

## Alteraciones en la hemodinámica glomerular asociadas a hipertensión renovascular persistente

JAIME HERRERA— ACOSTA\*  
FRANCIS GABBAI— LAVAL,  
MARTHA FRANCO—GUEVARA,  
EDILIA TAPIA— RODRIGUEZ Y  
JORGE CAMPOS— CASTELLANOS

*La persistencia de la hipertensión renovascular después de extirpar el riñón estenótico se atribuye a alteraciones del riñón contralateral (RC). Para identificar posibles mecanismos perturbadores de hipertensión se estudió la función de nefronas individuales en RC. Sesenta días después de aplicar el clip en arteria renal se extirpó el riñón estenótico en ratas y 120 días después se estudiaron con micropunción. Se midió filtración glomerular por nefroma (Fg), presión glomerular, permeabilidad glomerular (Kf), resistencia aferente (RA) y la respuesta de Fg a cambios de flujo tubular distal (FTD). La HTA se asoció a la elevación de RA, la filtración no varió a pesar de la mayor presión glomerular (PG), indicando disminución de permeabilidad glomerular. Esto disminuyó la respuesta de Fg al FTD. Estos cambios son capaces de generar hipertensión o contribuir a perpetuarla; pueden ser producidos por cambios estructurales en el capilar glomerular o por generación local de angiotensina.*

**Claves:** Hipertensión arterial, Filtración Glomerular por nefroma. Hipertensión glomerular. Permeabilidad capilar.

### Introducción

La hipertensión arterial es uno de los principales problemas de salud de nuestro tiempo, pues afecta al 20 por ciento de la población adulta, precipitando la aparición temprana de complicaciones cardiovasculares. Esto ha generado un interés creciente en la fisiopatología de las distintas formas de hipertensión.

La hipertensión renovascular es la forma más común de hipertensión potencialmente curable, aunque, en un porcentaje considerable de casos, la tensión arterial persiste elevada después de corregir la estenosis.<sup>1</sup> Esto se ha relacionado al tiempo de evolución de la hipertensión y a la aparición de nefrosclerosis en el riñón contralateral, sin embargo, el mecanismo íntimo no se conoce.

En estudios experimentales en ratas con hipertensión producida con un clip en arteria renal se ha descrito una fase tardía en la cual, la hipertensión es independiente del riñón estenótico, pues la nefrectomía de éste

\*Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

Francis Gabbai-Laval, Martha Franco-Guevara, Edilia Tapia-Rodríguez y Jorge Campos-Castellanos. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

no la corrige.<sup>2</sup> El factor perpetuante es el riñón contralateral, pues si éste se extirpa y se revasculariza el estenótico, la tensión arterial vuelve a lo normal.<sup>3</sup>

En la actualidad es muy escasa la información disponible sobre los cambios funcionales que sufre el riñón contralateral por la exposición prolongada a la hipertensión y que aparentemente son responsables de perpetuar la hipertensión en la fase tardía.

En etapas tempranas se han descrito diversas alteraciones funcionales como son: aumento de la resistencia aferente, cambios variables en la filtración glomerular por nefrona y en el coeficiente de permeabilidad glomerular, además de pérdida de la autorregulación y atenuación de la actividad del sistema retroalimentario túbulo-glomerular.<sup>4</sup> En etapas más tardías, después de la nefrectomía del riñón estenótico, prácticamente no existe información sobre las alteraciones funcionales que se asocian a la persistencia de la hipertensión, particularmente en lo que se refiere a estudios a nivel de nefronas individuales.

El objetivo del presente estudio es caracterizar los determinantes hemodinámicos de la filtración glomerular por nefrona, así como la actividad del sistema retroalimentario túbulo-glomerular en ratas con hipertensión renovascular taría después de la nefrectomía del riñón estenótico.

## Material y métodos

### Producción del modelo experimental

Se estudiaron 22 ratas Wistar machos a las cuales se les produjo hipertensión de tipo Goldblatt II colocando un clip de plata de 0.2 mm en la arteria renal, las ratas se dejaron evolucionar por 60 días y se extirpó el riñón estenosado. Sesenta días después se hicieron estudios de micropunción.

Se midió la presión arterial sistólica por método esfigmomanométrico con las ratas despiertas antes de la aplicación del clip, antes de la nefrectomía y antes de los estudios de micropunción.

### Estudios de micropunción.

Los animales fueron anestesiados con Inactín (100 mg/kg) por vía intraperitoneal. Posteriormente se canalizó la tráquea, la vena yugular derecha, la arteria femoral y la vejiga. A continuación se liberó el riñón derecho de la grasa perirrenal y de la glándula suprarenal, se colocó en una cápsula de lucita; y se selló la cápsula alrededor del riñón con un elastómero (Xantopren, Bayer) que permitió cubrir la superficie del riñón con solución de Ringer. Se infundió inulina (40mg/ml) a razón de 3.4. ml/hora. La superficie renal se iluminó con luz fría conducida a través de una fibra óptica y se visualizó la corteza renal con un microscopio estereoscópico.

Después de 60 minutos de equilibrio se puncionaron 4—6 túbulos proximales con pipetas de vidrio cuya punta mide 10—12 $\mu$  de diámetro llenas de aceite teñido con Sudán Negro, el cual se utilizó para bloquear el flujo tubular y llevar a cabo la recolección completa de la nuestra durante períodos de 3 minutos. Posteriormente se colectaron muestras de túbulos proximales y distales de la misma nefrona de acuerdo al esquema de la Figura 1. Para medir la concentración de proteínas

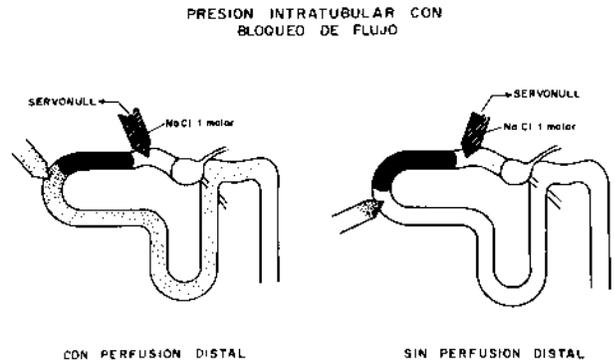
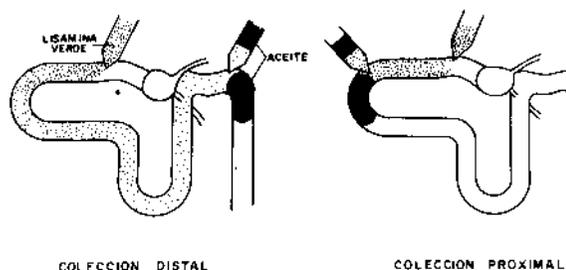


Fig. 1 Esquema de la recolección de líquido tubular para medir la filtración glomerular por nefrona, sin alterar la perfusión a mácula densa (colección distal) y con interrupción de la perfusión (colección proximal).

en arteriola eferente, se puncionó ésta en su emergencia a la superficie donde da lugar a ramificaciones capilares en forma de estrella. Con equipo "Servo—Null" modelo 4A (Instruments for Physiology, San Diego, Ca) que permite registrar presión hidrostática a través de una micropipeta, se midió la presión intratubular en condiciones de flujo libre (PFL) y con bloqueo de flujo tubular (PBF) antes y durante la perfusión a túbulo distal (mácula densa) como se ilustra en la Figura 2. Durante el experimento se monitorizó la presión arterial a través del catéter femoral y se tomaron muestras para determinación de inulina en plasma, hematocrito (Hto) y concentración de proteínas.



*Fig.2 Representación esquemática de la medición de presión tubular con y sin perfusión a mácula densa. La presión es registrada con una pipeta colocada en el túbulo proximal llena con la solución salina IM conectada a un equipo Servo Null.*

La insulina en plasma (P) y en orina (U) y el volumen de las muestras tubulares se midieron como se describió previamente.<sup>5</sup> La concentración de proteínas en arteriola eferente (CE) se midió con la técnica de Viets y Col<sup>6</sup>

Con estos datos, se calcularon los siguientes parámetros:

Filtración glomerular por nefrona (Fg en nl/min), fracción de filtración (FF), presión oncótica (I) aferente y eferente, flujo plasmático por nefrona (Fp), presión en el capilar glomerular (PG), presión efectiva (PEF) y resistencia aferente (RA).

Los resultados se expresan como el promedio. El error standar y las diferencias se consideraron significativas con ( $p < 0.05$ ). El análisis estadístico de los datos se hizo utilizando la prueba de t de student, se utilizó la t pareada exclusivamente en mediciones hechas en la misma nefrona.

## Resultados

La estenosis de la arteria renal produjo hipertensión sostenida en todas las ratas ( $171 \pm 6$  mmHg). La extirpación del riñón estenótico normalizó la tensión arte-

rial en 12 ratas (NTA) y 10 (HTA) persistieron hipertensas.

La TAM promedio en el grupo HTA fue considerablemente más alta que en el grupo NTA, siendo la diferencia significativa ( $p < .001$ ). La filtración del riñón completo fue semejante en los dos grupos. Los valores de filtración glomerular por nefrona se encontraron elevados como podría esperarse de ratas con nefrectomía unilateral de 2 meses de evolución y las diferencias no fueron significativas entre los grupos. El flujo plasmático y sanguíneo por nefrona se encontró aumentado en la misma proporción que la filtración glomerular y en consecuencia la fracción de filtración no varió.

La presión oncótica en la arteriola aferente (1A) así como los valores correspondientes de concentración de proteínas no fueron diferentes entre sí. En arteriola eferente, la presión oncótica (1E) aumentó en función de la filtración, siendo este incremento mayor en el grupo HTA ( $p < .05$ ).

La persistencia de la hipertensión arterial se asoció a la elevación de la resistencia aferente, la cual fue insuficiente para evitar que aumentase la presión intraglomerular, pues tanto la PBF, como la PG y la PEF resultaran significativamente más altos ( $p < .05$ ) en HTA.

El aumento de presión glomerular observado en las ratas que persistieron hipertensas no se asoció a un incremento en la filtración glomerular, lo cual sugiere disminución concomitante de la permeabilidad glomerular; el coeficiente de permeabilidad del capilar glomerular (Kf) resultó discretamente más bajo, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p \geq .05$ ). Con objeto de evaluar más detalladamente la relación entre presión glomerular, filtración y las posibles alteraciones del Kf, se analizó la relación entre TAM, Fg y PEF, incluyendo los valores individuales de cada rata. En la Figura 3 puede observarse que no hay correlación entre tensión arterial media y filtración glomerular por nefrona, en cambio, sí existe una correlación positiva entre PBF y TAM con un valor de r de 0.64 ( $p < .05$ ). Esto sugiere que la persistencia de la hipertensión después de la nefrectomía del riñón estenótico, efectivamente se asocia a una disminución del Kf, la cual es más aparente en las ratas que la tensión arterial persistente es más elevada.

La actividad del sistema retroalimentario túbulo-glomerular se evaluó midiendo el efecto de la perfusión al túbulo distal sobre la presión intraglomerular (PBF) y sobre la filtración glomerular. Los resultados se muestran en la Figura 4.

La PBF aumentó significativamente al interrumpirse la perfusión distal y la magnitud del cambio ( $\Delta$ ) fue semejante en los dos grupos. Una respuesta similar se observó con la presión efectiva de filtración, la cual aumentó significativamente y la magnitud del cambio fue comparable.

La filtración glomerular por nefrona medida en el túbulo distal, en condiciones en que la perfusión a mácula densa se encuentra conservada, aumentó conside-

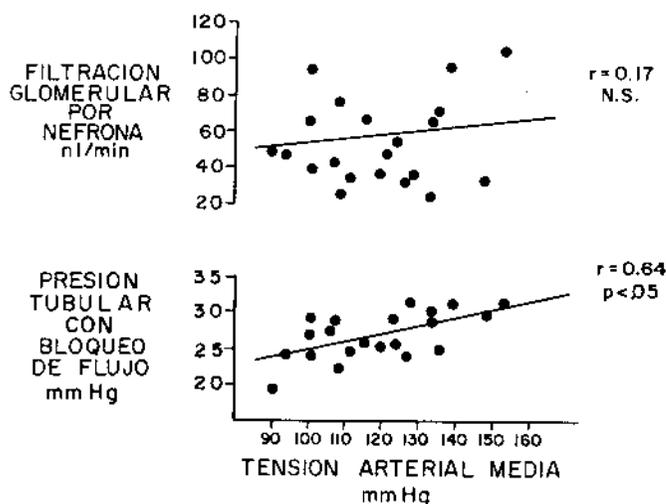


Fig. 3. Valores individuales de presión arterial media (TAM), presión con bloqueo de flujo (PRE) y filtración glomerular por nefrona (fg). En las ratas con mayor grado de hipertensión, la PBF se eleva en relación directa a la TAM ( $r = .64$ ,  $p < .05$ ), sin embargo la Fg no aumenta en las ratas más HTA.

rablemente al interrumpirse el flujo distal y coleccionar las muestras del túbulo proximal. En el grupo NTA la filtración glomerular por nefrona aumentó  $23.4 \pm 5.6$  nl/min, éste incremento  $\Delta$  fue significativamente mayor que en el grupo HTA ( $11.0 \pm 3.9$ ,  $p < .05$ ). Los cambios en filtración glomerular por nefrona también se analizaron como la relación proximal/distal, la cual resultó más alta en el grupo NTA ( $1.63 \pm .15$ ) que el grupo HTA ( $1.29 \pm 0.1$ ,  $p < .05$ ).

Finalmente, el incremento en la filtración glomerular observado en el grupo NTA se asoció a un aumento significativo en el coeficiente de permeabilidad glomerular (Kf) el cual aumentó de  $0.0583 \pm .01$  a  $0.0809 \pm .01$  nl/seg/mmHg ( $p < .05$ ) por el contrario, en el grupo HTA los cambios en filtración glomerular no se asociaron a cambios en el Kf.

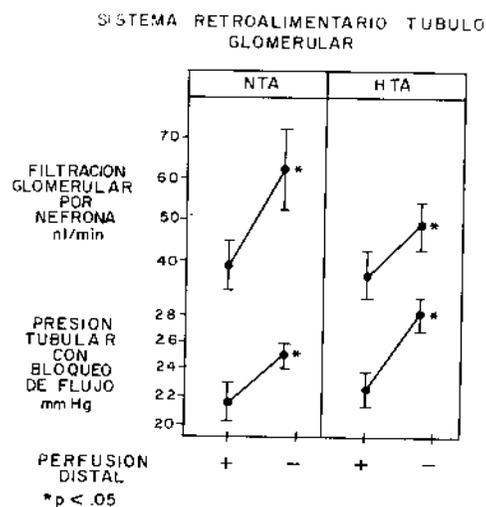


Fig. 4. Valores promedio de filtración glomerular por nefrona (Fg) y presión con bloqueo de flujo (PBF) en ratas normotensas (NTA) e hipertensas (HTA) con (+) y sin (-) perfusión a mácula densa.

La Fg aumentó significativamente en NTA Y HTA, al interrumpir la perfusión alcanzando valores más altos en NTA. La PBF también se elevó en ambos grupos ( $p < .05$ ) sin embargo en HTA la elevación fue mayor.

## Discusión

Una de las alteraciones asociadas a la persistencia de la hipertensión en nuestro estudio fue el aumento en la resistencia de la arteriola aferente: éste hallazgo ha sido descrito en éste mismo modelo en etapas previas a la nefrectomía del riñón estenótico<sup>7-9</sup> y parece responder a un mecanismo de autorregulación. El cambio en resistencia es producido, no sólo por el aumento del tono vascular, sino por cambios estructurales que aumentan el grosor de la pared arteriolar y disminuyen el diámetro de la misma.<sup>10-12</sup>

Este incremento en RA tiene implicaciones importantes en relación al desarrollo de lesiones renales producidas por elevación sostenida de la presión arterial, pues evita que aumente desproporcionalmente la presión en el capilar glomerular, previniendo así la esclerosis del glomérulo. En modelos de hipertensión expe-

rimental en los que la RA es normal o baja, la presión glomerular se encuentra muy elevada y la frecuencia de nefroesclerosis asociada es muy alta; tal es el caso de la hipertensión que ocurre en ratas Holtzman después de la ingestión crónica de sal.<sup>13</sup>

La alteración más sobresaliente asociada a la persistente de la hipertensión fue que la presión en el capilar glomerular se encontró aumentada, sin embargo, la filtración glomerular por nefrona permaneció constante, sugiriendo una disminución concomitante del coeficiente de permeabilidad glomerular asociado a la hipertensión. La disminución del coeficiente de permeabilidad glomerular adquiere importancia puesto que representa un mecanismo capaz de perpetuar la hipertensión, ya que para mantener la filtración glomerular y el balance de sodio, se requiere una elevación sostenida de la presión glomerular, y por tanto de la presión arterial sistémica.

En nuestro estudio se evaluó la actividad del sistema retroalimentario túbulo—glomerular en búsqueda de alteraciones que pudiesen explicar el mecanismo de perpetuación de la hipertensión después de extirpar el riñón estenótico. Este sistema autorregula la filtración glomerular y el sanguíneo en cada nefrona. El aumento del flujo tubular a mácula densa<sup>14</sup> genera una señal específica que se transmite a la arteriola aferente, la cual aumenta su tono disminuyendo el flujo y la presión en el glomérulo y por tanto, la presión efectiva de filtración misma.<sup>15</sup>

En nuestro estudio, el STRG respondió a la interrupción de flujo a mácula densa, sin embargo, la persistencia de la hipertensión se asoció a una franca disminución en la sensibilidad del STRG. Esta alteración implica menor capacidad de autorregulación es decir que la filtración depende de la TA y si por otra parte el capilar glomerular es menos permeable se requiere de una TA persistentemente elevada para mantener la filtración en niveles normales, pues el descenso de la TA traería consigo disminución de la filtración.

El mecanismo por el cual disminuye la sensibilidad, no es conocido, previamente, Ploth y Col<sup>16</sup> sugirieron que esto podría estar en relación con la depleción de renina que ocurre en el riñón contralateral a la estenosis, sin embargo, Mendelson<sup>17</sup> ha demostrado recientemente aumento de la angiotensina II intrarrenal en éstos riñones a pesar de la depleción de renina concomitante y por otra parte, los estudios con bloqueadores específicos del sistema renina—angiotensina,<sup>18</sup> sugieren que la angiotensina II juega un papel modulador más que de mediador de la respuesta del SRTG.

Una probabilidad para explicar la disminución en la sensibilidad del SRTG es que sea producida por la disminución del coeficiente de permeabilidad del capilar glomerular, la cual es compatible con nuestros resultados, pues en las ratas con hipertensión, el cambio en filtración glomerular fue menor a pesar de que el cambio en presión glomerular fue ligeramente mayor.

El coeficiente de permeabilidad Kf está dado por el

producto de permeabilidad por área de filtración de manera que la disminución puede resultar de cambios en cualquiera de sus componentes. Nuestros resultados no nos permiten distinguir cual de los componentes se encuentra alterado, sin embargo cabe señalar que en distintas formas de hipertensión incluyendo a la humana, existen alteraciones morfológicas de la pared capilar con engrosamiento de la membrana basal que sugieren alteraciones en la permeabilidad, las cuales podrían resultar del aumento sostenido de la presión capilar como lo han sugerido Steiner y Col<sup>19</sup> y Schwitzer y Gertz.<sup>9</sup> Finalmente el área de filtración puede disminuir a través de contracción mesangial inducida por angiotensina II generada localmente; al respecto los niveles intrarrenales de la hormona se han encontrado elevados a pesar de encontrarse normal en plasma.<sup>17</sup>

Independientemente de su naturaleza la disminución del Kf y la disminución concomitante de la sensibilidad del SRTG así como el aumento en RA son mecanismos que pueden contribuir a mantener la hipertensión renovascular en la fase tardía.

Este trabajo se realizó con el patrocinio del proyecto: PCSABNA—002182 de CONACYT.

#### REFERENCIAS

1. GABBAI, F.; ACEVES, A.; PULIDO, L.; MENDOZA, V.; FERNANDEZ, M.; HERNANDEZ—ORTIZ, J.; BORDES—AZNAR, J.; CHAVEZ PEON, F.; ARRIAGA—GARCIA, J. y HERRERA—ACOSTA, J.: *Hipertensión renovascular. Estudio de 16 casos seguidos a largo plazo*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 1984; 54: 355.
2. BROWN, J.J.; LEVER, A.F. y ROBERTSON, J.I.S.: *Renal Hypertension, aetiology, diagnosis and treatment*. En: Renal disease. 4a. Edición, Black D.A.K., Jones N.F., eds. Oxford, Blackwell, 1979. 1; pag. 731.
3. THURSTON, H.; BING, R.F. y SWALES, J.D.: *Reversal of two kidney one clip renovascular hypertension in the rat*. Hypertension, 1980; 2: 257.
4. BAYLIS, C.: *Renal hemodynamics in experimental hypertension in hypertension*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1981: pag. 39.
5. MENDOZA—AVIÑA, V.: *Determinación fluorométrica de insulina en ultramicromuestras. Su aplicación para el estudio in vivo de filtración glomerular y reabsorción de sodio en túbulos renales*. Tesis profesional para obtener el grado de Química Farmacobióloga. Universidad Iberoamericana. México, 1973.
6. VIETS, J.W.; DEEN, W.M.; TROY, J.C. y BRENNER, B.M.: *Determination of serum protein concentration in nanoliter blood samples using fluorescamine or phthalaldehyde*. Anal. Biochem. 1978; 88: 513.
7. SCHWEITZER, G.: *Angiotensin dependency of vascular resistance in the untouched kidney of renal hypertensive rats*. Nephron, 26: 1980: 195.
8. FERRONE, R.A.; WALSH, G.M., TENCHIYA, M. Y FRENCHLICHE.: *Comparison of hemodynamics in conscious spontaneous and renal hypertensive rats*. Am. J. Physiol 1979; 236: H403.
9. SCHWEITZER, G. y GERTZ, K.M.: *Changes of hemodynamics and glomerular ultrafiltration in renal hypertension of rats*. Kidney Int. 1979; 15: 134.

10. HSU, C.W. y SLAVICEK, J.M.: *Renal vascular resistance in spontaneously hypertensive rats*. Proc. Am. Soc. Nephrol 1980; 13: 61A.
11. FOLKOW, B.; GOTHBERG, G.; LUNDIN, S. y RICKSTEN, S.E.: *Structural "resetting" of the renal vascular bed in spontaneously hypertensive rats*. Acta Physiol. Scand. 1977; 100: 270.
12. EVAN, A.P.; LUFT, F.C.; GATTONE, V.; CONNORS, B.A.; MC CARRON, D. A. y WILLIS, C.R.: *The glomerular filtration barrier in spontaneously hypertensive rat*. Hypertension. 1981; Suppl. 1: 154.
13. AZAR, S.; JOHNSON, M.A.; HERTEL, B. y TOBIAN, L.: *Single nephron pressures, flows and resistances in hypertensive*. Kidney Int. 1977; 28:
14. NAVAR, L.G.; BELL, P.D. y BURKE, T.J.: *Role of a macula densa feedback mechanism as a mediation of renal autoregulation*. Kidney Int. 1982; 22: S 157.
15. BELL, P.D. y NAVAR, L.G.: *Intrarenal feedback control of glomerular filtration rate*. Seminars in Nephrology N. A. Kurtzman Ed. Vol. 1982; 11: 289.
16. PLOTH, D.W.; SCHNERMANN, I.; DAHLMEIN, H.; HERMLE, M. y SCHMIDMEIR, E.: *Autoregulation and tubuloglomerular feedback in normotensive and hypertensive rats*. Kidney Int. 1977; 12: 253.
17. MENDELSON, F.A.O.: *Modulation of intrarenal angiotensin II*. En: proc. 8th. Congr. Nephrol. 1981; 8: 154.
18. PLOTH, D.W. y ROY, R.N.: *Influences on tubuloglomerular feedback activity in the rat*. Kidney Int. 1982; (Sup. 1. 12) S-144.
19. STEINER, R.W.; TUCKER, B.J.; GUSHWA, L.C.; GIFFORD, J. WILSON, C.B.; y BLANTZ, R.C.: *Glomerular hemodynamics in moderate Goldblatt hypertension in the rat*. Hypertensión 1982; 4: 51.

## COMENTARIO OFICIAL

JOSE CARLOS PEÑA\*

Con el trabajo titulado "Alteraciones en nefronas individuales asociadas a la hipertensión renovascular persistente", ingresa a nuestra Academia el Dr. Jaime Herrera—Acosta como socio numerario a la Sección de Nefrología. El Dr. Herrera—Acosta entra con todos los méritos ya que no sólo ha contribuido al progreso de la nefrología nacional, sino que ha luchado por su difusión internacional; su trabajo de ingreso así lo demuestra. Interesado por la hipertensión arterial funda esta clínica en el Instituto Nacional de la Nutrición como parte del Depto. de Nefrología en colaboración con el Departamento de Cardiología del mismo Instituto.

Largo tiempo inquieto por la fisiopatología de la hipertensión arterial, desarrolla un modelo de hipertensión renovascular tipo Goldblatt modelo de dos riñones con estenosis o pinzamiento de un riñón en la rata Wistar.

Con este modelo demuestra la presencia de una alteración en el riñón no protegido caracterizado por: cambios en algunos de los factores hemodinámicos determinantes de la filtración glomerular y de la actividad del sistema retroalimentario túbulo glomerular (SRTG).

Ploth y Col habían ya demostrado claras alteraciones de hipertensión en este mismo riñón no protegido antes de la nefrectomía, caracterizadas por: aumento en las resistencias vasculares, en el flujo urinario y en la excreción absoluta y fraccional de sodio y potasio. Este riñón, además fue capaz de mantener una función glomerular y hemodinámica al reducirle la presión arterial, lo que sugería fuertemente, que esta incapacidad autorreguladora contribuía a mantener la hipertensión observada en este modelo. Herrera y Col van más allá: al resear el riñón contralateral estenosado, se encuentran con que una parte de sus animales vuelven a normotensión y otros quedan hipertensos. Es indudable que deben existir algunos factores renales alterados y que estos son la causa de esta hipertensión arterial sostenida. En sus estudios hemodinámicos donde analizan: la FGPN, el flujo sanguíneo por nefrón, la fracción de filtración, la presión tubular con bloqueo de flujo libre para obtener la presión efectiva de filtración, la presión oncótica pre y post—glomerular, la resistencia en arteriola aferente y el coeficiente de permeabilidad KF; les permite concluir que: en el riñón del grupo hipertenso se encuentra una presión efectiva de filtración mayor y una resistencia en la arteriola aferente substancialmente diferentes del grupo normotenso.

¿Qué exactamente indican estos cambios? Por muchos años, se ha pensado que la hipertensión esencial es el resultado, de una alteración sutil — pero significativa — de la excreción de sodio; esta alteración condiciona retención renal de sal y agua. El organismo para mantener el equilibrio del sodio corporal sin aumentar el volumen extracelular o el gasto cardíaco, vence la resistencia del riñón con un incremento en la tensión arterial, que produce una natriuresis de presión que impide la expansión persistente del volumen corporal.

¿Son estas alteraciones del riñón contralateral aparentemente sano el origen de la hipertensión en este modelo?

Una de las alteraciones sobresalientes encontradas es el incremento en la resistencia de la arteriola aferente; este hallazgo fue descrito ya por varios autores en este tipo de hipertensión antes de la nefrectomía y parece corresponder a un mecanismo de autorregulación diseñado para evitar el daño glomerular, ya que, de otro modo, la presión en el capilar glomerular aumentaría desproporcionadamente al aumentar la presión arterial sistémica. De hecho la presión glomerular en este modelo aumentó en las ratas hipertensas con respecto a las normotensas, sin embargo, la FGPN permaneció constante. Esto sugiere que el KF debió de descender para mantener constante la FGPN y de hecho así ocurre en

\*Académico titular.

los datos de Herrera y Col. Sin embargo, este descenso no fue significativo estadísticamente. Los hallazgos con microscopia electrónica de barrido aún cuando sólo iniciales parecen confirmar este hallazgo y parecen mostrar una caída en el área de filtración.

Este descenso en el coeficiente de permeabilidad (KF) cobra especial interés ya que indicaría la presencia de un mecanismo capaz de perpetuar la hipertensión. En presencia de una caída del KF para mantener la filtración glomerular y el balance de sodio, se requiere de una elevación de la presión glomerular y en forma finalista de la presión arterial sistémica para mantener el balance de sodio.

En este estudio se estimó además la participación del sistema retroalimentario túbulo—glomerular (SRTG). Este sistema parece ser el responsable de la regulación de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal en cada nefrona, como respuesta al flujo tubular que llega o alcanza la mácula densa; la señal específica para estimular este mecanismo parece ser la concentración de solutos. Cuando aumenta la filtración glomerular, aumenta la llegada de solutos a la mácula densa y esto estimula el mecanismo que vasoconstruye la arteriola aferente y reduce el filtrado glomerular. Hay abundante información en la literatura de que la capacidad del riñón para autorregular depende de la integridad del sistema retroalimentario túbulo—glomerular. Si se interrumpe el flujo tubular hacia la mácula densa como se hizo en estos experimentos, la FG aumenta; de esta manera se encontró que la FG estimada en el tubo proximal siempre es más alta que cuando es medida en el túbulo distal. Los autores midieron la FG tanto en el tubo proximal como distal y encuentran una diferencia significativa entre ambas, esta diferencia es un indicador de la actividad SRTG. También miden la presión intratubular proximal con bloqueo, con y sin perfusión distal, para estimar con este otro método la actividad del SRTG que se manifiesta por cambios en la presión efectiva de filtración (PEF). Llama la atención que cambios de presión tan pequeños se asocien a cambios tan grandes en FGPN. Los datos de la literatura muestran diferencias más grandes entre presión y flujo que los señalados en el trabajo. Esta discrepancia debe ser explicada y discutida por los autores.

Considero que Herrera y Col cuentan con información suficiente para permitirles afirmar que existe un aumento real y significativo de la resistencia en arteriola aferente, un aumento en la PEF estimada por medio del delta de la presión con bloqueo distal y en flujo libre que aun cuando se acompaña de un aumento discreto en la FGPN (de 51.1 nl/min en el grupo N al 56.9 nl/min en el grupo hipertenso) esta no es significativa, lo mismo que no fue significativa la caída en el KF al comparar el grupo normotenso con el hipertenso (0.11 a 0.07). Nuevamente se refieren al KF en los datos de SRTG en el que el grupo normotenso sufre un cambio muy significativo en FG que se acompaña de un cambio muy pequeño en PEF y esto aumenta el KF

muy substancialmente; esto no ocurre en el grupo hipertenso. Creo que los animales sufren cambios suficientes tanto en la hemodinámica glomerular, como en el SRTG, capaces de explicar el aumento en tensión arterial sistémica para mantener el balance de sodio, tales como: aumento en la RA; aumento en PEF, sin aumento en FGPN, lo que sugeriría una caída en coeficiente de permeabilidad que no se confirmó estadísticamente; y una alteración en la sensibilidad del SRTG entre las ratas normo e hipertensas.

El trabajo es excelente y utiliza una tecnología compleja, laboriosa y elegante y permite obtener conclusiones válidas acerca de la participación del riñón en el origen y perpetuación de la hipertensión arterial; todo esto, me permite felicitar al Dr. Herrera—Acosta y su grupo por una aportación tan original a la literatura. También me felicito por todos los años de trabajo que hemos compartido juntos, todos ellos llenos de buen humor, gran estímulo intelectual, de amistad y de intercambio constante de ideas. Ojalá que su reciente incorporación a esta Academia, así como, al Instituto de Cardiología, se conviertan en una nueva etapa de éxitos y realizaciones, de nuevos vínculos entre nuestras Instituciones hermanas, aprovechando los lazos de amistad y de relación profesional que tan estrechamente nos han unido nos unen y nos unirán.

## LA CONSULTA CLINICA Y LOS AUXILIARES DEL DIAGNOSTICO

El diagnóstico y la terapéutica, en el siglo XX cambiaron notablemente de contenido. A principios del siglo fueron introducidos dos métodos de examen clínico: la percusión y la auscultación. La medicina clínica de dicho periodo se enriqueció con numerosos métodos de diagnosticar más precisos y más perfectos. A mediados del siglo XIX se aplicaba en gran escala en la práctica de la medición: la temperatura del enfermo, los análisis clínicos de laboratorio, y obtuvo una amplia aplicación en la medicina el examen con la ayuda de espejos: fueron propuestos el espéculo uterino (Eguinete), el espejo oftálmico, oftaltoscopio (Helmholtz, 1852). El espejo laríngeo (laringoscopio) primeramente utilizado para el estudio fisiológico de la laringe y en la observación de ésta durante la producción de los sonidos y la voz.

Desde mediados del siglo pasado los métodos de diagnóstico se perfeccionaban rápidamente. La clínica utilizaba a los aparatos ópticos y luminosos, creados por la Física, gracias a los cuales la vista del médico penetró en los órganos de las cavidades interiores del hombre vivo. El cistoscopio (Nizze), el esofagoscopio,

el gastroscopio (Kussmaul), y el broncoscopio, son aparatos idénticos por su idea que, además de proporcionar nuevas posibilidades diagnósticas, fueron utilizados en las intervenciones terapéuticas sobre los órganos internos. Los aparatos de medición creados por los físicos y los métodos de su aplicación permitieron a los médicos plantear de una manera, completamente nueva, las cuestiones del diagnóstico funcional (medición de la tensión arterial, esfigmomanometría, electrocardiografía, etc.). Gracias al desarrollo de la química orgánica, la medicina clínica mejoró considerablemente el diagnóstico, utilizando una serie de métodos de laboratorio para el análisis químico (análisis de la orina, del contenido gástrico, de la sangre, etc.). Un lugar importante en la clínica ocupó el diagnóstico morfológico, es decir, el estudio de la estructura histológica y de los elementos formativos de las partes líquidas y sólidas y de las eliminaciones del organismo (fórmula leucocitaria de la sangre, elementos morfológicos de la orina, de los exudados, del líquido cerebroespinal, de los tejidos tumorales, etc.). A mediados del siglo XIX fue empleado el microscopio para encontrar parásitos.