

ABSORCION DE CALCIO Y VITAMINA D EN LA
HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

tesis doctoral

M. ANGELES VAZQUEZ GAMEZ

1.988

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 234 número 16 del libro
correspondiente.

Sevilla, 25 MAYO 1988

El Jefe del Negociado de Tesis,

F. de Hita

ABSORCION DE CALCIO Y VITAMINA D EN LA HIPERTENSION
ARTERIAL ESENCIAL.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la

de esta Universidad desde el día

hasta el día

Sevilla de

de 19

EL DIRECTOR DE



Tesis doctoral presentada por Dña. M^a Angeles Vázquez

Gámez para optar al grado de doctor en Medicina y

Cirugía por la Facultad de Medicina de Sevilla.

Universidad de Sevilla.

Marzo, 1.988.



RAMON PEREZ CANO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO
DE MEDICINA. FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
DE SEVILLA,

CERTIFICA:

Que Dña. M^a Angeles Vázquez Gámez, ha realizado
la Tesis Doctoral en este Departamento bajo mi dirección
y la co-dirección de la Dra. Oliven, con el título:
ABSORCION DE CALCIO Y VITAMINA D EN LA HIPERTENSION
ARTERIAL ESENCIAL ", considerándola APTA para su lectura.

Lo que firmo en Sevilla, a veintinueve de Marzo
de mil novecientos ochenta y ocho.


CO-DIRECTOR


EL DIRECTOR

AGRADECIMIENTOS:

Mi agradecimiento al Profesor Garrido Peralta por hacer posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Profesor Pérez Canc por la dirección y asesoramiento del trabajo.

Al Dr. Lucas, muy especialmente, por su ayuda constante.

A D. Juen Polo, por su colaboración en el estudio estadístico.

A Mila, por los muchos favores prestados.

A mis compañeros de laboratorio, por su ayuda y apoyo continuos, y sobre todo por su amistad y cariño.

Y a todas las personas que desinteresadamente han colaborado en la realización de esta Tesis.

Gracias.

A mis padres.

A mis padres.

A Miguel.

INDICE

INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	63
MATERIAL Y METODO	66
RESULTADOS	73
DISCUSION	104
CONCLUSIONES	117
RESUMEN	120
BIBLIOGRAFIA	123

INTRODUCCION

INTRODUCCION

BASES GENERALES.

Concepto de hipertensión arterial (HTA).

A pesar de ser un concepto problemático, dadas las múltiples definiciones que de ella se han dado (1, 2, 3), podemos considerar la HTA crónica o esencial, como una entidad clínica que se caracteriza por la elevación de la presión arterial, de causa, la mayoría de las veces desconocida; que conduce a múltiples complicaciones cardiovasculares que acortan la vida, ó, en el mejor de los casos, incapacitan severamente al sujeto que la padece.(4).

En estos pacientes, existiría un mecanismo presor desconocido que iniciaría una vasconstricción arteriolar, la cual provocaría una presión sanguínea elevada y secuelas vasculares posteriores.

Actualmente, se han aceptado casi de forma universal, la definición dada por la O.M.S.: " la elevación crónica de la presión arterial sistólica, de la diastólica o de ambas, estableciendo / como HTA., cifras de presión arterial sistólica (PAS) \geq 160 mm. de Hg y/o de presión arterial diastólica (PAD) \geq 95 mm. de Hg., determinadas por el método de Korotkoff y en tres tomas consecutivas."

La HTA. está ampliamente distribuida en todo el mundo, constituyendo un importante problema de salud pública.

En nuestro país, las estadísticas de Aranda en Málaga,(22.9% global; 38.3% por encima de 40 años); las de Dorta en Tenerife, / Marcilla y Pardell en Cataluña, y otras muchas (Galicia, Navarra, etc.) arrojan porcentajes alrededor del 20%, lo que equivale a / 4.3 millones de hipertensos en España (5); aparte del notable por-

centaje de pacientes desconocidos, no tratados o no adecuadamente tratados.

Es por tanto, indiscutible, el importante problema que supone en nuestra sociedad, desde el punto de vista de la mortalidad y la morbilidad.

Factores etiológicos

La gran mayoría de enfermos afectados de HTA. son de origen esencial (ES - 95%). Más que de factores etiológicos, en la hipertensión hablaremos de "factores de riesgo", tales como:

- edad y sexo: es bien conocido que la tensión arterial aumenta paulatinamente con la edad desde los 18 años en adelante y en ambos sexos, aunque más marcadamente en varones y fundamentalmente la tensión arterial sistólica.

La tensión diastólica también aumenta hasta los 50 años en varones, mientras que en la mujer ese crecimiento persiste hasta los 55 - 60 años.

- raza: la enfermedad hipertensiva es más frecuente entre la población negra y también más grave que en los sujetos de raza blanca. Por debajo de los 25 años, esta diferencia es menos ostensible.

- factor familiar y genético: estudios realizados en grupos familiares, orientan en pro de la existencia de un factor genético en los mecanismos de regulación de la presión arterial, y también por tanto de la génesis de la HTA. La herencia parece ser de carácter poligénico y fuertemente influida por factores ambientales, tales como la sal en la dieta, el stress o las emociones.

Ultimamente el grupo de Fernandez Cruz (6), coincidiendo con los resultados de Kristensen, ha demostrado la asociación de la HTA.

9

severa con el antígeno tisular HLA_{B12} (los escandinavos con el B15), lo que indudablemente constituye un nuevo argumento en pro de la existencia de factores genéticos en la HTA. esencial.

- Ingesta de sal : la hipótesis salina es sumamente atractiva y goza de múltiples puntos de apoyo. Por ejemplo, los negros eliminan más lentamente la sal y muestran mayores incrementos tensionales que los blancos. La restricción de sal y los diuréticos, son medidas de reconocida eficacia en la hipertensión, lo que evidentemente supone también un apoyo argumental indirecto.

La ingesta de sal actúa como un elemento ambiental más, a sumar a los otros factores predisponentes de base u otros de carácter ambiental.

- obesidad : Muchos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto las relaciones entre obesidad e hipertensión.(3). Se ha demostrado un evidente incremento de las cifras de tensión arterial diastólica en relación con progresivas tasas de peso relativo.

- stress psicoemocional : las circunstancias emocionales agudas provocan una elevación de la tensión arterial, tanto en el normal como en el hipertenso, es también un hecho bien conocido. Es altamente probable, aunque difícil de probar, que las tensiones psíquicas y emocionales a que se ve sometido el hombre dentro de las urbes, en la actual situación de agresiva competitividad, sean capaces de ocasionar un desajuste en la regulación de la tensión arterial.

- otros factores : diabetes, alcohol, etc....

Genética de la HTA. esencial.

En los últimos años se ha desarrollado un gran interés en el estudio de las implicaciones genéticas de la HTA. Datos disponibles

tienden a indicar que la HTA. esencial se desarrolla sobre una base de predisposición hereditaria.

Se han realizado durante las tres últimas décadas, múltiples estudios en animales. Aunque al ser diferentes los modos de herencia de los modelos animales no son extrapolables a los humanos, han permitido comprender mejor la naturaleza de la herencia en la HTA. (7, 8, 9).

En humanos, hoy se acepta que la HTA. es un rasgo genético. A ello han contribuido tres tipos de evidencias:

1. La agregación familiar de la presión arterial y de la HTA.
2. Los altos niveles de correlación encontrados entre las presiones arteriales de gemelos mono y dizigóticos.
3. Falta de correlación entre los niños adoptados y sus padres y hermanos adoptivos.

Mecanismos genéticos de hipertensión.

Es bien conocido que, en el momento actual desconocemos los / mecanismos patogénicos de la HTA. esencial. Sólo podemos referirnos a algunos hechos fisiopatológicos que están estrechamente relacionados con la herencia de la HTA. por haber sido descritos no sólo en hipertensos, sino también en normotensos con gran carga genética de HTA. por tener abundantes antecedentes familiares de la enfermedad.

- a) Menor excreción urinaria de kaliceínas.
 - b) Mayor susceptibilidad al sodio.
 - c) Aumento de las resistencias renales.
 - d) Alteraciones del intercambio iónico en las membranas.
- a) Menor excreción urinaria de kaliceínas sin un significado exacto conocido (10).
 - b) Mayor susceptibilidad al sodio como lo demuestran los trabajos

de Bianchi (11) y Grim (12).

c) los estudios realizados en Japón a este respecto, son de interés, (13).

d) Alteración en el intercambio de iones, sobre todo de sodio, potasio y calcio (14).

Es también de interés comentar, los hallazgos de antígenos de histocompatibilidad en relación con la HTA., como son el HLA_{B15} y HLA_{B12}, los cuales aparecen con una frecuencia elevada en los pacientes hipertensos (15, 16, 17) así como otras alteraciones inmunitarias (18).

Es seguro, que factores genéticos y ambientales son determinantes importantes en la elevación de la presión arterial; pero ninguno de ellos, puede explicar por sí sólo, la producción de HTA. crónica.

Por este motivo, otros muchos factores se han implicado; así, la ingesta de sodio, potasio, calcio y magnesio.

Ahora bien, la intención de asociar la causa de HTA. esencial a un único factor, ha fracasado siempre, y muchos investigadores creen que esto nunca será posible (19). Hasta finales de los años 70, líneas de trabajo diversas han intentado encontrar la causa inicial que desencadena el proceso hipertensivo.

Se han planteado múltiples hipótesis, de las cuales, las más interesantes parecen ser:

La neurogénica (20), la humoral (1) y la más reciente y con / gran número de seguidores, la alteración en el transporte de cationes, sobre todo sodio y calcio en el músculo vascular liso.(21)



CALCIO Y MUSCULO LISO.

La importancia del catión calcio en la génesis de la HTA. viene provocando gran polémica desde hace varios años.

Si consideramos la HTA. esencial como un desorden en la disfunción celular, siguiendo lo señalado por Rasmussen (21), o en un organelo determinado de la célula, esto implicaría una alteración del metabolismo celular del calcio, ya que su utilización es común como mensajero intracelular.

Centrándonos a nivel de músculo liso vascular, elemento fundamental en el aumento de las resistencias vasculares periféricas, factor éste indispensable en el desarrollo de la HTA., parece que se confirma que este aumento de resistencias no es debido a una contracción exagerada del músculo liso de la arteriola, sino más concretamente a cambios estructurales en la pared de dichos vasos que conllevan a un engrosamiento y estrechamiento en la luz de la arteriola. Trabajos como los de Folkow (22) parecen confirmar esta teoría.

Estos cambios estructurales, en los individuos con HTA. parece que afectan a toda la economía vascular, incluido el territorio venoso.

Es bien conocido que en la pared vascular se produce un aumento del contenido de agua, sodio, calcio y otros iones, así como de colágeno, mucopolisacáridos y elastina. Posteriormente, se llegó a conocer que el aumento de sodio se debía a una reducción de las corrientes del catión dependientes de bomba y que esto podía ocasionar secundariamente aumento en la concentración de calcio.

Pero, al no ser éste el único motivo que produce la HTA. esencial, ya que en estadíos precoces de dicha enfermedad aún no han po-

didó ser detectados estos cambios estructurales de la pared vascular, actualmente seguimos preguntándonos la causa primaria que origina el desarrollo de la HTA. esencial.

Se han barajado múltiples hipótesis, desde la hiperreactividad del sistema nervioso (S.N.) simpático, por la que abogan muchos investigadores, pasando por la hiperfunción del sistema renina-angiotensina, hasta llegar a la que actualmente está tomando más auge, como son las alteraciones en los procesos de transporte de cationes a través de las membranas. Dichos cationes implicados en este transporte serían sodio, potasio, calcio, magnesio y ATP.

Sistema nervioso simpático.

El papel exacto del S.N. simpático en la patogénia de la HTA. esencial es todavía poco conocido, aunque desde hace 30 años se vienen postulando teorías que lo implican en este cuadro (23).

Se le ha adjudicado un papel importante, en virtud de sus efectos sobre el músculo liso vascular y el corazón, ambos, variables determinante de la presión arterial. También por su actuación como modulador de la excreción de sodio por el riñón y sobre el eje renina (24).

Otro mecanismo del S.N. simpático para el control de la presión arterial, es a través de los barorreceptores; algo bien conocido es, que los hipertensos reajustan los barorreceptores a un nivel más alto que los normotensos (24) y tienen menor sensibilidad a los cambios de presión. Si este hecho es primario (25) o secundario (22) a los cambios encontrados en la pared vascular, está aún por aclarar.

La hipótesis establecida sobre la actuación del S.N. simpático

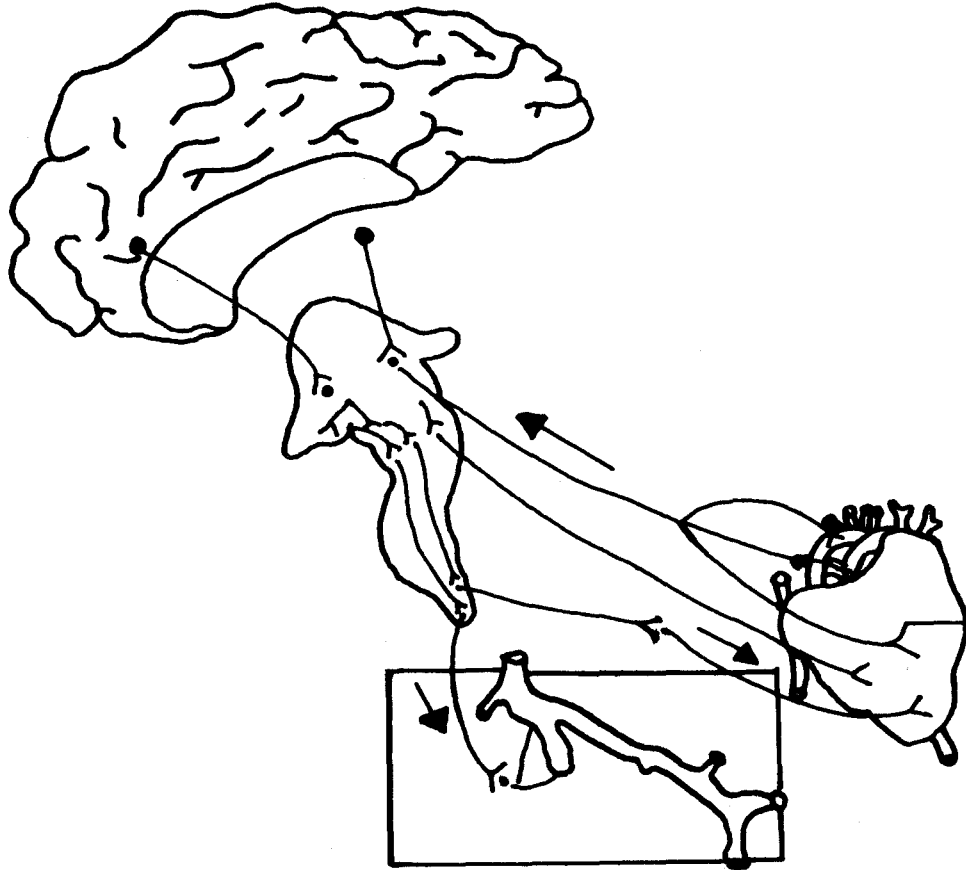
en la regulación de la presión arterial se plantea como un fondo de base genética con carácter dominante, a lo que se suma una hiperfunción del S.N. simpático mediada por una hiperactividad de los centros superiores de la corteza cerebral ante situaciones de stress, provocando un aumento de la descarga simpática, que comportaría una mayor actividad de los receptores postsinápticos del aparato cardiovascular, modificándose el gasto cardíaco y/o la excreción renal de sodio y un aumento de las resistencias vasculares periféricas. Este aumento de la presión arterial mantenido, provocaría cambios estructurales en los vasos, lo que hace que los barorreceptores reajusten su umbral a un nivel más alto, y creándose de ese modo un círculo vicioso que abocaría a la HTA. esencial de forma crónica.

Frente a esta hipótesis, existen múltiples objeciones, ya que no existe una relación evidente entre enfermedad neurológica e HTA., ni se ha encontrado hiperactividad del S.N. simpático en la mayoría de las personas con presión arterial elevada, o quizás los métodos para detectar esta hiperactividad son insuficientes, ya que no son métodos directos. Actualmente la forma de cuantificar la actividad del S.N. simpático es la determinación en plasma y orina de catecolaminas y sus metabolitos y los niveles plasmáticos de dopamina beta-hidroxilasa y AMPc. De ellas, la de mayor interés es la noradrenalina plasmática (NAP) (26), cuya técnica puso en funcionamiento Engelman en 1.970.

Las vías aferentes y eferentes del S.N. simpático, así como sus efectos a través de los receptores alfa y beta postsinápticos se muestran en la figura 1.

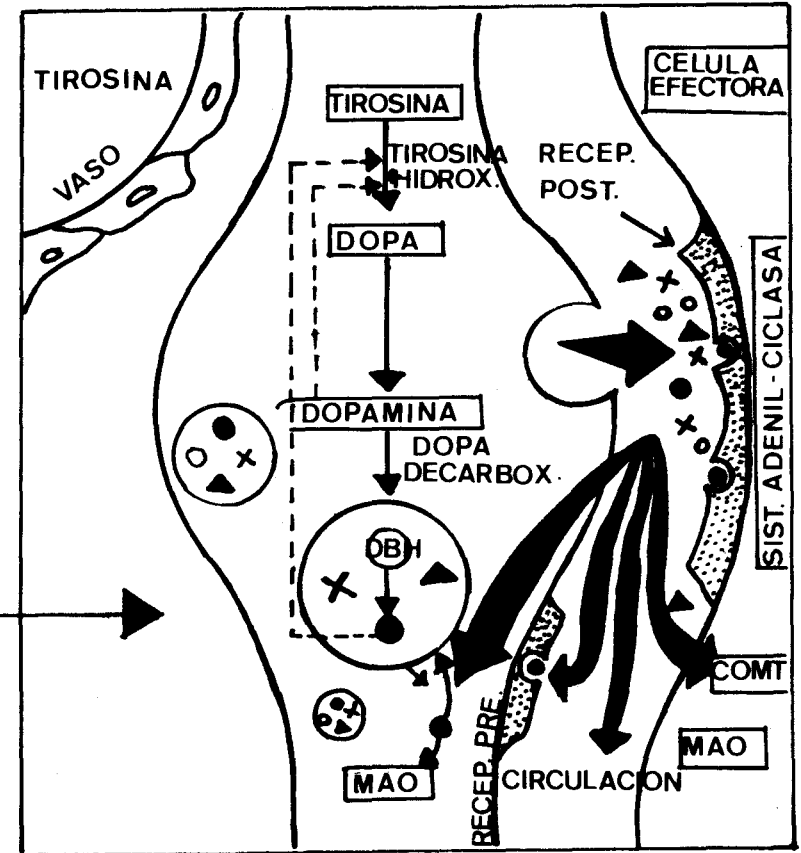
Por el contrario, a favor de la hipótesis anteriormente citada, existe el hecho claro, del importante papel que juega el sistema

FIG. 1



VIA AFERENTE: EMERGEN DE LOS RECEPTORES ARTERIALES Y VAN A LOS CENTROS VASOMOTORES, AREA CORTICAL E HIPOTALAMICA.

VIA EFERENTE: TERMINA EN EL CORAZON Y VASOS SANGUINEOS.



TERMINACION SINAPTICA AMPLIADA

- : noradrenalina
- DBH: dopamina β -hidroxilasa
- ▲ : ATP
- X : cromogrofina
- MAO: monoaminoxidasa
- COMT: catecol-o-metiltransferasa

adrenérgico y la distribución de los receptores postsinápticos en la regulación de la presión arterial, dado que cualquier HTA. por grave que sea, puede controlarse con simpaticolíticos.

Otro punto a favor de la relevancia del S.N. simpático en el mecanismo de producción de la HTA. esencial, lo constituye el aumento del gasto cardíaco precoz que encontramos en estos pacientes, lo que conlleva a un aumento de las resistencias vasculares periféricas, como mecanismo defensivo de los tejidos - teoría introducida por Guyton y su grupo- (26).

Finalmente también incluimos como hecho en pro de esta hipótesis, los cambios estructurales de la pared arterial vascular descritos por Tobian y Binion (23), y que son responsables del aumento de las resistencias vasculares periféricas característica de los pacientes hipertensos, aunque no se considera el origen de la elevación de la presión arterial.

En hijos de hipertensos esenciales que en un futuro van a ser a su vez hipertensos, se ha encontrado respuesta exagerada a estímulos presores normales (27, 28) así como que, tras una actividad simpática aumentada de forma mantenida se originan estos cambios estructurales en las paredes de los vasos (22), dando lugar a una menor sensibilidad de los barorreceptores y por tanto a una regulación de éstos, elevando su umbral de acción (19, 22, 29, 30).

En resumen, aunque parece, de todo lo anteriormente expuesto, que está perfectamente establecido el papel permisivo del S.N. simpático en la cronificación de la HTA. esencial, es necesario aclarar hasta que punto puede considerarse como posible iniciador en el desarrollo del proceso hipertensivo.

Sistema renina - angiotensina - aldosterona.

Otro factor que regula la presión arterial es el formado por el eje renina-angiotensina-aldosterona (SPA). Este sistema es muy sensible a las variaciones del cociente sodio/volumen extracelular y a la presión de perfusión en la arteria aferente del glomerulo (31). Cuando se produce una isquemia en el riñon, este mecanismo se pone en marcha rápidamente, formando, la renina, angiotensina I que a su vez pasa a angiotensina II, la cual, tiene efecto presor directo y favorece la formación de aldosterona. La aldosterona retiene sodio en el túbulo renal, aumentando de esta manera la volemia (31).

Los factores que influyen en la liberación de renina son:

1. receptores intrarrenales.
2. nervios simpáticos renales.
3. agentes humorales.

receptores intrarrenales.

Tobian (32) describe un barorreceptor en la arteriola aferente sensible a los cambios de presión en esta arteria, y Gocrmagtigh (33), además de éste, describe un quimiorreceptor situado en la mácula densa (túbulo distal) que responde a las concentraciones de sodio en el túbulo.

receptores simpáticos renales.

Parece ser que la activación del S.N. simpático, así como la disminución o el aumento de catecolaminas circulantes, repercute en la liberación o inhibición de la renina (34).

agentes humorales.

Es de todos conocida la influencia en la secreción de renina de factores como el sodio, el potasio, la vasopresina, la angiotensina

II y la aldosterona.

Otros, como los estrógenos, los esteroides, adrenalina y nora-drenalina también pueden influir.

Actualmente están tomando gran importancia las prostaglandinas, especialmente PGI_2 y PGE_2 y la auriculina o factor natriurético atrial de gran acción vasodilatadora (35).

La renina es una enzima proteolítica, que al liberarse, se une al angiotensinógeno, producido en el hígado, al que escinde, formando angiotensina I, por acción de una enzima de conversión (ECA) pasa a angiotensina II - factor presor más potente hasta la aparición de los tromboxanos-(36), que estimula la secreción de aldosterona y a su vez inhibe la secreción de renina, así como también, tiene importantes efectos sobre el S.N. simpático a nivel central.

La aldosterona aumenta la retención de sodio y la excreción de potasio a nivel renal, regulando la presión arterial.

También se le ha atribuido a esta hormona un efecto presor directo sobre la fibra muscular lisa, quizás por sensibilización de la misma por efecto del sodio, aunque esto es algo muy discutido (37).

El SRA. comenzó a relacionarse con la HTA. esencial por Laragh y cols. (38) sobre los años 60.

En 1.972, Brunner y cols. (39) correlacionan actividad de renina plasmática (ARP) y excreción de sodio en orina de 24 horas en hipertensos. A partir de esto, clasifican a los hipertensos en tres grupos, según los valores de la ARP.:

- . renina baja
- . renina normal
- . renina alta

llegando a la conclusión de que, aquellos pacientes hipertensos,

que presentaban una actividad (ARF) alta, tenían mayor número de complicaciones, achecable según ellos a un efecto vasculo-tóxico de la angiotensina II.

En los pacientes con ARP baja estas complicaciones no aparecieron. Por tanto, una HTA. esencial con una ARP alta, podría considerarse como marcador medible de la presentación de complicaciones.

Este grupo de investigación, denominan a la HTA. esencial con ARP baja, como hipertensión de volumen ya que responden muy bien a los diuréticos.

A los pacientes hipertensos con ARP alta, les presupone que su HTA. viene dada principalmente por una vasoconstricción arteriolar generalizada que conllevaría a múltiples complicaciones.

Al grupo de renina normal, los considera un grupo heterogéneo donde estarían más factores implicados.

Muchas revisiones posteriores, entre ellas, la de Laragh (40,41) en 1.982, ponen en entredicho esta hipótesis, llegando a las conclusiones:

- a) aunque parece ser que el S.N. simpático participa conjuntamente con el eje de renina en el mantenimiento de la hipertensión en pacientes con ARP alta, existen trabajos que señalan que la actividad del S.N. simpático es normal en los tres grupos de renina, y que no se evidencia aumento de volumen en la HTA. esencial de renina baja.
- b) aunque la ARP nos puede orientar hacia un tratamiento antihipertensivo más eficaz, no quiere esto decir que todas las hipertensiones con renina baja haya que tratarlas con diuréticos, ni que no vayamos a observar complicaciones en este grupo.

- c) la distribución de los pacientes hipertensos en renina baja, normal o alta, parece más bien una clasificación arbitraria.
- d) A pesar de todo, los niveles de renina muy elevados, constituyen uno de los más importantes indicadores de hipertensión vascularrenal. Por el contrario, cifras excesivamente bajas de renina, nos pone sobre aviso sobre un posible hiperaldoosteronismo primario. (42)

Pese a todas estas investigaciones, la importancia del papel que juega este eje hormonal en la HTA. esencial sigue sin aclararse.

Prostaglandinas.

Las prostaglandinas constituyen el 50% del sistema vasodilatador en el organismo, junto con las kalicreinas - kininas.

La existencia de las prostaglandinas (PG) se observó por primera vez, en los años 30, en el semen humano por Von Euler (43).

En 1.947 Bergstrom, y tras unos años de silencio sobre estas sustancias, establece que son compuestos lipídicos y de carácter ácido; 10 años más tarde, este autor consiguió aislar, cristalizar y purificar la PGE_2 y la $PGF_{2,\alpha}$. A partir de aquí se sintetizaron el resto de las prostaglandinas conocidas.

Las PG son ácidos grasos monocarboxílicos insaturados. A partir de una estructura básica, se forman las distintas familias de PG.

Derivan sobre todo del ácido araquidónico, presente formando parte de los fosfolípidos que conforman la membrana celular, por mediación de una ciclooxigenasa (43).

De esta forma, las plaquetas son el principal origen del tromboxano A_2 , las células de los endotelios vasculares producen prostacilinas y los macrófagos sobre todo PGE_2 .

Las PG se sintetizan en casi todos los tejidos del organismo, ejerciendo su acción localmente. Participan en procesos de inmunidad e inflamación, aparato respiratorio, endocrino, cardiovascular, reproductor, digestivo, S.N., así como el riñón y en el equilibrio hidroelectrolítico.

El papel de las PG como productoras de HTA., se ha estudiado en función de su acción sobre el riñón; las PG se encuentran ampliamente distribuidas por el riñón, principalmente en la médula y en la papila.

La PGE_2 es la de mayor producción en las células intersticiales de la médula y en los tubos colectores (44, 45). La PGE_2 es un potente vasodilatador y por ella se le atribuye al riñón su papel antihipertensivo. (43)

Las funciones de la PGE_2 a nivel renal son:

- estimular la liberación de renina.
- inhibir la reabsorción de agua en los túbulos.
- producir natriuresis
- acción vasodilatadora directa sobre las arteriolas por un mecanismo de la bomba sodio - potasio ATPasa dependiente (43).

La acción antihipertensiva del riñón se ha atribuido a las PG, por lo que debemos considerarlas a estudio, aunque aún no está demostrado que juegue un papel importante en la HTA. esencial.

Las células intersticiales renales producen tres tipos de PG:

- | | | |
|--|--|------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • PGA_2 • PGE_2 | | acción vasodilatadora. |
| <ul style="list-style-type: none"> • PGX_2 | | acción presora. |

Pero la secreción de estas sustancias no indica que dichas sustancias intervengan en la homeostasis normal (46).

Kallicreinas - kininas.

Las kallicreinas son serina - proteasas descubiertas por Frey y Krant en 1.928 (47), que liberan potentes péptidos vasodilatadores o kininas, a partir de un sustrato plasmático proteico llamado kininógeno (48).

Existen en la actualidad , dos sistemas kallicreina - kinina:

1. plasmático : siempre en forma inactiva (prekallicreina) y se activa por el factor Hageman (49, 50).
2. glandular : aisladas en orina, riñon, páncreas, glandulas salivares e intestino. El 50% está en forma inactiva.

La kinina liberada por la kallicreina de origen renal es la kalidina que pasa a bradikinina por una aminopeptidasa presente en la orina.

Las kininas se inactivan por kininasas I y II también conocidas como enzimas convertidoras de la angiotensina (ECA) ya que actúan además en el paso de angiotensina I a angiotensina II (51).

La kallicreina urinaria se sintetiza en la corteza renal y se incorpora a la orina a nivel del túbulo distal.

Las kininas se forman en la nefrona distal, papila renal y pelvis.

Se desconoce el papel que desempeñan estas sustancias en la regulación de la presión arterial, pero hace pensar que pudiese existir un balance entre el sistema kallicreina - kinina y el manejo renal del sodio, y que tras sobrecarga salina, se estimularía el sistema kallicreina - kinina, que a través del flujo renal, diuresis y natriuresis, trataría de contrarrestar esta sobrecarga sódica, mientras que tras deplección salina se inhibiría este sistema para no

empeorar la situación.

Todos los datos recogidos, sugieren que el sistema kalicreina - kinina renal interacciona con otros sistemas hormonales renales, como por ejemplo, prostaglandinas y sistema renina - angiotensina.

Podríamos concluir con la hipótesis de que el sistema kalicreina - kinina renal, forma parte, junto con las PG y el SRA., de un sistema hormonal, que controlaría la excreción de agua y electrolitos y el flujo sanguíneo renal, y consecuentemente podría participar en la regulación de la presión arterial y en la patogénesis de la HTA; pero para confirmar esta hipótesis, se requieren nuevos estudios que nos permitan establecer conclusiones definitivas.

Alteración en el transporte de cationes.

Antes de meternos de lleno en las alteraciones en el transporte de cationes de membrana, cationes de tanto interés como son el sodio o el calcio iónico, debemos centrar la atención sobre el / músculo vascular ya que éste juega un papel importante en el aumento de las resistencias vasculares periféricas y éstas a su vez, son un factor de vital importancia en la presión arterial.

Fisiología.

Tanto la fibra muscular esquelética como la muscular lisa se contraen por la interacción de dos proteínas reguladoras contractiles: actina y miosina; dicha contracción está mediada por la intervención del ión calcio. Este es un proceso meramente mecánico.

Para nuestro estudio de la HTA., es de gran importancia conocer bien este mecanismo de contracción, tanto a nivel de músculo cardiaco, como de músculo vascular liso.

Músculo cardiaco.

La célula muscular cardíaca está formada por:

- a) el sarcolema: estructura dinámica compuesta por una membrana externa o glicocaliz (de carga negativa) y otra más interna de composición lipídica donde se encuentran insertos los canales de transporte de cationes, receptores de hormonas, y enzimas de bomba, principalmente la ATPasa Na^+/K^+ , ATPasa $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y adenilciclase (52).
- b) los túbulos transversos o en T: invaginaciones profundas del sarcolema que atraviesan verticalmente y de parte a parte a la célula, con contenido de líquido extracelular. Su misión es la de transmitir los impulsos despolarizantes a la célula provocando su excitación.

c) el retículo sarcoplásmico: sistema intracelular de membranas tubulares y fenestradas situadas paralelamente al sarcolema y verticalmente al sistema de túbulos en T, que rodean a las miofibrillas. Unas terminaciones saculares o cisternas bulbosas son las encargadas de almacenar el calcio (53, 54). Su membrana contiene proteínas que actúan como bomba de calcio, proteínas que ligar calcio, fosfolamban y a su vez dicha membrana actúa como depósito de iones calcio. La presencia de este organelo en la célula es arbitraria, dependiendo de la función a desempeñar dentro de la misma, pudiendo ser de tamaño voluminoso, de forma rudimentaria o totalmente inexistente (53, 55).

d) la mitocondria: estructura intracelular cuya función es mantener los mecanismos bioquímicos aerobios produciendo energía a partir del ATP (adenosin trifosfato). En su membrana también aparecen invaginaciones donde parece ser se realiza el proceso de fosforilización oxidativa. En el músculo vascular liso parece tener además la función de depósito de calcio (53), hecho aún no confirmado.

e) el aparato contractil: su unidad funcional básica es el sarcómero.

Largas cadenas de sarcómeros limitados a ambos lados por las líneas Z, forman los miofilamentos, que se disponen en haces formando las miofibrillas. Los miofilamentos son de dos tipos: actina (más finos) que saliendo de las líneas Z, rodean a los de miosina (más gruesos).

El proceso de contracción muscular viene dado por la interacción actina - miosina. En el proceso de relajación, otras dos proteínas, la troponina - troponina son las encargadas de interferir la unión de los miofilamentos actina - miosina.

Para llevarse a cabo la contracción, la troponina capta calcio uniéndose a el complejo calcio - troponina C, liberando los puntos activos de la actina, que se une a la miosina y da lugar a la contracción muscular (53, 56). La ausencia de calcio en el citosol de la célula impediría que la contracción se llevase a cabo (53, 56).

Para que el calcio pueda unirse a la troponina, sus niveles en el sarcoplasma han de ser elevados. Al calcio libre en el citosol se le conoce como factor activador de la contracción (54, 56).

En fase de relajación celular la concentración de calcio citosólico se encuentra en 10^{-7} M. Al iniciarse el proceso de contracción, y producirse la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y otros organelos de depósito, estos niveles suben hasta 10^{-4} M, provocando la máxima contracción. Bombas de membrana ATP dependientes, terminado el periodo de contracción, devuelven el calcio a los depósitos celulares, iniciándose el mecanismo de relajación. (55, 57).

La forma de salida y entrada de calcio de los depósitos al citosol celular y viceversa son todavía muy oscuros, ya que el gradiente intracelular de este catión es muy difícil de medir.

La hipótesis de los mecanismos de entrada y salida de Ca^{++} propuestas por Braunwald (58) parece la más aceptable.

1º. Corriente de Ca^{++} del exterior al interior por los canales lentos. Esta corriente está favorecida por un gradiente de concentración a través de canales dependientes de voltaje y canales dependientes de receptor.

2º. Salida de Ca^{++} al exterior por intercambio con Na^+ (corriente bidireccional), provocando la relajación muscular. Este mecanismo requiere energía, al existir un gradiente de concentración

en contra. Esta energía es aportada por el gradiente electroquímico del Na^+ al entrar, anulándose ambos gradientes. Este proceso es llevado a cabo por la bomba Na^+/K^+ ATP dependiente. La dirección del intercambio viene dada por las concentraciones intra y extracelular del K^+ y del Na^+ .

- 3º. Expulsión de Ca^{++} al exterior por una bomba de membrana calcio - ATPasa situada en el sarcolema, cuyo proceso requiere energía suministrada por el ATP.
- 4º. Transporte de Ca^{++} desde el citosol a los organelos de depósito, llevado a cabo por una bomba calcio - ATPasa estimulada por el magnesio y situada en la membrana del retículo sarcoplásmico. Este proceso también precisa de ATP y es de gran importancia en el mecanismo de relajación muscular.
- 5º. Almacenamiento del Ca^{++} en la mitocondria, cuando los niveles de Ca^{++} en el citosol son elevados.
- 6º. Ionosforos o pasos de entrada que utiliza el calcio para entrar en la célula, frente a un gradiente de concentración. Su función es incierta.
- 7º. Atrapamiento del Ca^{++} por proteínas intracelulares, como la proteína C, la calmodulina y la misina fosforilada de cadena ligera, disminuyendo los niveles del catión en el citosol

Un fallo en alguno de estos 7 mecanismos podría alterar el funcionamiento de la célula muscular (58), aunque parecen de mayor importancia los que favorecen la entrada de Ca^{++} o canales lentos de Ca^{++} .

La corriente de despolarización se divide en dos fases claramente diferenciadas: (59).

- a) Una inicial, rápida, dependiente del Na^+ por sus canales rápidos

que corresponde a la fase 0 del potencial de acción, y

- b) otra posterior, más lenta que da lugar a la entrada del calcio a través de canales lentos, que forma la parte final de la fase 0 y la fase meseta. El calcio que pasa a través de estos canales está en relación con la concentración de Ca^{++} extracelular.

Los canales lentos son proteínas macromoleculares que atraviesan todo el sarcolema, permitiendo el paso selectivo de iones a través de la membrana celular (58). Su estructura no es bien conocida, pero sí, su especificidad para un determinado ión. El canal dispone de regiones cargadas eléctricamente, llamadas sensores de voltaje determinantes de la apertura o cierre del canal (60).

Al producirse una onda despolarizante y llegar al canal lento de Ca^{++} , se produce una disminución de la electronegatividad de la célula, abriéndose la compuerta del canal y permitiéndose la entrada del Ca^{++} . Al instaurarse el potencial de reposo la electronegatividad se recupera, cerrándose la compuerta.

Como esta corriente depende de potenciales eléctricos, se la conoce como corriente dependiente de voltaje.

Existe otro tipo de canal, dependiente de receptor, que en miocárdio es un beta - 1, ya que cuando el número de receptores adrenérgicos aumentan, aumenta la corriente de calcio y el número de canales lentos abiertos (61, 62). Si la actividad adrenérgica es baja, existe gran número de canales cerrados.

La contracción miocárdica depende por tanto de la Ley de Starling o propiedad intrínseca de la fibra miocárdica de generar potenciales de acción de forma espontánea y de la cantidad de Ca^{++} citosólico que a su vez depende de la cantidad de Ca^{++} que entra desde el espacio extracelular. Esta entrada está bajo el control del S.N.

adrenérgico.

La cantidad de calcio iónico intracelular para llevar a cabo la contracción muscular, viene dada por la suma del Ca^{++} que entre desde el compartimento extracelular, más el Ca^{++} almacenado en el retículo sarcoplásmico; pero la liberación del calcio de los depósitos intracelulares sólo se lleva a cabo cuando el Ca^{++} extracelular entra, al parecer actuando como mecanismo activador. El calcio depositado en el retículo sarcoplásmico, parece ser varias veces mayor en cantidad, al calcio procedente del exterior de la célula (63).

La potencia de la contracción viene dada por la cantidad de Ca^{++} proveniente del exterior.

músculo liso.

En común con el músculo cardíaco, el músculo liso vascular tiene que, el proceso de contracción - relajación viene dado por la concentración de calcio libre en el citosol de la célula. Por el contrario, difieren en el mecanismo de proteínas contráctiles y la cinética de cationes como el calcio (64, 63).

Las fibras musculares lisas son muy pequeñas, de distribución peculiar, aunque no desorganizada, y adapta su anatomía a la función a ejercer. Sus células están fusionadas entre sí, sin existir espacios libres entre unas y otras, con lo cual la transmisión de los potenciales de acción no requieren sustancias intermediarias.

Las proteínas contráctiles, a pesar de ser las mismas que en el músculo esquelético y cardíaco, al presentar esta distinta disposición estructural, favorecen el deslizamiento, con el consiguiendo ahorro de ATP; lo que explicaría que esta fibra pueda mantener un continuo estado de contracción (63, 55) .

El filamento fino contiene actina y tropomiosina, pero no troponina o por lo menos ésta no ejerce la acción que tiene en el músculo esquelético (64, 65).

El filamento grueso está formado sólo por miosina compuesta por un par de cadenas pesadas y 4 cadenas ligeras, una de éstas últimas, puede ser fosforilada por un mecanismo de cascada dependiente del calcio y la calmodulina (21, 58, 66).

En la célula muscular lisa, la entrada de Ca^{++} al interior de la célula, se realiza a través de los canales lentos, atravesando la membrana celular o sarcolema. Dicha membrana, es la que mantiene la diferencia de gradiente del exterior al interior, el cual es básico para la homeostasis de este ión, ya que la disminuida permeabilidad para el Ca^{++} , condiciona un gran ahorro de energía. La bomba que saca Ca^{++} al espacio extracelular, se encuentra situada en la capa interna del sarcolema, activada por una enzima ATPasa / Ca^{++}/Mg^{++} . Esta bomba tiene un alto grado de especialización y un bajo consumo de energía (21, 54, 53).

La entrada del Ca^{++} al citosol de la célula se realiza por tres vías: (67).

- a) canal dependiente de Na^{+} .
- b) canal lento de Ca^{++} dependiente de voltaje.
- c) canal lento de Ca^{++} dependiente de receptores hormonales tales como noradrenalina, otros alfa - agonistas y la angiotensina.

Al igual que sucedía en el músculo cardíaco, el Ca^{++} extracelular es necesario para abrir los depósitos de este ión y activar el aparato contractil. Contrariamente a lo que sucedía en el miocardio, la cantidad de calcio extracelular si es determinante en la contracción del músculo liso vascular (21, 63, 67), siendo ésta

la principal fuente de Ca^{++} para la contracción de los vasos.

Los organelos de depósito de calcio, también parecen diferir con el músculo cardíaco. En estas células, el retículo sarcoplásmico apenas está esbozado (55). Es probable, que aquí el órgano depositario principal sea la mitocondria, ya que hay trabajos que demuestran la existencia de una corriente de Ca^{++} del citosol a la mitocondria y viceversa (21), aunque parece ser que este calcio no es iónico, y la capacidad de almacenamiento de la organelos es bastante limitada (21).

Alteraciones en las concentraciones de Na^+ y K^+ extra e intracelular respectivamente, podrían modificar las concentraciones de Ca^{++} dentro o fuera de la célula.

Es de gran importancia en la homeostasis del calcio, la unión a su receptor intracelular, la calmodulina (21, 58, 66, 68), siendo ésta el primer paso de reacciones en cascada que regulan la contracción muscular.

Cuando la concentración de Ca^{++} intracelular alcanza niveles de 10^{-6} M, éste se une a la calmodulina y el complejo resultante calcio - calmodulina activa la enzima miosin - kinasa, que produce la fosforilación de la cadena ligera de miosina, indispensable para unirse con la actina, produciéndose la contracción muscular (21, 58, 66, 67).

El complejo calcio - calmodulina además de en la contracción muscular, interviene en otros procesos esenciales de la célula: síntesis de glicógeno, transporte de cationes a través de membrana, etc... (66).

El proceso de relajación muscular viene dado por la disminución de la concentración de Ca^{++} intracelular, lo que invierte to-

do el mecanismo de cascada (21, 58, 69). Se activa un beta- receptor, el cual actuando sobre la adenilciclase, aumenta los niveles de AMPc (21, 70). Este AMPc aumentado activa la proteinkinasa que pone en funcionamiento las bombas de membrana que devuelven el Ca^{++} al espacio extracelular y a los órganos de depósito.

El aumento del AMPc a su vez, actúa directamente sobre la mio- sin - kinasa inactivándola, deteniendo así el mecanismo de cascada de la contracción.

La salida de Ca^{++} al exterior de la célula, viene dado por una bomba de calcio dependiente de la enzima ATPasa Ca^{++}/Mg^{++} específica, y por una bomba de intercambio Na^{+}/K^{+} dependiente de la enzima ATPasa Na^{+}/K^{+} .

El comportamiento funcional de las células musculares lisas está claramente comprobado que va a depender de los distintos tipos de vasos, ya sean de capacitancia (venas) o de resistencia (arteriolas) e incluso de la localización de dichos vasos (69).

Así, en vasos de resistencia, el tono vascular es intrínseco de la célula, no dependiendo de factores exógenos, y sí de factores nerviosos y hormonales (noradrenalina, angiotensina) (69).

Las arterias coronarias, y arteriolas renales tienen modelos de respuesta diferentes de otros vasos (69).

La contracción muscular lisa es de 2 tipos:

fásica: asociada a la generación de potenciales de acción, al entrar el Ca^{++} por los canales lentos voltaje - dependientes.

tónica: o mantenida. Se desarrolla en respuesta a la noradrenalina y angiotensina, asociada a la entrada de Ca^{++} por los canales receptores-dependientes.



Aunque la contracción fásica haya sido considerada como la más importante, parece ser que la contracción tónica es de gran interés en la HTA. esencial (63), ya que el músculo vascular liso, por la peculiar distribución de sus fibras, tiene la capacidad de mantener una contracción tónica por tiempo indefinido, con escaso consumo de ATP, hecho manifiesto en los pacientes hipertensos.

La correlación entre este estado tónico mantenido y los niveles de Ca^{++} es muy discutida, ya que esta capacidad de contracción tónica mantenida parece ser una propiedad básica de las proteínas contráctiles.

Transporte de sodio.

La alteración en el mecanismo de transporte de este catión, ha sido una de las primeras y más importantes hipótesis en el desarrollo de la HTA. esencial.

El riñón siempre ha ocupado un lugar destacado y a la vez, discutido en la patología de la HTA. esencial.

Desde las primeras anotaciones hechas por Bright a este respecto en 1.836 (71), hasta la hipótesis de Wandener y McGregor en 1.980, han sido muchos los investigadores interesados en este tema.

Goldblatt en 1.924 (72) formuló la hipótesis de la estenosis de la arteria renal como causa de la HTA. esencial.

Borst y Borst Geust en la década de los 50, postulan la existencia de una limitación en la capacidad de excretar el Na^+ localizada a nivel renal (73).; teoría reafirmada por Guyton en 1.969 (30).

En 1.967 Haddy (74) y cols. comprobaron que un factor humo-

ral natriurético, inhibía la bomba de intercambio Na^+ / K^+ , era el responsable de la aparición de hipertensión de renina baja asociada a un aumento de volumen. La misma teoría fué ratificada por Blaustein (75).

En base a todos estos estudios previos, De Wendener y MacGregor en 1.980, unifican criterios y completan la hipótesis diciendo que "existe una anomalía de base (genética) en el riñon, por la que existe una dificultad para la eliminación de Na^+ que es más relevante, cuanto mayor es la ingesta de sal, que condiciona una retención de Na^+ que estimula la aparición del factor humoral natriurético compensador. El mencionado factor inhibe el transporte de Na^+ en determinadas células, modificando la regulación de la presión arterial.

a.- factor genético :

Parece suficientemente claro, el caracter hereditario de la HTA. esencial (76), aunque trabajos experimentales en ratas (77, 78, 79, 80), demuestran que las ratas genéticamente hipertensas tienen una dificultad en sus riñones para excretar el Na^+ , que es hereditaria y provoca hipertensión.

En los seres humanos, los hallazgos han sido similares, comprobándose en múltiples estudios (80, 81, 82) que los pacientes hipertensos presentan una capacidad reducida para excretar Na^+ dando lugar ésto, a la aparición de un factor humoral (80, 83) y a cambios en la secreción de renina (81).

De gran interés es el estudio de Curtis y cols. (84) en el que al transplantar riñones de normotensos a enfermos hipertensos, estos normalizan su presión arterial.

Todas estas hipótesis presentan el inconveniente de la falta de comprobación de alteración anatómica en el riñón.

En resumen, haya alteración orgánica o funcional en el riñón, lo cierto es que existe retención de Na^+ . Esta retención, aún siendo mínima, si es de forma mantenida, puede llegar a modificar la volemia.

b.- factor ambiental :

Aunque no es el único, si parece ser el Na^+ (la ingesta de sal) el factor ambiental más importante en la producción de HTA. esencial.

Existe una correlación marcada entre la ingesta de sal (más de 50 -- 60 mgrs/día) y la enfermedad, estudiado en amplios grupos poblacionales. (85).

Pero como he mencionado antes, no es el único factor causal, ya que las variaciones en la ingesta de sal modifican poco las cifras de presión arterial y no en todos los pacientes, sino en determinados grupos de hipertensos (85, 86).

No obstante, estudios fiables, postulan que la expansión de la volemia en sí, no eleva la presión arterial y que existe un espacio de tiempo en el que se produciría un factor humoral que, actuando como hormona mediadora, elevaría indirectamente las cifras de presión arterial (80, 83, 87).

Este factor humoral podría ser, cualquiera de estas cuatro hormonas según Genest (88), dos de ellas de gran acción presora:

aldosterona; vasopresina; auriculina y factor natriurético inhibitor.

De estas cuatro hormonas, hablaremos con más detalle de las dos últimas (auriculina y factor natriurético), ya que las dos primeras no parece que alcancen niveles adecuados para producir HTA. (89).

Auriculina : Descubierta por De Bold en 1.981 es un péptido extraído de la aurícula de la rata, formado por una cadena de 24 aminoácidos y con un P.m. de 35.000 daltons. Se encuentra en el plasma de la rata y del hombre.(88). Este péptido tiene propiedades natriuréticas y no inhibe la bomba de Na^+ . Su efecto es vasodilatador mediado por el AMPc. Su efecto sólo dura 20 minutos.

La auriculina incrementa la tasa de filtrado glomerular, la diuresis y la natriuresis sin aumentar el flujo sanguíneo al riñón; reduce la presión arterial, los niveles de ARP, así como la secreción y liberación de la misma y las tasas plasmáticas de aldosterona.

Este péptido está en vías de comercialización, y se le augura un papel muy importante en la regulación de la función renal y la presión arterial (35).

Factor humoral natriurético : (FHNT)

Este factor completa la tríada

que justificaría la HTA. esencial.

Muchos investigadores han confirmado que la expansión de la volemia provoca natriuresis y que además se inhibe la bomba de Na^+ de la pared celular (74,88). Esta inhibición parece ser que es llevada a cabo por el FHNT en los vasos sanguíneos y el corazón (80, 83, 87). Todos estos experimentos han sido llevados a cabo en ratas. En humanos aún están por demostrar.

La inhibición de la bomba de Na^+ (con digital) aumenta la

contractibilidad del corazón, provoca vasoconstricción de los vasos sanguíneos y aumenta la respuesta de los agentes presores vasoactivos; eleva la presión arterial si no se induce diuresis (83).

Todo esto es producido al inhibirse la bomba de Na^+ , por tanto el FHNT, como tal inhibidor, podría producirlos.

El mecanismo de acción de producción de estos efectos no es aún conocido. Hipótesis como la de Haddy (83), postulan un aumento de Ca^{++} intracelular. Otras como la de Blaustein (75) se inclinan por un aumento intracelular del propio Na^+ . Lo único comprobado hasta ahora, y en ratas, es que en la HTA. esencial de volumen y renina baja, se produce FHNT.

Dicho factor se produce en la zona anteroventral del hipotálamo junto al tercer ventrículo (83). Su estructura química es desconocida.

El FHNT además de ejercer su acción en las células cardiovasculars, lo haría en todas las células de la economía en las que el Ca^{++} juega un papel importante como mensajero intracelular, tales como músculo liso, sinapsis neuronal, células suprarrenales productoras de aldosterona y células que liberan renina en el aparato yuxtaglomerular (21).

La comprobación de lo anteriormente expuesto es de gran interés, sobre todo en relación al sistema adrenérgico ya que justificaría la capacidad de respuesta exagerada a los estímulos presores y a la vasoconstricción y se demostraría que la HTA. esencial puede ser debida a la acción de un inhibidor de la bomba de Na^+ .

Haddy, DE Wandener y McGregor (90) en 1.980 publican una hipótesis del mecanismo de HTA. por el FHNT; según estos autores, el FHNT comienza a actuar muy pronto, aunque aún no provocaría aumento de la presión arterial. Sólo se evidencia una mayor sensibilidad vascular y una mayor producción de noradrenalina en la terminación de la célula nerviosa. Esto da lugar a una hiperactividad adrenergica y vasoconstricción. Al aumentar la presión arterial la secreción de renina disminuye, se retiene Na^+ y aumenta el Ca^{++} en el interior de la célula.

Esta hipótesis ha sido atacada, en base a:

1. que no se han podido demostrar estos hechos en humanos (ni la producción de FHNT en el hipotálamo, ni niveles circulantes plasmáticos); la inhibición en la recaptación y aumento de la liberación de catecolaminas en la sinapsis neuronal; tampoco se han definido sus efectos sobre la secreción de renina y la liberación de aldosterona.

Lo único que parece claro, con respecto al FHNT (demostrado en animales de experimentación por Haddy y cols.) es que es volumen dependiente.

Genest (88), postula que estas alteraciones en los hipertensos, deben producirse por alteraciones en la cinética de los cationes, que condicionaría un aumento del contenido intracelular de Na^+ .

2. Los métodos utilizados para medir la actividad de la bomba de Na^+ hasta ahora, son complicados:

- captación de rubidio y
- medición directa de la actividad de $\text{ATPasa Na}^+ - \text{K}^+$.

Aunque el grupo del Charing Cross utiliza el método indirecto de determinación de glucosa -6- fosfato deshidrogena-

sa (G6PD) en plasma, método fácil y económico. Los niveles de G6PD pueden utilizarse como marcador por su correlación con la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y ésta con la bomba de Na^+ .

3. No es factible la determinación del Ca^{++} intracelular, íntimamente ligado a la bomba de Na^+ (88).

En su lugar se han orientado las investigaciones a las determinaciones de estos cationes, Na^+ y Ca^{++} en la dinámica de sus movimientos a través de las membranas celulares.

Múltiples trabajos miden concentraciones y flujos de cationes en hematies y leucocitos de pacientes con HTA, esencial (87, 91, 92).

4. Evidencia de inhibición de la bomba de Na^+ en población normotensa en una proporción similar a la hipertensa.
5. Probabilidad de que otras alteraciones genéticas sean causa o coadyuvantes de la producción de HTA; como por ejemplo, alteraciones en el cotransporte Na^+ / K^+ o en el cotransporte $\text{Na}^+ / \text{Li}^+$ demostradas por Canessa y cols. (92) y Garay y Mayer (92).
6. Los cambios en la bomba de Na^+ no tienen que afectar obligatoriamente a la presión arterial, ni la presencia del FHNT en cantidades elevadas en plasma de hipertensos.

En resumen, la hipótesis del Na^+ como mecanismo importante en la elevación de la presión arterial, nos lleva a una restricción de sal en la dieta, ya que estudios a nivel mundial nos demuestran lo favorable de esta medida en los pacientes hipertensos (93). También es verdad que existen otros trabajos que predicán lo contrario (94).

Es evidente que la restricción de sal en la dieta no normaliza todas las presiones, pero sí disminuye los efectos nocivos de la en-

fermedad en el árbol vascular (95) mientras no se demuestre lo contrario.

Actualmente está tomando gran interés de nuevo, el probable efecto antihipertensivo de los suplementos de K^+ en la dieta, por su efecto natriurético (96) y su correlación con la bomba de Na^+ como estimulante de ésta (83) pero este hecho no está demostrado.

Transporte de calcio.

El calcio es el elemento mineral más abundante del cuerpo humano. El componente corporal total alcanza aproximadamente 1 Kg. en un hombre de unos 70 Kg.

Virtualmente todo él se encuentra en el hueso (99%) en forma de hidroxapatita.

El 1% restante - unos 12 gramos - 11 gr. es calcio intracelular y menos de 1 gramo reside en el compartimento extracelular en constante intercambio con el calcio del esqueleto, y forma un pool que se nutre de la reabsorción ósea que libera calcio y del que llega a la sangre por la absorción intestinal. Al mismo tiempo, este pool tiene sus pérdidas por la constante acreción de hueso, formado de novo, y las eliminaciones por orina, heces y sudor (97).

El calcio se mantiene dentro de unos límites estrechos, entre 8.8 y 10.4 mg.% gracias a diversos factores que contribuyen a su regulación. Son determinantes la vitamina D, la parathormona (PTH) y la calcitonina (CT), que con otros factores regulan la homeostasis del calcio manteniendo un equilibrio entre ingesta del mismo, turnover óseo y excreción.

Aproximadamente 45% del calcio sérico representa el Ca^{++} o difusible, 35% ligado a la albúmina, 7% a globulinas y el resto a sustancias como bicarbonatos, citratos y fosfatos (97).

El Ca^{++} oscila entre 4.4 y 4.7 mg/ 100 ml. constituyendo la forma fisiológicamente activa. Tanto las concentraciones séricas de calcio total e iónico no permanecen inalterables a lo largo del día, sino que presenta un ritmo circadiano.

El calcio además de ser componente esencial de la estructura del esqueleto, desempeña un papel clave en muchos procesos biológicos fundamentales. Interviene en el control de la permeabilidad de las membranas celulares para diferentes iones y moléculas, además de actuar como cemento de unión de las células de los parénquimas dando adhesividad a los sistemas multicelulares.

El calcio intracelular desempeña funciones claves en la contracción muscular, transmisión del impulso nervioso, secreción de ciertas hormonas, jugo gástrico y control de una variedad de reacciones enzimáticas.

También intervienen los iones de calcio con su efecto estabilizador sobre la estructura terciaria de las macromoléculas. Es igualmente conocido su papel en la hemostasia como un factor de la coagulación más (98) y actualmente el papel que desempeña sobre la HTA. esencial, origen de nuestro estudio (99, 100).

La leche y los productos lácteos constituyen la principal fuente de calcio. Otros alimentos son también ricos en este metal aunque en forma menos importante.

La homeostasis del calcio aparece reflejada en la figura 2.

Los mecanismos responsables del control del mantenimiento normal de la homeostasis del calcio están tan finamente ajustados, que el Ca^{++} sérico normalmente no varía más de ± 0.1 mg/dl. a lo largo del día (101). La vitamina D, la PTH y la CT constituyen los tres principales efectores del calcio, actuando sobre órganos dianas: hueso, riñón e intestino delgado. También existen los factores dietéticos.

vitamina D.

El metabolito de la vitamina D, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sinte-

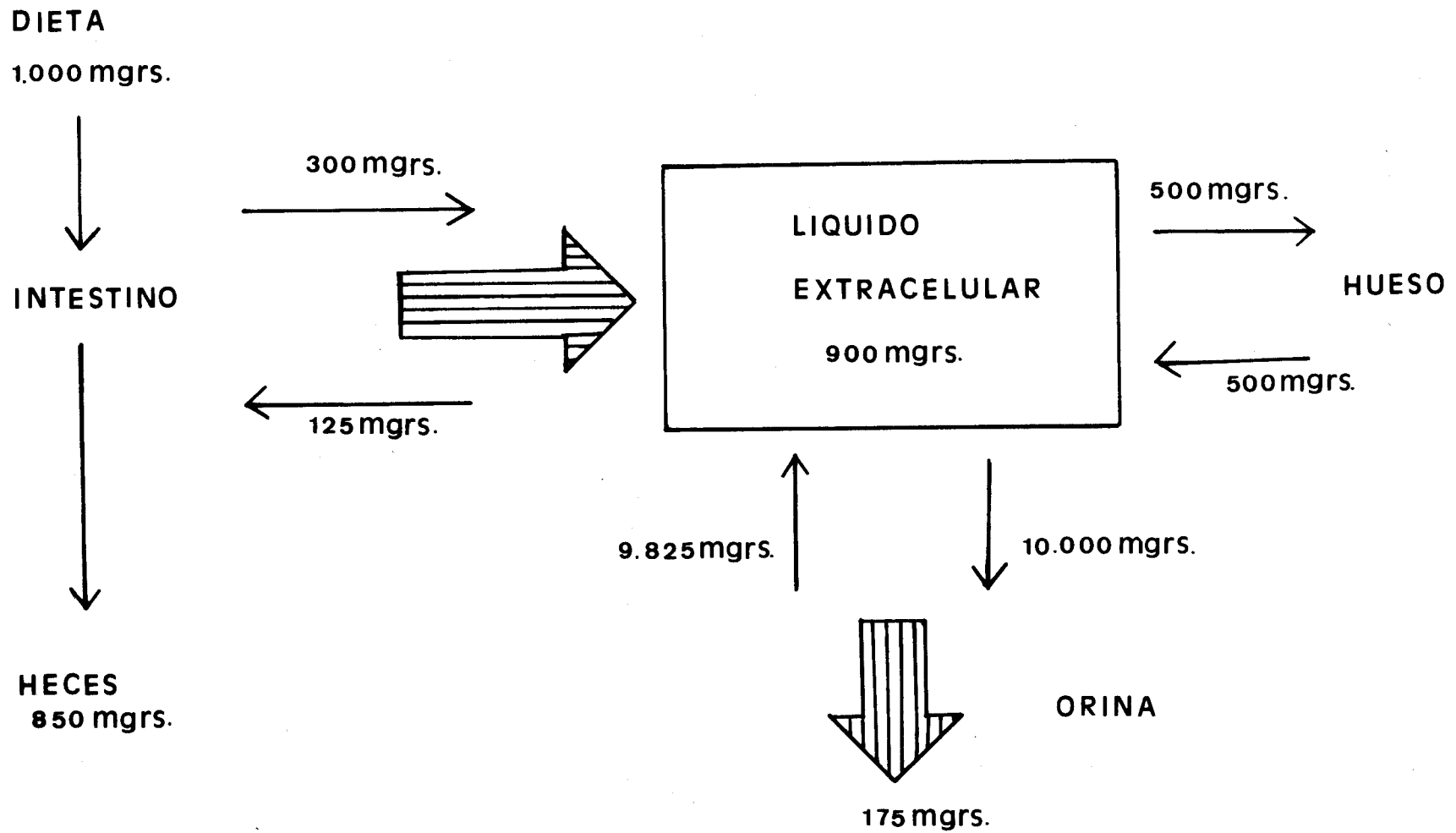


FIG. 2 ESQUEMA DEL BALANCE CALCICO CORPORAL TOTAL

tizado en el riñón, es la forma biológicamente activa; relacionándose los niveles séricos de esta hormona con la concentración de calcio en sangre por un mecanismo de retroalimentación (102, 103).

La regulación de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por los niveles de calcio iónico está mediada por la PTH. Por consiguiente, el estímulo hipocalcémico es traducido por el sistema paratiroides actuando la PTH estimulando la 25-OH-D_3 1- alfa- hidroxilasa en las mitocondrias del riñón.

También la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ está controlada por el nivel de fosfato en sangre; por tanto, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ representa una hormona movilizadora de fosfatos así como de calcio.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ actúa como hormona calcémica sólo cuando la PTH se secreta.

La regulación fisiológica de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el estímulo primario de la 1-alfa- hidroxilasa renal son el bajo fósfuro y el calcio sérico. El bajo fósforo puede actuar directamente en el riñón, mientras que la señal de calcio bajo lo hace a través de la glándula paratiroides, llegando a ser la PTH el mediador de la respuesta de la disminución de calcio.

Una vez que los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ están aumentados en sangre, la hormona actúa sobre los tejidos diana tales como el intestino, y el hueso para movilizar el fósfuro y el calcio. Esta acción corrige la hipofosfatemia e hipocalcemia original y cierra el circuito, funcionando un sistema endocrino clásico de retroalimentación. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gobierna su propia síntesis actuando como un regulador por retroalimentación sobre las glándulas paratiroides y sobre el riñón.

Sobre el hueso, la vitamina D actúa movilizándolo el calcio hacia la circulación.

Sobre el riñón, aumenta la reabsorción renal de calcio e incrementa la reabsorción renal de fosfatos por acción directa sobre los túbulos proximales del riñón.

En el intestino, facilita la absorción de calcio y fósforo, aumentando sus niveles séricos para permitir la mineralización ósea normal, así como otras funciones fisiológicas de estos minerales.

Además la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene un efecto importante en la inducción de la proteína transportadora de calcio intestinal (104) / (CaBP) así como de otras proteínas intestinales (fosfatasa alcalina, ATPasa, etc.)

Parece existir un mecanismo de acción probable de la vitamina D, en la regulación de la presión arterial.

Parathormona (PTH).

La acción de la PTH - segregada por las células principales de las paratiroides - sobre los órganos efectores, da lugar a una elevación del calcio en el plasma (97).

La secreción de esta hormona se encuentra regulada por diversos factores (magnesio, catecolaminas, vitamina D, CT, cortisol, hormona de crecimiento, etc.) pero fundamentalmente por el calcio (105). Así la hipercalcemia la inhibe y la hipocalcemia la estimula.

En sangre, se detecta más de una forma hormonal, segregándose la PTH intacta cuando las concentraciones de calcio iónico son bajas, y cantidades pequeñas de fragmentos carboxi y amino-terminales

de esta hormona, cuando las concentraciones séricas de calcio iónico sean elevadas (106).

El mecanismo de acción bioquímico de la PTH consiste en la unión de la hormona a los receptores y la posterior activación de la adenilciclasa.

Sobre el riñón, la PTH:

- aumenta la excreción urinaria de fosfatos.
- aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, que conlleva a una disminución de la excreción urinaria de calcio y de magnesio.
- aumento de la velocidad de reabsorción del calcio intestinal y del fosfato intestinal, acción mediada por los metabolitos de la vitamina D.

La PTH reduce la velocidad de excreción de calcio antes de que se observe la menor modificación del calcio plasmático, lo cual indica un efecto renal primario de la hormona sobre la excreción de calcio (107).

La PTH actúa aumentando la reabsorción por el túbulo distal (108)

La hormona PTH tiene un efecto predominante sobre el hueso, en relación con la mineralización y metabolismo del hueso y homeostasis del calcio.

Parece haber dos mecanismos por los cuales la PTH produce la movilización del calcio óseo. Hay un efecto inicial de comienzo rápido, que provoca una liberación súbita del calcio del hueso. Esto puede deberse a estimulación hormonal de la actividad osteocítica (osteolisis osteocítica). Esta acción inicial de la PTH puede por tanto, no estar asociada a alteración alguna de la velocidad de formación o reabsorción del hueso.

El otro efecto de la PTH es largo y continuado y da lugar a una remodelación externa del hueso y a una notable actividad osteoclástica. Se aprecia especialmente bien en condiciones clínicas de hiperparatiroidismo con extensa osteitis fibrosa del hueso. Este aspecto de la movilización del calcio por la PTH se cree debido a la estimulación de los osteoclastos.

Calcitonina (CT).

La CT, hormona segregada por las células "C" del tiroides, ejerce una acción fisiológicamente significativa en el hueso.

Sus acciones sobre otros órganos diana como riñón y tracto gastrointestinal son de menor consideración.

Su acción hipocalcemiante, a la que se ha hecho frecuente alusión, se debe, primariamente a la inhibición de la actividad osteoclástica. Ello produce una reducción en la cantidad de calcio movilizado a partir del hueso y en consecuencia una inhibición de su resorción. Gracias a su acción, la CT inhibe no sólo la resorción ósea espontánea que ocurre durante un remodelamiento aumentado en la fase de crecimiento sino también la osteclísis inducida por PTH, vitamina D y otros factores.

Así, pues, la CT desempeña un papel en la regulación del calcio plasmático que se opone a la acción de la hormona PTH. La CT actúa en la fase mineral y orgánica del hueso; en la primera, inhibiendo la traslocación del calcio y fósforo desde el hueso, la cual en situación de alto turnover óseo (enfermedad de Paget) puede producir caída de los niveles plasmáticos de calcio y fósforo (109). Su actuación en la fase orgánica se refleja en la disminu-

ción de los niveles circulantes de hidroxiprolina y por lo tanto en su excreción por el riñón.

Estos efectos de la CT en el hueso pueden ser realizados a través del AMPc. La CT aumenta la concentración de AMPc en el hueso, pero en menor grado que la PTH, que naturalmente estimula la resorción ósea.

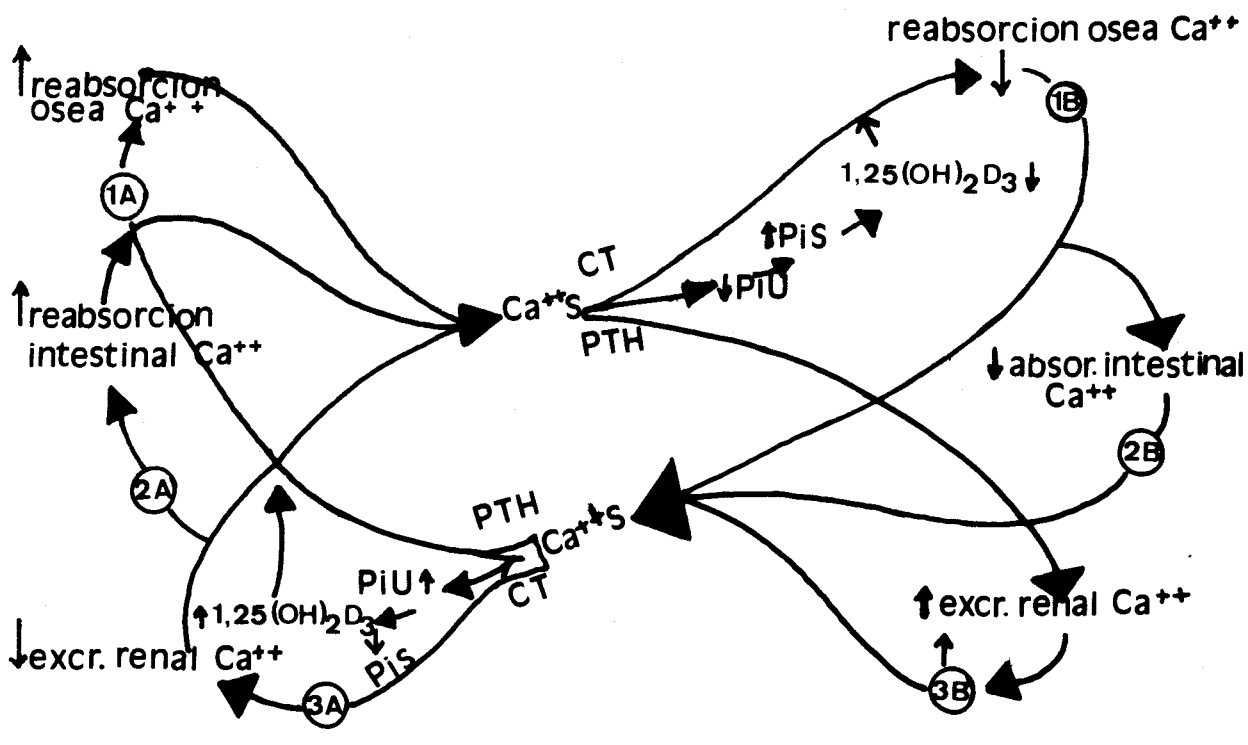
La CT, estimula al parecer, la reabsorción de calcio en el asa de Henle, especialmente en las nefronas medulares. Su acción renal es aún confusa.

Los efectos de la CT sobre el tracto gastrointestinal son muchos y diversos y la mayoría de ellos han sido investigados cuidadosamente. Varias hormonas del tracto gastrointestinal (gastrina, glucagón, colecistoquinina, etc.) estimulan la secreción de CT. Además, las células "C" que producen CT, pertenecen al sistema APUD y por tanto están muy relacionadas filogenéticamente con otras células que segregan hormonas gastrointestinales (109).

La CT al igual que otras hormonas también tiene un ritmo circadiano, siendo los niveles plasmáticos máximos al mediodía, disminuyendo gradualmente durante la tarde y manteniéndose bajos durante la noche y comienzo de la mañana.

También se han encontrado en relación a la CT, diferencias significativas entre los sexos (de cuatro a diez veces mayor en el hombre que en la mujer) y niveles disminuidos gradualmente con la edad. Por el contrario, niveles muy elevados de dicha hormona en individuos de raza negra (109).

Todos los factores hormonales homeostáticos del calcio, podemos resumirlos con el esquema de la mariposa de ARNAUD (110). Ver figura 3.



Las asas están numeradas : 1, 2, y 3

El asa 1 representa reabsorción ósea de Ca^{++} .

El asa 2 representa absorción intestinal de Ca^{++} .

El asa 3 representa excreción renal de Ca^{++} .

Los bucles de la izquierda (A) representan acciones fisiológicas que aumentan el calcio sérico.

Los bucles de la derecha (B) representan acciones que disminuyen el calcio sérico.

FIG.3 REGULACION HUMORAL DEL CALCIO. ESQUEMA DE LA MARIPOSA DE ARNAUD

La hipótesis de una alteración del metabolismo del Ca^{++} como causante de la elevación de la presión arterial viene dada por una disminución en su ingesta y / o un aumento en su excreción, lo que provocaría un descenso en los niveles séricos del catión, con la consiguiente desestabilización de membranas. Al aumentar la permeabilidad para el Ca^{++} , aumentan los niveles intracelulares, vasoconstricción y mayor respuesta a los estímulos presores, angiotensina y noradrenalina (93).

Dieta: Es el primer punto a considerar en esta hipótesis, ya que la dieta sería el primer eslabón de esta cadena.

La nutrición humana incluye gran variedad de nutrientes por lo que es difícil aseverar, que uno sólo de ellos sería la causa de la HTA. esencial (111). Pero a pesar de esto, es un punto, considerado de gran valor etiológico.

Durante mucho tiempo, el nutriente preponderante postulado como causante de la elevación de la presión arterial ha sido el Na^+ .

Amplias publicaciones en poblaciones de alto consumo en Na^+ han presentado correlación entre el aumento de sal en la dieta y aumento de la presión arterial. Pero como anteriormente comentábamos, al participar en la dieta tanta cantidad y variedad de nutrientes, no puede demostrarse que ésta sea la causa de la HTA. en individuos genéticamente predispuestos (94, 95, 112).

Más recientemente el factor dietético que ha pasado a primer plano, ha sido el calcio.

Estudios epidemiológicos en países como E.E.U.U. y Gran Bretaña (113) correlacionan dureza de las aguas (donde el

calcio juega un importante papel) con niveles de presión arterial, encontrando que en las poblaciones con aguas muy duras, las cifras de presión arterial son más bajas que en las restantes poblaciones.

McCarron, nos refiere, que en el estudio realizado en una gran población de U.S.A. (113,114), se ha demostrado que los hipertensos consumen un 19.6% menos de Calcio en sus dietas que los normotensos con una diferencia muy significativa de $P \leq 0.0001$.

Otros estudios experimentales realizados en ratas, con firman que suplementos orales de calcio en la dieta, previenen el desarrollo de HTA. y si dicha HTA. ya está establecida, disminuye sus cifras de presión arterial hasta valores casi normales (113).

De gran interés han sido también estudios realizados en ratas espontáneamente hipertensas y ratas control, en los que se demuestra que una disminución de calcio en la dieta provoca una subida de presión arterial en la rata normotensa y una HTA. acelerada en la rata hipertensa(113).

Estos estudios actualmente se han confirmado también humanos.

El estudio realizado en U.S.A. en raza negra - raza con un alto índice de HTA. esencial - nos presenta una ingesta disminuida de calcio en estos sujetos (113).

También el grupo de las gestantes es digno de mención, porque desarrollan un deficit de calcio, si éste no se les suplementa en la dieta.

Laraght (et al), encuentra que tras el suplemento oral de cal

cio, respondieron mucho mejor el grupo de renina baja. (114)

Esta hallazgo, ha sido corroborado por Lawrance M. y cols. muy recientemente; En sus estudios evidencia, que tanto los hipertensos como los controles con niveles de renina bajos, tenían cifras de Ca^{++} en sangre más bajas que los normotensos e hipertensos con renina normal o alta; más altos los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y respondían mejor al suplemento oral de calcio. (115).

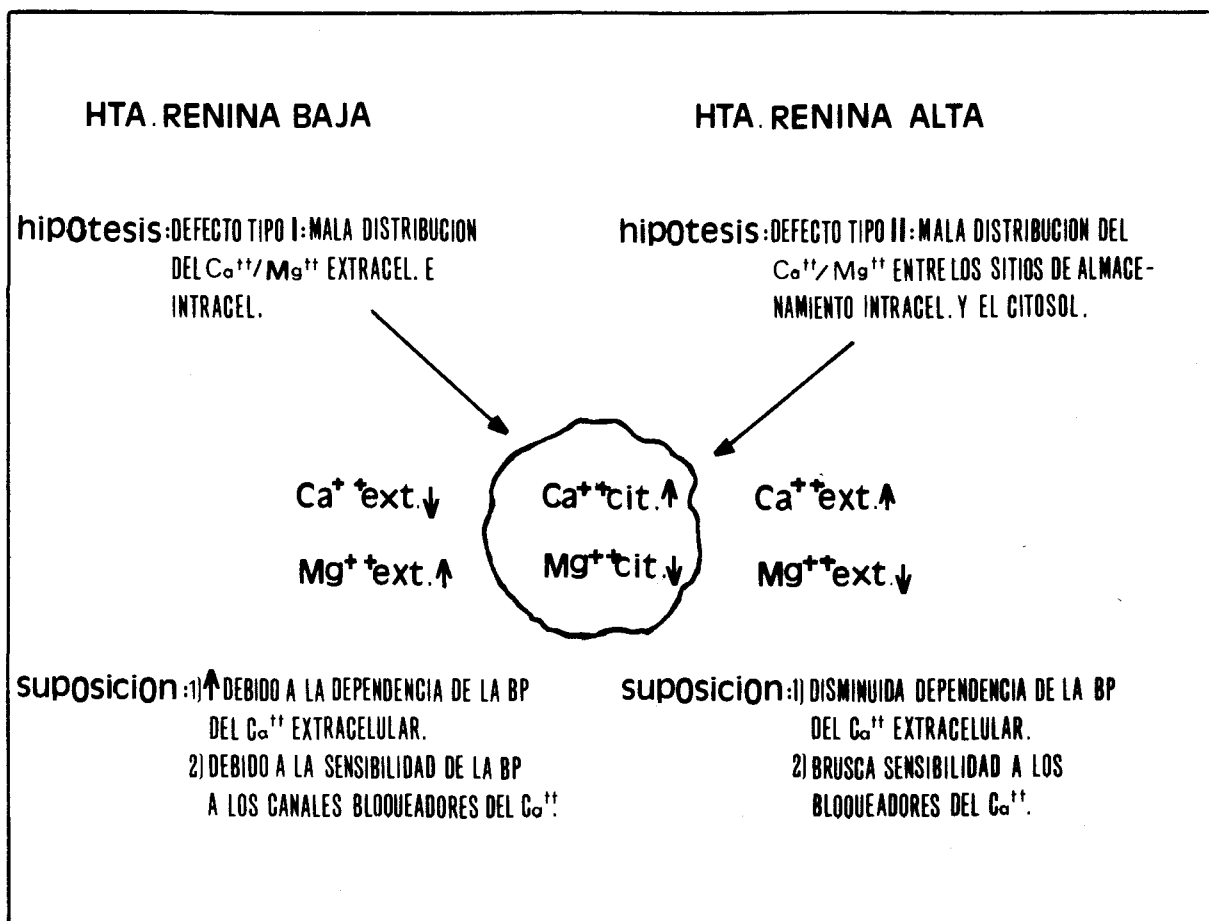
La conclusión a la que llega, es que existen dos tipos de defectos en los hipertensos:

1. una mala distribución del calcio iónico dentro de la célula, en estos pacientes; entre el calcio iónico libre en el citosol y el Ca^{++} de depósito, localizado en la mitocondria y en el retículo endoplásmico. Defecto aplicable a los hipertensos con altos niveles de renina.
2. un problema entre el Ca^{++} y su "entorno" o sea, el espacio extracelular. Este tipo correspondería a los sujetos con renina y Ca^{++} bajos (116). Ver figura 4.

Frente a esto, nos planteamos cual es el mecanismo por el cual, el déficit de calcio da lugar a hipertensión.

Todos los pacientes con HTA. esencial, presentan un aumento de las resistencias vasculares periféricas (4, 19, 117) en las arteriolas, por el aumento del tono vascular. Aunque este tono vascular es el resultado de múltiples factores, tanto intra como extracelulares (19, 118), todos ellos actúan modificando la concentración intracelular en el citosol de Ca^{++} . Por ello es bastante aceptado que el Ca^{++} es el responsable de la contracción muscular y por tanto de la elevación de la presión arterial.

FIGURA N° 4



Hipotesis del calcio celular en la H.T.A. que relaciona la medición de cationes divalentes heterogéneos extracelulares, con una presumible concentración intracelular uniforme.

- $Ca^{++} ext.$ = calcio extracelular.
- $Ca^{++} cyt.$ = calcio libre en el citosol.
- $Mg^{++} ext.$ = magnesio extracelular.
- $Mg^{++} cyt.$ = magnesio libre en el citosol.
- BP. = presión sanguínea.



Aunque existen objeciones a esta relación entre Ca^{++} y tensión muscular (63) parece confirmarse que a mayor concentración de Ca^{++} intracelular, mayor vasoconstricción; Por oposición, a menor cantidad de Ca^{++} libre en el citosol de la célula, mayor vasodilatación (63, 118, 119). Esta evidencia sugiere una correlación directa y positiva entre presión arterial y calcemia (cálcio total sérico). (120).

Autores como Haddy (121) demostraron hace ya muchos años, la existencia de una vasoconstricción arteriolar en situaciones de hipercalcemia, por un efecto directo del catión calcio sobre el vaso. También encontraron que tras una infusión de calcio, se induce una elevación de la presión arterial por un aumento de las resistencias vasculares periféricas (122).

Otros estudios epidemiológicos muestran, conjuntamente con Haddy, una correlación directa entre calcio y presión arterial (122).

Todo esto nos lleva a pensar que exista un aumento de la calcemia en los individuos hipertensos. Dado que el calcio total está en función del Ca^{++} , y éste, está íntimamente ligado a la vasoconstricción, podemos deducir que existe una relación directa entre calcemia y presión arterial.

En cambio, los niveles de Ca^{++} séricos medidos, en animales de experimentación hipertensos, están disminuidos cuando se comparan con grupos controles; y tras infusión de calcio, estos niveles suben más en los normotensos que en los hipertensos (123). También en humanos, se han realizado estudios similares con resultados parejos (124).

Este aumento del Ca^{++} encontrado, frente a un aumento de la calcemia en individuos hipertensos, aunque parece contradictorio, puede explicarse porque:

a) además del Ca^{++} , otros factores deben influir en la HTA. esencial.

En estudios múltiples hechos sobre el hiperparatiroidismo primario, donde la hipercalcemia está presente, las cifras de calcio sérico fueren similares, independientemente de existir o no hipertensión arterial (125).

b) quizás por la propia dinámica de la hipertensión, es posible que a mayor presión arterial, exista una mayor vasoconstricción. Al producirse una mayor hemoconcentración existiría un mayor aumento de proteínas plasmáticas; siendo la calcemia total, el calcio unido a proteínas más el Ca^{++} , dicho calcio total estaría elevado (122).

Aunque esta asunción sea lógica, no se puede establecer que esto sea la causa de la HTA. esencial.

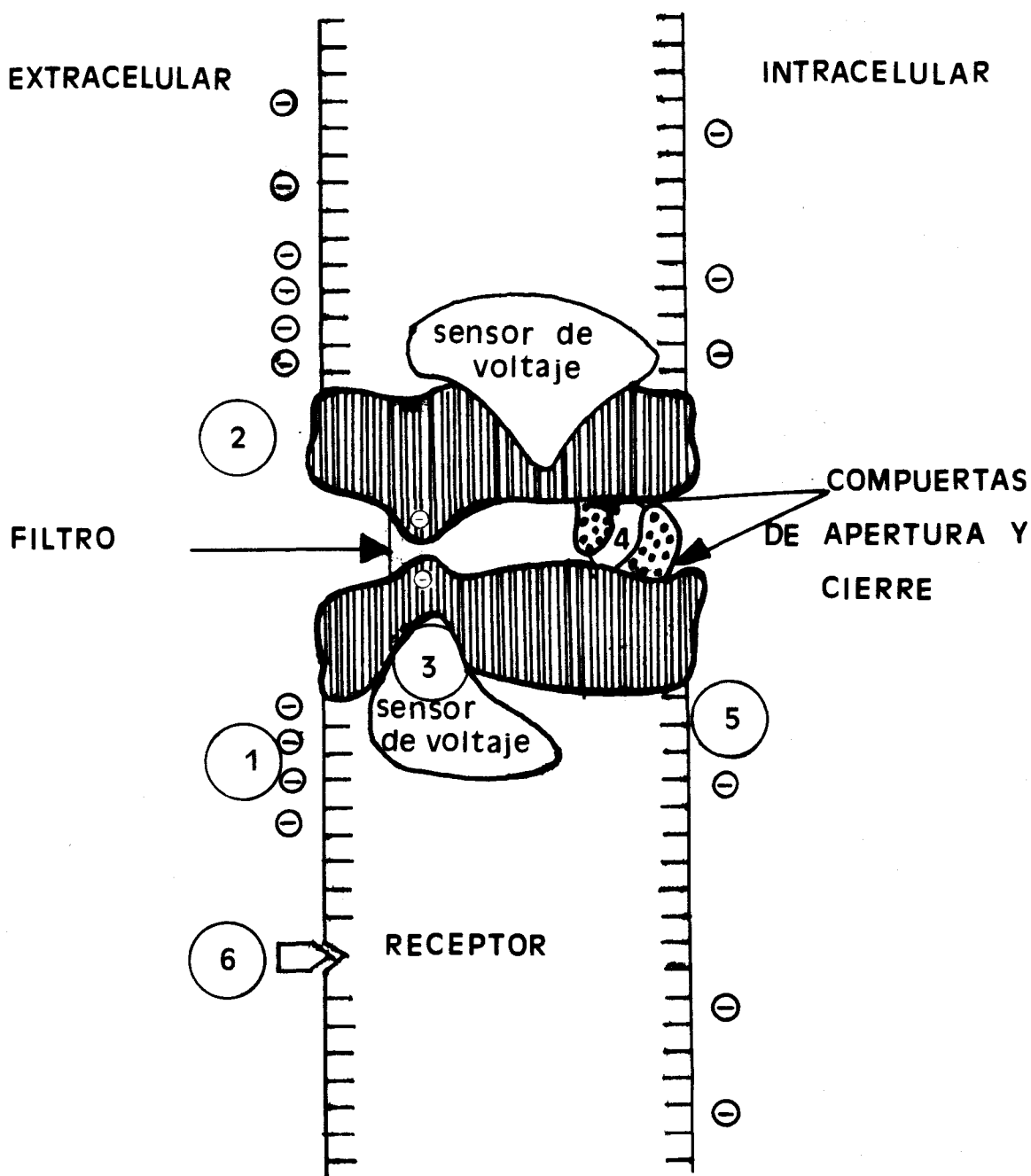
Además de la disminución de Ca^{++} sérico existen otras alteraciones del metabolismo extracelular de este ión.

Una exagerada excreción de calcio, encontraron McCarron y cols. (123) tanto en condiciones basales como tras sobrecarga. Estos mismos autores también hallan concentraciones de PTH superiores a la normalidad por lo que se especuló que hubiese un probable hiperparatiroidismo secundario a un déficit en la ingesta de calcio, y/o a una gran excreción renal. Esto justificaría los niveles bajos de Ca^{++} .

Con estos datos presuponen que un descenso del Ca^{++} extracelular abriría los canales lentos de calcio (figura 5), esto daría lugar a un aumento de Ca^{++} intracelular, vasoconstricción, aumento de las resistencias vasculares periféricas y por ello HTA.

Por esto, recomiendan suplementos dietéticos de calcio;

FIG. 5



Representación esquemática de un canal de calcio tomada de Braumwald. Las compuertas de apertura y cierre(4) determinan si el canal permanece abierto o cerrado. El receptor (6) estimulado por los alfa agonistas y la angiotensina II puede abrirlos. El sensor de voltaje (3) que detecta los cambios del potencial transmembrana (1)(2) también puede hacerlo.

Críticas a esta hipótesis de McCarron, son los trabajos publicados en la revista "Lancet" (122) en los que expone que es probable que la ingesta de calcio esté actuando como un marcador de otros hábitos nutricionales o sociales que no se han tenido en cuenta al realizar los análisis de regresión utilizados.

Kaplan (95), autor de gran prestigio en este campo, piensa que la validez de estos datos es cuestionable.

En cuanto al efecto hipotensor de la dieta rica en calcio, es Dustan (126) quién refiere que es poco comprensible que una pequeña variación en la ingesta del catión, pueda variar un gradiente como el del Ca^{++} que presenta unos valores entre el interior y el exterior de la célula de 10.000/1.

Tampoco puede decirse que haya una relación evidente entre el calcio extra administrado en la dieta, y la disminución de la presión arterial, ya que hay trabajos que así lo refieren (95).

Además, la elevación de la PTH, no se comprende como mecanismo presor, ya que esta hormona es vasodilatadora en sí, y por tanto hipotensora (122).

En resumen, y visto lo anteriormente expuesto, tenemos que concluir que, con los conocimientos actuales que tenemos, aún no podemos establecer una relación causal entre ingesta de calcio e HTA. esencial.

Otro punto actualmente barajado como posible causa de la disminución de los niveles de Ca^{++} en la sangre de los individuos hipertensos, es un posible incremento en la absorción intestinal de calcio, hecho demostrado en estudios realizados en animales de laboratorio (127) y base de esta tesis doctoral.

Esto explicaría la calcemia (calcio total) y calciuria eleva-

das en estos pacientes, a pesar de una ingesta baja del ión.

También en oposición a esto, y en estudios hechos así mismo en ratas espontáneamente hipertensas, se ha encontrado una disminución en la absorción de Ca^{++} por el intestino (128, 129).

Por el momento, estos datos no son valorables, ya que no existen trabajos en humanos, donde se mida la absorción intestinal de calcio, en relación con los niveles del ión, PTH y vitamina D (130).

Una mayor explicación para el incremento de la excreción urinaria de calcio en los hipertensos, viene dada por la mayor ingesta y excreción de Na^+ . La eliminación conjunta de estos dos iones por la orina se ha correlacionado en múltiples estudios (131, 132, 133).

Los pacientes con HTA. esencial, no es que consuman más sodio, sino que retienen pequeñas cantidades, que con el paso del tiempo, van a dar lugar a un aumento del volumen de expansión y éste puede ser uno de los primeros mecanismos que ocasionan el desorden metabólico.

Junto con la excreción aumentada de Na^+ , también se excreta más calcio, existiendo una gran conexión entre el transporte intestinal de calcio y la concentración intestinal de Na^+ (134).

Otro trabajo de interés, es el de David A. McCarron y cols. (135) en el cual sugiere, que el manejo de la célula del tejido vascular es anormal en los hipertensos.

Sugiere que la actividad de la bomba ATPasa de Ca^{++} está reducida en los sujetos hipertensos. Esta disminución contribuye a que haya aun acúmulo de Ca^{++} libre intracelular, un incremento anormal en la reactividad vascular y por último un incremento en las resistencias vasculares periféricas y en la presión arterial. Además,

esta disregulación de la bomba de calcio, puede contribuir a la reducción del transporte de calcio en el intestino y a una inapropiada pérdida de calcio por el riñón. Un fallo en la absorción intestinal de calcio, junto con una aumentada excreción renal, podrían exacerbar los efectos de una ingesta baja en calcio (136).

Quizás exista un defecto genético de la unión del calcio intracelular para su unión específica a proteínas o a la calmodulina (137).

La baja entrada de calcio, junto con la disminución en el transporte intestinal y en la reabsorción renal, podría ser el inicio de la cadena de sucesos, dando lugar a un aumento de la PTH, disminución del calcio iónico libre extracelular e incremento de calcio en el citosol de la célula. Ver figura 6.

También parece existir una sociación de la ingesta de vitamina D con la presión arterial; dosis terapéuticas de dicha vitamina, se han relacionado con niveles elevados de calcio sérico e HTA. transitoria (138). El papel que se le da a la vitamina D es como carrier, en la absorción de calcio, y de reguladora junto con la PTH, de los niveles séricos de calcio (139).

En contra de esta teoría, recientes estudios evidencian una disminución en la absorción intestinal de vitamina D y una reducida actividad renal de la vitamina D 1- alfa- hidroxilasa con la edad (140).

Mary Fran Rscowers y cols. apoyan la relación entre vitamina D e HTA., sobre todo la tensión arterial sistólica, después de ajustar la edad, el peso y el consumo de alcohol de los pacientes estudiados.

Textualmente dicen: " La participación de la vitamina D en la regulación de la presión arterial, es fisiológicamente posible, ya que

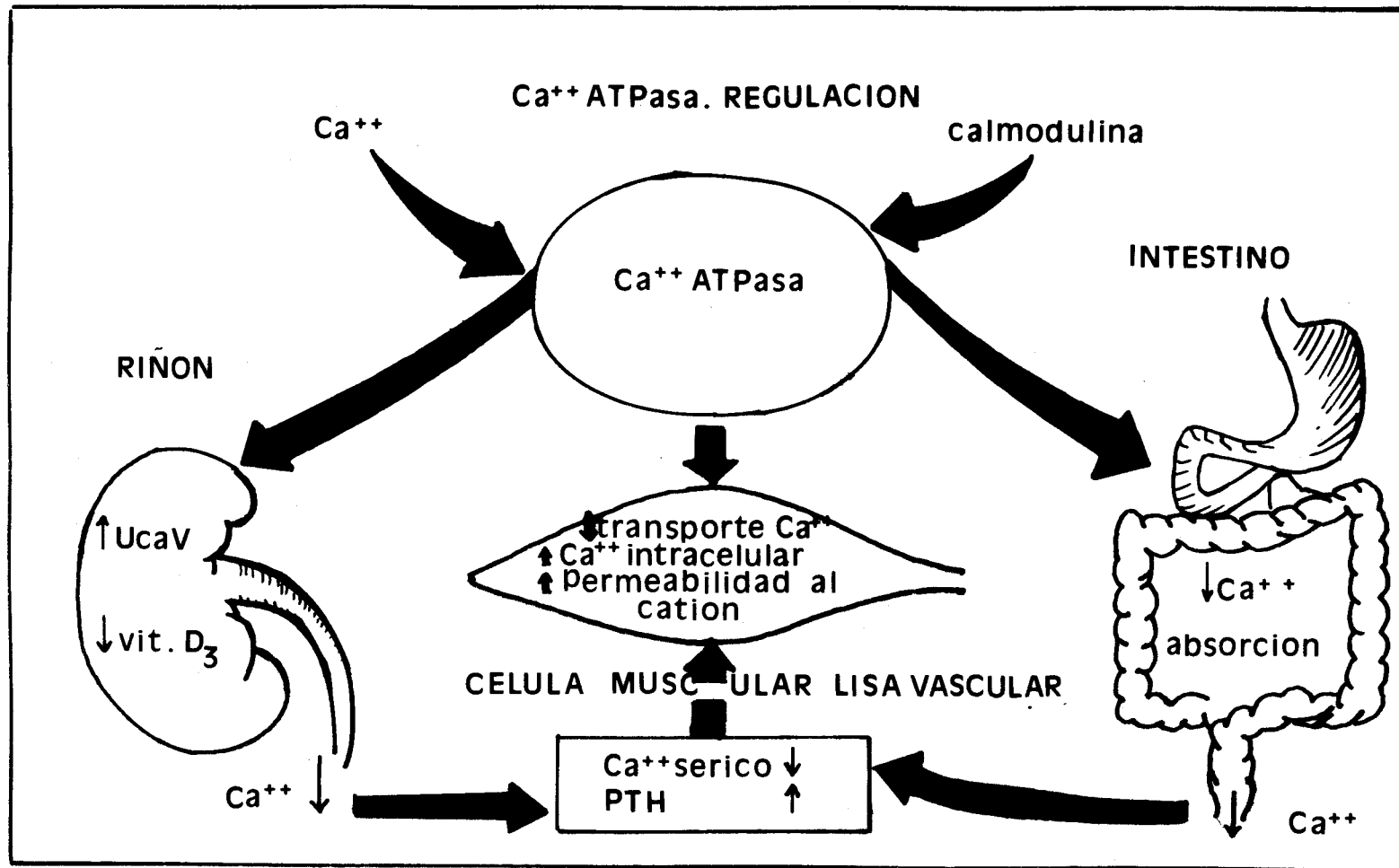


FIG. 6 PARADOJA DEL CALCIO EN LA HIPERTENSION

UCAV: EXCRECION URINARIA DE CALCIO

PTH: HORMONA PARATIROIDEA

dicha vitamina D, tiene un papel integral en la homeostasis del calcio "(141).

Autores como Harold y McCarron, manifiestan una probable anomalía de la 25-OH-D₃ 1-alfa- hidroxilasa en ratas espontáneamente hipertensas en respuesta a la PTH. También encuentran elevados los niveles de 25-OH-D₃ independientemente de la ingesta baja o alta de calcio (142).

Estudios publicados en la revista Journal Clin. Invest., documentan un incremento neto en la absorción intestinal de calcio y 1,25(OH)₂D₃ en las ratas hipertensas y prehipertensas. Buscan su explicación en una posible alteración en la fluidez de la membrana de la célula intestinal.

Investigaciones varias sugieren que esta alteración se encontraría en la estructura lipídica de la membrana, en el borde en cepillo, en la que habría una mayor fluidez y una alteración en la composición de los ácidos grasos (143).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación del ión calcio con la producción o mantenimiento de la HTA. no es nueva.

Es bien conocido, el efecto sobre el músculo liso vascular, de este ión, regulando el ciclo de contracción - relajación (63, 64). El calcio iónico extracelular entra al interior de la célula muscular lisa, via canales lentos, manteniendo el gradiente entre el interior y el exterior de la célula -- mecanismo básico para la homeostasis intracelular del catión - por mediación de la bomba de Ca^{++} situada en la membrana celular (21, 53, 54). Cualquier disregulación de esta homeostasis conllevaría a un aumento del Ca^{++} intracelular, vasoconstricción arteriolar y aumento de la respuesta presora y por tanto, elevación de la presión arterial.

Al mismo tiempo, el aumento de calcio en la dieta, puede corregir la HTA. Estudios realizados al respecto, demuestran que la administración oral de calcio, disminuye la presión arterial en el grupo de hipertensos con niveles de Ca^{++} y renina bajos. (125, 126, 130, 135, 144).

Este calcio adquirido en la dieta, normalizaría la concentración de Ca^{++} extracelular y su intercambio con el intracelular con la consiguiente regulación de la presión arterial.

Los mecanismos patogénicos de esta alteración del metabolismo cálcico en la HTA. esencial, no son aún bien conocidos.

Múltiples trabajos, han demostrado que una dieta pobre en calcio, aumentan el riesgo de HTA (136). Paradojicamente, la excreción renal de calcio aparece elevada en la HTA. Estudios epidemiológicos nos informan acerca de una más baja ingesta de calcio en los individuos hipertensos que en los normotensos(24, 118).

Se han encontrado alteraciones en el manejo renal de calcio.

Este defecto en el transporte activo del calcio, podría existir no sólo en el riñón, sino también en otros tejidos, tales como plaquetas, células sanguíneas, músculo vascular liso o enterocitos.

Por ello, se ha planteado la posibilidad de un transporte activo de calcio alterado en el intestino, dado que éste es un órgano en el cual, el transporte activo de calcio tiene unas características bioquímicas muy parecidas con la nefrona.

Existen trabajos experimentales que corroboran esto (145, 136, 140, 142, 143), encontrando un transporte de calcio intestinal aumentado, estimulado por una baja dieta en calcio.

No existe ningún trabajo en clínica humana en este sentido, por lo que nos planteamos en esta tesis, realizar y comprobar los siguientes puntos:

1. Manejo del calcio por el intestino en la población hipertensa y normotensa. Porcentaje de absorción.
2. Posible correlación entre la absorción intestinal de calcio y el eje renina - angiotensina.
3. Investigación sobre posibles alteraciones en el metabolismo del calcio extracelular.
4. Comportamiento de los niveles de 25-OH-D₃, metabolito activo de la vitamina D, en sujetos hipertensos y controles, tras sobrecarga oral de hidroferol (25-OH-D₃).
5. Niveles basales de 1,25(OH)₂D₃ en el grupo de sujetos hipertensos y en controles normotensos.

MATERIAL Y METODO

La absorción intestinal de calcio se llevó a cabo en 47 individuos, divididos en dos grupos:

GRUPO CONTROL (NORMOTENSOS): integrado por 20 sujetos (6 varones y 14 hembras) con edad media de 42.15 ± 12.6 años. Ninguno de ellos presentaba alteración del metabolismo del calcio.

GRUPO CON HTA: De 27 sujetos (17 hombres y 10 mujeres) con edad media de 43.29 ± 10.75 años, con HTA. esencial comprobada clínicamente. Sus cifras tensionales fueron 107.4 ± 9.84 de diastólica y 163.88 ± 20.86 de sistólica con una presión arterial media de 161.59 ± 14.94 mm. de Hg.

Tres de ellos, presentaban repercusión orgánica grado I. Ninguno de ellos manifestaba insuficiencia renal en el momento del estudio.

Todos los sujetos que comprenden el segundo grupo, presentaban HTA. fija, considerándose como tal aquella que se mantenía entre cifras tensionales iguales o mayores de 160 mm.Hg de sistólica y 95 mm.Hg de diastólica , al menos en tres tomas diferentes.

Los pacientes hipertensos fueron remitidos por la Unidad de Hipertensión de este Centro; los controles fueron individuos sanos voluntarios.

Ningún sujeto había recibido tratamiento previo al estudio, o, en caso afirmativo, éste se suprimió al menos 15 días antes de la prueba.

A los pacientes, citados en ayunas y recogida la orina de 24 horas, se les mantuvo en deambulación durante 20 minutos para la determinación de renina postdeambulación. Después de esto, se les canalizó una vena (antercubital), extrayendo 40 c.c.

de sangre, de los cuales, 10 c.c. fueron depositados en un tubo de 10 ml. heparinizado; 5 c.c. en tubos con citrato previamente introducidos en hielo (para la determinación de renina) y el resto se distribuyó en alícuotas para determinaciones de calcemia, fosforemia, natremia, así como Ca^{++} y PTH.

Tras esta primera extracción, se les mantuvo la vía abierta colocándoles una solución fisiológica a un ritmo de 3 gotas/minuto. El paciente al final del estudio, había recibido una cantidad de cloruro sódico, despreciable.

Seguidamente, se le administró al sujeto 10 microcurios de Ca^{45} disuelto en un vaso con 200 ml. de agua destilada y cloruro cálcico (en cantidad conocida) como carrier para el isótopo. Se le colocó en decúbito supino el resto del estudio.

A los 20 minutos de la ingestión de la solución antes mencionada, se realizó una segunda extracción de 10 ml. de sangre, tras haber desechado 2 ml., por la posible dilución con el suero. Esta sangre se depositó en un tubo de 10 ml. previamente tratado con heparina. Las siguientes extracciones se realizaron a los 50, 80, 110 y 140 minutos, en las mismas condiciones. En la última extracción (140 minutos) se sacaron 5 c.c. más de sangre, para la determinación de la actividad de la renina plasmática tras el reposo.

Los tubos con las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 minutos a 3.000 r.p.m. a temperatura ambiente.

Del plasma obtenido, se tomaron 2 ml. y se depositaron en tubos conicos de vidrio de 10 ml. Todas las determinaciones realizadas en las muestras fueron por duplicado.

A los 2 ml. de plasma se le añadió 1 ml. de oxalato amónico

para que precipitase el calcio con el oxalato.

Tras agitar suavemente los tubos, se centrifugaron durante 20 minutos a 1.000 r.p.m., sin freno en la centrífuga y a temperatura ambiente.

Esta centrifugación lenta, hace que se deposite un precipitado de oxalato cálcico en la base del tubo. El sobrenadante es aspirado.

A dicho precipitado añadiremos 300 microlitros de ácido clorhídrico 1 N para disolver el soluto, agitándolo seguidamente con fuerza.

Una vez diluido el precipitado en el clorhídrico, tomamos de esta solución 250 microlitros que depositamos en un vial de polietileno de 10 ml. de capacidad a los que añadiremos 10 ml. de líquido de centelleo.

Después de agitar suavemente, se cuenta la radiactividad en un contador de radiaciones beta modelo LKB₁₂₁₀ Ultrabeta.

Paralelamente hemos preparado un vial de polietileno (con su duplicado correspondiente) con 10 ml. de líquido de centelleo a los que añadiremos 50 microlitros de la solución con el isótopo administrada al paciente, para tener un standar de referencia de la cantidad de Ca^{45} ingerido por cada paciente.

Los cálculos de la absorción de calcio lo hemos realizado midiendo la cantidad de calcio⁴⁵ total administrada a cada paciente, y la actividad del suero basal, a los 20, 50, 80, 110 y 140 minutos, y la expresamos en función del volumen plasmático como porcentaje de la dosis total administrada.

El volumen plasmático se determinó en función del peso y la edad de los pacientes, siguiendo las tablas de la página 567 de las

"Tablas científicas GEIGY ".(147).

Las cifras de Ca^{++} se determinaron en un autoanalizador Radiometer ICA I, equipado con electrodo selectivo de Ca^{++} . Este modelo integra conjuntamente Ca^{++} , pH y Ca^{++} a pH fisiológico; así mismo relaciona Ca^{++} , pH y proteínas plasmáticas. La concentración de Ca^{++} a pH 7.4 fué el valor standar utilizado. La cantidad necesaria de suero para cada determinación fué de 125 microlitros, y como norma, las determinaciones se hicieron por duplicado.

La PTH se determinó por R.I.A. con anticuerpo dirigido contra la fracción carboxiterminal (Institut National de Radioelements Bélgica) suministrado por la casa IZASA.

La PTH endógena compete con la PTH marcada con I^{125} por un número limitado de sitios del antisuero PTH transportador. Una vez hallada la precipitación específica del complejo antígeno-anticuerpo con suero antigammaglobulina que se fija con celulosa después de dos incubaciones de 3 días a 4°C , se centrifuga y se mide en un contador gamma. Simultáneamente se prepara una curva standar usando para ello PTH bovina.

La actividad de renina plasmática se determinó en condiciones basales (dos horas de reposo en decúbito supino) y tras deambulación de 20-30 minutos. Los valores se obtuvieron por R.I.A. con kit de angiotensina I de Sorin Biomédica (Italia).

Se le realizó también a estos pacientes la determinación de los niveles de 25-OH-D_3 en otro día diferente a la absorción de calcio, por la posible interferencia entre dicho metabolito y el calcio.

Siguiendo los trabajos de R.J. Sokol y cols. (148) hemos emplea-

de la misma sistemática, realizando una extracción basal y otra a las cuatro horas de haber ingerido una sobrecarga oral de 10 microgramos por kilo de peso de 25-OH-colecalciferol, momento éste último en el que ellos encuentran el pico máximo de absorción de dicho metabolito.

Las determinaciones de 25-OH-D₃ se realizaron por R.I.A. (IMMUNONUCLEAR CORPORATION) basado en un anticuerpo con especificidad para la 25-OH-D₃ suministrado por la casa IZASA.

Los niveles basales de 1,25-(OH)₂-D₃ se determinaron mediante R.I.A. suministrado por la casa IZASA (IMMUNONUCLEAR CORPORATION). El método está basado en un receptor del timo específico para 1,25-(OH)₂-D₃ y para 1,25-(OH)₂-D₂.

El ensayo consiste en una rápida extracción y una purificación preliminar de los metabolitos de la vitamina D en suero, con un cartucho de C₁₈ con una posterior purificación de 1,25-(OH)₂-D₂ y 1,25-(OH)₂-D₃ de 25-OH-D₂ y 25-OH-D₃ en un cartucho de sílice. La cuantificación es llevada a cabo usando un ensayo de proteing-binding con un equilibrio no competitivo. La adición de una suspensión de carbón dextrano, incubación y centrifugación separa las proteínas unidas y libres. El sobrenadante, conteniendo la hormona unida, es decantado en un vial de centelleo y contado. Después de corregir por recuperación, la concentración de 1,25-(OH)₂-D₃ en el plasma o suero de la muestra, se expresa en picogramos/ml.

Los valores séricos de fósforo, creatinina, sodio, potasio y albúmina se determinaron por autoanalizador, siguiendo la técnica general del Laboratorio Central de la Cátedra de Bioquímica de este Hospital, iguales directrices se siguieron para las determinaciones en orina.

La clasificación de los pacientes hipertensos según su grupo de renina, se realizó, relacionando el valor de la A.R.P. post-deambulacion y la excreción de sodio en orina de 24 horas, siguiendo una dieta libre y utilizando el conocido nomograma de Laragh(149) para la inclusión dentro del nivel de baja, normal o alta.

El estudio estadístico se realizó mediante el test de la "T" de Student para datos no apareados y coeficiente de correlación.

RESULTADOS

La absorción intestinal de calcio realizada en pacientes con HTA esencial no tratada y controles normotensos sancs arrojó los siguientes resultados.

En los 27 sujetos hipertensos estudiados, apreciamos una absorción más elevada con respecto al grupo control en todas las determinaciones practicadas.

En la primera determinación, realizada a los 20 minutos, el grupo de hipertensos mostró un porcentaje de absorción medio de $5.20 \pm SD 7.69$, frente a 2.75 ± 4.35 del grupo control, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tampoco presentó significación estadística la determinación realizada a los 50 minutos, siendo la media del grupo en estudio de 11.87 ± 11.73 y la del grupo control de 7.15 ± 10.43 SD.

A los 80 minutos la absorción media de los hipertensos fué de 13.71 ± 12.75 y la de los sujetos normotensos de 9.51 ± 13.51 siendo estadísticamente significativa la diferencia con una $P < 0.05$.

La determinación hecha a los 110 minutos no presentó diferenciación estadística siendo la media de los hipertensos de 13.69 ± 12.14 y la del grupo control 9.51 ± 13.51 .

Por último, la determinación de los 140 minutos arrojó los siguientes porcentajes de absorción: HT- 14.76 ± 14.34 y controles- 10.35 ± 17.07 ; Así mismo, la diferencia tampoco fué estadísticamente significativa. (Tabla 1).

Al dividir al grupo de hipertensos, según su actividad de renina plasmática (ARF) y compararlos con el grupo control, encontramos:

GRUPO DE HIPERTENSOS CON A.R.P. BAJA.- Este subgrupo formado por

11 sujetos con una edad media de 47.18 ± 8.26 años, presentó una mayor absorción de calcio que el grupo control en las determinaciones hechas a los 80, 110 y 140 minutos, con las medias y las desviaciones standards siguientes:

tiempo (minutos)	hipertensos $\bar{X} \pm SD$	controles $\bar{X} \pm SD$
80	19.02 ± 17.12	7.95 ± 10.77
110	19.29 ± 15.82	9.51 ± 13.51
140	21.58 ± 19.25	10.35 ± 17.07

siendo estas diferencias estadísticamente significativas con unas $P < 0.025$, $P < 0.05$ y $P < 0.05$ respectivamente.

El porcentaje máximo de absorción de calcio también fué significativamente mayor en los sujetos de este grupo (22.73 ± 19.05 SD) con respecto a los controles (10.70 ± 17.13 SD) siendo $P < 0.05$.

En las determinaciones hechas a los 20 minutos, a pesar de ser mayor la absorción en el grupo de hipertensos (7.39 ± 11.06 SD), frente al grupo control (2.73 ± 4.35) no presentó significación estadística.

De igual modo ocurrió en la determinación practicada a los 50 minutos, siendo el porcentaje de absorción medio de 16.62 ± 16 SD en el grupo de hipertensos y de 7.15 ± 10.43 SD en los controles. No se observó significación estadística. (Gráfica nº 1).

GRUPO DE HIPERTENSOS CON A.R.P. NORMAL.- Este segundo subgrupo compuesto por 8 sujetos con edad media de 42.87 ± 11.86 años, no presentó ninguna diferencia estadísticamente significativa comparándolo con el grupo control. (gráfica nº 2). No hubo significación estadística, comparando los porcentajes máximos de absorción de ambos grupos: HT- 14.55 ± 9.08 y

controles- 10.70 ± 17.13 SD. (Tabla nº2).

GRUPO DE HIPERTENSOS CON A.R.P. ALTA.- El tercer subgrupo de hipertensos, también compuesto por 8 sujetos, al igual que el subgrupo con A.R.P. normal, no presentó diferencias con respecto al grupo de sujetos sanos. Sus cifras medias junto con sus desviaciones estándares (SD) correspondientes aparecen en la tabla nº 3. (Gráfica nº 2).

Tomando el porcentaje máximo de absorción de estos sujetos sometidos a estudio (8.07 ± 3.81) y el del grupo control (10.70 ± 17.13) tampoco se observó diferencia significativa estadísticamente. (Gráf. 3).

Los parámetros medidos, del metabolismo extracelular del calcio tanto en pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial como en los controles mostraron los siguientes valores:

CALCIO TOTAL.- Los niveles séricos de calcio total en los sujetos hipertensos (9.38 ± 0.7 mg/100 ml) fueron superiores a los de los sujetos controles (9.12 ± 0.55 mg/100 ml) pero esta diferencia no llega a ser estadísticamente significativa. (Gráfica nº 4).

La excreción de calcio en orina de 24 horas de igual modo, se encuentra más elevada en el grupo con HTA (201.24 ± 122.18 mg/24 h.) que en el grupo normotenso (151.56 ± 92.12 mg/24 h.) aunque esta diferencia tampoco fue significativa desde el punto de vista estadístico. (Gráfica nº 5).

La natriuresis en el grupo con HTA esencial fue de 141.33 ± 53.82 meq/l y la del grupo control de 139.50 ± 33.14 meq/l, no existiendo diferencia significativa.

Encontramos correlación entre la excreción de calcio/ orina 24 h.

y sodio/orina 24 h., en los pacientes hipertensos. $r = 0.37$ $p \leq 0.001$ (Gráfica nº 5^B).

La concentración de calcio iónico en suero del grupo en estudio (1.178 ± 0.087 mmol/l) fué menor que en el grupo control (1.235 ± 0.037 mmol/l) siendo significativa la diferencia estadísticamente. $P < 0.001$. (Tabla nº 4). (Gráfica nº 6).

Al medir los niveles de PTH (Parathormona), también encontramos valores superiores en los sujetos hipertensos (0.29 ± 0.13 ng/ml) al compararlos con sujetos sanos (0.24 ± 0.091 ng/ml) no hallando significación estadística. (Tabla nº 5). (Gráfica nº 7).

Los niveles de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en los pacientes con HTA esencial, tanto basales como tras la administración oral de una sobrecarga de dicho metabolito, fueron más bajos que en el grupo control. Los niveles obtenidos fueron los siguientes:

GRUPO	VIT. D BASAL	VIT. D SOBRECARGA	
HTA:	19.43 ± 13.04	43.16 ± 32.94	ng/ml
CONTROLES:	21.94 ± 12.63	44.48 ± 29.58	ng/ml

Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Gráfica nº 8).

El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, metabolito más activo de la vitamina D, mostró valores más elevados en nuestros pacientes hipertensos (44.58 ± 12.26 pg/ml) al compararlos con los controles (33.13 ± 8.23 pg/ml). Esta diferencia no llegó a tener significación estadística. (Tabla nº 6). (Gráfica nº 8 (bis)).

Todos estos parámetros aquí citados, fueron a su vez medidos atendiendo a la actividad de renina plasmática (ARP) de los sujetos hipertensos. Los resultados fueron los que siguen:

CALCEMIA: Los niveles de calcemia en los hipertensos con A.R.P. baja,

normal y alta, no presentaron diferencia significativa frente al grupo control. (Tabla nº 7).

CALCIO IÓNICO: Las cifras de calcio iónico en los sujetos con A.R.P. baja, estaban significativamente disminuidas (1.171 ± 0.10 mmol/l) con respecto a los sujetos sanos (1.235 ± 0.037 mmol/l) $P < 0.001$.

En los sujetos con renina normal también encontramos unos niveles de calcio iónico más bajos en los hipertensos (1.195 ± 0.022 mmol/l) que en los normotensos (1.235 ± 0.037 mmol/l). La diferencia fue estadísticamente significativa. $P < 0.001$.

No así, los sujetos con A.R.P. alta (1.247 ± 0.023 mmol/l), los cuales no presentaron significación estadística con respecto al grupo control (1.235 ± 0.037 mmol/l). (Gráfica nº 9). (Tabla nº 8).

NATRIURESIS: Las cifras de sodio en orina de 24 horas de los sujetos con renina baja y normal no presentaron diferencias con respecto al grupo de sujetos sanos:

A.R.P.	HIPERTENSOS	CONTROLES
BAJA	121 ± 45.3	139.5 ± 33.14
NORMAL	123.5 ± 47.23	

Por el contrario, los sujetos hipertensos con A.R.P. alta, sí presentaron cifras de sodio en orina más elevadas que los controles, siendo significativa estadísticamente la diferencia (187.75 ± 45.98 meq./l) frente a (139.5 ± 33.14 meq./l). $P < 0.05$.

CALCIURIA: Los niveles de calcio en orina fueron similares a los de sodio, no apareciendo diferencia significativa en los sujetos con renina baja y normal y sí, en los de A.R.P. alta con una $P < 0.05$. (Tabla nº 9).



PARATHORMONA: Los niveles de PTH de los sujetos hipertensos con respecto a los controles fueron significativamente más altos en el grupo de renina alta (0.33 ± 0.17 ng/ml). $P < 0.05$, mientras que en los de renina baja (0.23 ± 0.08 ng/ml) y renina normal (0.32 ± 0.12 ng/ml) no hubo significación estadística frente a los individuos normotensos (0.249 ± 0.091 ng/ml). (Gráfica nº 10).

25-OH-D₃ BASAL: Los niveles de 25(OH)D₃ fueron inferiores en los sujetos con A.R.P. baja (12.37 ± 8.10 ng/ml) al compararlos con los controles (21.94 ± 12.63 ng/ml). Esta diferencia fué estadísticamente significativa. $P \leq 0.025$.

En los sujetos con ARP normal (26.20 ± 16.68 ng/ml) y ARP alta (22.38 ± 11.08 ng/ml) no hubo diferencia significativa con respecto a los controles. (Gráfica nº 11).

25-OH-D₃ SOBRECARGA: Tras la administración oral de 25-OH-D₃ (según peso y talla del sujeto), los niveles de dicho metabolito no mostraron diferencias según los grupos de renina. (Gráfica nº 11).

1,25(OH)₂D₃ BASAL: Los valores basales de 1,25(OH)₂D₃ se mostraron significativamente más altos en los pacientes con HTA esencial y A.R.P. baja (48.16 ± 15.77 pg/ml) cuando se compararon con el grupo control (33.13 ± 8.23 pg/ml). $P < 0.025$.

No sucedió así, con el grupo de hipertensos con A.R.P. normal (43.75 ± 7.40 pg/ml), ni en el grupo con A.R.P. alta (38.94 ± 7.42 pg/ml) frente a los controles (33.13 ± 8.23 pg/ml). Las diferencias entre los valores obtenidos en estos grupos y el control, no presentaron significación estadística. (Gráfica nº 12). (Tabla nº 10).

TABLA 1. Porcentaje de absorción de calcio en sujetos hipertensos y controles normotensos.

TIEMPO (minutos)	HIPERTENSOS	CONTROLES	
20	5.20 \pm 7.69	2.75 \pm 4.35	NS
50	11.87 \pm 11.73	7.15 \pm 10.43	NS
80	13.71 \pm 12.75	7.95 \pm 10.77	P < 0.05
110	13.69 \pm 12.14	9.51 \pm 13.51	NS
140	14.76 \pm 14.34	10.35 \pm 17.07	NS

TABLA 2. Porcentaje de absorción de calcio en
sujetos hipertensos con A.R.P. normal y con-
troles normotensos.

TIEMPO (minutos)	HIPERTENSOS ARP NORMAL	CONTROLES	
20	4.86 ± 4.82	2.75 ± 4.35	NS
50	10.85 ± 7.47	7.15 ± 10.43	NS
80	12.46 ± 9.01	7.95 ± 10.77	NS
110	12.62 ± 8.69	9.51 ± 13.50	NS
140	13.23 ± 8.83	10.35 ± 17.07	NS

TABLA 3. Porcentaje de absorción de calcio en
sujetos hipertensos con A.R.P. alta y con-
troles normotensos.

TIEMPO (minutos)	HIPERTENSOS ARP ALTA	CONTROLES	
20	2.54 ± 2.41	2.75 ± 4.35	NS
50	6.34 ± 4.26	7.15 ± 10.43	NS
80	7.66 ± 3.98	7.95 ± 10.77	NS
110	7.05 ± 3.69	9.51 ± 13.50	NS
140	6.90 ± 3.16	10.35 ± 17.07	NS

TABLA 4. Niveles de calcio iónico en sujetos hipertensos y controles normotensos.

PACIENTE Nº	HIPERTENSOS	CONTROLES
	N=27 1.17 ± 0.087 mmol/l	N=20 1.235 ± 0.037 mmol/l
1	1.20	1.21
2	1.21	1.21
3	1.20	1.22
4	1.19	1.26
5	1.21	1.23
6	1.20	1.22
7	1.23	1.23
8	0.87	1.21
9	1.18	1.25
10	1.20	1.23
11	1.20	1.28
12	1.22	1.23
13	1.19	1.26
14	1.16	1.26
15	1.25	1.23
16	1.21	1.22
17	1.17	1.21
18	1.20	1.21
19	1.21	1.36
20	1.26	1.18
21	1.24	
22	1.24	
23	1.23	
24	1.19	
25	1.18	
26	1.23	
27	1.34	

P < 0.001

TABLA 5. Niveles de parathormona en sujetos hipertensos y controles normotensos.

PACIENTE Nº	HIPERTENSOS N=27	CONTROLES N=20
	0.29 ± 13 ng/ml	0.24 ± 0.091 ng/ml
1	0.16	0.23
2	0.24	0.22
3	0.37	0.22
4	0.51	0.21
5	0.26	0.34
6	0.20	0.19
7	0.42	0.08
8	0.40	0.33
9	0.25	0.17
10	0.20	0.24
11	0.20	0.17
12	0.32	0.15
13	0.14	0.23
14	0.41	0.40
15	0.17	0.47
16	0.23	0.26
17	0.25	0.27
18	0.30	0.30
19	0.15	0.18
20	0.13	0.32
21	0.33	
22	0.24	
23	0.46	
24	0.19	
25	0.63	
26	0.23	
27	0.50	

NS

TABLA 6. Niveles de $1,25(OH)_2D_3$ en sujetos con H.T.A. esencial y controles normotensos.

PACIENTE Nº	HIPERTENSOS N=19 44.58 \pm 12.26 pg/ml	CONTROLES N=8 33.13 \pm 8.23 pg/ml
----------------	--	--

1	37.20	33.94
2	56.80	32.22
3	41.43	52.10
4	83.06	32.84
5	45.86	25.95
6	44.01	32.91
7	57.71	27.43
8	34.17	27.68
9	33.22	
10	51.98	
11	46.16	
12	31.79	
13	45.34	
14	43.50	
15	27.12	
16	42.94	
17	36.25	
18	44.42	
19	44.17	

NS

TABLA 7. Niveles de calcemia en sujetos hipertensos según su A.R.P. , controles normotensos.

PACIENTE Nº	ARP BAJA N=11 9.27±0.55 mg%	ARP NORMAL N=8 9.36± 0.86 mg%	ARP ALTA N=8 9.56± 0.78 mg%	CONTROLES N=20 9.12± 0.55 mg%
1	9.5	9.4	9	9.4
2	9.4	10.5	9	8.3
3	9.7	9.7	10.3	9
4	9.7	8	10	8
5	9.6	9.2	10.4	9.1
6	9.6	9.4	8.9	9.4
7	8.3	9.4	10.4	9.4
8	9.6	10.3	8.5	9.3
9	9.4			9.8
10	8.1			8.7
11	9.1			8.9
12				9.4
13	NS	NS	NS	9.7
14				9
15				8.3
16				8.7
17				10.2
18				8.7
19				9.7
20				9.4

TABLA 8. Niveles de calcio iónico en sujetos hipertensos según su A.R.P. y en controles normotensos.

PACIENTE	ARP BAJA	ARP NORMAL	ARP ALTA	CONTROLES
Nº	N=11	N=8	N=8	N=20
	1.17 ± 0.10 mmol/l	1.19 ± 0.02 mmol/l	1.24 ± 0.02 mmol/l	1.23 ± 0.03 mmol/l
1	1.20	1.22	1.26	1.21
2	1.21	1.19	1.24	1.21
3	1.20	1.16	1.24	1.22
4	1.19	1.25	1.23	1.26
5	1.21	1.21	1.19	1.23
6	1.20	1.17	1.18	1.22
7	1.23	1.20	1.23	1.23
8	0.87	1.21	1.34	1.21
9	1.18			1.25
10	1.20			1.23
11	1.20			1.28
12				1.23
13	P < 0.001	P < 0.001	NS	1.26
14				1.26
15				1.23
16				1.22
17				1.21
18				1.21
19				1.36
20				1.18

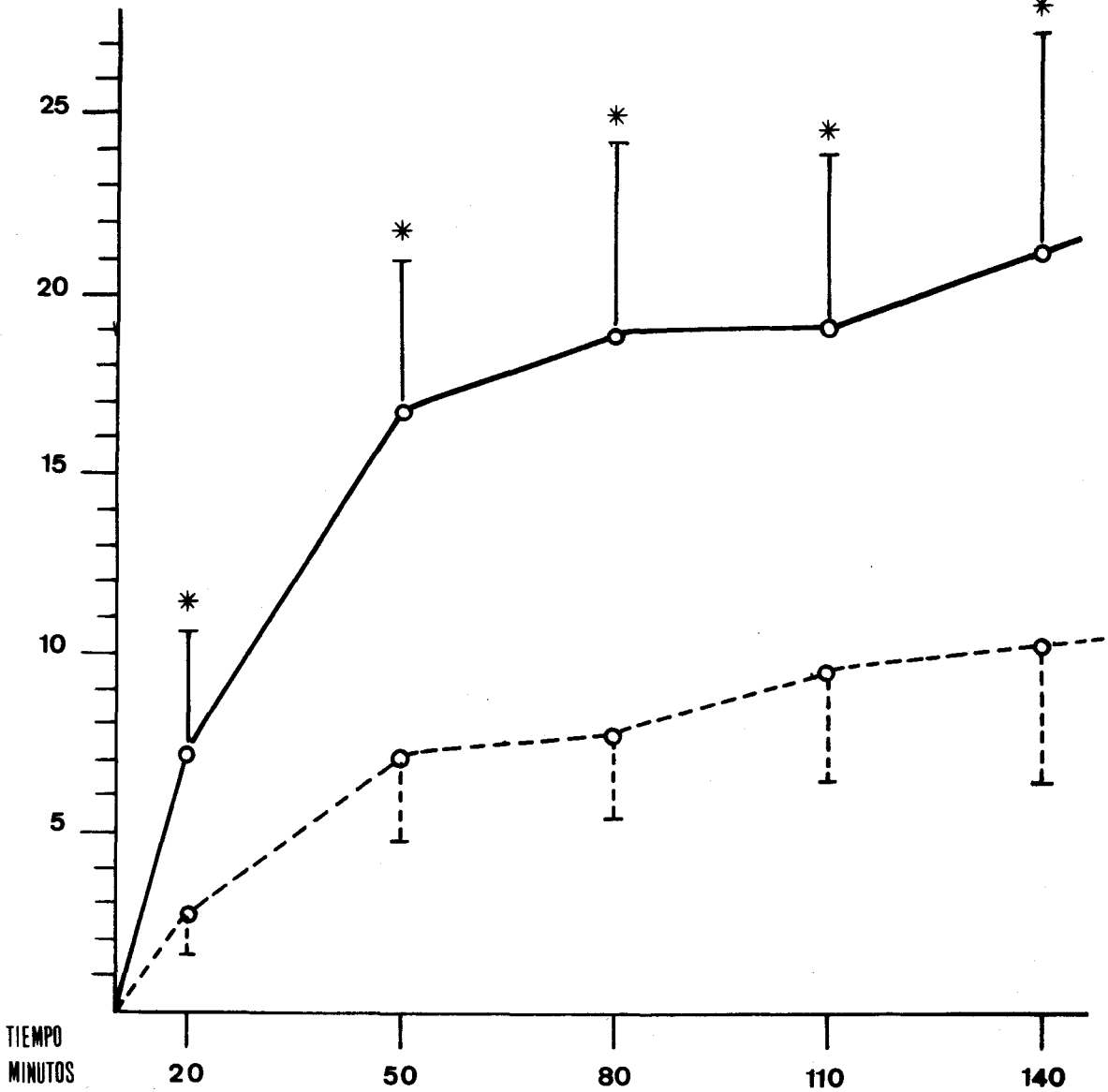
TABLA 9. Niveles de calciuria en sujetos hipertensos según su A.R.P. y en sujetos normotensos.

PACIENTE Nº	ARP BAJA N=11 173.55±129.3 mg/24 h	ARP NORMAL N=8 167.2±56.88 mg/24 h	ARP ALTA N=8 273.2±140.8 mg/24 h	CONTROLES N=20 151.5±92.10 mg/24 h
1	132.8	165	225.90	61.15
2	154	141.81	307.5	114.66
3	122.4	199.81	523.5	100.81
4	194	95.2	389.25	140.94
5	74	276.21	308.88	203.94
6	379.5	110.25	183.87	111.60
7	69.93	159.09	175.56	56.25
8	13.80	190.96	71.63	100.8
9	278.71			32.25
10	407			462.82
11	82.94			204
12				165.87
13	NS	NS	NS	122.96
14				90.04
15				198.90
16				208.95
17				221.72
18				101.40
19				145.20
20				187

TABLA 10. Niveles de $1,25(OH)_2D_3$ en sujetos con H.T.A. esencial divididos según su A.R.P. y controles normotensos.

PACIENTE	ARP BAJA	ARP NORMAL	ARP ALTA	CONTROLES
Nº	N=9	N=5	N=5	N=8
	48.16 ± 15.7 pg/ml	43.75 ± 7.4 pg/ml	36.94 ± 7.4 pg/ml	33.13 ± 8.2 pg/ml
=====				
1	37.20	51.98	27.12	33.94
2	56.80	46.16	42.94	32.22
3	41.43	31.79	36.25	52.10
4	83.06	45.34	44.42	32.84
5	45.86	43.50	44.17	25.95
6	44.01			32.91
7	57.71			27.43
8	34.17			27.68
9	33.22			
	$P < 0.025$	NS	NS	

% ABSORCION CALCIO



— HIPERTENSOS

- - - CONTROLES

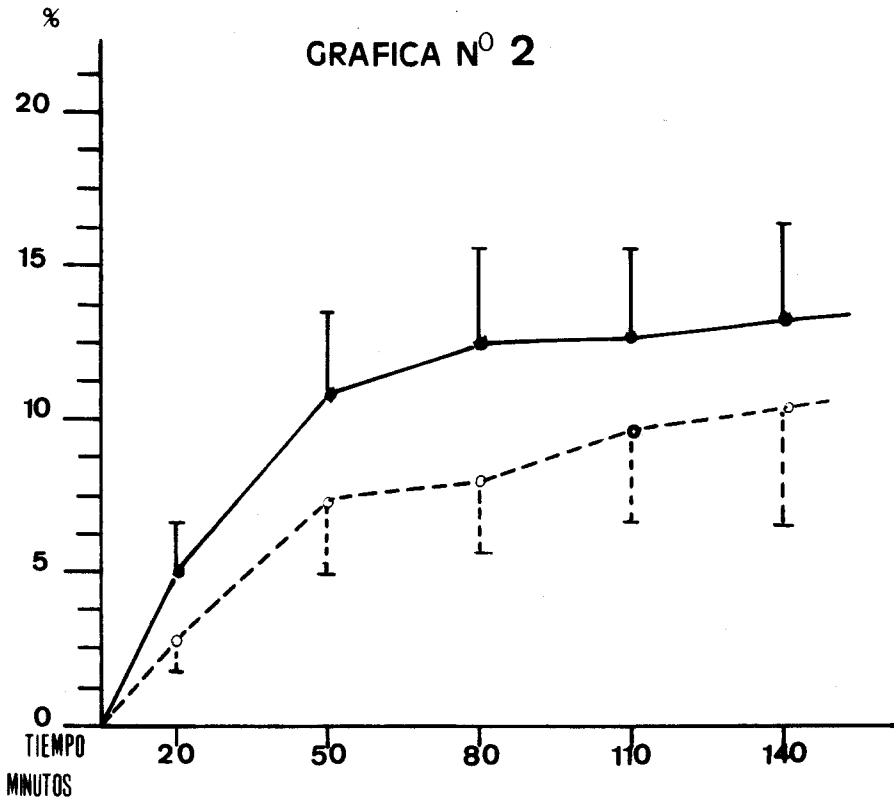
GRAFICA N^o 1

ABSORCION DE CALCIO EN HIPERTENSOS CON A.R.P. BAJA Y CONTROLES

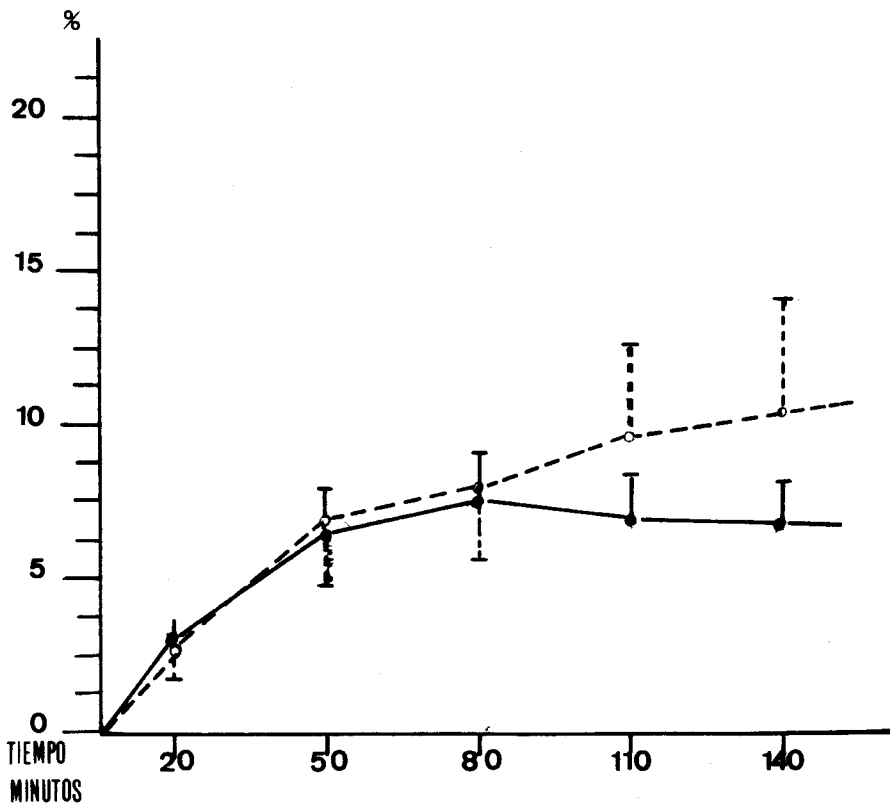
NORMOTENSOS.



GRAFICA N° 2



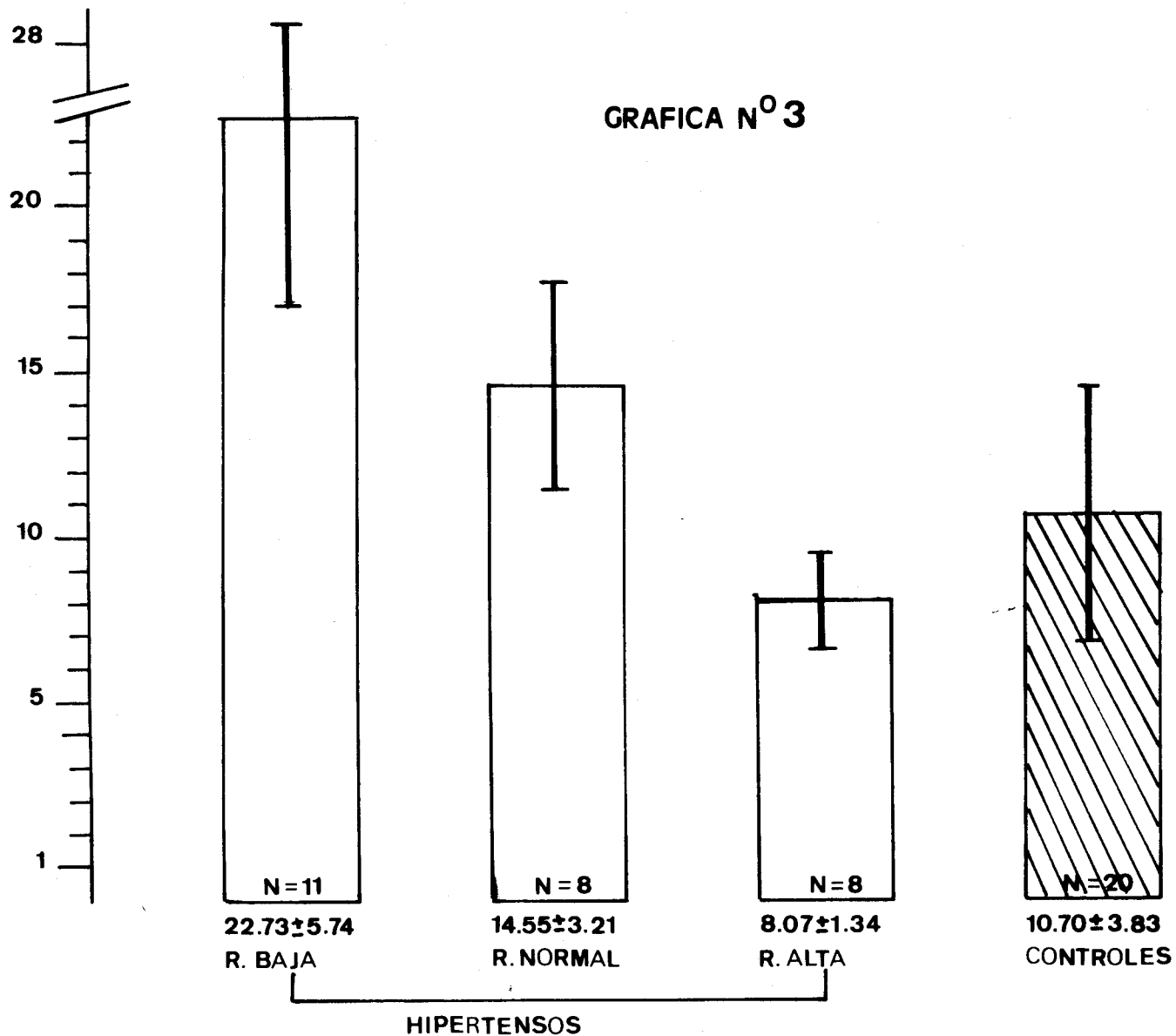
ABSORCION DE CALCIO EN HIPERTENSOS CON A.R.P. NORMAL Y CONTROLES NORMOTENSOS.



ABSORCION DE CALCIO EN HIPERTENSOS CON A R P ALTA Y CONTROLES NORMOTENSOS.

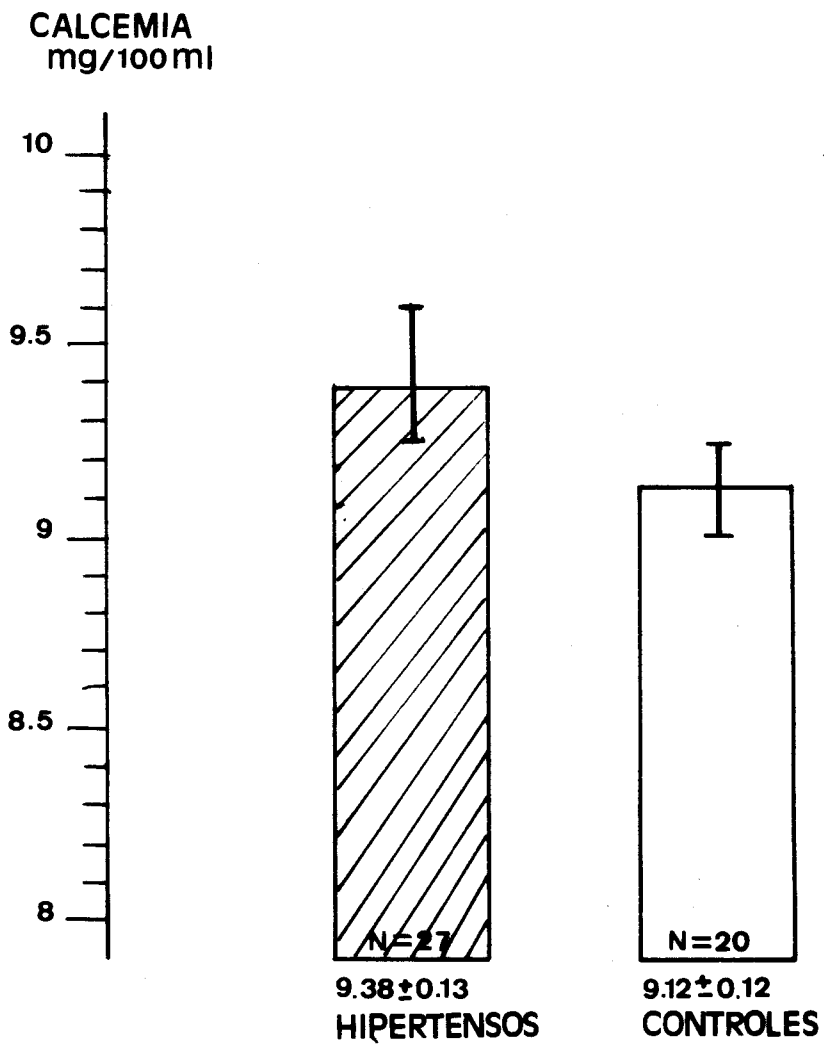
* P<0.05

GRAFICA N° 3



% MAXIMO DE ABSORCION DE CALCIO
EN SUJETOS CON HTA Y CONTROLES
NORMOTENSOS.

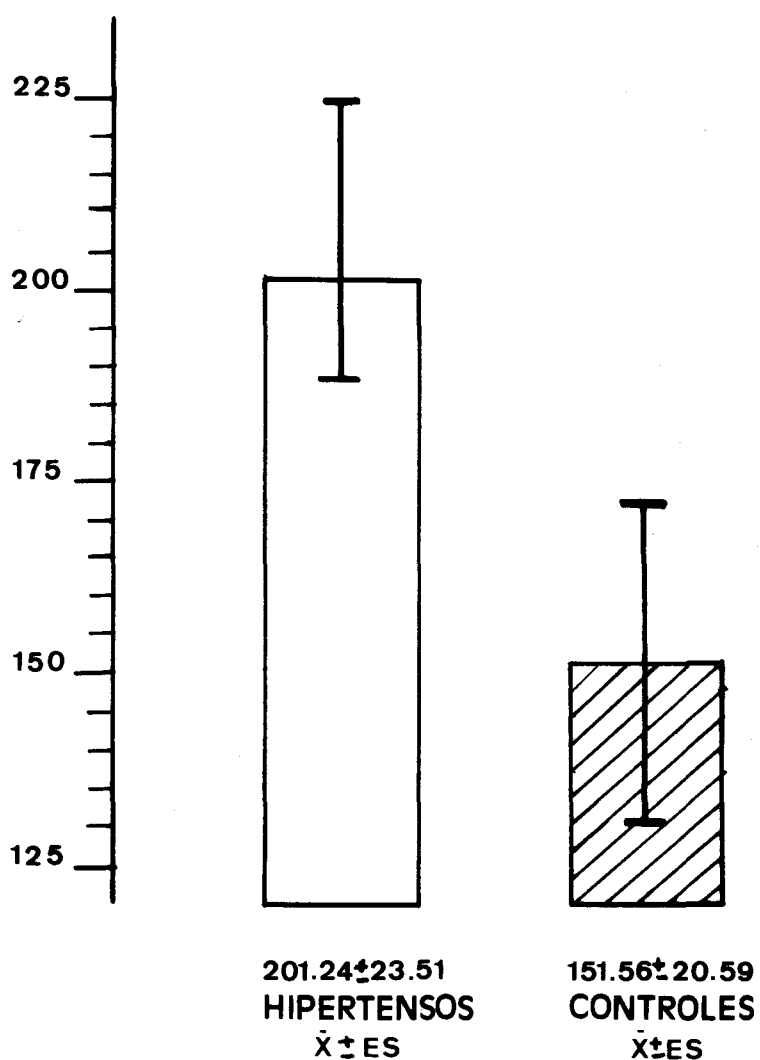
GRAFICA N° 4



NIVELES DE CALCEMIA EN SUJETOS HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS. NS

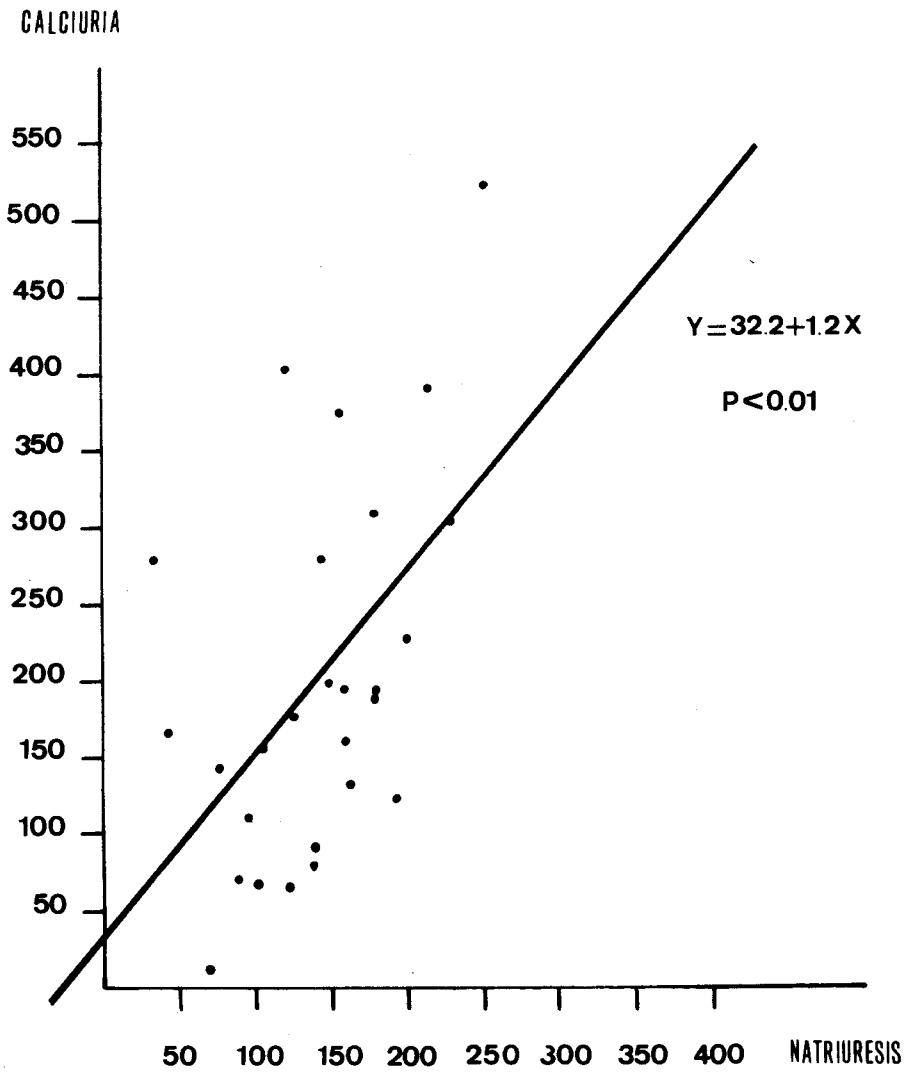
GRAFICA N° 5

CALCIURIA
mg/24 horas



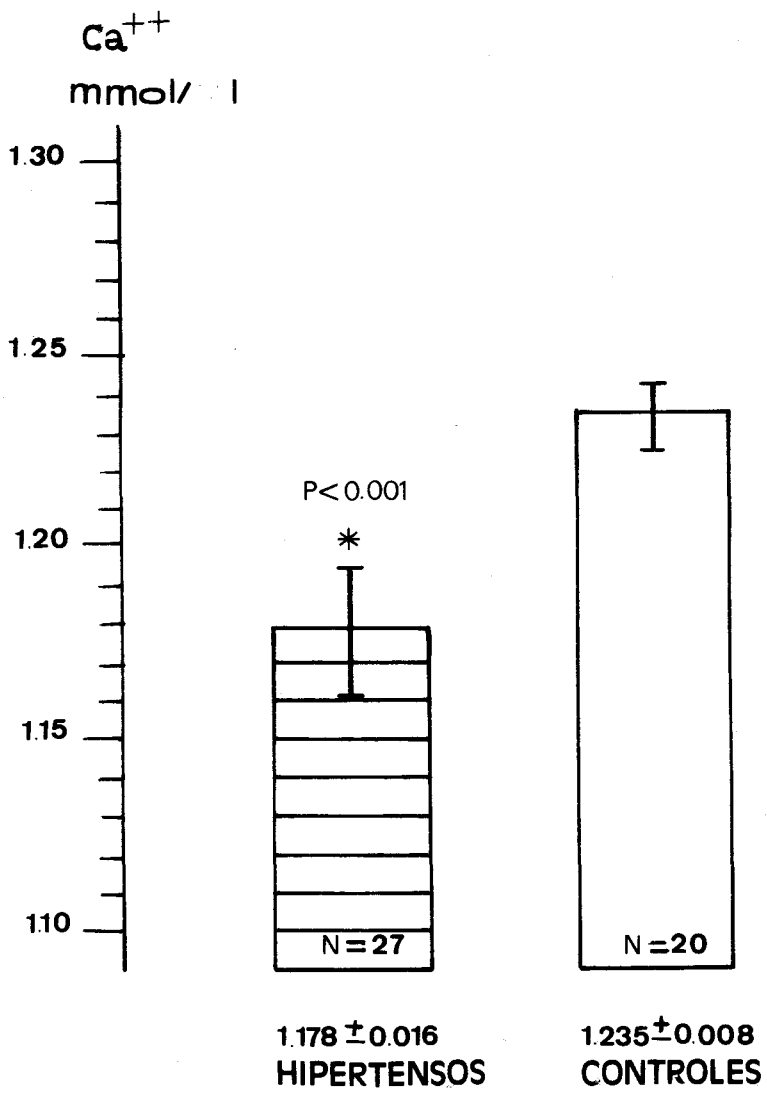
NIVELES DE CALCIURIA EN SUJETOS HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS. NS

GRAFICA N° 5 (B)



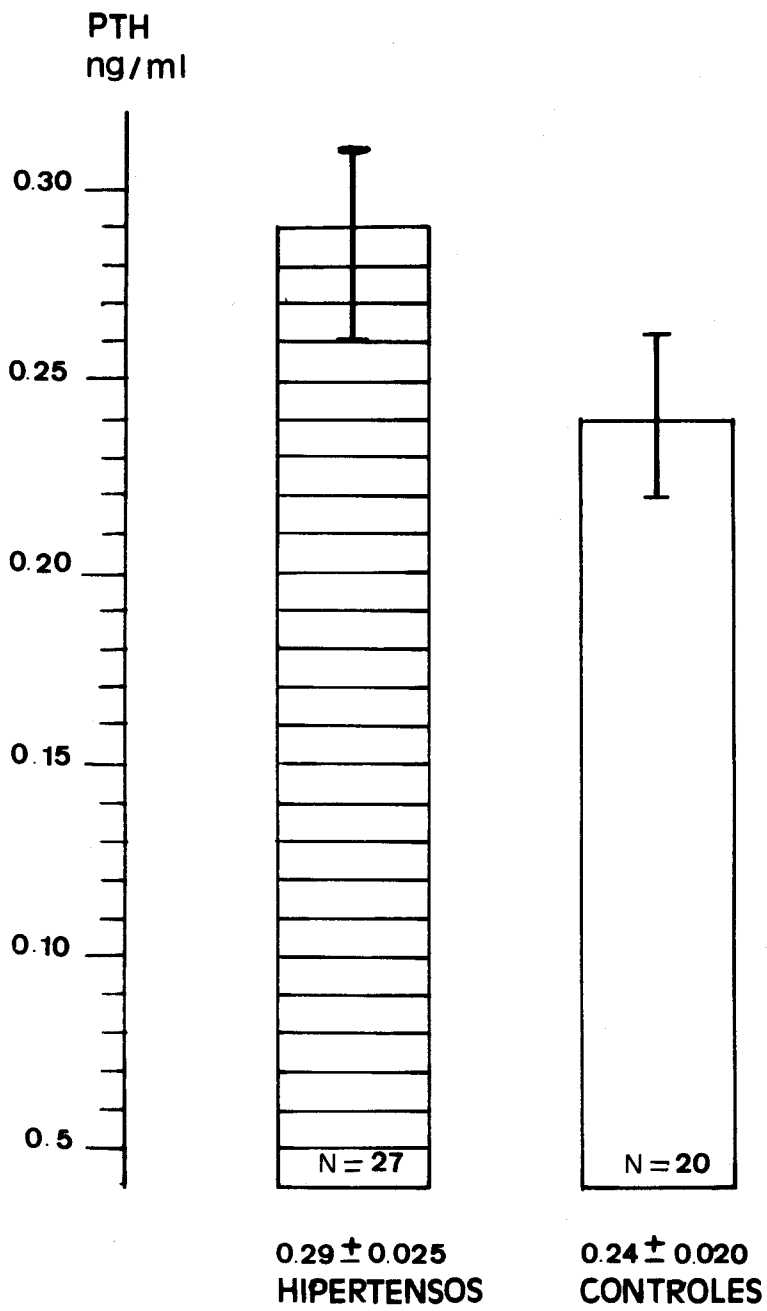
COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL ENTRE CALCIURIA Y NATRIURESIS.

GRAFICA N° 6



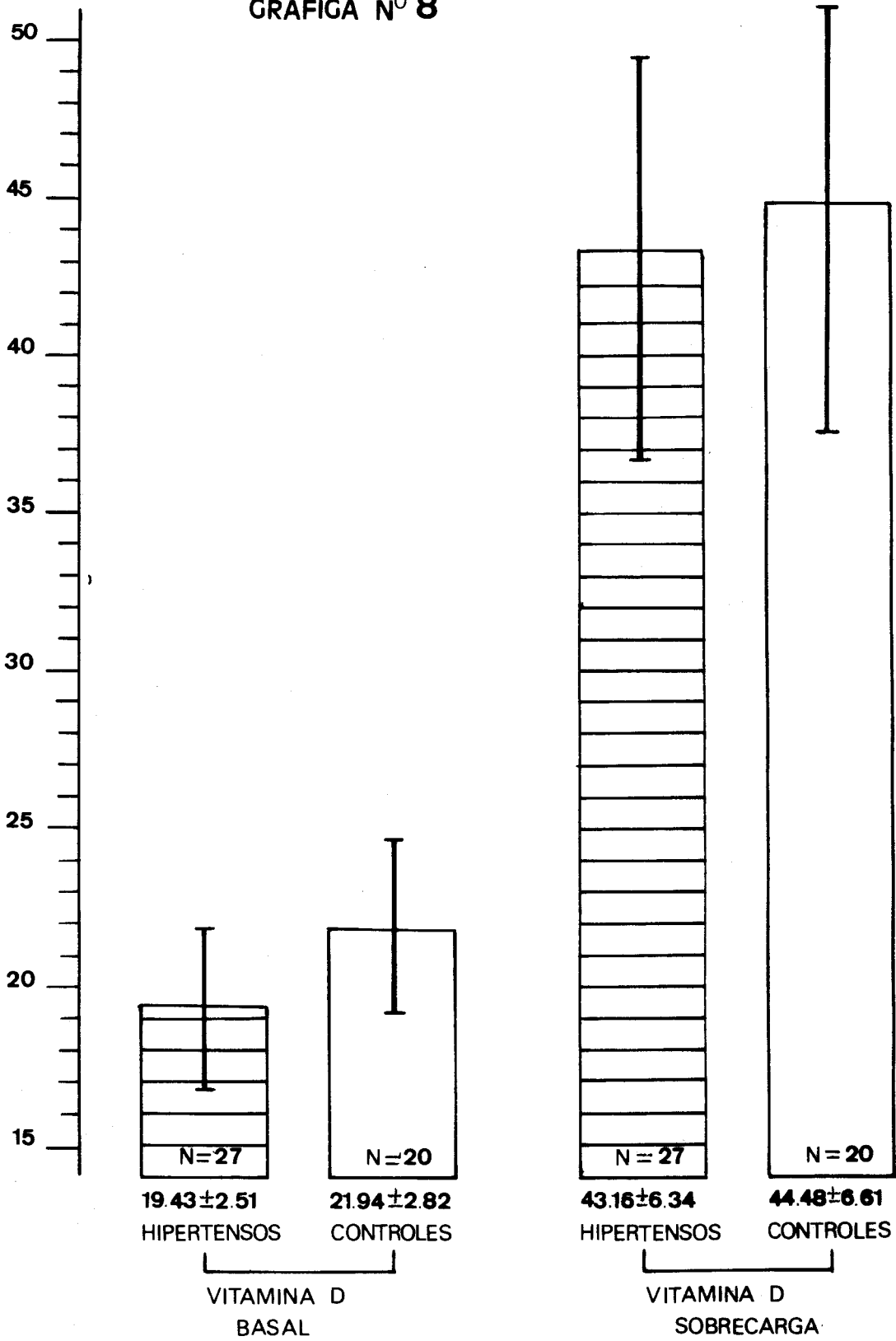
NIVELES DE CALCIO IONICO EN HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS. P < 0.001

GRAFICA N° 7



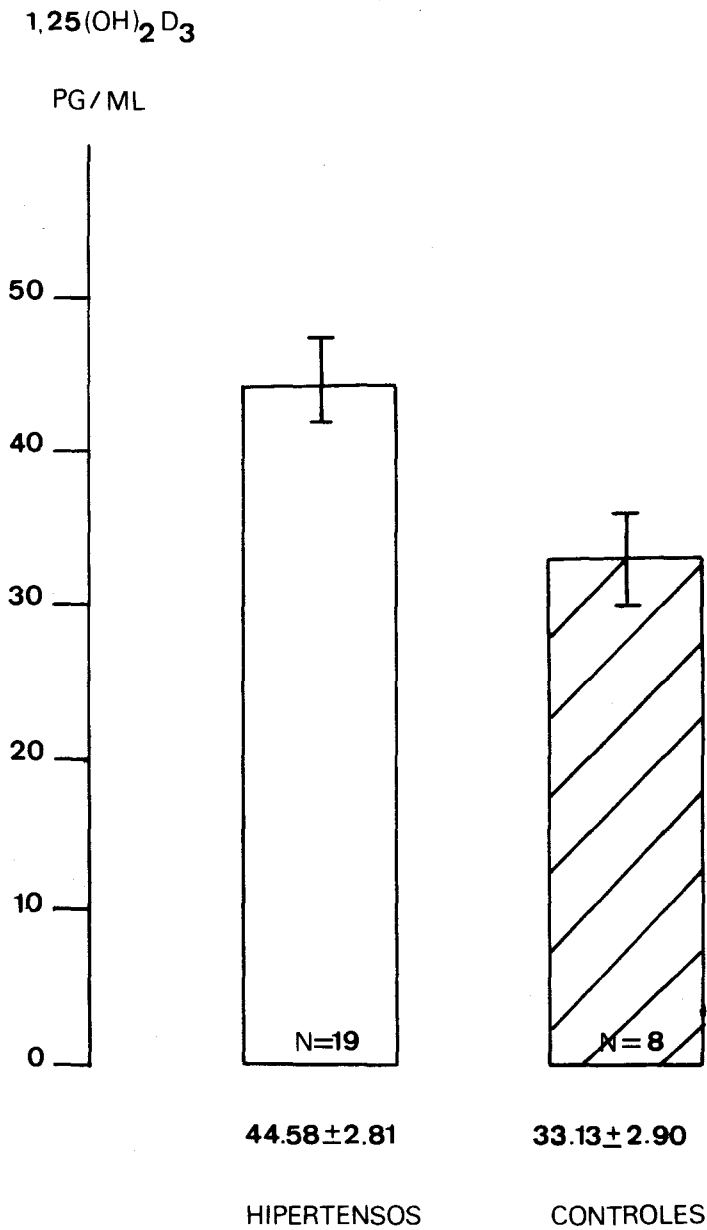
NIVELES DE PARATHORMONA EN HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS. NS

GRAFICA N° 8



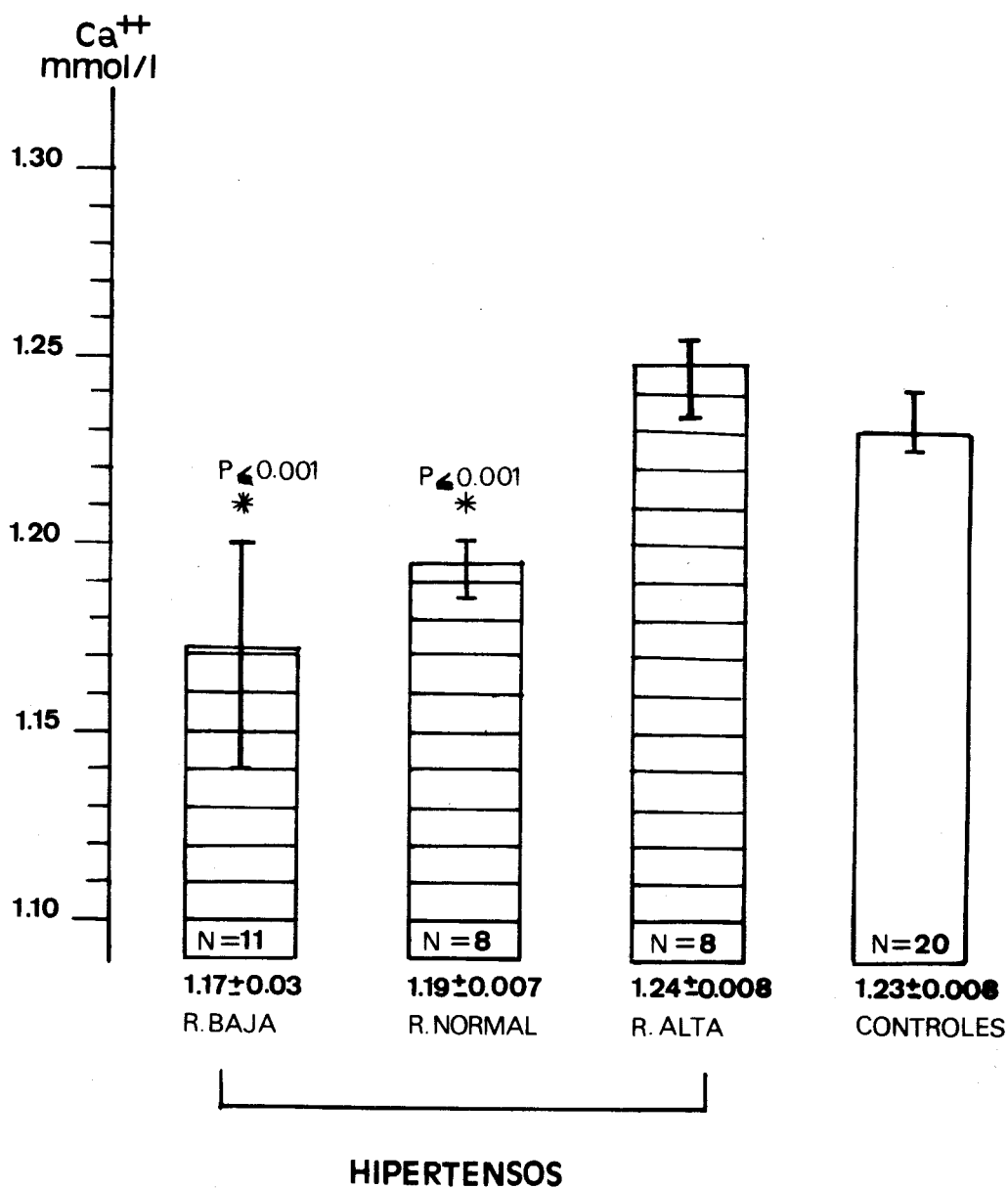
NIVELES DE 25-OH-D₃ EN SUJETOS HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS.

GRAFICA N° 8 (bis)



NIVELES DE 1,25(OH)₂D₃ EN PACIENTES HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS.

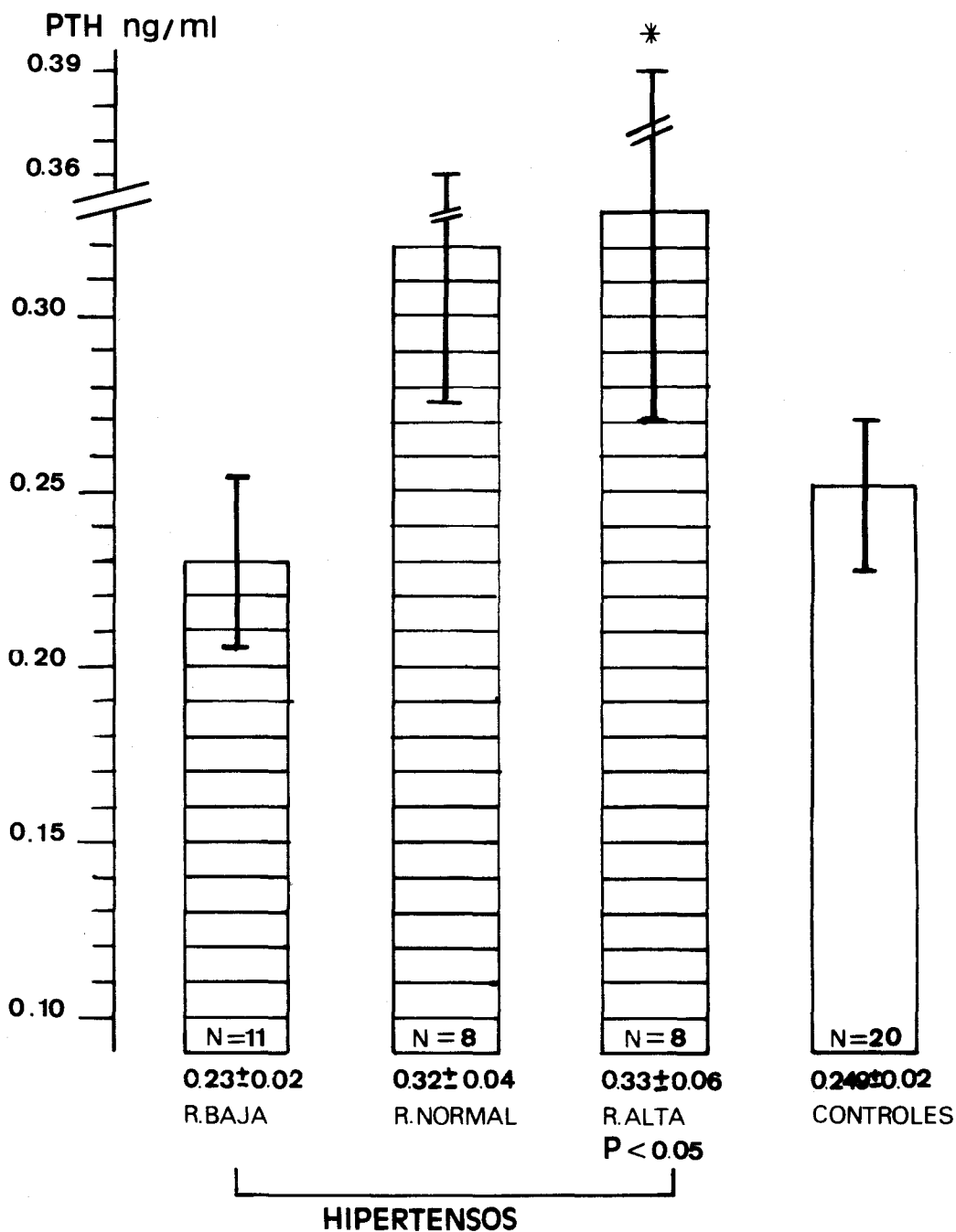
GRAFICA N° 9



NIVELES DE CALCIO IONICO EN SUJETOS HIPERTENSOS SEGUN SU A.R.P. Y CONTROLES NORMOTENSOS.

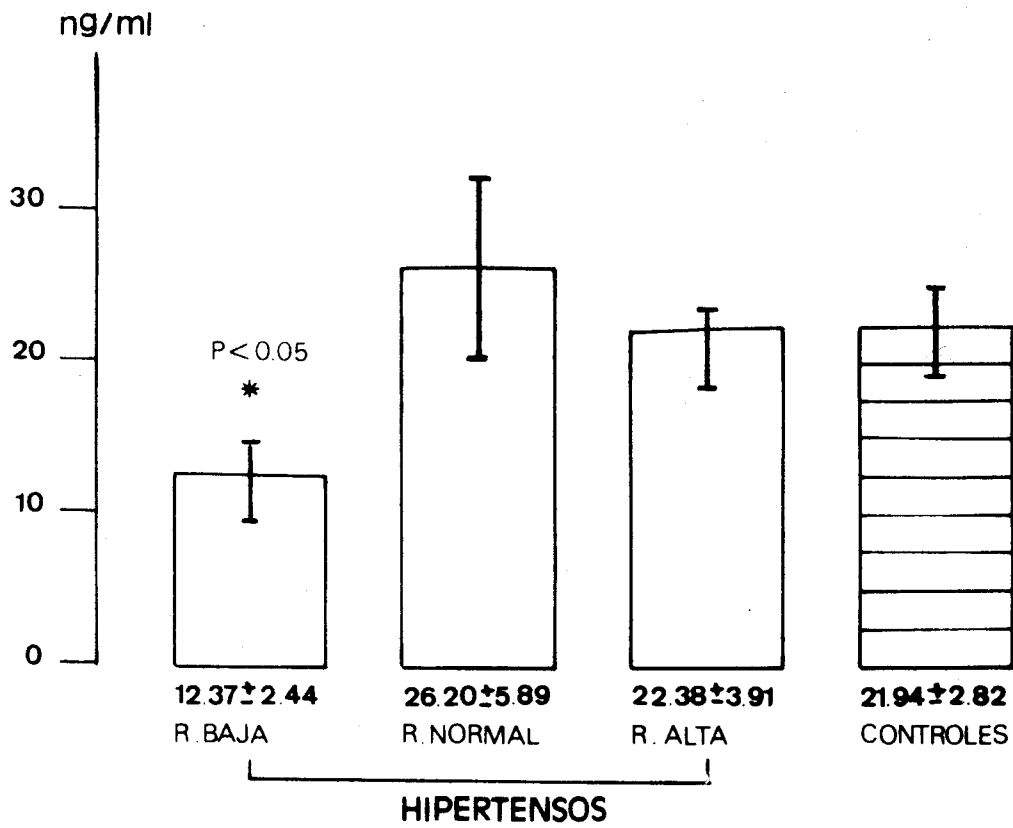


GRAFICA N° 10

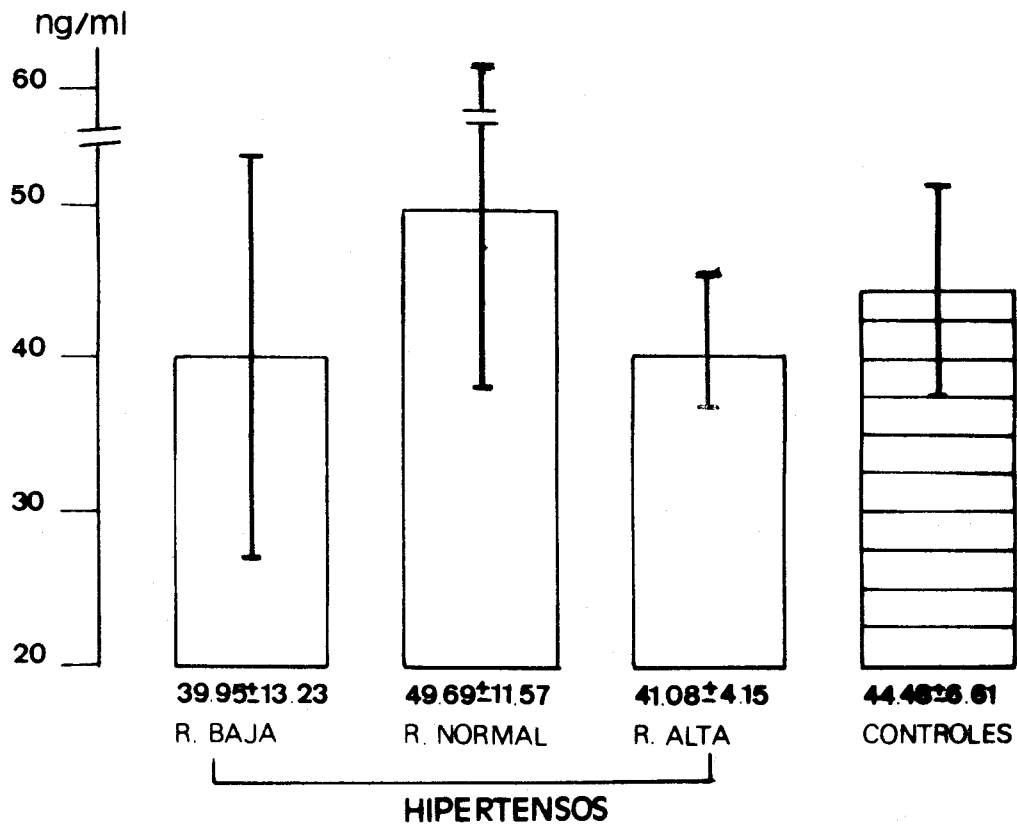


NIVELES DE PARATHORMONA EN SUJETOS HIPERTENSOS ATENDIENDO A SU A.R.P. Y EN CONTROLES NORMOTENSOS.

GRAFICA N° 11



NIVELES BASALES DE 25-OH-D₃ EN HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS.

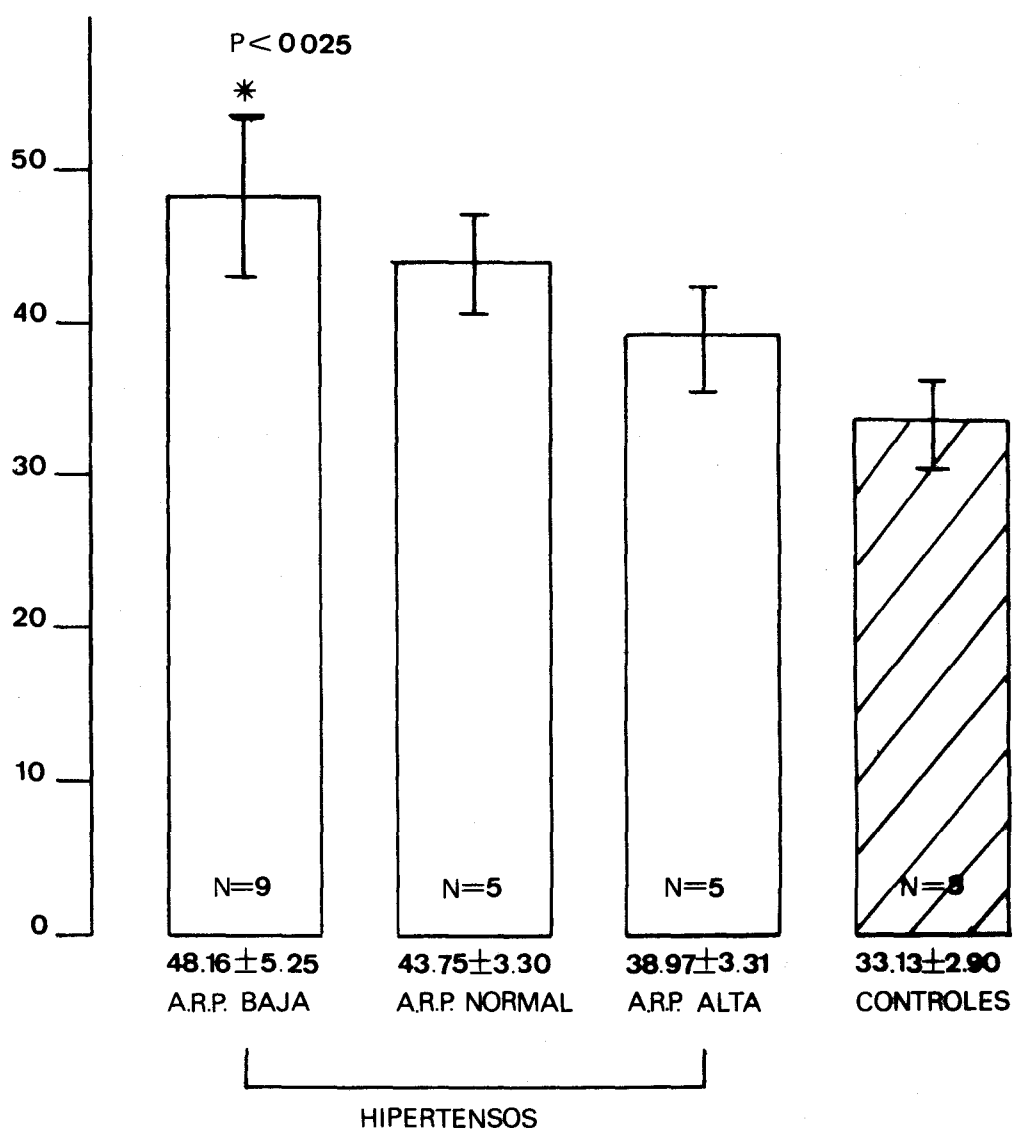


NIVELES DE 25-OH-D₃ EN HIPERTENSOS Y CONTROLES NORMOTENSOS TRAS SOBRECARGA ORAL DE ESTE METABOLITO.

GRAFICA N° 12

1,25(OH)₂D₃

PG/ML



NIVELES DE 1,25(OH)₂D₃ EN PACIENTES CON H.T.A. ESENCIAL Y CONTROLES NORMOTENSOS
ATENDIENDO A SU A.R.P.

DISCUSSION

El estudio del metabolismo extracelular del calcio en los pacientes afectados de hipertensión arterial esencial presentó, en general, un patrón bioquímico de hiperparatiroidismo secundario, con niveles de calcio iónico bajos, PTH elevada, calcemia y calciuria altas, similar al encontrado por Mellado y cols. recientemente (122).

Al observar cada parámetro aisladamente, encontramos que los niveles de calcemia, en nuestro estudio, fueron más elevados en los sujetos hipertensos que en los normotensos, aunque la diferencia no fué significativa. Si bién existen datos que muestran una correlación directa entre calcemia e hipertensión y un efecto presor del calcio, no es seguro que esto tenga una significación en la patología de la hipertensión; (122).

La calciuria, parámetro que parece ofrecer pocas dudas, es mayor en los pacientes hipertensos que en los normotensos, también corroborado por nuestro estudio, aunque las diferencias tampoco tuvieron significación estadística, hecho debido quizás, a deficiencias en la recogida de la orina por los sujetos sometidos a estudio.

Uno de los hallazgos más observados en la hipertensión arterial esencial lo constituye la hipercalciuria, habiéndose detectado valores elevados en estos sujetos tanto en condiciones basales como tras sobrecarga de calcio (123). Este aumento de los niveles de calcio en orina en los hipertensos, parece estar justificado por el aumento de la natriuresis presente en este tipo de pacientes (120).

En efecto, parece establecido, que la reabsorción tubular de sodio-calcio están interrelacionadas estrechamente, de forma que un aumento en la excreción renal de sodio da lugar a un aumento en la excreción de calcio (120). Dicha interrelación aparece también en nuestro estudio.

Trabajos como los de McCarron y cols. (99) atribuyen la hipercalcemia de la hipertensión arterial esencial, a una hiperfunción de las glándulas paratiroides debido a un déficit en la ingesta de calcio.

Un hecho que parece confirmarse cada día más, es la presencia de niveles de calcio iónico descendidos en sujetos con hipertensión arterial esencial, aunque no por ello deje de llamar la atención, al estar los niveles de calcemia elevados. Esto ya ha sido informado por diversos autores tanto en ensayos clínicos como experimentales (100, 120, 122, 124).

Los niveles de parathormona elevados, que también se observa en nuestros resultados aunque sin significación estadística, junto con las cifras bajas de calcio iónico antes comentado, constituye un hecho de gran interés por su repercusión en la patología hipertensiva.

Este binomio calcio iónico descendido-PTH elevada podría explicarse de dos formas:

A) Como causa de la hipertensión arterial esencial, por la presencia de un hiperparatiroidismo secundario debido a una disminución en la ingesta de calcio ó

B) como complicación por una inadecuada excreción renal del catión.

McCarron (99) desarrolla una hipótesis, muy discutida en los últimos años, en la que plantea que este descenso de calcio iónico, estímulo "natural" de la liberación de PTH por las paratiroides, puede ser debido a una ingesta pobre en calcio, y que este descenso en los niveles del catión tiene capacidad para alterar la permeabilidad de la membrana celular;

Que la baja ingesta de calcio, ocasione la disminución de los niveles de calcio iónico, es un hecho muy discutido; es difícil de comprender, puesto que las reservas del organismo para compensar los

cambios de este importante ión, son muy elevadas (149) aunque actualmente hay trabajos que lo confirman (150, 151, 152, 153).

Con los datos que poseemos actualmente no podemos considerar esta posibilidad como un hecho cierto, ya que faltan pruebas definitivas que relacionen directamente la mayor ingesta de calcio con una disminución de la presión arterial.

También podríamos plantearnos la disminución de los niveles séricos de calcio iónico, como un hecho secundario, o como indicador de una alteración en la cinética de las membranas celulares.

Nuestro estudio apoya más la hipótesis de la posible alteración en el transporte de las membranas celulares, en la que los niveles descendidos de calcio iónico puede deberse a una mayor entrada del calcio al interior de la célula o una dificultad a la salida del mismo, desde el citoplasma celular. Esto conllevaría a un aumento de su concentración intracelular, vasoconstricción, aumento de resistencias vasculares periféricas y, por último, a una elevación de la presión arterial.

La posibilidad de que el factor natriurético (FHNT) sea el responsable de la disminución del calcio sérico, lo muestra el hecho de que nuestros hipertensos esenciales con actividad de renina plasmática (A.R.P.) baja, son los que tienen los niveles más bajos de calcio iónico.

Apoya esta hipótesis el hecho de que la natriuresis elevada, efecto ya conocido del factor/es natriurético/s, y que induce a un aumento del calcio excretado en orina, se encuentre presente en nuestros hipertensos.

Al no poder afirmar de manera contundente la existencia de un déficit de calcio en la ingesta, nos inclinamos a la hipótesis de

la existencia de una posible alteración en la cinética de las membranas celulares en los hipertensos.

Es de suponer, que al estar los niveles disminuidos del catión en el líquido extracelular, el calcio iónico que falta se encuentre dentro de la célula. Tobian y Binion (23) ya se plantearon esto hace más de 30 años, cuando encontraron mayores cantidades de calcio en la pared vascular de los hipertensos con respecto a los normotensos. Lo que aún es desconocido, es el lugar de la célula donde se deposita este calcio que falta en el exterior. El lugar más probable parece ser el citosol celular, lugar de depósito del calcio libre intracelular. Este calcio es el responsable directo de la contracción muscular.

Recientemente se ha confirmado la existencia de niveles de calcio iónico aumentados en el citoplasma celular en pacientes con hipertensión arterial así como en otro tipo de hipertensiones (63, 118, 119), gracias a la aparición reciente de técnicas bioluminiscentes, tales como la aequorina y quin 2, sobre todo a nivel del músculo cardíaco (63).

A pesar de las recientes técnicas descubiertas, es difícil el estudio de la fibra muscular lisa "in vivo". Por ello, y en virtud de su similitud en cuanto a los mecanismos de membrana, los estudios han sido realizados en plaquetas(154, 21, 118) encontrándose niveles elevados de calcio iónico en su interior, en pacientes con hipertensión arterial esencial.

El motivo por el cual este calcio está aumentado dentro de la célula, es muy discutido. En teoría podría ser debido a una mayor permeabilidad de la membrana para este catión, a una mayor liberación de los depósitos intracelulares o a una disminución en el flujo de

salida del calcio iónico al espacio extracelular.

De todas formas aún quedan por demostrar muchos puntos, tales como la presencia de cifras elevadas de noradrenalina, papel del eje renina-angiotensina, y una expansión de la volemia en los hipertensos.

En nuestro trabajo hemos dividido a su vez, al grupo de hipertensos esenciales atendiendo a que sus cifras de renina fueran bajas, normales o altas, tal como ya hicieran Resnick y cols. (155).

Al igual que dichos autores, nuestro estudio muestra cifras de calcio iónico más bajas en el subgrupo de hipertensos esenciales con actividad de renina plasmática baja. Diferimos con ellos, en que nuestro subgrupo con A.R.P. normal, a pesar de tener cifras de calcio iónico normales, éstas fueron significativamente más altas que las del grupo normotenso.

También nuestras cifras de calcio iónico en el subgrupo de renina alta, fueron más elevadas que en los controles. Esto apoya la línea defendida por este grupo de investigación, donde muestra la hipertensión arterial esencial como una entidad no homogénea, donde su pronóstico y tratamiento va a depender del perfil de renina de cada sujeto.

El grupo de Laragh (35) defiende que los valores bajos de calcio iónico en los hipertensos con actividad de renina plasmática baja, son debidos al aumento del calcio iónico intracelular libre en el citosol. Este aumento dentro de la célula inhibiría en parte la secreción de renina y la liberación de parathormona, dada la correlación existente entre el eje renina-angiotensina y la función paratiroidea (156, 100).

Además parece aceptado, que la liberación de la renina es cal-

cio dependiente y está en relación inversa a la concentración de calcio iónico intracelular libre (157).

De todo lo anterior se deduce que la secreción de renina parece depender de la concentración intracelular de calcio iónico, mientras que los niveles extracelulares de este catión tienen una influencia menos destacada; probablemente su función se derive de su capacidad para modificar la concentración intracelular del calcio iónico.

Los bajos niveles de calcio iónico detectados en nuestro trabajo sugieren que en el grupo de hipertensos esenciales y A.R.P. baja, existe una alteración en el metabolismo cálcico, concretamente un déficit de dicho catión (superponible a lo observado anteriormente por otros autores) (115, 116), atribuido por nosotros a la mayor entrada de calcio al interior de la célula y por otro lado a la hiper calciuria presente en este grupo estudiado. Dicha hiper calciuria, objetivada también en nuestra experiencia, podríamos explicarla por la acción del factor/es natriurético/s; Al retenerse el sodio dentro de la célula, por una actividad disminuida de la bomba sodio-potasio ATPasa, aumentaría la concentración del calcio intracelular (75) bien porque el flujo de este catión, es en parte dependiente de la bomba de sodio y porque la permeabilidad de la membrana para el calcio iónico aumenta, al modificarse el gradiente de sodio (158, 83).

Estos niveles descendidos de calcio extracelular ocasionados, por un lado, por la mayor entrada del calcio iónico al interior de la célula y por otro, por la elevada calciúria, como anteriormente hemos citado, estimularían, además de la producción de $1,25(\text{OH})_2$ vit D por el riñón (hecho que comentaremos más adelante), los niveles de PTH, dato observado también en nuestro trabajo, creando así un cuadro de hiperparatiroidismo secundario a esta hipertensión mantenida.

Observaciones similares han sido encontradas en trabajos tales como los de Lawrence M. Resnick y Mellado (115, 116, 122).

Nuestras cifras más elevadas de parathormona en los hipertensos, no presentaron correlación con los niveles bajos de calcio iónico. Ello descarta el que esta elevación sea de origen primario, y apoya la hipótesis de que se trate de una respuesta compensadora a una alteración de base, dato considerado también por otros autores (159, 160, 105, 107, 137).

Por último, aunque no se conoce el mecanismo por el cual se retiene sodio en los sujetos con hipertensión arterial esencial, se están barajando dos posibilidades:

Una de ellas, de origen hereditario, sería la existencia de una incapacidad renal para reabsorber el sodio (90).

La otra, a una alteración renal de causa neurógena, en concreto, por un mayor estímulo del sistema nervioso simpático sobre el riñón (24). Ambas posibilidades se encuentran aún por confirmar.

El estudio del transporte intestinal del calcio en ratas espontáneamente hipertensas, es hasta el momento actual motivo de gran controversia.

Kai-Lu et al. (143) encuentran, en preparaciones de células del borde en cepillo del intestino delgado, de ratas hipertensas, y mediante fluorescencia, un incremento de la absorción del catión en ratas de 25 días, comparándolas con controles de la misma edad y sexo. Este grupo valora la posibilidad de una alteración en la membrana de estas células, caracterizado por cambios en el fluido y el contenido lipídico, tras el hallazgo de un índice de saturación de ácidos grasos bajo, en estas membranas celulares.

Similares estudios en células de los vasos sanguíneos, miocitos y eritrocitos (161, 162, 163, 164, 165) sugieren una menor unión del calcio iónico a la membrana plasmática en ratas hipertensas, lo que facilita el incremento del fluido lipídico, si bien este hecho hasta el momento sólo es una especulación; el mecanismo/s responsable de la distinta composición de los ácidos grasos es hasta ahora desconocido en estas ratas hipertensas.

Los niveles de $1,25(\text{OH})_2$ vit.D fueron también determinados en este estudio, mostrando niveles de dicho metabolito elevados en ratas prehipertensas. No así, en ratas en fase hipertensiva, donde no aparece diferencia significativa con respecto al grupo control. Esto sugiere, aunque no lo demuestra, el papel de este metabolito en el incremento de la absorción del calcio, ya que niveles elevados de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D darían lugar al aumento en la absorción de este catión.

En oposición al grupo anterior, Harold y cols. (140) en segmentos de intestino delgado próximos al píloro, aislando la capa se-

rosa e incubándola, hallan una disminución en el transporte de calcio en ratas espontáneamente hipertensas, que no se manifiesta en el grupo control.

Los niveles de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D fueron similares en ambos grupos; estas concentraciones de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D se elevaron al disminuir el calcio de la dieta, tanto en las ratas hipertensas como en las controles; por otro lado, los niveles de $25(\text{OH})$ vit. D están elevados en sus ratas hipertensas frente a las normotensas independientemente de que la ingesta de calcio fuera alta o baja, lo que justifican por un posible defecto en la conversión de $25(\text{OH})$ vit. D a $1,25(\text{OH})_2$ vit. D por la alteración de la 1-25-alfa hidroxilasa.

Niveles séricos de magnesio y fósforo, medidos también en este estudio, han sido hallados más elevados en el grupo de ratas hipertensas. La calcemia se encontró descendida en este mismo grupo. No han encontrado correlación alguna entre estos parámetros y las concentraciones de 1,25-alfa hidroxilasa, así como tampoco evidencian una relación recíproca entre el transporte del calcio y el sodio, señalando que la inhibición del transporte del sodio hallado por ellos, posiblemente fuera debida al alto turnover del calcio iónico por el riñón.

Las conclusiones a las que llega este grupo de trabajo demuestran, como el transporte del calcio iónico es bajo en las ratas afectas de hipertensión arterial esencial, debido a un defecto intrínseco en el transporte del calcio, pero no regulado por la vitamina D.

Lucas y cols. (142) en concordancia con los hallazgos de Harold y su grupo, también encuentran una disminución en el transporte del calcio, en ratas hipertensas, también, a diferencia de los anteriores, sí hallan un descenso de los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D tan-

to basalmente como tras una dieta baja en calcio, hallando una correlación positiva entre la $1,25(\text{OH})_2$ vit. D y la $25(\text{OH})$ vit. D en el grupo de ratas hipertensas, a diferencia del grupo de controles, donde dicha correlación no pudo ser objetivada. En definitiva, estos autores muestran sus resultados, como evidencia de una relación causal entre la reducción de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D y el descenso en la absorción de calcio, apoyando la idea de una resistencia a la acción de la $1,25(\text{OH})_2$ vit. D en el intestino.

Nuestros resultados, a pesar de no ser superponibles a los anteriores, ya que ellos realizan sus estudios en animales y nosotros en humanos, se asemejan más a los de Kai-Lu y su grupo (143).

Nosotros encontramos una mayor absorción de calcio en los sujetos hipertensos con respecto a los normotensos, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Si lo es, en cambio, el porcentaje máximo de absorción de calcio en los sujetos con hipertensión arterial esencial frente a los controles. Sin embargo, si analizamos por separado los distintos subgrupos de pacientes estudiados podemos observar, como en los sujetos hipertensos, con niveles de renina bajos, hallamos una absorción de calcio significativamente elevada en comparación con los normotensos. No así, en los subgrupos con actividad de renina plasmática normal o alta.

Del mismo modo, los niveles de $25(\text{OH})$ vit. D no fueron diferentes entre los hipertensos y los controles analizados globalmente, si bien, si encontramos diferencia significativa en el grupo de renina baja, donde los niveles de dicho metabolito se encuentran bajos.

Nuestros valores de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D también resultaron ser significativamente más elevados en el grupo de hipertensos con actividad de renina plasmática baja, al compararlos con los de los sujetos controles.

Nosotros partimos de la base, de un incremento del calcio intracelular, y unos niveles descendidos del calcio extracelular (demostrado también en nuestro trabajo), lo que haría que se estimulase la 1,25-alfa-hidroxisilasa en el riñón y aumentaría la formación de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D; esto conllevaría a un incremento en la absorción intestinal de calcio.

Los niveles de $25(\text{OH})$ vit. D determinados en nuestro estudio aparecen bajos, sin encontrar por nuestra parte, hasta el momento actual ninguna justificación; quizás una alteración hepática en la formación de dicho metabolito, aún por esclarecer.

Trabajos como los de Lawrence M. Resnick en humanos, confirman nuestra teoría, ya que aunque no determinan el transporte intestinal de calcio, si hallan los niveles de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D, encontrándolos elevados en los sujetos con hipertensión arterial esencial.

Lawrence y cols. (166) al dividir a los sujetos estudiados según sus niveles de renina, hallan unos valores séricos de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D más elevados en el grupo de renina baja, al ser comparados con los niveles de los controles, observando una relación inversamente proporcional de los niveles de estos metabolitos con los del calcio iónico.

En base a los datos anteriormente expuestos, nos planteamos la hipótesis de que los sujetos con hipertensión arterial esencial y actividad de renina plasmática baja, presentan un incremento de la natriuresis producido probablemente por la acción del factor natriurético/s, que se activaría, que se activaría/n al presentar estos sujetos un aumento del volumen plasmático.

Este aumento de la excreción de sodio por la orina, conllevaría a una elevación en la excreción de calcio, dada la interrelación

existente entre los dos iones (140).

Al aumentar la calciuria, descenderían los niveles séricos de calcio iónico, lo cuál implicaría un estímulo de hipersecreción de parathormona y una elevada actividad de la 1,25-alfa-hidroxilasa, con el consiguiente aumento en la producción de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D. Los niveles aumentados de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D, incrementan, a su vez, la absorción del calcio por el intestino, como mecanismo compensador. Dicho mecanismo, mantenido en el tiempo, condicionaría un cuadro de hiperparatiroidismo secundario, que podría plantearse, más como una complicación de la hipertensión, que como causa de ella, como anteriormente han descrito otros autores (135).

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen calcio sérico bajo y parathormona y calciuria elevadas.

Existe en el grupo de hipertensos estudiado una correlación positiva entre excreción urinaria de sodio y calcio. ($n= 37$)
 $p < 0.001$.

2. Los pacientes con hipertensión arterial esencial presentan una absorción intestinal de calcio elevada, en comparación con controles normotensos.

3. Al dividir a los sujetos hipertensos en grupos según su actividad de renina plasmática, se observa que en todos ellos la absorción intestinal de calcio está elevada, pero esta elevación es mucho más importante en los hipertensos con actividad de renina plasmática baja, alcanzando niveles de significación estadística.

4. Los niveles séricos de calcitriol ($1,25(OH)_2$ vit. D) están elevados en los hipertensos esenciales, como grupo total y divididos según su actividad de renina plasmática, siendo esta elevación más manifiesta en el grupo de A.R.P. baja, donde el incremento alcanza niveles de significación estadística.

5. Los sujetos hipertensos tienen menores niveles séricos de

calcidiol ($25(\text{OH})_2$ vit. D). Esta alteración aparece, de nuevo, más importante en el grupo de actividad de renina plasmática baja. $p < 0.025$.

6. Las conclusiones anteriores, valoradas en conjunto, demuestran la existencia de un patrón de hiperparatiroidismo secundario en la hipertensión arterial esencial, especialmente manifiesto en los sujetos con actividad de renina plasmática baja.

7. La secuencia lógica de acontecimientos a la luz de nuestros resultados parece ser: aumento de calciuria junto con la natriuria por el factor(es) natriurético(s) lo que junto a las alteraciones de membrana condiciona bajo calcio iónico. Ello estimula la secreción de parathormona, que a su vez incrementa la formación de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D, que a la postre conlleva a la estimulación de la absorción intestinal de calcio.

RESUMEN

En los últimos años se ha venido desarrollando un especial interés por la evidente relación calcio e hipertensión arterial. Muchos han sido los autores interesados en este tema.

La aparición en diversos trabajos, tanto clínicos como experimentales, en que se demuestran niveles más bajos de calcio iónico en sujetos con hipertensión arterial esencial y una mayor ingesta de calcio como factor beneficioso en esta patología y al no existir ningún trabajo clínico sobre el manejo del calcio por el intestino, ni sobre el calcitriol ($1,25(\text{OH})_2$ vit. D), principal metabolito de la vitamina D, es por lo que nos planteamos la realización de este trabajo.

El estudio se ha realizado en 27 sujetos hipertensos y 20 controles normotensos, de similar edad y sexo, mediante la administración de un isótopo por vía oral (calcio⁴⁵); Determinamos el porcentaje de absorción intestinal de calcio basamente, a los 20, 50, 80, 110 y 140 minutos y los niveles de calcidiol ($25(\text{OH})$ vit. D) y calcitriol ($1,25(\text{OH})_2$ vit. D).

Encontramos elevada significativamente la absorción intestinal de calcio, en los sujetos con hipertensión arterial y actividad de renina plasmática baja (22.73 ± 19.05 %) cuando la comparamos con los controles normotensos (10.70 ± 17.13 %). $p < 0.025$.

Los niveles de $1,25(\text{OH})_2$ vit. D, medido en nuestros pacientes, fueron significativamente más altos en el grupo con hipertensión arterial esencial y renina baja (48.16 ± 15.77 pg/ml) que en los sujetos sanos (33.13 ± 8.23 pg/ml). $p < 0.025$.

Por el contrario, los valores de $25(\text{OH})$ vit. D aparecieron bajos, en el subgrupo de hipertensos con actividad de renina plas-

mática baja (12.37 ± 8.10 ng/ml), frente al grupo control (21.94 ± 12.63 ng/ml) siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$. Este hallazgo, aunque presente en nuestro estudio, no lo podemos justificar hasta el momento actual.

Niveles de calcio iónico bajos, parathormona y calciuria elevadas y una correlación positiva entre natriuresis y calciuria, es un hecho objetivable en nuestros hipertensos esenciales sometidos a estudio.

A la vista de los resultados obtenidos en el presente trabajo, nos planteamos la hipótesis, de que los sujetos con hipertensión arterial esencial y actividad de renina plasmática baja, presentan un incremento en la excreción urinaria de sodio por la acción del factor(es) natriurético(s) que se activaría(n) al presentar estos sujetos un aumento del volumen plasmático. Esto conllevaría a una mayor excreción de calcio en orina, dada la interrelación- ya probada- de estos dos iones.

Este aumento de la calciuria condicionaría unos bajos niveles de calcio iónico extracelular que activarían, por un lado, la parathormona y por otro, la formación de $1,25(OH)_2$ vit. D por el riñón, para aumentar la absorción intestinal de calcio y la reabsorción ósea, como mecanismo compensador.

Por otro lado, el factor(es) natriurético(s), a su vez, induciría una mayor entrada de sodio al interior de la célula y por tanto una dificultad a la salida del calcio intracelular por una alteración de la bomba sodio-potasio ATPasa. Estos niveles elevados de calcio iónico intracelular, por un mecanismo directo, aumentaría las resistencias vasculares periféricas dando lugar a vasoconstricción y por tanto, a elevación de la presión arterial.

BIBLIOGRAFIA

1. Laragh JH. Valoración y cuidados del enfermo hipertenso. En Laragh JH. ed. "Manual de hipertensión ". Doyma. Barcelona 1.976; 681-690.
2. Pickering, GW.: "Hypertension: definitions, natural histories and consequences". En Laragh, JH. (ed): Hypertension manual: mechanisms, methods, managements. Dun-Donelley. New York, 1.973.
3. Oldham PD, Pickering G, Roberts JAF, et al. "Hipertensión esencial ". En Kaplan NM. (ed): Hipertensión Clínica. Mexico D.F. 1.980.
4. Garrido M, Piñero C, "Hipertensión Arterial". En Perianes Carro J, Espinó D., Garrido M., Segovia de Arana JM. eds. "Tratado de Medicina Interna". Toray, Barcelona 1.981; 840-856.
5. Pardell, H.(ed): La hipertensión arterial en España. Liga Española para la lucha contra la HTA. 1.985.
6. Martell Claros, N., Fernandez Pinilla C., Llorente L., Luque Otero M., Fernandez Curz A.: "Factores Genéticos en la HTA. esencial". Hipertensión, 2: 59- 65. 1.985.
7. Smirk, FH., Hall, WH.: "inherited hypertension in rats". Nature 182; 727-732, 1.958.
8. Knudsen, K., Dahl, L., Thompson, K., Iwai, J., Henie, M., Leitl, G.: "Effects of chronic salt ingestion: Inheritance of hypertension in the rat". J. Expl. Med., 132: 976-981, 1.970.
9. Tanase, H., Suzuki, Y., Oshima, A., Yamori, Y, Okamoto, K.: "Genetic analysis of blood pressure in spontaneously hypertensive rats". Jpn. Circul. J. 34: 1: 197-204, 1.970.
10. Zinner, SH., Margolins, HS., Rosner, B.: "Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration un childhood:

- and eight year follow-up". *Circulation*, 58: 908-914, 1.978.
11. Bianchi, G.; Gatti, M.; Ferrari, P.; Picotti, G.B.; Colombo, G.; Velis, O.; Cusi, D.; Lupi, G.P.; Barlassina, C.; Bracci, G.; Gori, D.; Mazzei, D.; "A renal abnormality as a possible cause of essential hypertension". *Lancet*, 1: 173-178, 1.979.
 12. Grim, C.E.; Luft, F.C.; Miller, J.C.; "An approach to the evaluation of genetic influences on factors that regulate arterial blood pressure in man". *Hypertension* 2 (suppl.): 134-136, 1.980.
 13. Uneda, S.; Fujishima, S.; Fujiki, Y.; Tochicubo, O.; Oda, H.; Asahina, S.; Kaneko, Y.; "Renal haemodynamics and the renin-angiotensin system in adolescent genetically predisposed to essential hypertension". *J. of Hypertension*. 2 (suppl): 437-439, 1.984.
 14. De Mendonca, M.; Garay, R.P.; Ben-Isahy, D.; Meyer, P.; "Abnormal erythrocyte cation transport in primary hypertension". *Hypertension* 3 (suppl. 1): 1-179-181, 1.981.
 15. Ebringer, A.; Dcyle, A.E.; "Raised Ig G levels in hypertension". *Br. Med. J.* , 2: 146-152, 1.970.
 16. Fernandez Cruz, Jr.A.; Luque Otero, M.; Llorente Pérez, L.; Fernandez Pinilla, C.; Martell Claros, N.; "HLA antigens in Spanish patients with essential hypertension". *Clin. Sci.* 61: 367_s-370, 1.981.
 17. Luque Otero, M.; Martell Claros, N.; Llorente Pérez, L.; Fernandez Pinilla, C.; Fernandez Cruz, A.; "Severe hypertension in the Spanish population. Association with specific HLA antigens". *Hypertension*. 5 (suppl): V- 149-151, 1.983.

18. Gundbrandsson, T.; Hansson, L.; Herlitz, H.; Lindholm, L.; Nilsson, L. A.; "Immunological changes in patients with previous malignant essential hypertension". *Lancet*, 1: 406-408, 1.981.
19. Manger WN, Page IH.: "An overview of current concepts regarding the pathogenesis and pathophysiology of hypertension". En Rosenthal J. Ed. "Arterial Hypertension". Springer Verlag. New York, 43-51, 1.982.
20. De Quatro V, Miura Y.: Los factores neurogénicos en la HTA. humana ¿ mecanismo o mito ?". En Laragh J. ed. "Manual de hipertensión". Doyma. Barcelona. 279-313, 1.976.
21. Rasmussen H. "Cellular calcium metabolism. *Ann. Inter. Med.* 1.983; 98 (parte 2): 806-808.
22. Folkow B. "Physiological aspects of primary hypertension". *Physiol. Rev.* 1.982; 62: 347-504.
23. Tobian L. "Un punto de vista sobre el enigma de la hipertensión". En Laragh J. ed. "Manual de hipertensión". Doyma. Barcelona 1.976, 133-160.
24. Davidran, M., Opsahl J. : "Mechanisms of elevated blood pressure in human essential hypertension". *Med. Clin. Nort. Am.* 1.984; 68: 301-320.
25. Abbond F.M. "The sympathetic nervous system in hypertension: state of the art review." *Hypertension* 1.982; 4(suppl.2): II 208-214.
26. Engelman K, Portnoy B.A. "Sensitive double-isotope derivate assay for norepinephrines". *Circ. Res.* 1970; 26: 53-58.
27. Remington RD, Lambarth B, Moser M, Hoobler SW: "Circulatory reac-

- tions of normotensive and hipertensive subjects and of the children of normal and hipertensive parents". Am. Heart J. 1.960; 59:56-70.
28. Doyle AE, Frase JRE, "Essential hypertension and inheritance of vascular reactivity. Lancet 1.981; 2:509-511.
29. McCubbin JW, Ferrario CM, "Barorreceptor reflexes and hypertension. En. Genest J, Kciw E, Kuchel o eds. "Hypertension". McGraw-Hill. New York 1.977; 93-144.
30. Guyton AC, Hall JE, Lchreier TE et al. "Blood pressure regulation: basic concepts. Fed. Proc. 1.981; 40: 2252-2256.
31. Laragh JH, Soffer R, Case DB, "Enzima de conversión, angictensina II y enfermedad hipertensiva ". Am. J. Med. (ed. esp.)1.978; 1: 59-64.
32. Tobian L. "Physiology og the juxtaglomerular cells." Ann. Intern. Med. 1.960; 52: 395-398.
33. Davis JO, Freedman RH. "Mechanisms regulating renin release. Physiol. Rev. 1.976; 56: 1-16.
34. Johnson J.A., Davis JO, Gotshall RW, " Evidence for an intrarrenal beta-receptor of renin release .Am. J. Physiol. 1.976; 230:410-415.
35. Laragh. "Atrial natriuretic hormone the renin-aldosterone-axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. N. Engl. J. Med. 1.985; 313:1.330-1.340.
36. Pickering G. Hypertension; etiopatogénia, clínica y tratamiento. Toray. Barcelona 1.976; 1-95.
37. Weber MA, Brewer DD, Megafin BB. "Nuevos aspectos del tratamien-



- to de la hipertensión arterial con bloqueantes beta en pacientes jóvenes". Cardiovascular Rev. Rep (ed. esp.)1.981; 2:239-243.
38. Laragh JH, Ulick S, Lieberman S." Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension". J. Clin. Invest.1.960; 39:1.091-1.095.
39. Brunner HR, Laragh JH, Baer L at al. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke". New Engl. J. Med. 1.972; 286:441-446.
40. Laragh JH,"Principios básicos de la valoración y tratamiento ambulatorio de la HTA. Cardiovasc. Rev. Rep. (ed esp.)1.982; 3:441-450.
41. Laragh JH, Niarchos AP,Sealey JE. "Hipertensión arterial". En Stein JH "Medicina Interna". Salvat. Barcelona.1.983; 655-672.
42. Cummings YE, Shires DL, "El riñón en la HTA.". Cardiovasc. Rev. Rep. (ed. Esp,) 1.984; 5: 291-296.
43. Lee JB. "The renal prostaglandins and blood pressure regulation". Samuelsson M. ed. Raven Press. Nueva York 1.976; 341-356.
44. Zusman R, y Keiser,H: " Prostaglandin biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture. Stimulation by angitensin II, bradykinin and arginine vasopresine". J. Clin. Invest, 1.977; 60: 215-219.
45. Bohran SO.: "Demonstration of prostaglandin synthesis in collecting duct cells and other types of the rabbit renal medulla". Prostaglandins, 1.979; 17: 79-83.
46. Muirhead EE." Antihypertensive functions of the kidney". Hypertension 1.981; 2: 444-464.

47. Frey EK, Kraut H.: "Ein neues kreislaufhormon und seine wirkung". Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 1.926; 133: 1-4.
48. Orstavik TB: "The kallikrein-kinin system in exocrine organs". J. Histochem. Cytoche., 1.960; 28:881-896.
49. Kaplan AP, Austen KF: "A prealbumin activator of prekallikrein". J. Immunol., 1.970; 105:802-807.
50. Kaplan AP, Austen KF: "A prealbumin activator of prekallikrein II. Derivation of activators of prekallikrein from active Hageman factor by digestion with plasmin". J. Expl. Med., 1.971; 133: 693-697.
51. Erdös EG. "Conversion of angiotensin I to angiotensin II." Am. J. Med. 1.976; 60: 749-756.
52. Solaro RJ.: "The role of the calcium in the contraction of the heart". En Flaim SF, Zelis R. eds. "Calcium blockers". Urban. Baltimore 1.982; 21-36.
53. Somlyo AP, Somlyo AV. " Calcium and Magnesium in vascular smooth muscle function". En Genest J, Koiw E, Kuchel O eds. "Hypertension". McGraw-Hill. Nueva York 1.977;440-451.
54. Constantopoulos G." Cations and norepinephrine content of arteries in hypertension". Similar cita 53 pgs: 451-463.
55. Senneblick E, Ross J Jr." Contracción del corazón normal". En Braunwald E. ed. Tratado de Cardiología. 2ª ed. Interamericana. Mexico, 1.983: 443-464.
56. Mason DT, Zelis R, Amsterdam EA, Massari RA.: "Mecanismos de la contracción cardiaca". En Sodeman W Jr, Sodeman WD eds. "Fisiopatología Clínica" 5ª ed. esp. Interamericana 1.983: 443-484.

57. Langer GA. "Ionic basis of myocardial contractility". *Ann. Rev. Med.* 1977;26: 13-20.
58. Braunwald E, "Mechanisms of action of calcium-channel blocking agents". *N. Engl. J. Med.* 1982;307: 1618-1627.
59. Bailey JC, Elharrar V, Zipes DP. "Slow-channel depolarization mechanism and control of arrhythmias". *Ann. Rev. Med.* 1978; 29: 417-426.
60. Triggle DJ, Swamy VC, "Pharmacology of agents that affect calcium: agonist and antagonist". *Chest.* 1980; 76: 174-179.
61. Van Breemen C, Aaronson P, Lontzenhiser R. "Sodium-calcium interactions in mammalian smooth muscle". *Pharmacol. Rev.* 1978; 30: 167-208.
62. Sobel BE. "Propranolol and threatened myocardial infarction". *N. England J. Med.* 1979; 300:191-193.
63. Badke FR, O'Rourke RA. "Fisiología Cardiovascular". En Stein JH. eds. "Medicina Interna". Salvat. Barcelona 1983; 431-448.
64. Antman EM, Stone PH, Mueller EJ, Braunwald E. "Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. I basic and clinical electrophysiologic effects". *Ann. Intern. Med.* 1980; 93:875-885.
65. Perry SV, Grand RIA. "Mechanisms of contraction". *Br. Med. Bull.* 1979; 35:219-226.
66. Rasmussen H, "Calcium and AMPc as synergic messengers". Nueva York. John Wiley and sons.; 1981: 370.
67. Cohn J. "Calcium, vascular smooth muscle, and calcium entry blockers in hypertension". *Ann. Intern. Med.* 1983; 98(parte 2):806-808.

68. Adelstein RS, Hathaway DR. "Role of calcium and cyclic adenosine 3-5 monophosphate in regulating smooth muscle". *Am. J. Cardiol.* 1.979; 44: 783-788.
69. Robinson BF, Collier JG, "Human vascular muscle". *Br. Med. Bull.* 1.979; 35: 305-312.
70. Scheid GR, Hcneyman TW, Fay "Mechanism of beta adrenergic relaxation of smooth muscle". *Nature* 1.979; 277:32-36.
71. Bright R. "Tubular view of morbid appliance in 100 cases connected with albuminous urine ". *Guys Hosp. Rep.* 1.836;1: 1380-1410.
72. Goldblat H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. "Studies in experimental hypertension". *J. Expl. Med.* 1.934; 347-349.
73. Borst JGG, Borst de Gens A. "Hypertension explained by starling's theory of circulatory homeostasis". *Lancet* 1.963; 40: 2252-2256.
74. Haddy FJ, Overbeck HW. "The role of humoral agents in volume-expanded hypertension". *Life Sci.* 1.976; 19: 935-948.
75. Blaustein MP. "Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and hypothesis". *Am. J. Physiol.* 1.977; 232: 165-173.
76. Feinlieb M, "Genetics and familiar aggregation of blood pressure". En Onesti G, Klinit CR, eds. *Hypertension*" Grune y Stratton. Nueva York 1.977; 35-48.
77. Tobian L, Coffee K, McCrean P, Dahl LK. "A comparison of the anti-hypertensive potency of the kidney from one strain of rate susceptible to salt hypertension and kidney from another strain resistant to it." *J. Clin. Invest.* 1.966; 45: 10.890.

78. Fox U, Bianchi GR."The primary role of the kidney in causing the blood pressure difference between the Milan hypertensive strains. (MHS) and normotensive rats". Clin. Exp. pharmacol. Physiol. suppl. 1.976; 3: 71-74.
79. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. "Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats". Clin. Sci. Mol. Med. 1.973; 47: 135-139.
80. Blaustein MP, Hamlyn JM."Role of a natriuretic factor in essential hypertension: an hypothesis". Ann. Intern. Med. 1.983; 98 (part 2): 785-792.
81. Luft FC, Weinberger MH, Goim CE."Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans". Am. J. Med.1.982; 72: 726-736.
82. Light KG, Koepke JP, Obrist PA, Willis PW,"Psychological stress induces sodium and fluid retention in men at high risk for hypertension ". Science 1.983; 220: 429-431.
83. Haddy FJ."Sodium-potassium pump in low-renin hypertension". Ann. Intern. Med.1.983; 98(part 2): 781-784.
84. Curtis JJ,Luke RG,Dustan HP et al."Remission of essential hypertension after renal transplantation". N. Engl. J. Med. 1.983; 309: 1009-1016.
85. Luft FC, Weinberger MH, Grin CE, Fineberg NS, Miller JZ."Sodium sensitivity in normotensive human subjects". Ann. Intern. Med. 1.983; 98(part 2): 756-763.
86. Pickering G. " Salt intake and essential hypertension ". Cardiovasc. Rev. Rep. 1.980; 1:13-17.
87. De Wardener HE, McGregor GA."The relation of a circulating so-

- dium transport inhibitor (the natriuretic hormone?) to hypertension". *Medicine*. Baltimore 1.983; 62: 310-326.
88. Genest J."Volume hormones and blood pressure". *Anr. Intern. Med.* 1.983; 98(part 2): 744-749.
89. Padfield PL." Vasopressin in hypertension". *Am. Heart J.* 1.977; 94: 531-533.
90. De Wardener HE, McGregor GA."Dahl's hypothesis that a saluretic substance maybe responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role essential hypertension". *Kidney Int.* 1.980; 18: 1-19.
91. Edmondson RFS, Thomas RD, Hilton PJ, Patrick J. " Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential hypertension". *Lancet* 1.975; 1: 1003-1006.
92. Hilton PJ, "Cellular sodium transport in essential hypertension". *N. Engl. J. Med.* 1.986; 314: 222-228.
93. De Wardener HE, McGregor G, McCarty MF, Kestelook at al, Walt G, Tudor-hart H, Beart TC et al."Sal e hipertensión ". *Lancet* (ed. esp.) 1.985; 6: 134-139.
94. Brown JJ, Lever AF, Robertson JIS et al."Salt and hypertension". *Lancet* 1.984; 2: 456.
95. Kaplan NM."Non- drug treatment of hypertension". *Ann. Intern. Med.* 1.985; 102: 359-373.
96. Tannen RL."Effects of potassium on blood presure control". *Ann. Intern. Med.* 1.983; 98(part 2): 773-781.
97. Garrido M,"Enfermedades de los huesos, de las paratiroides y del metabolismo calcio-fósforo. Vía metabólica del calcio y del fós-

- fcro". Ed. Paz Montalvo. Madrid. 1.966; 46-65.
98. Guyton AC. "Textbook of medical physiology". Ed. Interamericana Philadelphia. 1.971; 147-151.
99. McCarron DA. "Calcium and magnesium nutrition in human hypertension". *Ann. Intern. Med.* 1.983; 98(5, suppl. part. 2): 800-806.
100. Resnick ML, Laragh JH, Seeley JE, Aldekman MF. "Divalent cations in essential hypertension: Relations between serum ionized calcium magnesium and plasma renin activity". *N. Engl. J. Med.* 1.983; 309: 888-892.
101. Stewart AF, Brodus AE. "The regulation of renal calcium excretion: An approach to hypercalciuria". *Am. Rev. Med.* 1.961; 32: 457-473.
102. De Luca HF. "The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D." *Am. J. Med.* 1.975; 58: 39-46.
103. De Luca HF. "The kidney as an endocrine organ for the production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, a calcium-mobilizing hormone". *N. Engl. J. Med.* 1.973; 289:359-366.
104. Wasserman RH, Taylor AN. "Vitamin D₃ induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa". *Science* 1.966; 152: 791-799.
105. Habener JF. "Regulation of parathyroid hormone secretion and biosynthesis". *Ann. Rev. Physiol.* 1.981; 43: 211-223.
106. Mayer JP, Keaton JA, Hurst JC, Habener JF. "Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood". *Endocrinology* 1.979; 104: 1778-1784.
107. Garrido M, Garcia Ortiz E. "Fosfaturia y calciuria: Alteraciones de interés clínico". *Rev. Clin. Esp.* 1.962; 86: 1-8.
108. Massry SG, Coburn JW. "The hormonal and non-hormonal control of

- renal excretion of calcium and magnesium". *Nephron* 1.973; 10: 66-112.
109. Galan F, Garrido M."Calcitonina en 1.981. ¿Una hormona en busca de función ?. *Rev. Clin. Esp.* 1.982; 164: 353-356.
110. Arnaud CD."Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration". *Fed. Proc.* 1.978; 37: 2557-2560.
111. McCarron DA, Stanton JL, Henry HJ, Morris CD."Assessment of nutritional correlates of blood pressure". *Ann. Intern. Med.* 1.983; 98(part. 2): 715-719.
112. Porter EA. "Chronology of the sodium hypothesis and hypertension". *Ann. Intern. Med.* 1.983; 98(part. 2): 720-723.
113. McCarron Da, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL." Blood pressure and nutrient intake in the United States". *Science* 1.984; 224: 1392-1398.
114. Klatte G,"Does a lack Calcium cause hypertension ?. *Science* 1.984; 225: 705-706.
115. Lawrence, Resnick MD."Calcium metabolism renin activity, and the antihypertensive effects of calcium channel blockade". *Am. J. of Med.* 1.986; vol.81 (suppl. 6A): 6-14.
116. Lawrence M, Resnick M.D."Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension". *Am. J. of Med.* 1.987; 82(suppl. 1B): 16-26.
117. Frchlich ED."Mechanisms contributing to high blood pressure". *Ann. Intern. Med.* 1.983 ; 98 (part. 2): 709-714.
118. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR."Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy". *N. Engl. J. Med.* 1.984; 310: 1064-1068.

119. Zidek W, Losse H, Schmidt KJ, Vetter H. "Intracellular electrolyte in antihypertensive treatment with a diuretic". *J. Hypertension*. 1984; 2 (esp. 3) : 393-395.
120. Anónimo. "Dieta e hipertensión" .(Editorial). *Lancet* (ed. esp.) 1985; 6: 109-111.
121. Haddy FJ, "Local effects of sodium, calcium and magnesium upon small and large blood vessels of the dog forelimb". *Circ. Res.* 1960; 8: 57-62.
122. Mellado JM, Pérez Cano R, Oliván J, López Chczas J, Jiménez A, Galan F, Garrido Peralta M: "Extracellular metabolism of calcium in essential arterial hypertension. Relation to the functional status of the renin axis". *Med. Clin. (Barcelona)* 1986; vol. 86 (12): 494-497.
123. Strazzullo P, Galletti F, Sinai A, Cirillo M, Nunziata V, Menani M. "Altered kinetics of an intravenous calcium load in hypertensive patients". *J. Hypertension* 1984; 2(sp.3): 491-501.
124. McCarron DA. "Low serum concentration of ionized calcium in patient with hypertension". *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 226-228.
125. Daniels J, Goodman AD. "Hipertensión e hiperparatiroidismo: relación inversa entre el fósforo sérico y la presión arterial". *Am. J. Med. (ed. esp.)* 1983; 18: 4-9.
126. Dustan HP, "Nutrition and hypertension" (editorial). *Ann. Intern. Med.* 1983; 98 (part. 1) :660-662.
127. Lau K, Zikos D, Spirnak J, Eby B. "Evidence for an intestinal mechanism in hypercalciuria of spontaneously hypertensive rats". *Am. J. Physiology* 1984; 247: E 625:633.
128. Schedl HP, Miller DL, Paper JM, Horst RL, Wilson HD. "Calcium and

- sodium transport and vit. D metabolism in the spontaneously hypertensive rat". J. Clin. Invest. 1.984; 73: 980-986.
129. Lucas PA, Brown RC, Drüeke T, Lacour BMetz JA, McCarron DA. "Abnormal vit. D metabolism, intestinal calcium transport, and bone calcium status in the spontaneously hypertensive rat compared with its genetic control". J. Clin. Invest. 1.986; 78: 221-227.
130. Norman M, Kaplan MD, Roderik B, Meese MC. "The calcium deficiency hypothesis of hypertension: A critique". Ann. Intern. Med. 1.986; 105: 947-955.
131. Ackerman GL. "Increased calcium excretion after saline administration to hypertensive subjects". J. Lab. Clin. Med. 1.971; 77: 298-306.
132. Kleeman CP, Bohannon J, Bernstein D, Luig S, Maxwell MH. "Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1.964; 115: 29-32.
133. Casten Miller JJM, Mensiuk RP, Van der Heijden L, et al. "The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes". Am. J. Clin. Nutr. 1.985; 41: 52-60.
134. Favus MJ. "Factors that influence absorption and secretion of calcium in the small intestine and colon". Am. J. Physiol. 1.986; 248: G 147-157.
135. David A McCarron, MD, Cynthia D. Morris, PhD, Richard Bukoski PhD. "The calcium paradox of essential hypertension". Am. J. of Med. 1.987; vol.82(suppl. 1B):27-33.
136. McCarron DA. "Is calcium more important than sodium in the pa-

- thogenesis of essential hypertension?". Hypertension 1.985; 7: 607-627.
137. Higaki J, Ogihara T, Kumahara Y, Bravo EL." Calmodulin levels in hypertensives rats". Clin. Sci. 1.985; 68: 407-410.
136. Earil JM, Kurtzman NA, Moser RH."Hypercalcemia and hypertension". Ann. Intern. Med. 1.966; 64: 378-381.
139. De Luca HF. "New developments in the vit, D endocrine system". J. Am. Dietet. Assoc. 1.982; 80: 231-237.
140. Harold P, Schedl, Duane L, Miller, Rcnald L, Horst, Helen D. Wilson, Kuithavi Natarajau and Fodd Conway." Intestinal calcium transport in the spontaneously hypertensive rat: response to calcium depletion". Am. J. Physiol. 1.986; 250: G 412-419.
141. Mary Fran R Sowers, PhD, Robert B. Wallace MD, J.H. Lenike PhD. " The association of intakes of vit. D and calcium with blood pressure among women". Am. J. Clin. Nutr. 1.986; 42: 135-142.
142. PA. Lucas, Brown RC, Drüeke T, Laccur B, Metz JA, McCarron DA. " Abnormal vit. D metabolism, intestinal calcium transport, and bone calcium status in the spontanecusly hypertensive rat compared with its genetic control". J. Clin. Invest. 1.986; vol. 78: 221-227.
143. Kai Lau, Cralg B, Langman, Uzi Gafter, PK. Dudeja, TA. Brasitus. " Increased calcium absorption in prehypertensive spontaneously hypertensive rat". J. Clin. Invest. 1.986; vol. 78: 1083-1090.
144. JM Belizan, J. Villar, O. Pineda, Aura E. Gonzalez, E. Sainz, G. Garrera, R. Sibrian "Reduction of blood pressure with calcium supplementtation in young adults". JAMA 1.983; vol.249 ; 9:1161-1166.

145. McCarron DA, Lucas PA, Schreicman RS, Lacour R, Drüeke T. "Blood pressure development of the spontaneously hypertensive rat after concurrent manipulations of calcium ionized and sodium: relation to intestinal fluxes". J. Clin. Invest. 1985; 76: 1147-1154.
146. Nomograma para la determinación del volumen sanguíneo, plasmático y de los hematíes a partir de la edad y el peso de los adultos. Documenta GEIGY .Tablas científicas 7ª ed. Editorial GEIGY farmacéutica. Barcelona 1.975. pg.: 567.
147. R. J. Sokol, M.K. Farrell, J.E. Heubi, R.C. Tsang and W.F. Balistieri. "Comparison of vitamin E and 25-hydroxivitamin D absorption during childhood cholestasis ". J. Pediatr. 103: 712-717, 1.983.
148. H.R. Brummer, J.H. Laragh, L.Baer, M.A. Newton, F.T. Goodwin, L.R. Krakoff, R.H. Bard and F.R. Bühler. "Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke". The N. England. J. of Med. vol. 286, 9: 441-449, 1.972.
149. Lemay J., Gray RW. "Calcitriol, calcium and granulomatous disease (editorial). N. England. J. Med. 311: 1114-1115, 1.984.
150. David A. McCarron MD; Cynthia D. Morris PhD; "The calcium deficiency hypothesis of hypertension". Annals of Internal Medicine 107: 919-922, 1.987.
151. Diederick E. Grobbee, Albert Hofman. "Effect of calcium supplementation on diastolic blood pressure in young people with mild hypertension". Lancet, 27 sept. 703-706, 1.986.
152. McCarron DA, Morris CD. "Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial". Ann. Intern.

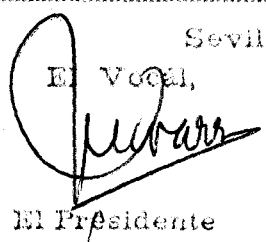
- Med. 103: 825-831, 1.985.
153. Grobbee D.E. Hofmar A. "Effect of calcium supplementation on diastolic blood pressure in young people with mild hypertension". *Lancet*, 2: 703-707, 1.986.
154. Favre L, Lew DA, Vallatón MB. "Cytosolic free calcium and intracellular calcium stores are normal in neutrophils from patients with essential hypertension". *J. Hypertension*, 2 (spl.3): 493-494, 1.984.
155. Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Fisherman EW, Williams GA. "Role of adrenergic stimuli in parathyroid hormone secretion in man". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40: 478-481, 1.975.
156. Resnick LM. "Calcio, disfunción paratiroidea e hipertensión". *Cardiov. Rev. Res. (ed. Esp.)* 5: 162-171, 1.984.
157. May CN, Peart WS. "The role of calcium in the control renin release". *J. Hypertension*. 2(supp. 3): 243:245, 1.984.
158. Price MB, Pamnani MB, Burris JF, Luik WT, Fraiss ED, Haddy FJ. "Acute volume expansion in human relaxes a factor which inhibits the vascular Na-K pump". *J. Hypertension*, 2(spl.3): 471-473, 1.984.
159. Julius S. "Revisión de la hipertensión marginal". *Med. Clin. Nort. Am. (ed. Esp.)* 61: 495-505, 1.977.
160. Esler MD, Nestel PJ. "Renin and sympathetic nervous system responsiveness to adrenergic stimuli in essential hypertension". *Am. J. Cardiol.* 32: 643-646, 1.973.
161. Wei WJ, RA Janis and EE Daniel. "Alterations in calcium transport and binding by the plasma membranes of mesenteric arteries of spontaneous hypertensive rats". *Blood vessels*. 14: 55-64, 1.977.

162. Bhalla RC, RC Webb, D. Sing, T Ashly and T Brock. "Calcium fluxes calcium binding and adenosine cyclic 3-5 monophosphate-dependent protein kinase activity in the aorta of spontaneously hypertensive and kyoto wistar normotensive rat". *Mol. Pharmacol.* 14: 468-477, 1.978.
163. Kwan CY, L Bullock and E.E. Daniel. " Abnormal biochemistry of vascular smooth muscle plasma membrane isolated from hypertensive rats". *Mol. Pharmacol.* 17: 137-140, 1.980.
164. Orlov SN and YV Postnov. "Calcium accumulation and calcium, binding by cell membranes of cardiomyocytes and smooth muscle of aorta in spontaneously hypertensive rats". *Am. J. Physiol.* 243: 590-597, 1.982.
165. Devynck MC, MG Pernallet, AM Nuñez and P Meyer. "Analysis of calcium handling in erythrocyte membranes of genetically hypertensive rats". *Hypertension*, 3: 403, 1.981.
166. Lawrence M. Resnick, MD; Franco B. Müller MD; and John H. Laragh MD. " Calcium-regulating hormones in essential hypertension". *Annals of Internal Medicine.* Nov. vol. 105: nº 5, pg. 649-654 , 1.986.

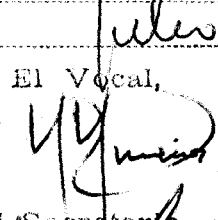
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Maria Angeles Vazquez Juncos titulada Abstracción de Calcio y Vitamina D en la hipertensión arterial esencial

acordó otorgarle la calificación de Apto "cum laude"

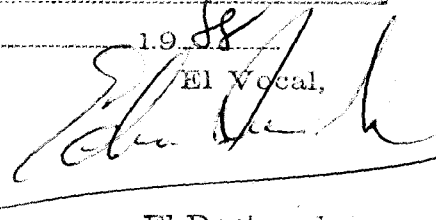
Sevilla, 12 de Julio 1988

El Vocal,


El Presidente

El Vocal,


El Secretario,

El Vocal,


El Doctorado,

