirmado nuestras conclusiones.<sup>2-7</sup>

Para analizar la influencia de diversos factores sobre la circulación coronaria, hemos diseñado experimentos en perros anestesiados y no anestesiados y las preparaciones usadas se esquematizan en la figura 1.

## RESULTADOS

### A. *Cambios de la circulación coronaria provocados por la estimulación del hipotálamo posterior.*

Se emplearon perros anestesiados y heparinizados. Las arterias coronarias descendente anterior y circunfleja se conectaron a un sistema de perfusión independiente que permitió la medida continua del gasto coronario (F. P. de la Fig. 1). El hipotálamo posterior se

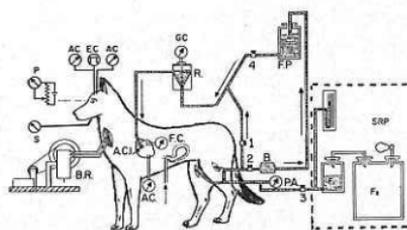


Fig. 1. Esquema del dispositivo experimental utilizado para las determinaciones del gasto coronario. La arteria coronaria izquierda (A.C.I.) se perfundió con sangre de otro perro a través de un sistema independiente o con la sangre de la arteria femoral del mismo perro. Con ambos sistemas se mantuvo constante la presión de perfusión. Para perfundir la arteria coronaria con un sistema independiente se abrieron las llaves (2) y (4), y se cerraron las llaves (1) y (3). En estas condiciones se extrajo sangre de la arteria femoral izquierda; esta sangre se pasó con una bomba (B) a un frasco de perfusión (F.P.) mantenido a una altura constante. Desde ahí la sangre pasaba con presión de 120 mm. Hg. a través de un medidor de gasto (R) a la cánula perfusora introducida por la arteria subclavia al ostium de la arteria coronaria izquierda. Al cerrar las llaves (2) y (4) y abrir la llave (1) la sangre pasaba directamente a la cánula perfusora a través del medidor de gasto. Para mantener constante la presión arterial del animal se abrió la llave (3) conectándose así el sistema regulador de presión (S.R.P.) que consta de un frasco con sangre  $F_1$  y un frasco compensador con aire  $F_2$ .

La frecuencia cardíaca y la amplitud de contracción ventricular se registraron con los electrodos (F.C.) y con el transductor mecánico-eléctrico (A.C.), la presión arterial con el transductor (P.A.), la secreción de las glándulas salivales mediante un electromanómetro (S), el diámetro de la pupila mediante una cámara cinematográfica o a través de un circuito (P) que permitió a un investigador aumentar o disminuir el voltaje de entrada a un preamplificador, de acuerdo a los diámetros de la pupila. Los electrodos usados para estimular el hipotálamo posterior y la corteza cerebral (E.C.) podían utilizarse también para registrar los electrogramas correspondientes. El animal era ventilado artificialmente con la bomba de circuito cerrado (B.R.) con un volumen constante. El estómago se distendió por medio del balón de hule introducido por el antro pilórico.

estimuló con electrodos insertados por la técnica estereotáxica. El gasto coronario, la presión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca, el diámetro de las pupilas y la amplitud de la contracción ventricular se registraron simultáneamente. En algunos casos se seccionaron los vagos en el cuello.

La estimulación del hipotálamo produjo primero disminución y luego aumento del gasto de la arteria coronaria izquierda. Concomitantemente aumentaron la amplitud de contracción, la

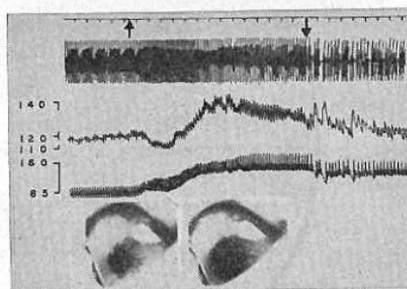


Fig. 2. Efectos producidos por la estimulación del hipotálamo posterior. De arriba abajo los trazos corresponden a: señal de tiempo de 2 seg., frecuencia cardíaca, gasto coronario y presión arterial sistémica. El hipotálamo se estimuló (50/seg.) en el tiempo marcado por las flechas. Inervación de corazón intacta. En este experimento se midió el gasto de las arterias coronarias anterior descendente y circunfleja izquierda, perfundidas con el sistema independiente y el gasto se expresó en cc/min. Obsérvese que inmediatamente después de la aplicación de los estímulos, el gasto coronario disminuyó y simultáneamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial (mm Hg) aumentaron. Algunos segundos después, y durante el período de estimulación, el gasto coronario aumentó y la frecuencia cardíaca disminuyó importantemente, mientras que la presión arterial permaneció elevada. Las fotografías incluidas en la gráfica muestran el aumento del diámetro de la pupila que ocurre durante la estimulación del hipotálamo.

frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y el diámetro de la pupila (Fig. 2). Las modificaciones del gasto coronario se observaron aún durante períodos cortos de estimulación (2 seg.) y persistieron cuando la estimulación había cesado.

La reducción del gasto coronario se debió a vasoconstricción coronaria. Este efecto se produce por actividad simpática, ya que la vasoconstricción desapareció cuando se seccionaron las

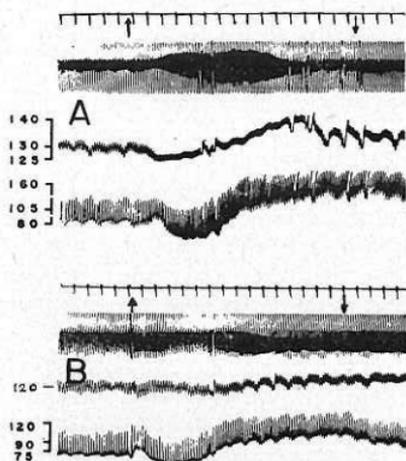


FIG. 3. Cambios provocados por la estimulación del hipotálamo después de la simpatectomía. A, antes de la sección de los nervios simpáticos cardíacos y B, después de la simpatectomía. En B, el gasto coronario (segundo trazo de abajo arriba) no experimentó cambios durante el período de estimulación (entre flechas). Obsérvese que antes de la simpatectomía, en A, el gasto coronario (cc/min) primero disminuyó y después aumentó. En cambio la presión arterial antes y después de la simpatectomía disminuyó inicialmente y después aumentó. En A, la reducción del gasto coronario ocurrió simultáneamente con la hipotensión, mientras que después de la simpatectomía el gasto coronario no cambió a pesar de persistir las repuestas de la presión arterial.

fibras cardíacas simpáticas (Fig. 3). La estimulación de los nervios cardíacos simpáticos (extremo periférico seccionado) produjo también reducción del gasto coronario. La inyección de dicloroisoproterenol (D.C.I.), un agente bloqueador de algunos efectos adrenérgicos, produjo un aumento de la vasoconstricción, provocada por la estimulación del hipotálamo.

El aumento del gasto coronario fue mayor y duró más tiempo que la reducción. El incremento del gasto coronario se produjo por el aumento, tanto de la frecuencia cardíaca, cuanto de la amplitud de contracción. Cuando estas variables se inhibieron por diferentes mecanismos, el efecto vasoconstrictor fue mayor. Las inyecciones de adrenalina (10  $\mu$ gr.) o de noradrenalina en las arterias coronarias produjo primero una ligera vasoconstricción, seguida de una importante vasodilatación. La inyección de la misma dosis de adrenalina durante el efecto del D.C.I. produjo únicamente una disminución del gasto, indicando un aumento en la resistencia de los vasos coronarios (Fig. 4).

Bajo estas condiciones experimentales, los cambios en la presión sanguínea, provocados por la estimulación del hipotálamo, no influyeron importante-mente en el gasto coronario (véanse Figs. 2 y 3).

#### B. *La influencia de la actividad refleja sobre la circulación coronaria*

Para estudiar la influencia de los impulsos aferentes, de diversa natura-

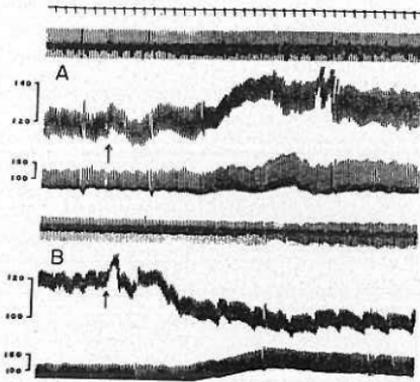


Fig. 4. Efectos de la adrenalina sobre el gasto coronario. Las flechas señalan el momento de la aplicación de 10  $\mu$ g de adrenalina, inyectados directamente en los vasos coronarios perfundidos. A, antes de la inyección de D.C.I. y B, durante el efecto del bloqueador adrenérgico. Nótese que en B el gasto coronario (cc/min) solamente disminuyó a pesar de que la presión arterial sistémica aumentó. En cambio antes del uso del bloqueador en A, la inyección de adrenalina produjo solo un aumento del gasto coronario.

leza, sobre la regulación de la circulación coronaria, se realizaron dos series de experimentos. En la primera serie, se midieron en forma continua, los cambios del gasto coronario (volumen sanguíneo por minuto) producidos por la estimulación de diferentes receptores periféricos. En la segunda serie se registró la actividad eléctrica del cabo central de los nervios simpáticos cardíacos cuando éstos eran estimulados por vía refleja (perros y gatos).

Para las determinaciones del gasto coronario se utilizaron perros heparinizados y anestesiados. Se perfundió la arteria coronaria izquierda por medio de una cánula especial introducida en el ostium coronario a través de la ar-

teria subclavia.<sup>8</sup> La presión de perfusión se mantuvo constante por medio de dos sistemas diferentes (F. P. y S.R.P. de la Fig. 1) para evitar la influencia de los cambios de la presión arterial sistémica. El dispositivo experimental utilizado permitió registrar simultáneamente el gasto coronario, la frecuencia cardíaca, la amplitud de contracción ventricular y la presión arterial (Fig. 1).

Los barorreceptores del seno carotídeo se estimularon ocluyendo temporalmente ambas carótidas primitivas para disminuir la presión intracarotídea. Los quimiorreceptores se estimularon por inyecciones intracarotídeas de cianuro de potasio y los tensorreceptores de las paredes del estómago a través de distensiones manuales o por medio de un balón de hule introducido en la víscera (Fig. 1).

Los resultados obtenidos pueden agruparse de la siguiente manera:



Fig. 5. Disminución del gasto coronario producido por la ligadura de las carótidas (entre flechas) cuando se mantiene la presión arterial sistémica constante (130 mm Hg). Cuando se ocluyeron ambas carótidas, en un animal en el cual se perfundió la coronaria izquierda con la presión constante de la femoral del mismo animal, se observó una reducción del gasto coronario (cc/min). En estas condiciones no se modifica la presión intraventricular durante la oclusión carotídea y por lo tanto, se puede descartar que el efecto observado sea debido a un aumento de la resistencia vascular por la elevación de la presión intraventricular. Perro anestesiado con nembutal con los vagos intactos. Señal de tiempo 5 seg.

1. La oclusión carotídea produjo, en los casos en que la presión sistémica se mantuvo a un nivel constante, una disminución del gasto coronario (Fig. 5). Simultáneamente con la disminución del gasto se observó un aumento de la frecuencia y amplitud de los potenciales de acción registrados en los nervios simpáticos cardíacos (Fig. 6).

2. El aumento de la presión intracarotídea (Fig. 5) así como la estimulación de los quimiorreceptores ca-

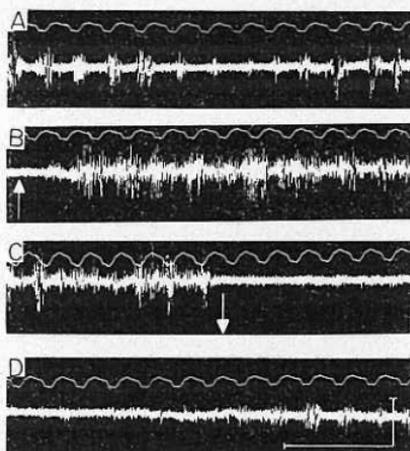


FIG. 6. Efecto de la oclusión de las carótidas sobre las descargas eferentes de los nervios simpáticos cardíacos izquierdos (cabo central). A) Control. B) Aumento de las descargas durante la oclusión carotídea. C) Al suspender la oclusión, se produjo una abolición de las descargas. D) Cuando segundos después de suspender la oclusión.

Gato anestesiado con nembutal. Vagos intactos. Trazo superior, presión arterial: el desplazamiento hacia abajo indica elevación de presión. Trazo inferior, actividad eléctrica del simpático cardíaco. Las flechas indican ( $\uparrow$ ) el momento de ocluir las carótidas y ( $\downarrow$ ) el momento de suspender la oclusión. Calibración horizontal 1 seg; vertical 200 microvolts.

rotídeos, provocaron un aumento del gasto coronario y una disminución de las descargas eferentes del simpático cardíaco. (Figs. 6C y 7).



FIG. 7. Efecto de la inyección intracarotídea de 50  $\mu$ g/Kg de cianuro de potasio sobre las descargas eferentes del simpático cardíaco. La flecha indica el momento de la inyección. Obsérvese la abolición de las descargas simpáticas después de la administración de KCN. Gato anestesiado con nembutal, vagos seccionados. Trazo superior, frecuencia cardíaca. Trazo inferior, actividad eléctrica de los nervios simpáticos cardíacos.

3. La distensión de las paredes del estómago (región pilórica) produjo primero un discreto aumento del gasto coronario (Fig. 8) que ocurría simultáneamente con la abolición temporal de la actividad eléctrica de los nervios simpáticos cardíacos. Estos efectos se presentaron durante el tiempo en que se inflaba el balón de hule colocado en

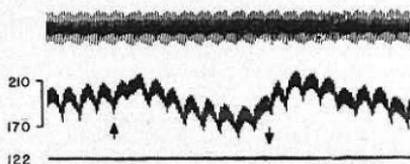


FIG. 8. Efecto de la distensión de las paredes del estómago sobre el gasto coronario. Distensión manual de la región pilórica del estómago después de la sección de los vagos. Nótese la disminución del gasto coronario durante la distensión y un aumento al suspender la distensión. Perro anestesiado con cloralosa. De arriba abajo: frecuencia cardíaca, gasto coronario (cc/min) y presión arterial (mantenida constante en 122 mm Hg). Las flechas indican la duración de la distensión.

el estómago, pero la distensión continua y constante de las paredes del estómago, provocó una disminución clara del gasto coronario y un aumento considerable de la actividad eléctrica de los nervios simpáticos cardíacos.

4. La disminución del gasto coronario producida por la activación refleja del sistema simpático, se hizo más notoria cuando se controlaron y mantuvieron constantes los factores extravasculares que hacen variar el gasto coronario. (Figs. 5 y 8).

Estos resultados demuestran que la activación del sistema nervioso simpático a través de los receptores periférico a través de los receptores periféricos específicos, provoca en determinadas condiciones experimentales, una vasoconstricción de las arterias coronarias.

#### C. *Modificaciones del calibre de las arterias coronarias provocadas por la actividad autosostenida de la corteza cerebral.*

En perros inmovilizados con flaxedil se estudió la influencia de la actividad residual autosostenida de la corteza cerebral sobre la presión arterial y el gasto coronario, así como sobre algunos otros efectos inervados por el sistema nervioso autónomo.

Los animales se colocaron en un aparato estereotáxico y se expusieron las circunvoluciones sigmoideas (anterior y posterior), la circunvolución lateral y la ectolateralis para colocar los electrodos. Cada par de electrodos fue usado para estimular o para registrar (Fig. 1). En algunos experimentos, para

correlacionar la actividad cortical y la hipotalámica se estimuló y registró también de la región posterior del hipotálamo. La actividad residual autosostenida de la corteza cerebral se provocó por estimulación eléctrica. Las características de dicha actividad corresponden a las de la "epilepsia experimental" o actividad "tónico-clónica". En todos los casos se registró la actividad residual autosostenida del área estimulada simultáneamente con la actividad eléctrica de otras estructuras cerebrales.

Las determinaciones del gasto coronario (G. C. Fig. 1) se efectuaron con un rotámetro (tipo Shipley-Wilson) y los valores expresados en ml/min corresponden al gasto de la arteria coronaria izquierda que fue perfundida con sangre proveniente de la arteria femoral del mismo animal. La arteria coronaria (A.C.I. Fig. 1) se perfundió mediante una cánula introducida en el óstium coronario a través de la arteria subclavia izquierda. En algunos experimentos las coronarias se perfundieron con presión variable (la presión sistémica) y en otros, con presión constante. Para mantener constante la presión de perfusión se empleó un sistema que permitió ajustar automáticamente y en forma continua dicha presión. El sistema constituido por volúmenes determinados de sangre heparinizada y aire, se conectó a las arterias femorales en paralelo con la cánula de perfusión de las arterias coronarias (S.R.P. de la Fig. 1).

El dispositivo experimental permitió hacer registros simultáneos de la actividad autosostenida cerebral, de la presión arterial sistémica, del gasto corona-

rio, de la frecuencia cardíaca, de la amplitud de la contracción ventricular, de los cambios del diámetro de la pupila y de la secreción de las glándulas salivales (véase Fig. 1).

La estimulación eléctrica de las circunvoluciones sigmoideas con estímulos débiles (5/seg. 0.2 a 0.5 mAmp), produjo aumentos discretos y poco duraderos de: *a*) la presión arterial sistémica, *b*) el gasto coronario, *c*) la frecuencia cardíaca y *d*) el diámetro de la pupila. Los estímulos débiles no provocaron actividad residual autosostenida, por lo que al cesar el período de estimulación cesaron también los efectos arriba descritos.

Cuando se estimularon las áreas sigmoideas con estímulos intensos (25/seg, 0.5 á 2.0 mAmp) se observaron los mismos cambios producidos por los estímulos débiles pero de mayor magnitud. Al cesar el período de estimulación se desencadenó, en el área estimulada, una actividad residual del tipo autosostenida. Esta actividad persistió por varios segundos (50 a 280) y su cesación ocurrió bruscamente. Hay una relación más o menos directa entre la magnitud de la actividad residual autosostenida y la magnitud y duración de los aumentos de la presión arterial sistémica, del gasto coronario, de la frecuencia cardíaca, de la amplitud de la contracción ventricular, del diámetro de la pupila y de la secreción de saliva (Fig. 9A). Estos efectos se siguieron presentando después de la sección de ambos nervios vagos.

El aumento del gasto coronario, producido por la activación de las áreas

corticales sigmoideas se convirtió en una reducción después de la inyección de D.C.I. (Fig. 9B). Esta reducción ocurrió sin que dejaran de presentarse la actividad autosostenida cerebral ni el aumento de la presión arterial sistémica. Los cambios del gasto coronario arriba

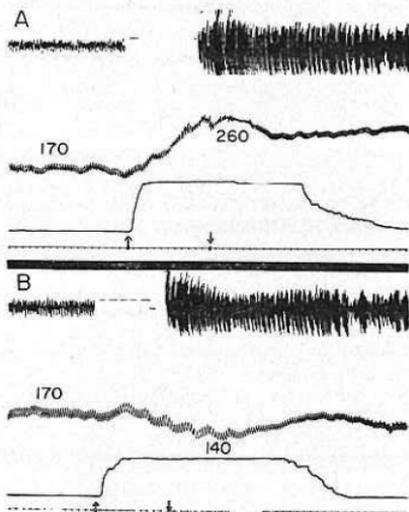


FIG. 9. La disminución del gasto coronario después de la inyección de D.C.I. En A la estimulación del área sigmoidea produjo aumentos del gasto coronario (trazo intermedio) y del diámetro de la pupila (trazo inferior). El aumento de gasto coronario (ml/min) se prolongó tanto tiempo como la actividad autosostenida (trazo superior) en el gyrus sigmoideo anterior derecho (GSAD). B. Después de la inyección de D.C.I. (10 mg/Kg) la estimulación del mismo sitio (GSAD) provocó ahora una disminución del gasto coronario sin cambiar importantemente el patrón de la actividad autosostenida. Tanto en A como en B la presión arterial sistémica (que era la presión de perfusión de las coronarias) aumentó durante el período de estimulación y durante el desarrollo de la actividad autosostenida, por lo que la reducción del gasto coronario después del D.C.I. fue más significativa. Obsérvese que después del D.C.I. y durante la reducción del gasto el diámetro de la pupila también aumentó.

descritos se obtuvieron cuando se permitió que la presión de perfusión variara en forma paralela a la presión arterial sistémica. En los experimentos en los cuales se mantuvo constante la presión de perfusión de la arteria corona-

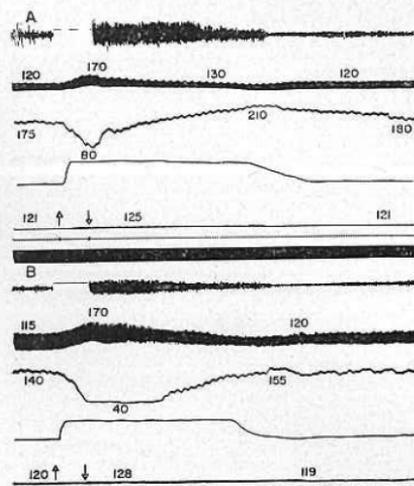


FIG. 10. Cambios del gasto coronario producidos por la actividad autosostenida cerebral cuando la presión de perfusión se mantuvo constante con el sistema regulador. Los registros corresponden a la actividad del gyrus sigmoideo anterior (GSAD), a la presión de la arteria femoral (mm Hg) contralateral a la femoral de la cual se perfunden las coronarias, al gasto coronario (ml/min), al diámetro de la pupila, a la presión de perfusión de las coronarias (mm Hg) regulada con el sistema amortiguador y a la señal de tiempo. En A la estimulación de la circunvolución sigmoidea anterior produjo, como primera respuesta, una disminución del gasto coronario. Esta disminución fue seguida de un aumento gradual. El gasto coronario permaneció alto mientras duró la actividad autosostenida cerebral y al cesar dicha actividad el gasto regresó a sus valores iniciales. B. Después de la inyección de D. C.I. (10 mg/Kg) la disminución del gasto coronario producida por la activación cortical fue de mayor magnitud y duración que en A, en tanto que el aumento ulterior fue menor.

ria izquierda, el primer cambio que se presentó, al evocar la actividad autosostenida, fue una reducción del gasto coronario (Fig. 10A). Esta reducción alcanzó su máximo durante el período de estimulación y gradualmente se convirtió en un aumento, o sea que la respuesta fue bifásica (Fig. 10A). Esta respuesta bifásica se transformó en monofásica al registrarse solamente una disminución del gasto después de la inyección de D.C.I. (Fig. 10B).

La acción de la actividad autosostenida de la corteza cerebral sobre el calibre de los vasos coronarios se ejerce a través de la activación de las fibras vasomotoras simpáticas. Este hecho está ilustrado en la figura 11, en la que se

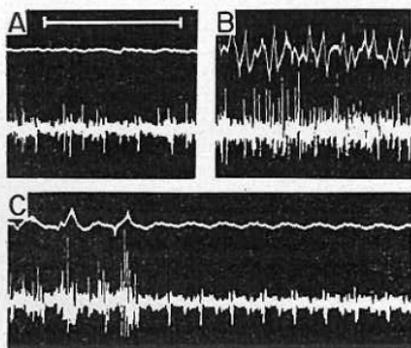


FIG. 11. Aumento de la actividad simpática provocado por la actividad cortical autosostenida. Trazo superior, registros del gyrus sigmoideo anterior y trazo inferior de los potenciales de acción (75-150 microvolts) de las fibras postganglionares del nervio cardíaco inferior. A, control. B, parte inicial de un episodio de actividad autosostenida y el aumento correspondiente de la actividad simpática. C, parte final del episodio de la autosostenida cortical que duró 84 segundos. Nótese que simultáneamente con la cesación de la respuesta cortical la descarga simpática también desapareció. Calibración 1 seg.

ve que al aumentar la actividad cortical también aumentan las descargas de las fibras simpáticas postganglionares.

Se concluye que la estimulación de las áreas sigmoideas produce una activación generalizada del sistema nervioso simpático y a través de éste una vasoconstricción de las arterias coronarias. Dicha vasoconstricción causaría la reducción del gasto arriba descrita. La reducción se hace evidente únicamente cuando se excluyen las modificaciones que tienden a aumentar el gasto coronario (aumentos de la frecuencia cardíaca, de la amplitud de la contracción ventricular y de la presión arterial sistémica) y que ocurren simultáneamente con la vasoconstricción al activarse en forma generalizada el sistema simpático.

#### CONCLUSIONES

Cuando por diversos métodos experimentales se minimizan los efectos que sobre la circulación coronaria tienen el aumento de la presión arterial, los aumentos de la amplitud de la contracción y de la frecuencia cardíaca y el incremento metabólico, es posible demostrar que la activación de las fibras vasomotoras simpáticas produce como efecto primario, vasoconstricción de las arterias coronarias. Esto queda demostrado por los siguientes hechos experimentales.

1) En corazones de perro, aislados y perfundidos, la estimulación del simpático y las inyecciones de adrenalina producen disminución del gasto coronario.<sup>1</sup>  
2) La estimulación eléctrica del cabo periférico del simpático (corazón "in situ") así como las inyecciones de adre-

nalina y noradrenalina, producen vasoconstricción coronaria.<sup>9</sup> 3) La activación indirecta del sistema simpático, producida por la estimulación del hipotálamo posterior, provoca disminución del gasto coronario.<sup>9</sup> 4) La estimulación de algunos receptores periféricos, que aumenta la actividad del sistema simpático, produce también disminución del gasto coronario.<sup>10</sup> 5) La actividad autosostenida cortical (epilepsia experimental) al activar los nervios simpáticos cardíacos provoca vasoconstricción coronaria.<sup>11, 12</sup>

#### REFERENCIAS

1. García Ramos, J., J. Alanís y J. Luco.: *Estudios sobre la circulación coronaria. II. Las acciones del vago y del simpático.* Arch. Cardiol. Méx., 20: 534, 1950.
2. Szentiványi, M. y Juhász-Nagy, A.: *A new aspects of the nervous control of the coronary blood vessels.* Quart. J. Exper. Physiol., 44: 67, 1959.
3. Hashimoto, K., Shigei, Y., Imos., Saito y Yagon N., Vei, I. y Clark, R. E.: *Oxygen consumption and coronary vascular tone in the isolated fibrillating dog heart.* Amer. J. Physiol. 198: 965, 1960.
4. Juhász-Nagy, A. y Szentiványi, M.: *Separation of cardioaccelerator and coronary vasomotor fibers in the dog.* Amer. J. Physiol., 200: 125, 1961.
5. Berne, R. M.: *Regulation of coronary blood flow.* Physiol. Rev., 44: 1, 1944.
6. Douthell, U.: *Wirkung von Brenzcatechinaminen auf die Coronardurchblutung an asystolischen Hundeherzen.* Pflügers Archiv., 287: 111, 1966.
7. Takenka, F.: *Effects of epinephrine and beta-adrenergic blocking agents on coronary circulation and myocardial metabolism.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak. 252: 407, 1966.
8. Alanís, J., Rubio R. y Mascher, D.: *Método que resuelve algunos problemas que surgen durante las determinaciones del gasto coronario del perro.* Arch. Cardiol. Méx., 33: 157, 1963.

9. Alanís, J., López, E. y Rosas, O.: *Changes in dog's coronary circulation by hypothalamic stimulation*. Arch. Cardiol. Méx., 32: 743, 1962.
10. Alanís, J. y Mascher, D.: *Cambios de la circulación coronaria provocados por la actividad refleja*. Arch. Cardiol. Méx., 33: 587, 1963.
11. Alanís, J., Mascher D. y Miyamoto J.: *La influencia de la actividad autoso-*  
*tenida de la corteza cerebral sobre la presión arterial y el gasto coronario del corazón del perro*. Arch. Cardiol. Méx., 35: 11, 1965.
12. Alanís, J., Mascher, D. y Miyamoto J.: *Relationship between the self-sustained activity of the cerebral cortex and the efferent discharge of cardiac sympathetic and parasympathetic fibers*. Jap. J. Physiol. (En prensa), 1966.

## V

HIPERTENSION ARTERIAL DE ORIGEN ENDOCRINO<sup>1</sup>DR. PEDRO A. SERRANO<sup>2</sup>

LOS ADELANTOS técnicos y el mejor conocimiento fisiopatológico de los distintos tipos de hipertensión secundaria u orgánica permiten hoy día la identificación de estos casos, aislando un número creciente de sujetos, del gran grupo de enfermos catalogados como "hipertensos esenciales".

La presente comunicación, señala brevemente los principales tipos de hipertensión de causa endocrina o primaria.

I. HIPERTENSIÓN DE CAUSA  
ADRENO-CORTICALA. *Síndrome de Cushing y síndrome adreno-genital hipertensivo.*

El cuadro clínico más típico de las hipertensiones endocrinas es la hiper-

tensión arterial que acompaña al síndrome de Cushing por hiperfunción de la corteza suprarrenal. El cuadro hipertensivo se observa muy frecuentemente en el síndrome de Cushing<sup>1</sup> y en ocasiones también se observa en el síndrome adreno-genital,<sup>2</sup> ya sea por hiperplasia adrenal o por tumor. En el primer caso, la regla es que se deba a una hipersecreción de cortisol;<sup>3</sup> en el segundo caso es la fracción mineralocortical, sobre todo a expensas de compuesto "S" y desoxicorticosterona, la que parece ser responsable de la hipertensión arterial.<sup>4-6</sup>

El síndrome de Cushing puede tener su base anatómica en una hiperplasia suprarrenal, en un adenoma o carcinoma de la suprarrenal o bien en un adenoma pituitario.<sup>7-10</sup> como en el adenoma pituitario, otros tipos de neoplasias localizadas en sitios distintos, desencadenan síndrome de Cushing, porque también producen grandes cantidades

<sup>1</sup> Presentado en el Simposio sobre "Progresos recientes en el conocimiento de la hipertensión arterial" en la sesión ordinaria del 18 de mayo de 1965.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cardiología.

de material similar al ACTH; hoy día se han identificado claramente neoplasias procedentes de pulmón, timo, páncreas y otras localizaciones tales como vejiga.<sup>11-13</sup>

Inicialmente, el diagnóstico de este padecimiento se hacía difícil, porque gran número de estos casos presentaban tan sólo aumento moderado en la excreción urinaria de metabolitos del cortisol o en los niveles sanguíneos de este compuesto.<sup>14</sup> Hoy día, los métodos diagnósticos con que se cuenta son bastante más específicos y permiten mayor precisión en el diagnóstico diferencial entre un tumor y una hiperplasia suprarrenal (Fig. 1). Fundamentalmente, estos métodos son la dosificación de cortisol libre,<sup>15</sup> las pruebas de supresión y estimulación suprarrenal,<sup>16-22</sup> el estudio del ritmo circadiano<sup>23-25</sup> y es posible que pronto puedan ayudar al diagnóstico las dosificaciones de ACTH<sup>26-28</sup> y

del factor liberador de hormona adreno-corticotrófica.<sup>29</sup>

### B. Hiperaldosteronismo

El segundo tipo de hipertensión endócrina de origen suprarrenal estaría dado por el hiperaldosteronismo, donde el cuadro hipertensivo es uno de los principales signos del padecimiento.<sup>30</sup> De acuerdo con Conn, el aldosteronismo primario es tan sólo aquel en el cual se puede demostrar una aldosteronoma.<sup>31</sup> Este, bien puede ser un adenoma o más raramente un carcinoma; en ocasiones es bilateral.<sup>30, 32-36</sup>

Algunos tipos de aldosteronismo secundario coinciden con cuadros de hipertensión arterial. Los principales aldosteronismos secundarios con hipertensión, son la hiperplasia adrenal-congénita con aldosteronismo, la fase maligna de la hipertensión arterial y la hipertensión renovascular. En estos casos, el aumento de aldosterona es consecuencia del padecimiento primario y no es posible establecer qué papel puede jugar dicha hormona, en la evolución posterior de estos padecimientos.<sup>37</sup>

La identificación de un aldosteronoma fue difícil hasta hace muy poco tiempo.<sup>30, 38-40</sup> La excreción elevada de aldosterona es común al aldosteronismo primario y al aldosteronismo secundario.<sup>41-43</sup> Hoy día la presencia de alcalosis kalopénica, con sus secuelas clínicas y la demostración de aumento en la producción o secreción de aldosterona coincidiendo con cifras normales de renina, han permitido a Conn identificar un número importante de aldosteronomas y su entusiasmo lo lleva a indicar

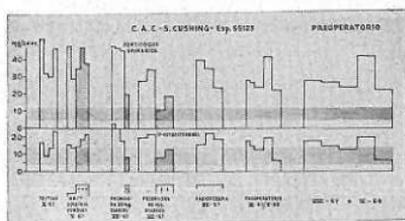


FIG. 1. La gráfica muestra análisis de un Síndrome de Cushing. La prueba de estimulación de HACT dio resultados dudosos pues el aumento se vio claramente en la atracción de 17-cetosteroides y no en la fracción de corticoides 17-cetogénicos. En cambio, las pruebas de supresión con Prednisona fueron francamente positivas. La exploración quirúrgica demostró la presencia de hiperplasia suprarrenal y su extirpación se siguió de franca mejoría en el cuadro sintomático y de normalización en la excreción de esteroides.

la extirpación parcial o total de la suprarrenal cuando estos factores se completan.<sup>31, 34, 44</sup>

## II. HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

Se encuentra plenamente establecido el importante papel que juega el sistema renina-angiotensina en la regulación de la tensión arterial y desde el punto de vista patológico, en la génesis de la hipertensión renovascular. Por un lado se han estudiado los cambios de las granulaciones yuxtglomerulares, y niveles de renina-angiotensina observados por la acción de distintas modificaciones fisiológicas y farmacológicas, permitiendo así conocer cuales son los factores renales y extra-renales que influyen en la producción de renina-angiotensina.<sup>45, 46</sup> Se ha demostrado plenamente, que la angiotensina estimula la corteza suprarrenal para producir mayor cantidad de aldosterona, la cual puede ser identificada por sus niveles de excreción y secreción incluyendo la medición de esta hormona, por métodos de dilución isotópica.<sup>45, 47-49</sup> También existe la idea que el mecanismo hipertenso de la angiotensina pudiera estar mediado a través de su acción sobre el sistema simpático o sobre la concentración de sodio en la pared vascular.<sup>45, 56</sup>

Los niveles de angiotensina, también se encuentran elevados en la hipertensión arterial sistémica,<sup>45, 51, 52</sup> y en algunos casos de edema e insuficiencia cardíaca.<sup>53, 54</sup>

Sin embargo, el enfermo portador de hipertensión renovascular tiene peculiaridades que permiten llegar al diagnós-

tico de este padecimiento con suficiente índice de seguridad, basado fundamentalmente en los estudios de hemodinámica renal, el renograma, la angiografía selectiva, la dosificación de aldosterona y de los factores renina-angiotensina, los que se elevan sistemáticamente en este padecimiento y se comportan en forma peculiar, aumentando su concentración sobre todo en la posición ortostática, lo que ayuda a la identificación de la enfermedad.<sup>55-58</sup>

## III. FEOCROMOCITOMA

El diagnóstico clínico de feocromocitoma muestra diferentes aspectos que son comúnmente conocidos y que incluyen su variada sintomatología, el tipo de hipertensión paroxística o sostenida que presentan, su localización en la suprarrenal o fuera de ella y la dificultad de hacer una correcta interpretación de las pruebas farmacológicas liberadoras o bloqueadoras (Fig. 2) en el diagnóstico del mismo.<sup>59, 60</sup> Tiene importancia señalar, que aunque la localización extra suprarrenal no es frecuente, sí se ha comunicado la presencia de un feocromocitoma en sitios aberrantes tales como la vejiga urinaria,<sup>61</sup> y que la hipertensión arterial sistémica o sostenida, es un signo obligado para el diagnóstico;<sup>59</sup> sólo excepcionalmente se ha reportado la ausencia de este dato en casos con particularidades como el de un sujeto con adenoma hipofisario, sometido anteriormente a radioterapia<sup>62</sup> y cuyas características pudieran hasta cierto punto explicar la presencia de normotensión en el mismo.

La dosificación de catecolaminas y

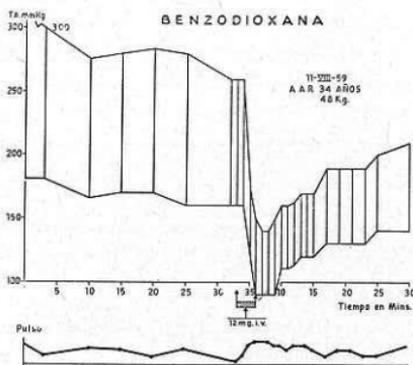


FIG. 2. La gráfica muestra una prueba bloqueadora empleando benzodioxano en un caso posteriormente confirmado de feocromocitoma. El descenso tensional y la duración del mismo fue característico de una prueba positiva cuando el enfermo no ha recibido medicación previa como en el presente caso.

sus metabolitos en orina y sangre (Fig. 3) ha prestado una valiosa ayuda para el escrutinio de enfermos con hiperten-

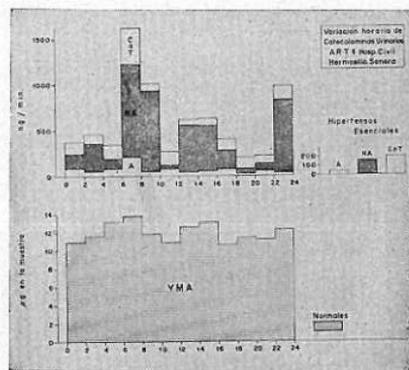


FIG. 3. Este cuadro muestra los valores de catecolaminas en sangre y en orina. Con mayor frecuencia se encuentran cifras extremadamente elevadas de catecolaminas en orina que en sangre y la simplicidad de su valoración en orina hace preferibles este método con fines diagnósticos.

sión arterial o para la confirmación de un feocromocitoma en casos con sospecha clínica de este diagnóstico;<sup>63-66</sup> la determinación de metabolitos tales como el ácido vainillil-mandélico (AVM) es un procedimiento complementario útil; desde tiempo atrás se acepta que la cuantificación de meta-adrenalina y normeta-adrenalina junto con catecolaminas libres en muestras seriadas, es el procedimiento de más ayuda diagnóstica en estos casos.<sup>67</sup> La determinación en orina del precursor biológico dopamina libre ha dado resultado normal en nuestros casos de feocromocitoma, lo que coincide con la observación de que esta amina se encuentra porcentualmente disminuída en el grupo de sujetos con hipertensión arterial esencial.<sup>68</sup> Esta comunicación, de carácter preliminar no tiene una explicación satisfactoria hasta el momento.

Existe la idea de que algunos feocromocitomas pudieran caracterizarse por elevación de metabolitos similares al ácido vainillil-mandélico y por excreción normal o baja de adrenalina y noradrenalina libres. En realidad, sólo excepcionalmente un caso de feocromocitoma da cifras normales de aminas libres, sobre todo cuando se trata de un cuadro hipertensivo paroxístico estudiado durante los periodos de remisión. Por regla general, todos los feocromocitomas excretan elevadas cantidades de aminas libres y de metabolitos tipo AVM. La proporción entre ellos puede dar idea del tamaño del tumor, ya que las neoplasias pequeñas tienen poco catabolismo intratumoral y su producción se excreta en forma de aminas libres

EXCRECIÓN DE AMINAS Y SUS  
METABOLITOS EN FEOCROMOCITOMAS  
DE ACUERDO A SU TAMAÑO

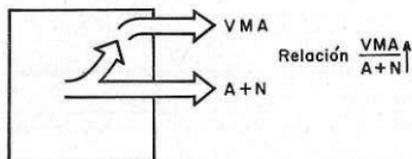
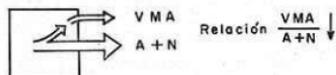


Fig. 4. De acuerdo con Crout,<sup>69</sup> los tumores de pequeño tamaño tienen recambio bajo y excretan por lo tanto cantidades moderadas de AVM. Los tumores de gran tamaño tienen recambio intratumoral elevado por lo que excretan cantidades elevadas de AVM y la relación con aminas libres se eleva.

CATECOLAMINAS TOTALES

Cifras Normales y Patológicas

VALORES EN SANGRE  $\mu\text{g}/100 \text{ ml.}$

SUJETOS SANOS	0.7 — 5.5
CASOS CON FEOCROMOCITOMA	6.4 — 360

VALORES EN ORINA  $\mu\text{g}/24\text{hs.}$

SUJETOS SANOS	10 — 90
CASOS CON FEOCROMOCITOMA	200 → 3000

Fig. 5. Estudio fraccionado de la orina de un enfermo: su determinación en horas fraccionadas o en días subsiguientes, permite invariablemente encontrar los períodos de gran excreción de catecolaminas en casos de feocromocitoma como lo demuestra la gráfica del estudio de este sujeto.

en gran cantidad y proporcionalmente escasa cantidad de metabolitos.<sup>69</sup> En cambio, los tumores de gran tamaño tienen aumentado su catabolismo intratumoral e incrementado su recambio intratumoral en comparación a los tumores chicos, lo que trae como consecuencia la excreción de mayor cantidad proporcional de metabolitos que de aminas libres (Fig. 4).

En conclusión, la excreción de aminas libres siempre se eleva concomitantemente a la de los metabolitos,<sup>69</sup> y su dosificación seriada es a nuestro criterio uno de los aspectos más importantes en el diagnóstico (Fig. 5).

En relación a la localización del feocromocitoma, la presencia de cifras elevadas de adrenalina indica la situación intrasuprarrenal o periaórtica del feocromocitoma.<sup>68</sup> Los estudios radiográficos, tomográficos y angiográficos pueden ser de enorme utilidad en la localización de estos tumores,<sup>57</sup> y algunos intentos se han hecho de lograr su detección mediante dosificación de catecolaminas en sangre con muestras obtenidas por cateterismo a distintos niveles de obtención.<sup>59</sup>

El neuroblastoma y el ganglioneuroma, con alguna frecuencia dan cuadros hipertensivos; estos sujetos excretan grandes cantidades de dopamina y en ocasiones también de AVM.<sup>71</sup> En ellos el tratamiento adecuado se sigue de una disminución en la excreción urinaria de estas aminas siendo por lo tanto un método satisfactorio de evaluar la evolución de estos enfermos.

## IV. TUMOR DE CUERPO CAROTÍDEO

Este tipo de neoplasia presenta sintomatología poco y clara y en casos excepcionales puede observarse variaciones tensionales que se han intentado correlacionar con la presencia de nora-drenalina en la intimidad del tejido tumoral.<sup>72</sup> Dicha observación está de acuerdo con la tesis general postulada por Costero, en el extenso estudio que han realizado él y su grupo sobre dicho tema; nosotros sólo logramos identificar en la incubación de uno de estos tumores, actividad enzimática que favorecía a la transformación de dopamina radioactiva en ácido dopa-acético.

## REFERENCIAS

- Mannix, H. Jr., y Gleen F.: *Hypertension in Cushing's syndrome*. J.A.M.A. 180: 225, 1962.
- Green, O. C., Migeon, C. J., y Wilkins, L.: *Urinary steroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 20: 929 1960.
- Dyrenfurth, I., Sybulski, S., Notchese, V., Beck J. C., y Venning, E. H.: *Urinary corticosteroid excretion patterns in patients with adrenocortical dysfunction*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 18: 391, 1958.
- Eberlein W.R., y Bongiovanni, A.M.: *Congenital adrenal hyperplasia with hypertension; unusual steroid pattern in blood and urine*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 15: 1531, 1955.
- Serrano, P. A.: *Study of case of adrenal tumor with regard to steroid metabolism*. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias. Universidad Mc Gill, Montreal, Canadá, 1957.
- Serrano, P. A., Dyrenfurth, I. y Venning, E. H.: *Steroid metabolism in a case of benign adrenal cortical tumor*. J. Clin. Endocr. & Metab. 22: 240, 1962.
- O'Neal, L. W.: *Pathologic anatomy in Cushing's syndrome*. Ann. Surg. 160: 860, 1964.
- Rovit, R. L., y Berry, R.: *Cushing's syndrome and the hypophysis. A re-evaluation of pituitary tumors and hiperadrenalism*. J. Neurol. 23: 270, 1965.
- Radó, J. P., Takó, J., y Miklós, G.: *Cushing's syndrome associated with chromophobe adenoma of the hypophysis*. Acta. Méd. Scand. 177: 667, 1965.
- Hunder, G. G.: *Pathogenesis of Cushing's disease*. Mayo Clinic. Proc. 41: 29, 1966.
- Brinck, T. J., y Solem, J. H.: *Plasma 17-hydroxycorticosteroid responsiveness to ACTH in patients with bronchogenic carcinoma without Cushing's syndrome*. Acta Méd. Scand. 176: 577, 1964.
- Hallwright, G. P., y Reid, J. P.: *Pigmentation and Cushing's syndrome due to malignant tumor of pancreas*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 24: 496, 1964.
- Kennedy, J., Williams, M. J. y Sommers, S. C.: *Cushing's syndrome and cancer of the lung: pituitary Crooke's cell hyperplasia in pulmonary oat-cell carcinoma*. Ann. Surg. 160: 96, 1964.
- Smith, R. W. y Mellinger, S.R.C.: *Diagnóstico Diferencial*. J. Clin. Endoc. & Metab. 16: 960, 1956.
- Rosner, J. M., Cos, J.J., Biglieri, E.G., Hone, S. y Forsham, P. H.: *Determination of urinary unconjugated cortisol by glass fiber chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 23: 820, 1963.
- Segaloff, A., Gordon, D. y Horwitt, B.N.: *Intravenous infusion of compound F as a means of differentiating hyperadrenal states*. J. Lab. & Clin. Med. 42: 951, 1953.
- Soffer, L. J., Geller, J., y Gabrilove, J. L.: *Response of plasma 17-OH levels to gel ACTH in tumorous and nontumorous Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 17: 878, 1957.
- Jenkins, J. S., y Spence, A.W.: *Effect of corticotrophin and 9 $\alpha$ -flourhydrocortisone on urinary steroids in Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 17: 621, 1957.
- Navarro, J. D. N., Moxham, A., y Walker, C.: *Stimulation and suppression of the adreno cortex in Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 18: 586, 1958.
- Giller-Alvarez, M. D., Gutman, F. L., Grailov-Soffer.: *Effect of prednisone*

- on adrenal responsiveness to corticotrophin in normal subjects and in a patients with treated and untreated Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 18: 409, 1958.
21. Hinman F. Jr., Steinbach, H. L. y Forsham, P. H.: *Preoperative differentiation between hyperplasia and tumor in Cushing's syndrome.* 77: 329, 1957.
  22. Moncloa, F., Velasco, I. y Gutiérrez, L.A.: *One-Hour Intravenous ACTH Test.* *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 26: 482, 1966.
  23. Doe, R. P., Vennes, J. A., y Flink, E. B.: *Diurnal variation of 17-OHCS, Na, K, Mg, and creatinine in cases of treated insufficiency and Cushing's syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 20: 253, 1960.
  24. Vagnucci, A. I., Hesser, M. E., Kozak, G. P., Pauk, G. L., Lauler, D. P. y Thorn, G. W.: *Circadian cycle of urinary cortisol in healthy subjects and Cushing's syndrome.* *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 25: 1331, 1965.
  25. Liddle, G. W.: *Analysis of circadian rhythms in human adrenocortical secretory activity.* *Arch. Inter. Med.* 117: 739, 1966.
  26. Williams, W. C. Jr., Island, D., Oldfield, R.A.A. Jr. y Liddle G. W.: *Blood corticotrophin levels in Cushing's disease.* *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 21: 426, 1961.
  27. Fujita, T., Ibayashi, H., Motohashi, T., Uchikawa, T. y Okanaka, S.: *Clinical applications of urinary ACTH assay.* *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 23: 143, 1963.
  28. Davies, B.M.A.: *Blood corticotrophin in normal adults and in patients with Cushing's syndrome.* *Acta Endocrinol.* 45: 55, 1964.
  29. Anderson, E.: *Adrenocorticotrophin releasing hormone in peripheral blood. Increase during stress.* *Science.* 152: 379, 1966.
  30. Ross, E. J.: *Aldosterone in clinical and experimental medicine.* Springfield, Charles C. Thomas, 1958, p. 80.
  31. Conn, J. W., Cohen, E. L. y Rovner, D. R.: *Especificidad de la combinación de hiperproducción de aldosterona y supresión de la actividad de la renina plasmática en el diagnóstico de aldosteronismo primario (tumor aldosterogénico) con especial referencia a la hipertensión esencial.* *Excerpta Med.* VI Congreso Panamericano de Endocrinología. México, 1965. Pág. 121.
  32. Hewlett, J. S., Mc Collagh, E. P., Farrrell, G. L., Dustan H. P., Poutasse, E. F. y Provdfit, W. L.: *Aldosterone-producing tumors of adrenal gland. Report of three cases.* *J.A.M.A.* 164: 719, 1957.
  33. Davignon, J., Tremblay, G., Nowaczynski, W., Koiv, E. y Genest J.: *Parallel biochemical and histochemical studies of an adrenocortical adenoma from a patient with primary aldosteronism.* *Acta Endocrinol.* 38: 207, 1961.
  34. Van Buchem, F.S.P., Doorembos, H. S.: *Primary aldosteronism due to adrenocortical hyperplasia.* *Lancet.* 2: 335, 1956.
  35. Ross, E. J.: *Conn's syndrome due to adrenal hyperplasia with hypertrophy of zona glomerulosa, relieved by unilateral adrenalectomy.* *Am. J. Med.* 39: 994, 1965.
  36. Crane, M. G., Harris, J. J., y Herber, R.: *Primary aldosteronism due to an adrenal carcinoma.* *Ann. Inter. Med.* 63: 494, 1965.
  37. Gerasimova, E. N.: *Aldosterone in hypertensive disease and symptomatic renal hypertension.* Aldosterone. Philadelphia, F. A. Davis Company) 1964, p. 449.
  38. Conn, J. W.: *Aldosteronism in man.* *J.A.M.A.* 183: 776, 1963.
  39. Ask-Upmark, E., Hultén, O. y Knoasson, F.: *Conn-syndrome: Some diagnostic aspects.* *Acta Med. Scand.* 174: 605, 1963.
  40. Mader, I. J. e Iseri, L. T.: *Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesium, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone-like mineral corticoids.* *Am. J. Med.* 19: 976, 1955.
  41. Garst, J. B., Shumway, N. P., Schwartz, H., y Farrell, G. L.: *Aldosterone excretion in essential hypertension.* *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 20: 1351, 1960.
  42. Venning, E. H., Dyrenfurth, I., Dosserter, B. M., y Beck, J. C.: *Essential hypertension and aldosterone.* *Circulation.* 23: 168, 1961.
  43. Derot, M., Mauvais-Jarvi, P., y Legrain, M.: *Exploration hormonale dynamique de 16 cases d'hypertension artérielle.* *Ann. Endocr.* 24: 70, 1963.
  44. Conn, J. W., Konopf, R. F., y Nesbit, R. M.: *Primary aldosteronism; present evaluation of its clinical characteristics and of the results of surgery.*

- En: *Aldosterone*. Philadelphia, F. A. Davis Company, 1964, p. 327.
45. Davis, J. O.: *Aldosterone and angiotensin*. J.A.M.A. 188: 1062, 1964.
  46. Tobian, L.: *Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin*. Circulation 25: 189, 1962.
  47. Ganong, W. F., Mulrow, P. J., Borczyk A., Cera, G.: *Evidence for a direct effect of angiotensin on adrenal on adrenal cortex of the dog*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 109: 381, 1962.
  48. Mulrow, P. J., Ganong, W. F., y Borczyk A.: *Further evidence for a role of the renin-angiotensin system in regulation of aldosterone*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 7, 1963.
  49. Laragh, J. H.: *Interrelationships between angiotensin, norepinephrine, epinephrin, aldosterone secretion, and electrolyte metabolism in man*. Circulation. 25: 203, 1962.
  50. Feldberk, W. y Lewis, G. P.: *Release of adrenaline from cat's suprarenals by bradykinin and angiotensin*. 167: 46, 1963.
  51. Helmer, O. M. y Judson, W. E.: *The quantitative determination of renin in the plasma of patients with arterial hypertension*. Circulation 27: 1050, 1963.
  52. Hieler, R. G., Lauer, D. P. y Thorn, G. W.: *Plasma angiotensin activity in patients with hypertension and edema*. J. Clin. Invest. 42: 635, 1963.
  53. Biron, P.: *Angiotensin, hypertension edema*. Ann. Endocr. 25: 568, 1964.
  54. De Champlain, J., Boucher, R. y Genest, J.: *Arterial angiotensin levels in edematous patients*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 113: 932 1964.
  55. Bryan, G. T., Kliman, B. Gill, J.R. y Barter, F. C.: *Effect of human renin on aldosterone secretion rate in normal man and in patients with the syndrome of hyperaldosteronism, juxtaglomerular hyperplasia and normal blood pressure*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 24: 729, 1964.
  56. Tremblay, Y.G., Veyrat, R., Champlain de J., Boucher, R., Lefebvre, R., Roy, P., Cartier, P. y Genest, J. *Criteria for success of surgery in renovascular hypertension*. Transactions of the Association of American Physicians. 27: 201, 1964.
  57. Genest, J., Tremblay, G. Y., Boucher, R., Champlain de J., Rojo O. J. M., Lefebvre R., Roy R. y Cartier, P.: *Diagnostic significance of hormonal factors in renovascular hypertension*. Med. Res. Fellow. Med. Res. Council of Canad.; 518, 1966.
  58. Brest, A. N., y Bower, R.: *Renal arterial hypertension. Incidence, diagnosis and treatment*. Am. J. Cardiol. 17: 612, 1966.
  59. Hermann, H., y Mornx, R.: *Les pheochromocytomes quai des grands augustins*. Paris. Gauthier-Villars (ed) 1964, p. 135.
  60. Moorhead, E.L., Caldwell, J. R., Kelly, A. R., y Morales A.R.: *The diagnosis of pheochromocytoma*. J.A.M.A. 196: 1107, 1966.
  61. Tan, T., y Young B. W.: *Pheochromocytoma of the bladder*. J. Urol. 87: 63, 1962.
  62. Kahn, M.T., y Mullon, D. A.: *Pheochromocytoma without hypertension*. J.A.M.A. 188: 74, 1964.
  63. Sourkes, T. L., y Murphy, G. F.: *Determination of catecholamines and catecholamino acids by differential spectrophotofluorometry*. En Guastel, J. H. Methods in Medical Research. Vol. 9. Year Book Medical Publishers, p. 147.
  64. Carlsson, A., y Waldeck, B. A.: *Fluorimetric method for the determination of dopamine (3-Hydroxy-tyramine)*. Acta Physiol. Scand. 44: 293, 1958.
  65. Price, H. D.: *Estimation of epinephrine and norepinephrine concentrations in human plasma by the trihydroxyindole method*. Symposium on Catecholamines. Pharmacol. 11: 273, 1959.
  66. Serrano, P. A., Figueroa, G., Zajarías, S., García Reyes, J.A., Castañeda, Y., y Antellón, J.: *Excreción de catecolaminas en casos de feocromocitoma: Fluctuación en diferentes periodos de estudio e influencia de distintos fármacos*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 31: 739, 1961.
  67. Crout, J. y Cols.: *Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma*. Am. Heart. Heart. J. 61: 375, 1961.
  68. Serrano, P. A., Figueroa, G., Torres Z. M., y Ramírez del Angel, A.: *Adrenaline, noradrenaline and dopamine in patients with essential hypertension*. Amer. J. Cardiol. 13: 484, 1964.
  69. Crout, J. R.: *Pheochromocytoma*. Pharmacol. Rev. 18: 651, 1966.

70. Crout, J. R. y Sjoerdsma, A.: *Catecholamines in the localization of pheochromocytoma*. *Circulation*. 22: 516, 1960.
71. Voorhess, M. L., y Gardner, L. I.: *Studies of catecholamine excretion by children with neural tumors*. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 22: 126, 1962.
72. Gleener, G. G., Crout, R. J., y Roberts, W. C.: *A noradrenaline-secreting carotid-body-like tumour*. *Lancet*. 2: 439, 1961.

## VI

UN APARATO CAPTOR DE SUSTANCIAS ARGENTAFINES  
EN LAS FIBRAS MUSCULARES LISAS<sup>1</sup>DR. ISAAC COSTERO<sup>2</sup>

LA OBSERVACIÓN de muchos cortes histológicos teñidos con técnicas para la argentafinidad fijó nuestra atención en el hecho de que las fibras musculares lisas de ciertas arteriolas se ven intensamente teñidas, como si se tratase de células argentafines. Un estudio detallado puso de manifiesto que lo teñido son precipitados bacilares, situadas en tan estrecha asociación con la membrana muscular, que no es posible asegurar si se encuentran por dentro o por fuera del sarcoplasma. En condiciones adecuadas, pueden verse también dichos precipitados en las fibras musculares lisas del intestino, tan susceptibles a la serotonina, y en las de otras vísceras huecas.

Puesto que las condiciones histoquímicas de los precipitados bacilares sarcoplémicos de las fibras lisas son seme-

jantes a los precipitados granulados que representan catecolaminas y serotonina en los paraganglios y en las células de Kultschitzky, cabe suponer que también allí tengan un significado semejante, ya que las substancias mencionadas intervienen en la contracción muscular. Por ello, utilizamos la reserpina para intentar un vaciamiento de los precipitados; las células de Kultschitzky de los mismos animales nos sirvieron de testigos. No consideramos esta prueba farmacológica como decisiva; sin embargo, constituye un importante argumento en favor de que las granulaciones bacilares argentafines del sarcolema de las fibras musculares lisas podrían representar catecolaminas o serotonina si desapareciesen por la acción de la reserpina.

En efecto; en preparaciones adecuadas se ven las granulaciones bacilares en la capa muscular del intestino de una rana normal, en tanto que en un corte semejante de otra rana que reci-

<sup>1</sup> Presentado en el Simposio sobre "Progresos recientes en el conocimiento de la hipertensión arterial", en la sesión del 18 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

bió 18 horas antes 5 mg./Kg. de reserpina el vaciamiento de las granulaciones es evidente.

Estamos ahora estudiando las variaciones de tales gránulos en diferentes estados normales y patológicos, principalmente en los enfermos hipertensos, sobre todo en los que padecen hipertensión esencial. En este último caso, la facilidad para teñir las granulaciones bacilares, debido a su intensa argentafinidad, resulta en verdad muy destacada.

Puesto que los precipitados bacilares argentafines de las fibras musculares lisas son estructuras constantes y perfectamente constituidas desde el punto de vista morfológico, pensamos que deberían verse de alguna manera con el microscopio. Revisada la bibliografía correspondiente encontramos que, en efecto, las fibras musculares lisas en general se caracterizan en su imagen electrónica, entre otras cosas, por la presencia en la membrana celular de unas a modo de vesículas pinocitósicas caliciformes, de tamaño y forma variables, pero siempre reunidas en trechos que podrían corresponder con la ubicación de los precipitados argentafines encontrados por nosotros. Ya los microscopistas que emplean el instrumento electrónico habían supuesto que tales vesículas caliciformes seriadas deberían representar una actividad funcional que permita incorporar al citoplasma líquidos procedentes del espacio intercelular. Creemos que nosotros quizá hemos impregnado el contenido de las vesículas, que resultó argenterreductor; y que, por lo tanto, es muy probable que las

vesículas contengan catecolaminas y/o serotonina a altas concentraciones. De ello cabe deducir la posibilidad de que la estructura vesicular vista en la membrana de las fibras musculares lisas con el microscopio electrónico, pueda representar un aparato captor de las sustancias que regulan el tono contráctil de las miofibrillas, situadas en su inmediata vecindad, dentro del citoplasma muscular.

La instalación de un microscopio electrónico, en el Instituto Nacional de Cardiología permitió realizar algunas demostraciones complementarias en relación con el problema que tratamos. Pudo demostrarse, que en tanto que la fibra muscular lisa del estómago de rana normal muestra series de vesículas caliciformes, que aparecen todas semejantes entre sí y reunidas en cúmulos lineales, y que no emigran al interior del citoplasma, como lo hacen las vesículas pinocitósicas típicas, las fibras musculares lisas del estómago de la rana reserpinizada se ven modificadas en su forma, sobre todo por lo que se refiere a las vesículas del sarcoplasma, que ahora ya no se reúnen en series lineales bien definidas, presentan figuras de emigración a la profundidad del citoplasma y ocupan con preferencia ciertas salientes del cuerpo celular, antes ausentes.

El precipitado argéntico logrado en las fibras musculares del tubo digestivo de la rana durante las experiencias con reserpina visto al microscopio electrónico, no tiene forma de bastoncito, como aparecen con el microscopio ordinario, sino que es consecuencia de la agrupación estrecha entre granulaciones redon-

deadas, cuyas granulaciones se asocian en filas bien definidas, como lo hacen las vesículas del sarcolema. Desgraciadamente la reacción argentafín sólo resulta con valor histoquímico para las catecolaminas y la serotonina, cuando se hace en tejidos fijados en formol; y este reactivo fijador no es adecuado para la microscopía electrónica, que exige ácido ósmico o glutaldehído. Por ello aún no se han podido ver las vesículas pinocitóticas al mismo tiempo que los precipitados argénticos con suficiente claridad. De la imagen incompleta que tenemos en la pantalla, podemos deducir que quizá la plata reducida no está precisamente dentro de las vesículas sarcolémicas, sino inmediatamente por dentro y por fuera de ellas, como envolviéndolas. La calidad imperfecta de las preparaciones nos impide mejo-

rar los hallazgos aumentando el tamaño de la imagen.

A guisa de hipótesis conviene más considerar desde ahora, como punto básico en el metabolismo morfológico de las sustancias hipertensoras, que las catecolaminas y la serotonina contenidas en diferentes lugares del organismo deben ejercer su acción hipertensora cuando se fijan en las fibras musculares lisas de las arteriolas periféricas, aumentando con ello, de manera difusa y exquisitamente graduable, la resistencia circulatoria periférica, de la que dependen la mayor parte de los casos humanos de hipertensión arterial espontánea. Y que tal fijación debe hacerse, al menos inicialmente, a nivel del sarcolema, por mecanismos que morfológicamente se expresan a modo de precipitados argentafines.

## VII

### EFFECTOS AGUDOS DE DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS SOBRE LA FUNCION RENAL<sup>1</sup>

DRES. JOEL LÓPEZ,<sup>3</sup> ROBERTO VARGAS,<sup>2, 3</sup> JACQUES LE LORIE<sup>3</sup>  
Y EFRAÍN G. PARDO<sup>2, 3</sup>

**E**s BIEN conocido el hecho de que el uso clínico de diversos agentes antihipertensivos se sigue de alteraciones

<sup>1</sup> Presentado en el Simposio sobre "Progresos recientes en el conocimiento de la hipertensión arterial", en la sesión ordinaria del 18 de mayo de 1966.

<sup>2</sup> Académico numerario.

<sup>3</sup> Instituto Milnes de Terapéutica Experimental, México 22, D. F.

hemodinámicas renales. La administración de estas sustancias a sujetos hipertensos produce disminución del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular; estos efectos se han reportado para los agentes antiadrenérgicos, los agentes de bloqueo ganglionar, los alcaloides de Veratrum,<sup>1</sup> la clorotiazida,<sup>2</sup>

la guanetidina y la pargilina.<sup>3</sup> La hidralazina, en cambio, produce aparentemente un aumento del flujo plasmático renal, sin cambio en la filtración glomerular,<sup>4</sup> lo que se ha propuesto como una ventaja en el uso clínico. Las sustancias antihipertensivas también afectan el manejo renal de sodio, como lo demuestra el hecho de que los agentes de bloqueo ganglionar producen disminución en la eliminación de sodio y agua<sup>5</sup> y la observación de la aparición de edema con el uso de mecamilamina,<sup>6</sup> de alcaloides de *Rauwolfia*,<sup>7</sup> de hidralazina,<sup>8</sup> de guanetidina<sup>8</sup> y de metildopa.<sup>9</sup> Estos datos clínicos sugieren la existencia de una relación estrecha entre los cambios hemodinámicos renales y la disminución en la excreción de sodio durante la administración de agentes antihipertensivos. Se hizo el presente estudio con el objeto de valorar los efectos de diversos agentes antihipertensivos sobre la presión arterial, la hemodinamia renal y el manejo renal de sodio en el perro anestesiado.

#### MÉTODOS

*Primer grupo:* Se usaron 36 perros hembra, aparentemente sanos; se les mantuvo en ayunas 24 horas antes del experimento y se les permitió ingerir agua *ad libitum*. Los animales se anestesiaron con una mezcla de pentobarbital sódico (30 mg/kg) y barbital sódico (125 mg/kg), por vía intravenosa.

Se insertó una cánula traqueal y un cateter, para las infusiones intravenosas, en la vena yugular. Se midió la presión arterial por medio de un manó-

metro de mercurio conectado a la arteria carótida izquierda. A través de una incisión infraumbilical se expusieron ambos ureteros y se catetizaron con tubo de polietileno. Todos los animales se hidrataron inicialmente con 30 ml/kg de solución salina isotónica, por vía intravenosa, seguida por una infusión de manitol al 4 por ciento en solución salina isotónica, administrada a una velocidad de 0.25 ml/kg/min. Las dosis iniciales y de mantenimiento de creatinina y de para-amino hipurato (PAH) se agregaron a los líquidos de infusión, en cantidades adecuadas, para determinar la filtración glomerular y el flujo plasmático renal. Después de un período de estabilización de 45 minutos, se colectó la orina durante dos períodos de control de 15 minutos cada uno. La droga en estudio se administró por vía intravenosa, 1/10 de la dosis total como dosis inicial, y los 9/10 restantes en infusión continua durante una hora. Se colectó la orina cada 10 minutos durante el período de la administración de la droga. La presión arterial media fue leída directamente al final de cada período de coleccion de orina. La creatinina fue determinada en plasma y orina por el método de Folin y Wu<sup>10</sup>, el PAH, por el método de Smith y colaboradores.<sup>11</sup> El sodio plasmático y urinario se determinó por medio de un fotómetro de flama EEL. La filtración glomerular (FG), el flujo plasmático renal (FPR) y la eliminación renal de sodio ( $U_{Na} V$ ) fueron calculados

por los métodos usuales. Las drogas administradas en los animales de esta serie y las dosis totales usadas en una

hora fueron las siguientes: azapetina (1.0, 3.0, 10, 30 mg/kg); fenilpiperazol (1.0, 3.0 mg/kg); mecamilamina (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg); hidralazina (1.0, 3.0, 10, 30 mg/kg); protoveratrinas A y B (0.003, 0.01 mg/kg); nitrito de sodio (1.0, 3.0, 10 mg/kg), fenoxibenzamina (1.0, 3.0 mg/kg), pargilina (1.0, 3.0, 10 mg/kg), metildopa (10, 30, 100 mg/kg), clorotiazida (10, 30, 100 mg/kg), reserpina (0.1, 0.3 mg/kg) y guanetidina (1.0, 3.0, 10 mg/kg). Todos estos compuestos fueron disueltos en solución salina isotónica y la solución se agregó a los líquidos de infusión.

*Segundo grupo:* La acción de las drogas se evaluó en nueve animales en que se conservó la irrigación intacta en el riñón derecho y se perfundió el riñón izquierdo, a presión constante, por medio de una bomba. Los animales se prepararon siguiendo el mismo procedimiento usado en el primer grupo. La arteria renal izquierda se aisló por vía retroperitoneal, a través de una incisión lumbar, y se conectó a la arteria carótida izquierda a través de un tubo de hule de 100 cm, de longitud. Se seccionaron todas las fibras nerviosas visibles en el área del hilio renal. Se administró heparina a una dosis inicial de 3 mg/kg, seguida de 0.5 mg/kg cada 30 minutos, durante todo el experimento.

Se interpuso una bomba Sigmamotor entre el circuito carótida-renal, con objeto de poder mantener la presión de perfusión en el riñón izquierdo a un nivel constante, por medio de modificaciones manuales del flujo de salida de la bomba. (Fig. 1).

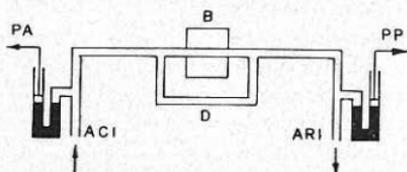


FIG. 1. Circuito carótida-renal. La arteria carótida izquierda (ACI) se conectó por medio de tubo de hule (100 cm) a la arteria renal izquierda (ARI); se interpuso en el circuito una bomba Sigmamotor (B) y una derivación (D). Por medio de dos manómetros de mercurio se midió la presión arterial sistémica (PA) y la presión de perfusión del lecho vascular renal (PP).

La secuencia del experimento fue similar a la del primer grupo. La presión arterial media y la presión de perfusión de la arteria renal izquierda se midieron con manómetros de mercurio. Se colectó orina en forma separada por ambos riñones y las determinaciones de las funciones hemodinámicas, así como la excreción de sodio, fue hecha también en forma separada. Se hicieron tres experimentos individuales con cada una de las siguientes sustancias: hidralazina (3 mg/kg), mecamilamina (1.0 mg/kg) y nitrito de sodio (3 mg/kg).

## RESULTADOS

El análisis de los 36 experimentos efectuados en el primer grupo demostró que existían 2 tipos fundamentales de respuestas: *a)* drogas que produjeron caída aguda de la presión arterial media durante el curso de la infusión intravenosa (azapetina, fenilpiperazol, mecamilamina, hidralazina, protoveratrinas A y B, nitrito de sodio) y *b)* drogas cuya administración no se siguió de caída de los niveles de presión arterial

(fenoxibenzamina, pargilina, metildopa, clorotiazida, reserpina, guanetidina).

En los experimentos en que se obtuvo el primer tipo de respuesta, se encontró que la caída de presión arterial estuvo acompañada de disminución importante de la eliminación renal de sodio, reducción moderada de la filtración glomerular y disminución ligera del flujo plasmático renal. En el segundo tipo de respuestas no hubo cambios sistemáticos en la eliminación de sodio y en los otros parámetros de funcionamiento renal. Como ejemplo típico de los efectos de las sustancias antihiperensivas que produjeron caída de la presión arterial se presentan los resultados obtenidos con la administración de azapetina (Fig. 2). La magnitud de los efectos renales estuvo en relación

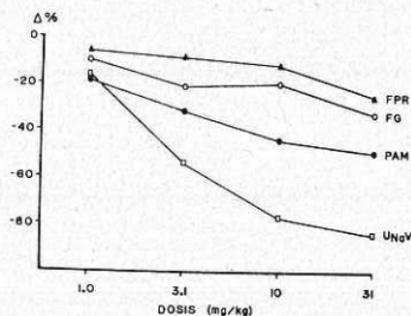


Fig. 2. Efectos de la azapetina a cuatro niveles de dosis sobre la presión arterial media (PAM), la filtración glomerular (FG), el flujo plasmático renal (FPR) y la eliminación renal de sodio ( $U_{NaV}$ ). Cada nivel de dosis corresponde a un solo experimento; cada punto representa el promedio de determinaciones correspondientes a 6 períodos de 10 minutos durante la administración de la droga. En las abscisas se presentan las dosis de azapetina; en las ordenadas se expresa el por ciento de cambio por debajo de los valores control.

con la dosis. La caída en la presión arterial media se acompañó de decrementos en el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la eliminación renal de sodio. La reducción del flujo plasmático renal fue menor que la observada para la filtración glomerular y el descenso de la eliminación de sodio fue mayor que cualquiera de los cambios mencionados.

Para el estudio de la relación entre los efectos renales observados y los cambios en la presión arterial se usaron los datos de 33 experimentos; se excluyeron los datos correspondientes a la clorotiazida que tiene efecto diurético bien conocido. Los diagramas de correlación entre los cambios en la eliminación renal de sodio versus los cambios en presión arterial media y los cambios en filtración glomerular se presentan en la Fig. 3. Existe buena correlación entre los cambios en la eliminación de sodio y los cambios en la presión arterial media, así como entre los cambios en la eliminación de sodio y los cambios en la filtración glomerular. También es aparente el hecho de que hubo menos dispersión alrededor de la línea de regresión cuando se graficaron los cambios en eliminación de sodio contra los cambios en filtración glomerular.

Se usaron los mismos datos para estudiar la relación entre las modificaciones de la presión arterial media y los cambios en filtración glomerular y en flujo plasmático renal. Los diagramas resultantes se presentan en la Fig. 4. Estos diagramas indican que la filtración glomerular descendió en forma

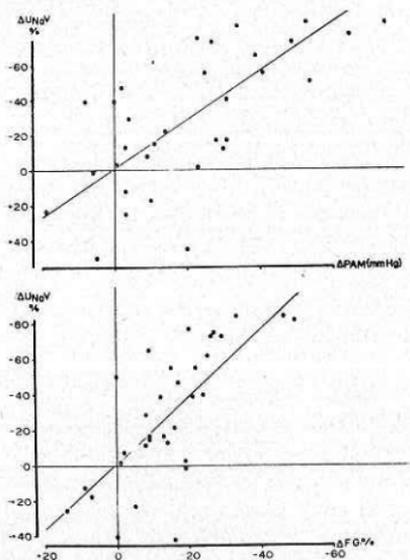


FIG. 3. En la parte superior de la figura se muestra el diagrama de correlación de los cambios en la eliminación renal de sodio ( $U_{Na}V$ ) y los cambios en la presión arterial media (PAM); en la parte inferior se muestra el diagrama de correlación entre los cambios en la eliminación renal de sodio ( $U_{Na}V$ ) y los cambios en la filtración glomerular (PG). Cada punto representa un experimento individual en el que se administró una de las drogas antihipertensivas. No se incluyeron los resultados con la clorotiazida. Las abscisas de la porción superior representan los cambios en mmHg por encima o por debajo de los valores control. Las abscisas de la porción inferior representan los cambios en la filtración glomerular, en términos de por ciento por encima o por debajo de los valores control. Las ordenadas representan en ambos casos los cambios en la eliminación renal de sodio, en términos de por ciento por encima o por debajo de los valores control. Los coeficientes de correlación y su significación estadística fueron calculados de acuerdo con los métodos descritos por Steel y Torrie.<sup>21</sup> Parte superior:  $Y = -1.0 + 1.37X$ ;  $r = 0.799$ ;  $p < .001$ . Parte inferior:  $Y = -1.7 + 1.85X$ ;  $r = 0.696$ ;  $p < .001$ .

concomitante con los descensos de la presión arterial, aunque los descensos de filtración glomerular fueron moderados. El ligero descenso del flujo plasmático renal permaneció constante dentro de un rango muy amplio de cambios de la presión arterial.

Los resultados obtenidos en la segunda serie de experimentos, en los que se conservó intacto el riego vascular del riñón derecho y se perfundió a presión constante el riñón izquierdo, en el mismo animal, se presentan en la Fig. 5. En el riñón derecho, el descenso significativo de la presión arterial se

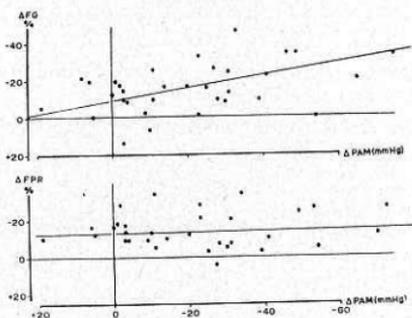


FIG. 4. Diagrama de correlación entre los cambios en filtración glomerular (parte superior) y el flujo plasmático renal (parte inferior) y los cambios en presión arterial media. Cada punto representa un experimento individual en el que se administró una de las drogas antihipertensivas. No se incluyeron los resultados con la clorotiazida. Las abscisas representan los cambios en mmHg por encima o por debajo de los valores control; las ordenadas representan cambios en filtración glomerular (FG) y flujo plasmático renal (FPR) en términos de por ciento por encima o por debajo de los valores control. Los coeficientes de correlación y su significación estadística fueron calculados de acuerdo con los métodos descritos por Steel y Torrie.<sup>21</sup> Parte superior:  $Y = -9.6 + 0.26X$ ;  $r = 0.453$ ;  $p < .05$ . Parte inferior:  $Y = -13.8 + 0.002X$ ;  $r = 0.003$ ;  $p =$  no significativa.

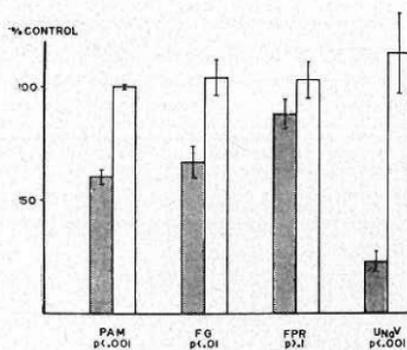


FIG. 5. Efectos de la hidralazina (3 mg/kg), la mecamilamina (1.0 mg/kg) y el nitrito de sodio (3 mg/kg) sobre presión arterial media (PAM), la filtración glomerular (FG), el flujo plasmático renal (FPR) y la eliminación renal de sodio ( $U_{Na}V$ ) en riñones intactos y en riñones perfundidos de perros anestesiados. Se presentan los valores medios de 9 experimentos, tres con cada compuesto. Las barras sombreadas representan los valores para riñones derechos con la circulación intacta. Las barras vacías representan los valores para riñones izquierdos con presión de perfusión constante. Los cambios están expresados en términos de por ciento por encima o por debajo de los valores control. Las líneas verticales representan el error tipo. La significación estadística de las diferencias entre los riñones con circulación intacta y los riñones perfundidos a presión constante se expresan en términos de *p*.

acompañó de descensos significativos en la filtración glomerular y en la eliminación renal de sodio; nótese que la reducción porcentual en la eliminación de sodio es mucho mayor que la reducción en filtración glomerular. No hubo cambios significativos en el flujo plasmático renal. En el riñón izquierdo, perfundido a presión constante, no se encontraron alteraciones significativas de la hemodinamia renal o de la eliminación de sodio.

## DISCUSIÓN

La observación más significativa dentro de ambos grupos de experimentos fue el paralelismo de la caída de la presión arterial y la caída en la eliminación renal de sodio. La posibilidad de que exista relación causal entre ambos fenómenos puede derivarse de las siguientes observaciones: *a*) se encontró disminución en la eliminación de sodio con las drogas que produjeron caída aguda de la presión arterial; *b*) no se encontró disminución en la eliminación de sodio con las drogas que no produjeron caída de la presión arterial; *c*) la reducción en la eliminación de sodio fue paralela a la caída de la presión arterial producida por diversas dosis de drogas individuales; *d*) cuando se analizaron los datos del primer grupo de experimentos, se encontró una buena correlación entre los cambios en la excreción renal de sodio y los cambios en la presión arterial media; *e*) en los experimentos en que se analizó en forma separada la función de ambos riñones, disminuyó la eliminación de sodio en los riñones con riego vascular intacto sometidos a descenso de la presión arterial, mientras que no se observaron cambios en la eliminación del catión en los riñones contralaterales perfundidos a presión constante.

Los cambios ligeros en el flujo plasmático renal no pueden ser considerados como responsables de la eliminación renal de sodio puesto que las alteraciones de este parámetro fueron mínimas y no estuvieron correlacionadas con los cambios de la presión arterial.

Los cambios de filtración glomerular

que acompañaron a la hipotensión pueden explicar, en parte, la reducción en la eliminación de sodio. Sin embargo, es necesario recalcar que, aunque la reducción en la eliminación de sodio mostró una buena correlación con la disminución en la filtración glomerular, la pendiente de la línea de regresión correspondiente a los cambios en la filtración glomerular contra los cambios en la presión arterial es muy modesta y que en la mayor parte de los experimentos, como los mostrados en la Fig. 1, el decremento en la eliminación de sodio fue mayor que la disminución de la filtración glomerular, hecho que indica un aumento claro en la reabsorción tubular de sodio.

El descenso de la eliminación renal de sodio que se observó en nuestros experimentos, en los que se produjo un descenso de la presión arterial por medio de la administración de drogas, es muy similar a los cambios en la excreción de sodio que se obtienen cuando la presión de perfusión del riñón se altera por otros medios. Selkurt<sup>12</sup> ha mostrado en el riñón perfundido del perro, que la tasa de eliminación de agua y electrolitos varía en forma directa con los cambios en la presión media de perfusión; este autor reporta que la eliminación de sodio varía aún sin cambios en la filtración glomerular o en el flujo plasmático renal. Adicionalmente, Thompson y Pitts<sup>13</sup> han reportado que la reducción controlada de la presión de perfusión de ambos riñones, a nivel de la aorta abdominal, trae como consecuencia una disminución en la eliminación de sodio y en la filtración

glomerular; la reducción en la eliminación de sodio fue, como en los experimentos aquí reportados, de mayor magnitud que la reducción en la filtración glomerular. Estos autores reportan también que la reabsorción de una fracción mayor del sodio filtrado fue, en apariencia, independiente de factores nerviosos o humorales.

La relación que parece existir entre el descenso en la eliminación renal de sodio y el descenso de la presión arterial puede estar basada en dos mecanismos posibles. Thompson y Pitts<sup>13</sup> han sugerido que el decremento en la eliminación de sodio es debido a una reducción de la cantidad de sodio filtrado, de manera que la fracción de sodio que llega al túbulo distal es menor que la capacidad de reabsorción de dicho túbulo, lo que se sigue de un aumento relativo en la reabsorción tubular de sodio. Esta hipótesis ha recibido apoyo de experimentos hechos por Tobian y colaboradores,<sup>14</sup> quienes han analizado el efecto de cambios en la presión de perfusión sobre la reabsorción tubular distal de sodio en el riñón de la rata, por medio del método de "diuresis-detenida". Estos autores reportan que la concentración mínima de sodio en las muestras correspondientes al túbulo distal mostraba un descenso claro cuando se reducía la presión de perfusión. Esta observación es consistente con la existencia de una mayor reabsorción de sodio en el túbulo distal como resultado de una disminución en la presión de perfusión del lecho renal. Los experimentos reportados en el presente trabajo, en los que la hipotensión

se acompañó de un descenso modesto de la filtración glomerular y de una reducción importante de la eliminación de sodio, parecen estar de acuerdo con esta hipótesis.

Una posibilidad alternativa ha sido sugerida por Selkurt.<sup>12</sup> Este autor ha postulado que los cambios en la eliminación de electrolitos se debe a los cambios en la presión intersticial renal que resultan de los cambios de la presión de perfusión. En esta forma, una elevación de la presión intersticial estorbaría la difusión de iones de la célula tubular a los capilares peritubulares, elevando el gradiente de presión en contra del cual se reabsorben el agua y los electrolitos en condiciones normales. Una disminución en la presión intersticial renal tendría efectos opuestos, que se harían aparentes por un aumento relativo en la reabsorción tubular de electrolitos. Shipley y Study<sup>15</sup> han propuesto un mecanismo similar para explicar el efecto de los cambios de la presión de perfusión del lecho renal sobre la reabsorción tubular de cationes. Esta hipótesis ha recibido apoyo, en forma parcial, por el hecho de que la presión intersticial renal, medida por la técnica de aguja,<sup>16</sup> o indirectamente por medición de la presión venosa interlobular,<sup>17</sup> cambia en forma lineal con los cambios de presión arterial sistémica. No obstante, no existe evidencia directa de que la presión, intersticial renal tenga influencia sobre la reabsorción de electrolitos. La reducción de la eliminación renal de sodio en nuestros experimentos no puede atribuirse a una liberación aumentada

de aldosterona, que debiera esperarse como consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina durante la hipotensión arterial sistémica.<sup>18</sup> Por una parte, el efecto sobre la eliminación de sodio se estableció en forma rápida, mientras que la acción de la aldosterona se caracteriza por un período de latencia prolongado.<sup>19</sup> Por la otra, en los experimentos en que el riñón izquierdo se perfundió a presión constante, no hubo retención de sodio en el riñón perfundido (Fig. 5), como debiera esperarse si los efectos sobre la eliminación de sodio se debieran a una liberación aumentada de aldosterona como consecuencia de la caída de presión arterial sistémica.

Ninguno de las tres drogas probadas—mecamilamina, hidralazina y nitrito de sodio—en el segundo grupo de experimentos produjeron cambios en la eliminación renal de sodio en el riñón perfundido a presión constante. Este hecho niega la posibilidad de que los efectos de diversos antihipertensivos sobre la eliminación renal de sodio se puedan deber a una acción directa de las sustancias sobre las células tubulares renales y apoya la hipótesis de que los cambios encontrados fueron el resultado del descenso en la presión arterial sistémica.

El hecho de que la filtración glomerular y el flujo plasmático renal mostraran cambios moderados dentro de un rango grande de cambios de presión arterial sugiere que el fenómeno de "autoregulación" de las funciones hemodinámicas estuvo en operación durante la hipotensión inducida por

drogas. El patrón de funciones hemodinámicas renales que se encontró en los experimentos reportados indica la existencia de una relajación de las arteriolas glomerulares aferentes que, de acuerdo con la mayoría de los investigadores que apoyan la teoría miogénica de la autoregulación, son el sitio probable de la regulación hemodinámica renal.<sup>20</sup> Puesto que el nivel de presión en los glomérulos es un factor determinante de la tasa de filtración, debería esperarse que la caída de presión arterial sistémica afectara más a la filtración glomerular que al flujo plasmático renal. Este fue precisamente el efecto que tuvo la disminución de la presión arterial sobre las funciones hemodinámicas renales, como lo demuestra el hecho de que, durante la hipotensión, la caída en filtración glomerular fue mayor que la caída en flujo plasmático renal (Figs. 2 y 4).

#### REFERENCIAS

1. Hoobler, S. W. y Dontas, A. S.: *Drug treatment of hypertension*. Pharmacol. Rev. 5: 135, 1953.
2. Crosley, A. P. y Gullen, R. E.: *Chlorothiazide: a physiologic connecting link*. J. Lab. & Clin. Med. 50: 806, 1957.
3. Brest, A. N.: *Hemodynamic response to antihypertensive drug therapy*. J. Amer. Med. Ass., 192: 127, 1965.
4. Moyer, J. H., Handley, C. A. y Huggins, R. A.: *Some pharmacodynamic effects of 1-Hydrozinoftalazine (C-5968) with particular reference to renal function and cardiovascular response*. J. Pharmacol. & Exper. Therap. 103: 368, 1951.
5. Moyer, J. H. y Hershberger, R. L.: *The effect of pentolinium on renal hemodynamics and water and electrolyte excretion. A comparison with hexamethonium*. Am. J. Med. Sci., 231: 294, 1956.
6. Hoobler, S. W.: *Hypertensive disease. Diagnosis and treatment*. New York, Hoeber-Harper, 1959, pág. 353.
7. Perera, G. A.: *Edema and congestive failure related to administration of Rauwolfia serpentina*. J. Amer. Med. Ass. 159: 349, 1955.
8. Smith, A. J.: *Fluid retention produced by guanethidine*. Circulation, 31: 490, 1965.
9. Dollery, C. T. y Harigton, M.: *Methyldopa in hypertension. Clinical and pharmacological studies*. Lancet, 1: 759, 1962.
10. Folin, O. y Wu, H.: *A system of blood analysis*. J. Biol. Chem., 38: 81, 1919.
11. Smith, H. W.: *Principles of renal physiology*. New York, Oxford University Press, 1956.
12. Selkurt, E. E.: *Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modifications on renal hemodynamics and water and electrolyte excretion*. Circulation, 4: 451, 1951.
13. Thompson, D.D. y Pitts, R. F.: *Effect of alterations of renal arterial pressure on sodium and water excretion*. Am. J. Physiol. 168: 490, 1952.
14. Tobian, L., Coffee, K., Ferreira, D. y Meuli, J.: *The effect of renal perfusion pressure on the net transport of sodium of distal tubular urine as studied by the stop-flow technique*. J. Clin. Invest., 43: 118, 1964.
15. Shipley, R. E. y Study, R. S.: *Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure*. Am. J. Physiol., 167: 676, 1951.
16. Swann, H. G. y Prine, J. M.: *Relation of intrarenal pressure to blood pressure and to perinephritic hypertension*. Fed. Proc. 10: 134, 1951.
17. Swann, H. G.: *Some aspects of renal blood flow and tissue pressure*. Circulation Res., 15: Suppl. I, 115, 1964.
18. Skinner, S. L., McCubbin, J. W. y Page, I. H.: *Control of renin secretion*. Circulation Res., 15: 64, 1964.
19. Ganong, F. W. y Mulrow, P. J.: *Rate of change in sodium and potassium excretion after injection of aldosterone into the aorta and renal artery of the dog*. Am. J. Physiol., 195: 337, 1958.
20. Waugh, W. H. y Shanks, R. G.: *Cause of genuine autoregulation of the renal circulation*. Circulation Res., 8: 871, 1960.
21. Steel, R.G.D. y Torrie, J. H.: *Principles and procedures of statistics*. New York, Mc-Graw-Hill Book Company, 1960.