

R. 17.677

T.D.
A/69

ESTUDIO DE LA REABSORCION TUBULAR DE SODIO,
BASALMENTE Y TRAS DEAMBULACION, EN LA
HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

TESIS DOCTORAL
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

AUTOR: JUAN ANDREU ALVAREZ

X

SEVILLA, MAYO DE 1990

R.17.677



5

59

+ ~~PA~~

D. JOAQUIN CARNEADO DE LA FUENTE, JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DE LA CIUDAD SANITARIA "VIRGEN DEL ROCIO" Y PROFESOR ASOCIADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, Y D. JOSE VILLAR ORTIZ, PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA;

CERTIFICAN: Los trabajos de investigación para la elaboración de la TESIS DOCTORAL titulada : "ESTUDIO DE LA REABSORCION TUBULAR DE SODIO, BASALMENTE Y TRAS DEAMBULACION, EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL", han sido realizados bajo nuestra dirección por D. JUAN ANDREU ALVAREZ, considerandolos aptos para optar al grado de Doctor.

Sevilla, Mayo de 1990

Dr. J. Carneado

Dr. J. Villar

a M^a Bulalía

a Fernando Andreu, porque aún era joven

a mis padres

Mi agradecimiento más sincero al Dr. D. Joaquin Carneado de la Fuente por su dirección, "espera" paciente y ayuda desinteresada.

Al Dr. D. José Villar Ortiz, por sus consejos y palabras de ánimo.

Al Dr. D. Eladio Mendoza, sin su apoyo, estímulo y ayuda final, no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

INDICE.-

I.- INTRODUCCION

1.- Aspectos generales de la hipertensión arterial	2
2.- Hemodinámica, sal y agua en la hipertensión arterial	6
2.1.- Hemodinámica e hipertensión arterial esencial	6
2.2.- Control de la presión arterial (sistema simpático y barorreceptores)	9
2.3.- Función renal en la hipertensión arterial esencial	16
2.4.- Sal e hipertensión arterial.	21
2.4.1.- Mecanismos renales de resorción de sodio.	22
2.4.2.- Papel del sistema renina-angiotensina aldosterona y prostaglandinas.	28
2.4.3.- El péptido natriuretico atrial..	36
2.4.4.- Sensibilidad al sodio en los sujetos humanos.	40
2.4.5.- Relación entre la sensibilidad al sodio y el sistema nervioso simpático.	43
3.- Relación entre catecolaminas plasmáticas, actividad de la renina, aldosterona y presión arterial durante el stress postural y el ejerci-	

cio.	45
3.1. En los sujetos normales.	47
3.2. En los sujetos hipertensos	51
3.3. Efecto de la ingesta salina sobre la res- puesta vasoconstrictora renal en relación con la postura en sujetos hipertensos....	56
3.4. Efecto de los cambios posturales y de la ingesta de sodio sobre el péptido natriu- retico atrial.	58
4.- El aclaramiento de litio como método para la determinación de las reabsorciones proximales y distales de sodio y agua.	61
4.1. Evidencia de que el aclaramiento de litio puede ser utilizado como medida de la li- beración de sodio y agua desde la pars - recta del túbulo proximal	62
4.2. Guia práctica para la medida del aclara- miento de litio	65
4.3. Algunos campos de aplicación del aclara- miento de litio.	69

II. - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. OBJETIVOS

III. - MATERIAL Y METODO

IV. - RESULTADOS

V. - CONCLUSIONES

VI. - BIBLIOGRAFIA

ABREVIATURAS MAS FRECUENTEMENTE UTILIZADAS

A	-	ADRENALINA
ADH	-	HORMONA ANTIDIURETICA
ANF	-	PEPTIDO MARIURETICO ATRIAL
ANG II	-	ANGIOTENSINA II
ARP	-	ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMATICA
CCr	-	ACLARAMIENTO DE CREATININA
CLi	-	ACLARAMIENTO DE LITIO
EFLi	-	EXCRECION FRACCIONAL DE LITIO
EFNa	-	EXCRECION FRACCIONAL DE SODIO
ENa	-	ELIMINACION DE SODIO
FF	-	FRACCION DE FILTRACION
GC	-	GASTO CARDIACO
GFR	-	RAZON DE FILTRADO GLOMERULAR
HTA	-	HIPERTENSION ARTERIAL
HTAe	-	HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL
NA	-	NORADRENALINA
PAM	-	PRESION ARTERIAL MEDIA
PGE ₂	-	PROSTAGLANDINA E 2
PGI ₂	-	PROSTAGLANDINA I 2
RPF	-	FLUJO PLASMATICO RENAL
RDFNa	-	REABSORCION DISTAL FRACCIONAL DE SODIO
RPFNa	-	REABSORCION PROXIMAL FRACCIONAL DE SODIO
SR	-	"SAL-RESISTENTES"
SS	-	"SAL-SENSIBLES"

INTRODUCCION -

1.- MECANISMOS GENERALES DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es, probablemente, la enfermedad más ampliamente distribuida de cuantas afectan a la especie humana, siendo reconocida como entidad específica a comienzos de siglo, cuando fue separada de las enfermedades renales, tras la invención del esfigmomanómetro. Su prevalencia se cifra entre el 20 y el 25 % de la población entre los adultos de países occidentales, y su importancia radica en el hecho de ser uno de los principales factores de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que representan, sin lugar a dudas, la primera causa de muerte en la población occidental. De acuerdo con PICKERING (1), pensamos que no existen límites de presión sanguínea que puedan ser definidos como normales, pero pragmáticamente consideramos como normotensión a aquella por debajo de 140/90 mm Hg. Si la presión sanguínea excede sistemáticamente estas cifras, debemos considerarla como una hipertensión establecida.

Frente a un pequeño porcentaje de pacientes en que se demuestra una causa definida responsable de la elevación de las cifras tensionales (HTA secundaria), en el resto (más del 95 % en poblaciones no seleccionadas) no

se conoce su etiología y se clasifican dentro del grupo llamado HTA esencial o primaria (HTAe)

La característica principal de la HTAe es la existencia de un anormal incremento de las resistencias vasculares periféricas, fenómeno que ha pretendido ser explicado mediante diversas hipótesis patogenéticas. Así, se ha invocado la presencia de hormonas vasoconstrictoras, entre las que destaca por su importancia el sistema renina-angiotensina-aldosterona que si bien pueden jugar un importante papel en el desarrollo de la HTA secundaria a la estenosis de la arteria renal, su participación no parece ser tan relevante en la génesis y mantenimiento de la HTAe. Ello viene apoyado por el hecho de que la mayoría de los pacientes hipertensos esenciales presentan niveles normales o bajos de actividad de renina plasmática.

En segundo lugar, la teoría autorreguladora, postulada por GUYTON, pretende explicar la HTAe como una vasoconstricción compensadora de la hiperperfusión tisular consecuente al aumento del gasto cardiaco (GC). No obstante, salvo en un pequeño subgrupo de hipertensos jóvenes no se ha demostrado la existencia de un GC elevado en la HTAe.

En tercer lugar se ha postulado que el origen de esta enfermedad podría residir en una hipersensibilidad de

los vasos sanguíneos a diferentes estímulos vasoconstrictores. Si bien es cierto que la respuesta hipertensora frente a agentes vasoconstrictores, tales como la angiotensina II (ANG II) o la noradrenalina (NA), se halla exagerada en pacientes y animales hipertensos, no lo es menos que sus vasos presentan cambios histopatológicos como una hipertrofia de la pared, que podría ser la causa de esta respuesta alterada.

Toda la evidencia acumulada hasta el momento actual hace suponer que la HTAe se desarrolla por la acción combinada de dos grupos de factores. Por un lado, factores genéticos, demostrados por la existencia de una importante agregación familiar de esta enfermedad, y por otro, factores ambientales, entre los que destaca por su importancia el excesivo consumo de sal en la dieta. En la última década ha existido un creciente interés ante la posibilidad de que la HTAe pueda estar causada por una alteración en la homeostasis intracelular de algunos iones, especialmente el sodio y el calcio. El avance producido en el conocimiento del metabolismo iónico de la célula, y más concretamente, de los mecanismos que regulan su transporte a través de la membranas celulares, ha permitido la detección de diversas anomalías caracterizadas por un déficit en la función de estas proteínas transportadoras. Estas alteraciones del metabolismo catiónico celular han

permitido sentar las bases moleculares de la relación existente entre el excesivo consumo de sal y la HTAe.

2. - HEMODINAMICA, SAL Y AGUA EN LA HTAe. -

2.1. - Hemodinámica e HTAe. -

La HTA es, en un análisis final, una alteración hemodinámica, siendo numerosos los factores que pueden variar directa o indirectamente la relación existente entre el flujo sanguíneo y las resistencias vasculares. Un aumento inadecuado del flujo sanguíneo o de las resistencias conlleva un incremento en la presión intravascular. Las múltiples formas en que los mecanismos neurales, humorales u otros pueden interaccionar sobre la relación flujo-resistencias van a definir las características de los distintos tipos de HTA. Dado que la evolución de la enfermedad y nuestra aproximación al tratamiento dependen en gran parte de una variable hemodinámica (el aumento de la presión arterial), todos aquellos factores más directamente relacionados con esta variable, deben ser claramente definidos (resistencias periféricas totales, GC, complianza aortica y volumen sanguíneo arterial diastólico).

De estos factores, dos, (el GC, y la relación entre la presión arterial media (PAM) con el anterior - resistencia periférica-) han sido estudiados más extensamente que los otros. La necesidad de medir el GC en la HTA fue considerada tempranamente. PLESCH en 1909 (2), fue seguido por otros autores, e independientemente de los

métodos del momento, llegaban a la conclusión de que el GC no estaba significativamente elevado. Medidas más exactas del mismo tuvieron lugar tras la introducción del principio de FICK. GOLDRING y CHASIS (3), publicaron posteriormente que el GC era generalmente similar en los hipertensos en relación a sujetos control normales. Esta observación fue posteriormente confirmada por otros autores (4,5,6,7). No obstante, a pesar de estos datos, algunas investigaciones indican que el GC se encuentra por término medio elevado en la HTA "borderline" (8,9), cuestión no confirmada por otros observadores (10).

La frecuencia cardiaca está así mismo incrementada en la HTA lábil o "borderline", lo cual, junto con el constatado incremento del GC parece que está mediado por la acción neurológica (11) (tono simpático aumentado y parasimpático disminuido). Por otro lado, en pacientes con HTA severa y complicada se han determinado índices cardiacos descendidos (12), lo cual, es lógico, dado la existencia en muchos de ellos de evidencia clínica de fallo ventricular izquierdo.

Dado que el flujo sanguíneo total es usualmente normal en reposo en pacientes hipertensos, la severidad de la enfermedad viene dada por el grado de elevación de las resistencias periféricas. (este punto constituye la "marca" de la HTA). Además las resistencias periféricas

permanecen más elevadas tras bloqueo farmacológico autonómico en los hipertensos, que en sujetos normales (13). La presión arterial elevada es transmitida hacia delante hasta las arterias más pequeñas, aunque la presión en los capilares es normal (14,15), cuestión que indica que la causa principal del incremento de las resistencias vasculares periféricas debe residir primariamente en las arteriolas.

Es de destacar, la trascendental relevancia que se ha dado al papel del ión sodio en la fisiopatología de la HTA. Este punto constituye aún hoy en día un motivo de controversia. No forma parte del presente apartado de esta monografía tratar este aspecto, pero sí citar que entre el subgrupo de hipertensos, cuya presión arterial es modificable manipulando la ingesta de sodio (respondedores), los incrementos de la presión sanguínea están acompañados de un incremento del GC (16), dado que el aumento de sodio en la dieta condiciona un aumento del volumen plasmático o extracelular, y por ende del llenado cardíaco. Es de destacar, sin embargo, que tanto el sodio total, el sodio intercambiable, como el volumen extracelular (17,18) no muestran alteraciones en el hipertenso. Existen a pesar de todo subgrupos de hipertensos con volúmenes plasmáticos altos y bajos (19).

Se ha sugerido que la HTAe podría ser clasificada en dos grandes tipos: uno volumétrico, y otro vasoconstrictor (20). Dado que el grupo de pacientes catalogados como de "renina alta" tienden a tener bajas resistencias periféricas, el término "vasoconstrictor" parece inapropiado. Tampoco se ha tenido éxito para demostrar aumentos del sodio intercambiable (21) o del volumen sanguíneo (22) en hipertensos con "renina baja", lo que sugiere que la denominación de "volumen-dependiente" es así mismo inapropiada. Estas consideraciones deben ser realizadas con reserva, puesto que está claro que existen diferencias funcionales. La HTA con renina elevada responde más fácilmente a agentes β -bloqueantes (23) o inhibidores del enzima convertidor del pulmón (24), mientras que el tipo con renina baja lo hace mejor a los diuréticos (23). Sin embargo, las conclusiones extraídas sobre las respuestas a dichos agentes farmacológicos, no deben ser utilizadas para explicar mecanismos etiopatogénicos, dado el elevado número de variables que inciden sobre el efecto final de los mismos.

2.2. Control de la presión arterial

A) Barorreceptores y Quimiorreceptores

En humanos, así como en animales, las terminaciones sensoriales de los barorreceptores se encuentran en el sistema arterial, localizados en los segmentos del árbol vascular que presentan mayores propiedades elásticas. Las

terminaciones de los receptores, se encuentran concentrados en el borde medio-adventicial, especialmente a nivel del seno carotídeo, arco aórtico y arteria subclavia izquierda. Estructuralmente las terminaciones nerviosas de los barorreceptores se encuentran clasificadas en tipo 1 ó 2, dependiendo de las fibras originadas en ellos (fibras mielínicas delgadas o de tipo 1 o gruesas o de tipo 2).

Se ha comprobado, que ante cambios en las cifras de presión arterial, los barorreceptores, son automáticamente reprogramados, habiendo sido posible comprobar que ante descargas simpáticas se experimenta un aumento de las cifras de presión sanguínea y viceversa (25). Es difícil la programación de ensayos experimentales para comprobar los diferentes mecanismos de los reflejos presores en humanos. Existen métodos indirectos para la demostración de los mismos, como pueden ser: medidas de los cambios cardiacos tras la administración de drogas presoras o vasodepresoras, o bien de la respuesta cardíaca y vascular tras provocar cambios en la presión sanguínea por manipulaciones de la presión transmural sobre el seno carotídeo (26). Con todo, se ha indicado, que la sensibilidad de los baroreflejos está reducida en la HTA (26,27). Exámenes por medio de estimulación carotídea, indican que en los hipertensos, los reflejos para el control de la presión arterial son mucho más efectivos en

el control de elevaciones, que de descensos de la misma (26). La sensibilidad de los barorreceptores se encuentra así mismo disminuida en la HTA "borderline" (28). Estas alteraciones probablemente tengan su origen primario en cambios vasculares debidos a la HTA, sin embargo esta no es una explicación única, ya que estos mecanismos de control, afectan también al corazón, y son fácilmente inhibidos centralmente.

Actualmente, está firmemente establecido, que los barorreflejos se encuentran "reprogramados" o adaptados, tanto en la HTA clínica como experimental (28). Existen evidencias que indican, que el estímulo sobre los barorreceptores en la HTA no es máximo, lo cual implica que los barorreflejos, no estan funcionando adecuadamente para oponerse a la hiperpresión. En la HTA, a nivel de seres humanos, las evidencias de reprogramación de los barorreflejos está limitada, y no existe finalmente una respuesta final a la cuestión, de qué factor o factores interactuan para la adaptación de estos receptores a la elevación de la presión sanguínea.

B) Sistema Nervioso Simpático

La adaptación de la presión arterial ante condiciones diversas en orden a preservar una perfusión adecuada de órganos vitales y dependiendo de las

necesidades metabólicas, es una función dependiente del control autonómico del sistema cardiovascular. En el hombre, esta función es compleja debido a las necesidades de mantener la presión sanguínea en condiciones especiales: ortostatismo, e incluso el ajuste momento a momento de la fluctuación de la presión debido a stress mental y emocional. Dentro del sistema nervioso simpático incluimos a los barorreceptores, y a las vías que sirven para el desarrollo de los reflejos presores. Los receptores obtienen registros de la presión arterial y desarrollan impulsos que viajan a través del nervio vago y recorren el N. glosofaríngeo, cuando son necesarios ajustes momentáneos. Los receptores arteriales son importantes cuando se trata de contrarrestar cifras de presión arterial por debajo o por encima de 60 ó 160 mm Hg y combinan su acción con otros numerosos receptores, como los situados en la aurícula y circulación pulmonar, o los quimiorreceptores que se activan por la hipoxemia. Todos ellos trasladan sus estímulos a los centros cardiovasculares medulares o vasomotores (áreas muy bien definidas del tronco cerebral desde el medio puente hasta la médula). Estos centros vasomotores están influenciados y modulados por otros centros integradores superiores localizados en el hipotálamo, sistema límbico y córtex cerebral. Uno de los papeles fundamentales del sistema nervioso autónomo en el hombre, es el mantenimiento de la presión sanguínea en contra de la fuerza de la gravedad,

cuando el individuo está en bipedestación. Este hecho se ha demostrado, dada la evidencia de que los niveles plasmáticos de catecolaminas son menores en decúbito supino que cuando se miden durante la bipedestación o en posición de sentado (29).

Dado que tanto la NA como la adrenalina (A), estimulan el corazón y que tienen efectos vasoconstrictores, se pensó durante tiempo en la posibilidad de que un aumento del tono simpático estuviera envuelto en la etiología de la HTAe. Desafortunadamente, no existen datos inequívocos que favorezcan esta hipótesis, en parte por la carencia de un método adecuado para medir la actividad simpática en el hombre. Una sobreactividad de este sistema puede ser inferida por la presencia de algunos hechos característicos: 1) Respuesta exagerada a estímulos presores, e incremento espontáneo de la variabilidad en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca; 2) Aumentos en las concentraciones plasmáticas de A y NA; 3) Aumento de los impulsos en las fibras nerviosas simpáticas y 4) Patrón circulatorio consistente con una estimulación autonómica. El modelo experimental de rata espontáneamente hipertensa, es un tipo del cual se piensa, que está inicialmente provocado por un aumento del tono simpático. FOLKOW (30) encuentra que las cuatro manifestaciones anteriormente citadas están presentes en este modelo, y especialmente en animales jóvenes.

Los niveles plasmáticos de A y NA han sido repetidamente estudiados, aún siendo cautos en lo que a significación de los valores obtenidos se refiere. La NA circulante no es representativa de la actividad en cada uno de los órganos, por lo que no puede utilizarse como medida de la actividad simpática en uno concreto (riñones) (31).

GOLDSTEIN (32, 33) detecta una desviación hacia arriba en la distribución de la curva de NA en hipertensos. La diferencia media es de 55 pgr/ml sobre un valor medio normal de 250 pgr/ml. En relación a la A, detecta una diferencia media de 13 pgr/ml. sobre un valor medio de 50 pgr/ml. Sin embargo, refiere que aquellos hipertensos con una elevación de los niveles de NA, no presentan incrementos de la A, lo que sugiere la existencia de dos poblaciones diferentes de hipertensos. No existen, por otro lado, características diferenciadoras entre estos dos grupos, excepto por la taquicardia persistente asociada a niveles altos de A y por el aumento detectado en el NA plasmática en algunos hipertensos jóvenes (33). Los hipertensos tienden a desarrollar incrementos mayores en los niveles de A en respuesta a tests psíquicos que los normotensos (34). Por otro lado, la exposición a factores mentales de competitividad reduce de manera significativa la cantidad de sodio y el volumen urinario excretado por sujetos jóvenes con antecedentes

familiares de HTA. En este grupo de riesgo, el grado de retención estaba directamente correlacionado con el incremento de la frecuencia cardiaca durante el stress, lo que sugiere una mediación del sistema nervioso simpático (35). En relación a este punto, es de destacar que algunos hipertensos presentan un incremento exagerado de la NA plasmática con el ejercicio (36).

La diferencia arterio-venosa de los niveles de NA es mayor en hipertensos, lo que sugiere un aumento en la liberación del neurotransmisor en la periferia (37); ello podría ser debido a una dificultad en la recaptación del transmisor en algunos hipertensos, que sería a su vez un factor iniciador y desencadenante (38).

Si la hiperreactividad primaria simpático-medular existiera en la HTAe, ello sería en aquellas formas que presentan clínica y bioquímicamente un marcado aumento del tono neurogénico (forma psudocromocitoma de la HTAe). Ello aparecería más frecuentemente en sujetos con un patrón de conducta tipo A (deseos conflictivos para realizar un número ilimitado de cosas en el menor tiempo posible, patrones de ansiedad, etc...). Sin embargo, en otras ocasiones, algunas anomalías marginales han sido observadas en relación con entidades diagnósticas: síndrome hipertensivo diencefálico, excretores urinarios de NA, HTA "borderline" hiperquinética, HTA con NA

plasmática elevada, HTA hiperadrenérgica, etc... por ello ningún mecanismo aislado puede ser el responsable directo de la HTAe en relación a una disfunción simpática. Por tanto, probablemente el sistema autónomo desarrolle algunos papeles iniciales en el comienzo del estado hipertensivo, induciendo posteriormente la participación de otros sistemas.

2.3. FUNCION RENAL EN LA HTAe

El riñón es fundamental en la regulación de la presión arterial a través del control que ejerce sobre el ión sodio y el volumen extracelular, la liberación de sustancias vasoconstrictoras (especialmente el sistema renina-angiotensina) y el fracaso para liberar vasodilatadores, como prostaglandinas (PGE2 y prostaciclina) y el sistema kalicreina-kinina. De todos los lechos vasculares regionales, la circulación renal es la más claramente comprometida, de tal manera que el riñón es el único órgano que sufre una reducción en el flujo sanguíneo total en el transcurso de la HTA. Los cambios patológicos son más prominentes en este órgano que en cualquier otro lugar de la economía, y la arterioesclerosis, es especialmente acentuada en los vasos glomerulares aferentes, y está invariablemente presente en los estudios postmortem (39). La estenosis arteriolar no está siempre presente, y a pesar de que los cambios

vasculares son muy acentuados, el material de biopsia, indica que entre el 20-30 por ciento de los hipertensos, no presentan cambios histopatológicos en el lecho vascular renal (40). La insuficiencia renal debida a nefrosclerosis es rara en pacientes con HTA leve-moderada, pero su incidencia aumenta con la duración y severidad de la HTA, alcanzando su máxima expresión en pacientes con formas malignas o aceleradas.

BIANCHI et al. (41) observaron como el flujo plasmático renal (RPF) era mayor, mientras que la razón de filtrado glomerular (GFR) era similar, en un grupo de sujetos normotensos descendientes de padres hipertensos (entre 14 y 30 años de edad) cuando eran comparados con un grupo de sujetos con padres normotensos. Durante la evolución de una HTA mantenida y establecida, el GFR tiende a ser mejor mantenido que el RPF, lo cual se traduce en un incremento en las resistencias de las arteriolas glomerulares eferentes. Estos cambios son similares a los observados a lo largo del proceso de envejecimiento (42); sin embargo, para todos los grupos etarios, el RPF es menor, la GFR es similar y la fracción de filtración (FF) es mayor en los hipertensos, al ser comparados con sujetos normotensos (43). Los cambios en la hemodinámica renal y posteriormente en la GFR son interpretados como una consecuencia del desarrollo de arterio-nefrosclerosis, no obstante en todas las edades,

las alteraciones intrarrenales son halladas con más frecuencia en hipertensos. Por ello, parece como si la HTA estuviera asociada con una aceleración de los cambios en las estructuras renales relacionados con la edad.

El aumento sistemático de la presión arterial parece que es trasladado hacia las arteriolas renales dado que muchos hipertensos presentan una presión en cuña elevada (44). Esta presión aumenta más rápidamente con una diuresis salina, y ello junto con el incremento de la presión peritubular, contribuye a la natriuresis exagerada experimentada por los hipertensos en respuesta a sobrecargas salinas (44). HOLLENBERG et al. (45) han identificado dos grupos de hipertensos esenciales con renina normal en relación con los cambios observados en la sensibilidad vascular y adrenal a la ANG II exógena en respuesta a la restricción de sodio. En individuos normales, un cambio de una ingesta alta a una baja de sodio, produce una variación recíproca en la respuesta vascular renal y en la respuesta adrenal a la ANG II; la restricción sódica aumenta la respuesta adrenal y provoca la disminución de la vascularización renal. En algunos hipertensos (aproximadamente el 40-50 %, denominados "no-moduladores", la modulación de la respuesta a la ANG II a través del sodio, está ausente. En estos pacientes una elevada ingesta de sodio está asociada con una retención del ión sodio y un fallo para aumentar el RPF, que resulta

en un mayor incremento de la presión arterial, que en el grupo de "moduladores".

Aunque es necesario realizar más estudios, la relación entre la renina plasmática, la función y la hemodinámica renal permanece oscura hasta el momento. Ya se ha señalado que el RPF es menor en pacientes con HTA con renina baja en relación a los hipertensos con renina normal con similar GFR, lo cual resulta en una mayor FF en el grupo de renina baja (46). No obstante, dado que en el grupo citado anteriormente la edad es superior (46), es posible que estos cambios obedezcan al "envejecimiento". En la hipertensión arterial maligna acelerada, frecuentemente complicada con insuficiencia renal, la secreción de renina está marcadamente elevada en proporción a la reducción de la perfusión cortical (47). En los pacientes hipertensos esenciales con HTAe establecida, se ha demostrado, que el bloqueo del sistema renina-angiotensina no está asociado con cambios en la GFR, pero sí con un incremento en el RPF y con un descenso en la FF. Estos cambios están correlacionados con el nivel basal de renina (48). Por contra, no fue objetivable ningún efecto al inhibir el enzima convertidor, sobre la hemodinámica renal, en sujetos normales (sin restricción sódica). Si aceptamos que el efecto primario de los inhibidores del enzima convertidor es una inhibición de la generación sistémica e intrarrenal de ANG II, estos

resultados demuestran que en los hipertensos esenciales con dieta libre en sodio, la ANG intrarrenal participa en la regulación del RPF. El hallazgo de un descenso en la FF en respuesta a los inhibidores del enzima convertidor, sugiere, que la vasodilatación renal debe predominar a nivel de la arteriola eferente, una acción que debe conducir a un descenso en la presión capilar glomerular, factor importante, ya que esta última parece provocar, con mayor determinismo el desarrollo de esclerosis glomerular.

Así pues, a pesar de que la reducción en el RPF es un hallazgo predominante en los hipertensos, hay que hacer notar que en una proporción de los mismos, es normal, y en algunos, incluso, hasta mayor (49,50). Estos resultados indican que una reducción en el RPF no es un hecho constante en la HTAe, además de sugerir que la isquemia renal no es un factor etiológicamente importante. Se ha indicado, que debe de existir un aumento del RPF para compensar una anomalía genética en la función glomerular (51). Por ello, se especula desde hace tiempo, sobre si la existencia de unas resistencias vasculares renales elevadas es la causa o la consecuencia de la HTAe. El nivel de presión desarrollada en el lecho vascular renal, puede ciertamente conducir a cambios estructurales, pero son necesarios estudios longitudinales más detallados para determinar la relación entre la reducción del RPF y la evolución de la enfermedad.

2.4. SAL E HIPERTENSION ARTERIAL

El control de la presión arterial es multifactorial, y las causas de HTA involucradas, son por lo tanto heterogéneas. Numerosas variables han sido implicadas en la génesis y mantenimiento de una elevación de la presión sanguínea, de las cuales, sin duda la más importante ha sido el incremento de sodio en la dieta. Evidencias tanto directas como indirectas se han ido acumulando durante los pasados cincuenta años, y han establecido la asociación existente entre el consumo de sal en la dieta y el incremento de la presión sanguínea o el agravamiento de una HTA preexistente. Una reducción de la ingesta de sal o un descenso en el balance sódico resultante de un tratamiento diurético reduce las cifras de la presión arterial, tanto en humanos como en animales de experimentación. Sin embargo, los efectos del sodio sobre la presión arterial no son los mismos entre todos los miembros de una determinada población. Han sido demostradas diferencias genéticas, en relación a la sensibilidad a la sal, en ratas (52). Estudios recientes han indicado, diferentes respuestas de la presión sanguínea a manipulaciones del sodio corporal o del volumen extracelular tanto en hipertensos, como en normotensos (53). De estos estudios ha emergido el

concepto de sensibilidad y resistencia de la presión sanguínea al sodio.

2.4.1. Mecanismos renales de reabsorción del sodio

Los riñones tienen al menos dos poblaciones de nefronas; aquellas que derivan de glomerulos corticales, estan compuestas de un segmento convolucionado proximal, una porción descendente recta (pars recta), un segmento corto de dilución (asa corta de Henle) y un segmento ascendente grueso que termina en la macula densa, donde se convierte en túbulo contorneado distal. Aquellas nefronas procedentes de glomerulos yuxtamedulares, presentan además un segmento medular largo, tanto ascendente como descendente. El tubo contorneado proximal se encuentra tapizado por gruesas células cuboidales con un reborde en cepillo a lo largo de la luz. El ultrafiltrado del plasma es liberado en su totalidad a este segmento desde la cápsula de Bowman, donde cerca del 60% del volumen transluminal es reabsorbido por mecanismos activos y pasivos. Mecanismos de transporte activo han sido demostrados para la reabsorción proximal de sodio, potasio, glucosa, aminoácidos, fosfatos y otros aniones y cationes. El agua sigue pasivamente a los iones. Entre las "tight-junctions" del epitelio de revestimiento y la membrana contraluminal se crea un espacio intercelular,

que es el lugar de asiento del mecanismo de transporte activo para el sodio. Cuando el sodio penetra en este canal paracelular, incrementa la tonicidad del fluido, y el agua se mueve hacia este gradiente osmótico creado. Aproximadamente el 65 % del sodio filtrado, es absorbido por este mecanismo en el túbulo proximal.

El fluido liberado desde el túbulo proximal penetra a continuación en el segmento delgado descendente del asa de Henle. Al llegar a este punto, continua siendo isotónico con respecto al plasma. El asa descendente es permeable al agua, y algo menos a los solutos. A medida que el fluido intraluminal es expuesto a osmolaridades crecientes en la médula renal, por acción de los factores de permeabilidad, acaba haciéndose progresivamente más hipertónico. El asa ascendente es altamente impermeable al agua, sin embargo, el mecanismo de transporte activo existente para el cloro, permite la producción de un fluido intraluminal progresivamente más diluido, hasta el punto, de que incluso es hipotónico en relación al plasma a la entrada del túbulo contorneado distal. Se ha estimado que aproximadamente el 25% de la carga de sodio filtrada es reabsorbida concomitantemente con este transporte de cloro en el segmento grueso ascendente del asa de Henle, de tal forma que representa la fuente primaria de energía para el gasto realizado en la concentración y dilución de la orina.

A partir de la mácula densa, entramos en el túbulo distal, con una orina hipotónica en relación al plasma. Existe a este nivel un mecanismo de transporte activo del ión sodio, acoplado parcialmente al menos, con un transporte activo de potasio, en sentido inverso. Las intensidades de este intercambio, dependen esencialmente de la concentración de aldosterona plasmática. Adicionalmente a este sistema, y dependiendo del estado de hidratación, la orina puede ser concentrada o diluida, por medio de la acción de la hormona antidiurética (ADH) que afecta directamente a la permeabilidad para el agua de las porciones más distales de este segmento de la nefrona. Los túbulos colectores se encuentran constituidos por la coalescencia de múltiples túbulos contorneados distales y terminan en los ductos de Bellini. El revestimiento epitelial es selectivamente impermeable al agua en ausencia de ADH, resultando entonces en la excreción de una orina altamente diluida. En presencia de la ADH, aumenta notablemente la permeabilidad de la membrana, permitiendo que el agua difunda en un gradiente de concentración, hacia el intersticio hipertónico de la médula, resultando en una orina concentrada.

En relación a los múltiples factores que interactúan en la regulación del balance de sodio, siempre ha sido un motivo de intensa investigación la respuesta natriurética provocada en sujetos humanos por la infusión

de soluciones salinas isotónicas y de sustancias coloidosmóticas. A consecuencia de ello, se observó que los cambios en la hemodinámica renal (GFR, RPF, resistencias vasculares renales, FF) y en la concentración de proteínas plasmáticas y del hematocrito, que acompañaban a la infusión salina, condicionaban una inhibición de la reabsorción tubular de sodio a través de cambios en la presión hidrostática y oncótica de los capilares peritubulares (denominados factores físicos) (54). Por ello se llegó a la conclusión, de que independientemente de otras consecuencias extrarrenales de la infusión salina, la natriuresis era consecuencia de mecanismos intrarrenales. Investigaciones posteriores señalan que la regulación de la excreción de sodio es mucho más compleja, centrándose hoy en día el interés en numerosos agentes humorales que a través de ajustes en la reabsorción tubular o más indirectamente a través de cambios en la hemodinámica renal y factores físicos peritubulares regulan la excreción de sodio (Figura 1).

Según el esquema propuesto por HUMPHREYS y LIN (55), existirían cuatro niveles de integración de los mecanismos humorales de regulación: primero un mismo agente, puede tener múltiples efectos que contrabalanceen cada uno de los otros, y que resulte al final en un mínimo cambio neto. Hormonas vasoconstrictoras como la ANG II y la ADH ejercen su acción a nivel de la arteriola eferente

FIGURA 1 CARACTERIZACION DE LAS ACCIONES RENALES DE ALGUNAS HORMONAS PEPTIDICAS

PEPTIDO	RECEPTORES CELULAR	MENSAJERO	EFFECTO FISIOLÓGICO
ANF	Mesangio, a.eferente Tubos colectores medulares	GMPC	↑ GFR
ANG II	Mesangio, a.eferente	GMPC ↑ Ca	↓ reabsorción Na ↓ Kf, ↑ presión hidrostática capilar, complejo efecto sobre el GFR
ADH	Tubulo proximal	?↑Ca	↑ reabsorción NaHCO ₃
	Mesangio, intersticio renomedular Seg. grueso medular ascendente	↑ Ca AMPC	↓Kf, ↑ sint. PG ↑ reabsorción NaCl y ↓ HCO ₃
	Tubos colectores corticales y medulares	AMPC	↑ permeabilidad H ₂ O ↑ secreción K
γ-MSH?	T. proximal	?	Natriuresis
STH	Tubulo renal	?	Teórica sobre GFR, RPF
PRL	?	-	¿ Ninguna ?
PTH	Mesangio	AMPC	↓Kf, efectos extracelulares sobre GFR
	T. proximal	AMPC	↓ reabsorción NaHCO ₃

Kf = coeficiente de ultrafiltración glomerular

Modificado de HUMPHREYS et al. HYPERTENSION 1988;11:397.

glomerular para incrementar la presión de filtración, mientras que simultáneamente disminuyen el coeficiente de ultrafiltración glomerular. Como resultante, el efecto neto sobre el GFR es mínimo. La ADH incrementa la permeabilidad al agua en los túbulos colectores, y al mismo tiempo estimula la producción de prostaglandinas que se oponen a esta acción hidrosmótica. La γ -MSH, disminuye la reabsorción tubular de sodio por una parte pero podría estimular la secreción de aldosterona por otra, con lo cual promovería la reabsorción de sodio.

En segundo lugar, algunos agentes son claramente antagonistas de otros. El péptido natriurético atrial (ANF) y la ANG II son un buen ejemplo de ello, en las acciones antagónicas que ejercen sobre los vasos sanguíneos, el GFR y la excreción de sodio (sin mencionar por supuesto la síntesis de aldosterona).

En tercer lugar, existe la capacidad intrínseca de la nefrona para tamponar cambios abruptos en su función. En ella radica, el mecanismo para adaptar la reabsorción a la carga. Grandes aumentos en el GFR están acompañados de incrementos en la reabsorción tubular proximal, de tal forma que el volumen de fluido liberado desde el túbulo proximal es menor que el incremento global del GFR (balance glomérulo-tubular). De la misma forma, los segmentos más distales de la nefrona pueden absorber

grandes fracciones de flujo desde el túbulo proximal, de tal manera que los cambios en la excreción de sodio son leves. Significativamente, similares cuestiones pueden ser aplicadas a las acciones hormonales, desde el momento, en que sus receptores están localizados en segmentos muy definidos de la nefrona y acoplados con otros sistemas de contrabalanceo. Finalmente procesos de integración ocurren en la regulación de la secreción de gran número de hormonas en niveles extrarrenales.

2.4.2 Papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona y prostaglandinas

El papel de la inervación renal en la regulación de la función renal ha sido objeto de múltiples estudios. Numerosos laboratorios han señalado que la denervación quirúrgica o farmacológica está acompañada por un incremento en la excreción renal de sodio, (56, 57, 58, 59, 60). La mayoría de los estudios se han enfocado en los cambios en la función absortiva, en la identificación de los segmentos específicos de la nefrona que responden a la denervación bajo distintas condiciones experimentales (56, 57), o al observar los cambios de la hemodinámica renal y glomerular en respuesta a dicha denervación (61, 62). RADEMACHER et al (63), expresan, que si bien estos fenómenos si han sido bien estudiados, en cambio, no se han analizado las interacciones posibles entre la

inervación renal y otros sistemas de regulación, como el sistema renina-angiotensina. En un modelo experimental con ratas 2K1C de HTA (dos riñones, un clip), observan como la interrupción espontánea de la actividad neural renal provoca una diuresis y natriuresis significativas. Sin embargo, estos hallazgos, que son consistentes con los de publicaciones anteriores (56, 57, 58), registran una única diferencia: mientras que en aquellos la hemodinámica renal se mantenía constante y sólo se registraban ocasionales incrementos del GFR o del RPF (59, 60), ellos detectaban un descenso en la presión sanguínea. El bloqueo farmacológico posterior del enzima convertidor incrementó la excreción de sodio, tanto en ratas normo como hipertensas. Parece por lo tanto, que los efectos de la inervación renal y la ANG II sobre la reabsorción de sodio están mediados al menos en parte, por mecanismos paralelos. En cambio, la respuesta hemodinámica entre las ratas hipertensas 2K1C y normotensas fue diferente: en ratas normales no hubo cambios hemodinámicos; en las 2K1C, la denervación fue seguida por un incremento significativo del GFR y de una vasodilatación moderada. Estas observaciones sugerirían, que el tono vasoconstrictor inicial del riñón no clampado, estaría relativamente incrementado, lo que traduciría un inapropiado tono neurogénico inicial en la HTA reno-vascular. La inhibición del enzima convertidor tras la denervación, produce un descenso de las resistencias vasculares y un incremento

del RPF, que apoyaría una vasoconstricción adicional en el riñón no clampado (mediado por influencias de la ANG).

Así pues el riñón condiciona la eliminación de orina y sodio en respuesta a los cambios agudos de perfusión. Dado que el GFR está bien "autorregulado", la natriuresis relacionada con la presión, observada ante incrementos de la perfusión renal y sin cambios en el RPF o el GFR, debe ser el resultado de un descenso en la reabsorción tubular renal más que de un incremento en la carga filtrada. Una hipótesis lógica para explicar esta natriuresis es un descenso en la reabsorción tubular de sodio, como consecuencia de un incremento en la presión intersticial intrarrenal secundaria a una elevación capilar peritubular (64). Sin embargo, es difícil documentar cambios significativos en la presión capilar peritubular ante la presencia de una autorregulación eficiente del GFR (65). Los trabajos de HASS (66) y TAKEZAWA (67) indican que el objetivo más inmediato de la autorregulación es la preservación del GFR de las nefronas tanto corticales como profundas, debiendo existir un mecanismo capaz de ajustar la circulación capilar medular y el manejo de sodio a los cambios en la presión de perfusión renal. El sistema renina-angiotensina y las prostaglandinas podrían ejercer un papel importante en este control homeostático, dado que estos agentes actúan de una manera secuencial mediando respuestas renales

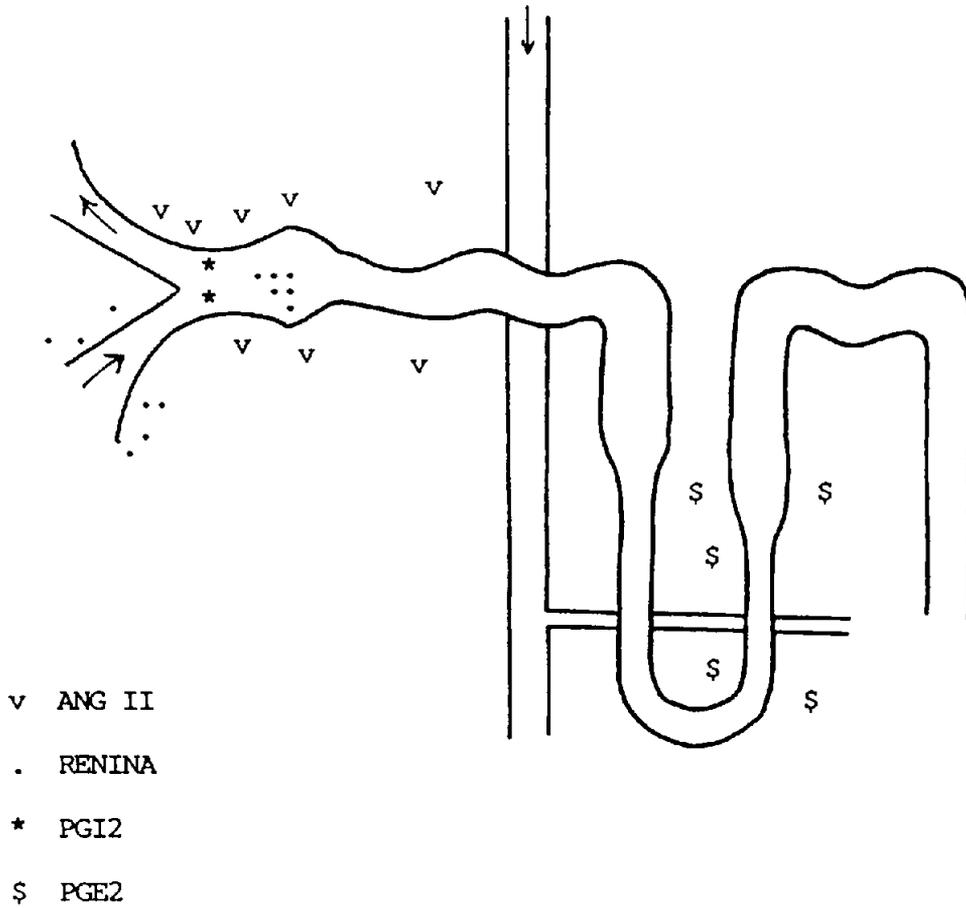
específicas que son disparadas fundamentalmente por estímulos físicos (Figura 2). Según una excelente revisión de ROMERO et al. (68) el esquema propuesto para estos factores sería el siguiente:

- La síntesis endotelial de la prostaglandina I₂ (PGI₂) ocurre a nivel de la arteriola aferente, en un estrecho contacto con las células productoras de renina (aparato yuxtaglomerular). Esta asociación anatómica permite a la PGI₂ modular la liberación de renina, que es iniciada por cambios en la presión de perfusión renal. Tras la liberación de renina, se eleva la ANG II en el intersticio renal, la cual es responsable de los ajustes del tono vascular de la arteriola eferente, y vasos rectos, así como de la estimulación de la reabsorción tubular proximal de sodio.

Por otra parte, las variaciones en la circulación medular inducidas por la ANG II podrían alterar la presión intersticial medular, y por ello, estimular la liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂) de las células intersticiales renales. Dado que la PGE₂ es capaz de disminuir la reabsorción de sodio en la porción medular de la región gruesa del asa de Henle y en los túbulos colectores, las alteraciones en su concentración intersticial pueden amplificar los efectos de pequeñas variaciones de la presión intersticial sobre la natriuresis.

FIGURA 2 EFECTOS DE LA ANG II, PROSTAGLANDINAS Y RENINA

A NIVEL DE LA NEFRONA



MODIFICADO DE ROMERO ET AL. HYPERTENSION 1988; 11: 724-738

La localización de actividad de síntesis de prostaglandinas en el riñón se ha logrado mediante métodos histoquímicos (69). Estos trabajos indican que la localización de la producción de prostaglandinas es predominantemente a nivel de las células endoteliales de los vasos preglomerulares (69). Las prostaglandinas son hormonas locales dado que sus efectos están limitados a las células donde se sintetizan o a las vecinas (70). La PGI₂ es el prostanóide directamente implicado en la modulación de la liberación de renina (71). JACKSON et al. (71) precisan, que la constricción de la arteria renal incrementa los niveles plasmáticos de renina, los cuales a su vez están directamente correlacionados con los de 6-ceto-prostaglandina F_{1α} (metabolito de la PGI₂). A su vez, un descenso en la presión de perfusión renal induciría una elevación proporcional en la liberación de PGI₂ en las células endoteliales (71). Ello favorecería una relajación del músculo liso subyacente a través del incremento del AMPc (72), facilitando la respuesta vasodilatadora iniciada por la autorregulación. En las porciones más distales de la arteriola aferente la difusión de PGI₂ incrementaría los niveles de AMPc en las células yuxtglomerulares (72), que favorecería la liberación de renina. La elevación de ANG II sigue a la anterior y es directamente responsable de la vasoconstricción postglomerular. La ANG II también produciría una

vasoconstricción preglomerular, pero sería directamente bloqueada por la PGI₂.

De sobra es conocido que el mecanismo más importante a través del cual la ANG II condiciona la excreción de sodio es estimulando la secreción de aldosterona, sin embargo, numerosos estudios indican que las acciones intrarrenales de la ANG II son cuantitativamente más importantes en el control de la reabsorción de sodio (73). Los efectos antinatriuréticos de la ANG II exógena son fácilmente demostrables a dosis bajas y moderadas, pero a grandes dosis, la ANG II inhibe la reabsorción de sodio a través del incremento concomitante de la presión sanguínea (74). Por otra parte los efectos antinatriuréticos de la ANG II son explicados sobradamente por un efecto tubular directo, como han demostrado estudios de micropuntura (75). Un dato importante de estos estudios es el que indica que la dosis a la que la ANG II es capaz de estimular la reabsorción proximal de sodio es menor que aquella obtenida en el intersticio renal durante descensos en la presión de perfusión (76).

Es de destacar el papel que desempeñan en la excreción de sodio los cambios en el flujo renal medular: el intersticio de la médula interna contiene un único tipo celular, células intersticiales cargadas de lípidos (77).

El flujo sanguíneo medular puede ser alterado específicamente por cambios en la presión de perfusión renal, dado que estas células son capaces de liberar grandes cantidades de PGE₂, suponiéndose que son capaces de monitorizar cambios en el flujo medular y además de producir prostaglandinas para modular la reabsorción tubular de sodio (68). Las células intersticiales no son la única fuente de PGE₂, dado que ésta también se encuentra presente en los túbulos colectores (78). Según ROMERO et al. (68), no se han realizado estudios experimentales para tratar de aclarar la forma de actuación de la PGE₂, sin embargo, y considerando las características de la circulación medular es concebible que las prostaglandinas puedan penetrar en los vasos rectos ascendentes y afectar al transporte de sodio en porciones más distales de los túbulos proximales (Pars recta) o en el segmento grueso del asa de Henle. En otros estudios, se ha comprobado que la PGE₂ puede alterar la reabsorción de sodio en el túbulo colector (79), a través de la inducción de una diuresis de cloruro de sodio. CARMINES et al. (80) sugieren la participación de las prostaglandinas en la natriuresis provocada por el incremento de la presión, al probar que tras bloquear la síntesis de prostaglandinas con indometacina se reducía la natriuresis presional en un 70 %, sin afectar al GFR. Un fallo en este mecanismo, ha sido considerado como un factor que conduciría al desarrollo de HTA. En este caso,

un fallo en la liberación de PGE₂ tras la señal hemodinámica transmitida por la ANG II resultaría en un descenso en la excreción de sodio.

2.4.3. El péptido natriurético atrial (ANF)

Numerosos péptidos biológicamente activos han sido aislados en el plasma y en la aurícula de numerosas especies; estos varían en potencialidad según los diferentes ensayos realizados, pero tienen un parecido estructural, y coinciden en la forma de modular sus acciones a través de la activación de la guanil-ciclasa y la producción de GMPc. Por ello y de acuerdo con HUMPHREYS et al. (55), vamos a referirnos a ellos con el nombre genérico de péptido natriurético atrial (ANF).

Los efectos renales del ANF incluyen acciones sobre la vascularización, la secreción de renina y la excreción de sodio. Efectos indirectos sobre la función renal le han sido atribuidos a través de acciones sobre la vasodilatación sistémica y la reducción de la presión arterial lograda por inhibición directa de la producción de aldosterona y de su secreción por parte de la glándula adrenal. Su acción es mediada a través del incremento del GMPc en los órganos diana (55). Los receptores renales del ANF están localizados en tres regiones: vascularización renal, mesángio glomerular y conductos colectores

medulares (81). El ANF estimula también la producción de GMPc en el mesangio y túbulos colectores de la médula interna (82), lo que indica que estos segmentos de la nefrona son los más implicados directamente en la acción hormonal. Las acciones más evidentes del ANF radican en un incremento del GFR y de la natriuresis, pero sin inducir una kaliuresis (83). Es controvertido no obstante, determinar si la natriuresis es una consecuencia directa del aumento del GFR o bien, existe una inhibición directa de la reabsorción tubular en los conductos colectores de la médula interna. Estudios del transporte tubular en epitelios "in vivo" e "in vitro" indican que el ANF induce descensos en la reabsorción sódica (84). Sin embargo, también se ha comprobado que la infusión de glucagón (que también incrementa el GFR), logra una natriuresis comparable a la de la ANF (85).

Se ha especulado bastante sobre el papel del ANF en la fisiología humana en relación al control de los volúmenes corporales, así como sobre su implicación en diferentes estados fisiopatológicos. La expansión aguda del volumen plasmático provoca un aumento en las concentraciones de ANF paralela al efecto natriurético (86), lo que ha conducido a la hipótesis de que este péptido actúa como tampón humoral ante incrementos agudos del volumen sanguíneo (87). En sujetos humanos sometidos a sobrecarga salina se han detectado incrementos del ANF

(88), que no han sido observados en ratas (87), a pesar de comprobarse aumentos en la densidad de receptores de ANF glomerulares en estas últimas, sometidas a dietas pobres en sodio (89), lo que indica una regulación fisiológica. En pacientes con fallo cardiaco congestivo existen niveles altos de ANF plasmáticos (90), sugerentes de una acción reactiva ante el estado de retención sódica. Similares hallazgos existen en enfermos con hepatopatias crónicas.

En los enfermos con edemas secundarios a síndrome nefrótico, los niveles basales de ANF son normales e incluso bajos (91), y la expansión volumétrica con albúmina eleva la concentración plasmática de ANF y conduce a una natriuresis, si bien ésta, es algo menor que la observada en sujetos control (91).

Un comentario a parte merece ser realizado sobre la regulación de la secreción de ANF. La relación existente entre la presión auricular y la concentración de ANF conducen a la conclusión de que es la distensión auricular el factor primario que condiciona la secreción de ANF (92), si bien no es posible descartar otros factores humorales de regulación.

En relación con la HTAe se ha tratado de involucrar al ANF en una teoría patogenética, en relación a su

posible deficiencia genéticamente heredada, que provocaría una dificultad para la excreción de sodio a nivel tubular. FERRIER et al. (Lancet, 1.988; Vol. 3. 1.224-25) estudian la posibilidad de un déficit familiar de ANF. Para ello estudian diez descendientes de pacientes hipertensos, y los comparan con diez hijos de normotensos. En su trabajo, encuentran déficits en la respuesta del ANF plasmático ante ingestas salinas elevadas en algunos hijos de padres hipertensos. Concluyen que dadas las propiedades antivasoconstrictoras y fisiológicas de ANF, un déficit en sus niveles conduciría al desarrollo de HTA, tanto por las alteraciones en el manejo del sodio a nivel renal, como por promover una hiperreactividad vascular a la NA.

2.4.4. Sensibilidad al sodio en los sujetos humanos.

En algunos pacientes con HTAe, desciende la presión arterial con la restricción de sodio en la dieta y se incrementa al administrar suplementos dietéticos. Ello hace que actualmente se identifique la llamada HTA "sal-sensible" (93). SULLIVAN et al. (94) encuentran en una población de sujetos normotensos e hipertensos "borderline" que el 16% de los normotensos y el 29% de los hipertensos son "sal-sensibles (SS)". Numerosos laboratorios han estudiado la interrelación existente entre el flujo sanguíneo y las resistencias vasculares en sujetos hipertensos "borderline" y normotensos. KIRKENDALL et al. (95) someten a sobrecarga salina a voluntarios normotensos, observando que se acompaña de un aumento del flujo sanguíneo en el antebrazo sin que se incremente la presión sanguínea, lo que sugeriría una vasodilatación local. Estudios previos de SULLIVAN et al. (96) demuestran que la presión arterial media (PAM) se eleva más del 5% cuando los sujetos "sal-sensibles" se repleccionan de sodio, mientras que el incremento en los individuos "sal-resistentes (SR)" es cero. Los datos que aportan SULLIVAN et al (94), no precisan una explicación del por qué del incremento en las resistencias vasculares en estas personas, sin embargo otros estudios de este mismo grupo (96) aportan datos que sugieren que los cambios vasculares

no son exclusivamente estructurales, e indican que existen estímulos hormonales y autonómicos responsables del incremento de las resistencias vasculares. Se han realizado estudios para determinar la responsabilidad del eje renina-angiotensina en la sensibilidad o resistencia al sodio. FUJITA et al. (97) observan como los pacientes hipertensos esenciales "sal-sensibles" presentan un descenso menor de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona ante sobrecargas salinas de 244 mEq/día que los sujetos "resistentes". SULLIVAN (94) estudia cuatro grupos de sujetos (normotensos sal-sensibles y resistentes e hipertensos de similares características), y no encuentran diferencias en la determinación de las catecolaminas plasmáticas. En cambio la renina plasmática fue significativamente menor en los sujetos "sal-sensibles" en relación a los "resistentes". Similares hallazgos están presentes al estudiar las concentraciones de aldosterona plasmática.

Los cambios en la ingesta de sodio, son capaces de modificar tanto la respuesta vascular como la adrenal a la ANG II (45). En humanos se observa un subgrupo de hipertensos esenciales, denominados "no-moduladores", que presentan una alteración en la modulación de la respuesta adrenal ante cambios en la ingesta de sodio (45). Una aproximación para el estudio de este problema ha sido la utilización de inhibidores del enzima convertidor del

pulmón para contrarrestar los incrementos de la ANG II que ocurren cuando se reduce la ingesta de sodio. En sujetos normales, la administración de estos últimos no modifica la respuesta renal pero en cambio, se incrementa la respuesta del músculo liso vascular a la ANG II (98). En los hipertensos esenciales "no-moduladores" la inhibición del enzima convertidor produce en esta situación un aumento en la respuesta adrenal hacia la ANG II (99). Para aclarar este punto, ROGACZ et al. (100) diseñan un trabajo para determinar en qué manera los niveles circulantes de ANG II juegan un papel importante en la modulación de la respuesta renal a la ANG II. Este estudio sugiere claramente, que en sujetos normales los niveles circulantes de ANG II no están implicados en el incremento de la respuesta renal a la ANG II ante restricciones de sodio, siendo quizás otros mediadores (dopamina o potasio) los responsables de esta respuesta. Así pues la mayor o menor cuantía de sal en la dieta, parece capaz de modular las respuestas vasculares (especialmente vasculorrenales) y adrenales a la ANG II, de forma que la restricción salina aumenta la respuesta suprarrenal y disminuye la vascular, mientras que la sobrecarga de sal produce el efecto contrario. Un cierto número de hipertensos esenciales muestran una deficiencia de este mecanismo modulador ante variaciones de la ingestión salina (101). El 50% de los casos de hipertensos esenciales con niveles de actividad de la renina plasmática normales o elevados

corresponderían a este grupo de "no-moduladores", lo que explicaría su sensibilidad notable a la sal. (102).

2.4.5. Relación entre la sensibilidad al sodio y el sistema nervioso simpático

Los mecanismos neurales son importantes en el mantenimiento de la HTA y sus relaciones con la reabsorción tubular de sodio han sido ya tratadas. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos de NA, caen en respuesta a altas ingestas de sodio en los hipertensos SR, respuesta aparentemente normal (103); en pacientes SS, permanecen en sus niveles iniciales, o bien, caen para luego volver a ascender paulatinamente (103, 104). El GC y la presión sanguínea no se afectan significativamente por la ingesta sódica en los SR, pero en cambio ambas variables se incrementan en los SS en las mismas condiciones (103). La actividad de la renina plasmática es suprimida en la misma cuantía con ingestas elevadas de sodio en ambos grupos de pacientes, pero la respuesta es normal en los SR con ingestas bajas, y por debajo de lo normal en los SS. Estos hallazgos sugieren que los SS en contraste con los SR, realizan retenciones sódicas y presentan una supresión decapitada de la NA plasmática, que solos o en concierto con otros factores podrían alterar las respuestas cardiovasculares a la ingesta de sodio. De los datos aportados por GILL et al. (105),

observamos como los pacientes SS retienen más sodio de lo normal, y sus niveles de NA no disminuyen cuando se les somete a una ingesta salina elevada. La dopamina urinaria fue siempre normal, no incrementándose en este caso como ocurre en los sujetos normales. Los hipertensos SS excretan sodio normalmente y las concentraciones plasmáticas y urinarias de NA decrecían en un 30 y 37% respectivamente cuando se los sometía a ingestas salinas elevadas.

La causa del descenso en la excreción urinaria de sodio en los hipertensos SS es atribuida en parte a un incremento de la reabsorción proximal tubular. Existe una correlación directa entre el porcentaje plasmático de NA y la retención sódica, lo cual junto con la elevación mantenida de la NA plasmática durante la ingesta sódica de los SS, sugiere que la actividad adrenérgica podría desempeñar un papel fundamental en incrementar las tasas de reabsorción (105)

Este postulado, no descarta la posibilidad de una anomalía intrínseca en la reabsorción tubular. En primer lugar durante una ingesta pobre en sodio los SR, igual que los SS, presentan un pérdida menor de sodio, a pesar de niveles supernormales de dopamina urinaria. Durante una ingesta elevada los SR retienen una fracción de sodio normal, asociada con dopamina urinaria por encima de lo

normal, lo cual sugiere una reabsorción tubular de sodio normal e incrementada, en lugar de un descenso reabsortivo como se desprendería de los niveles de dopamina generado, lo que implica que los sujetos SR compensarían un defecto tubular incrementando la formación renal de esta última (105).

3. RELACION ENTRE CATECOLAMINAS, RENINA, ALDOSTERONA Y PRESION ARTERIAL DURANTE EL STRESS POSTURAL Y EL EJERCICIO.

La respuesta de diferentes entidades fisiopatológicas, y en especial la HTA ante el ejercicio, siempre ha generado una particular atención debido a la necesidad de incrementar el GC que a su vez conlleva al desarrollo de un esfuerzo cardíaco especial y pone a prueba la circulación periférica al ser necesario redistribuir adecuadamente el flujo sanguíneo hacia grupos musculares de trabajo. El GC se incrementa normalmente con el ejercicio en relación al consumo de oxígeno en los hipertensos (106). El elevado GC y frecuencias cardíacas observados en reposo en una gran proporción de pacientes con HTA "borderline", desaparece con el esfuerzo físico (107). La elevación de la presión arterial sistémica impone una sobrecarga suplementaria sobre el miocardio, incluso ya en reposo, y ello parece afectar a la funcionalidad ventricular aún más claramente durante el

esfuerzo físico. En pacientes hipertensos, la tasa media de eyección sistólica durante la actividad física es menor que en sujetos normales, incluso, el acortamiento del tiempo de la eyección sistólica, por otro lado habitual, no sucede en los hipertensos.

En estos, la presión sanguínea durante el ejercicio físico se incrementa mucho más que en los sujetos normales (108). Las resistencias vasculares sistémicas, elevadas en la HTA, decrecen durante el ejercicio, sin embargo, a pesar del intenso estímulo metabólico, con el ejercicio máximo las resistencias permanecen por encima de lo normal (107, 108). Ello es reflejo de la severidad de la HTA, por lo que este hecho tan característico en sujetos hipertensos, sugiere que debe de existir un elemento en las resistencias vasculares periféricas que no puede ser obviado por el estímulo metabólico que provocaría vasodilatación en circunstancias normales. Estos resultados soportan la teoría de la existencia de cambios estructurales en los vasos sanguíneos. El entrenamiento físico provoca modificaciones en el control central de la presión sanguínea, incrementando el tono vagal y disminuyendo el tono simpático (109). El efecto del entrenamiento es mínimo en los sujetos normales (109) y ha sido investigado sólo en números limitados de enfermos hipertensos. Los efectos sobre la presión en reposo son contradictorios: algunos autores señalan que se produce un

descenso en las cifras de presión sanguínea (110) y otros no pudieron demostrar este efecto (111).

Así pues, a pesar de que el efecto antihipertensivo del ejercicio ha sido demostrado en sujetos hipertensos, lábiles, juveniles y "borderline", evidencia de su efecto en la HTA establecida, aún permanece contradictorio. Estudios relativamente recientes indican que un ejercicio equivalente al 50% del máximo oxígeno consumido podría obtener los mejores resultados (112).

Los aspecto humorales que regulan el control de la presión arterial ante estas situaciones son los siguientes:

3.1. En sujetos normales:

Diversos factores se ponen en marcha durante el ejercicio, para lograr aumentar el GC: 1.- intensa estimulación simpática que refuerza el corazón y aumenta la presión general de llenado; 2.- contracción de los músculos alrededor de los vasos sanguíneos que incrementa todavía más la presión de llenado y, 3.- dilatación intensa de los vasos musculares con lo que disminuye la resistencia del retorno venoso.

Al ponernos de pie, la amplitud de la presión se estrecha considerablemente, cayendo la presión sistólica levemente mientras que la diastólica se incrementa en aproximadamente 5 mm Hg., de tal manera que la PAM no varía más de ± 5 a 10 mm Hg. Con el ejercicio dinámico, deambulaci3n o pedaleo, los cambios en la presi3n son proporcionales a la severidad del ejercicio.

Ante cambios posturales, la presi3n en una columna de fluido depende de la gravedad espec3fica del mismo y de la distancia vertical desde el punto de medida al nivel de referencia. Al incorporarnos, el peso de la gravedad hace que la sangre se deposite en los vasos distensibles por debajo del coraz3n, perdiéndose plasma hacia el espacio intersticial, dado que aumenta la presi3n capilar y la fracci3n de ultrafiltraci3n. El retorno venoso disminuye, reduciéndose el GC, con lo que deben de entrar en acci3n mecanismos compensatorios. Esta estabilidad es debida a un reflejo simpático casi instantáneo. La vasoconstricci3n producida aumenta las resistencias vasculares (113,114) y la frecuencia cardiaca. Asociados con este incremento de la actividad simpática, la concentraci3n de catecolaminas urinarias aumenta (113,114), así como la plasmática. Este incremento es debido a la estimulaci3n refleja de la médula renal debiéndose el incremento de la NA a la actividad de los nervios simpáticos vasomotores.

La renina y la aldosterona se incrementan, existiendo evidencias de que se libera ADH, probablemente en respuesta a una disminución de la presión sobre los receptores intratorácicos. La actividad de la renina plasmática, aumenta a los pocos minutos de adoptar la posición de bipedestación, pero su incremento, es retardado en relación al reflejo del incremento de la frecuencia del pulso y de la presión diastólica. La liberación de renina, marcadamente mediada por la actividad simpática y las catecolaminas circulantes podrían no incrementarse en sujetos con trastornos funcionales del sistema simpático o durante tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos.

En bipedestación los capilares vasculares deben soportar una presión excedente de 100 mm Hg. muy por encima de la presión coloidosmótica máxima de las proteínas plasmáticas. La pérdida plasmática, podría ser enorme, pero esto es prevenido mediante la contracción del esfínter precapilar que procede a su vez a cerrar las conexiones con otros lechos capilares dependientes. Adicionalmente se ejerce una contrapresión en áreas dependientes para prevenir una sobredistensión venular y ayudar en el balance para incrementar la presión capilar. La presión en el tejido intramuscular se incrementa con la contracción. Las venas en los territorios de los miembros inferiores son comprimidas cuando se contraen los músculos

de las piernas impulsándose sangre hacia arriba; cuando ocurre la relajación muscular el retorno venoso es prevenido por medio de las válvulas intravenosas. La bomba muscular ayuda a disminuir tanto la presión venosa como la presión efectiva de filtración capilar.

CAMPESE et al. (115), al someter a voluntarios sanos con una ingesta normal de sodio a stress postural, encuentra que la PAM se correlaciona significativa y directamente con los niveles plasmáticos de NA, no así con los de renina y aldosterona plasmática. Estos hechos remarcan la importancia del sistema simpático en el mantenimiento de la presión arterial en bipedestación (en individuos con una ingesta sódica normal). A pesar de no correlacionarse directamente con las cifras de PAM, la renina y la aldosterona incrementan significativamente sus niveles, y ello a su vez, indirectamente desencadenado por la elevación de la NA plasmática. Se produce así mismo una retención de sodio que contribuye también al mantenimiento de la presión arterial.

3.2. En sujetos hipertensos:

La presión arterial sistólica aumenta notablemente a niveles superiores con el ejercicio físico en personas con HTAe, en relación a sujetos normotensos (116). Se ha postulado, que esta respuesta es secundaria a los cambios vasculares que están asociados con la HTA mantenida (117). Sin embargo, jóvenes hipertensos no tratados, experimentan incrementos mayores en las cifras de presión sistólica en relación a controles normotensos, con lo cual una explicación estructural a estos hechos es menos probable (118). Estudios recientes sugieren que la respuesta de la presión sanguínea al ejercicio dinámico podría predecir la enfermedad en sujetos normotensos y la progresión de la misma en hipertensos "borderline" (119,120,121). Estos datos sugieren que la respuesta exagerada de las cifras tensionales ante el ejercicio pudiera no ser secundaria en su origen y podría reflejar disturbios de la regulación de la presión arterial en su adaptación al ejercicio. MOLINEUX et al. (116), observan la misma respuesta exagerada de la presión sanguínea ante el ejercicio en adolescentes normotensos con factores de riesgo para padecer la enfermedad, lo que podría reflejar cambios en los factores fisiopatológicos que precederían a la elevación de la presión sanguínea.

Durante un test de ejercicio ininterrumpido sobre bicicleta, LIJWEN et al. (122), observan en sujetos hipertensos incrementos de la actividad de la renina plasmática, NA plasmática y A, mientras que no observan cambios en las concentraciones de PGE y PGF₂α.

El ejercicio aeróbico es capaz de resultar un tratamiento antihipertensivo, no farmacológico. KIYONAGA et al. (123) observan descensos significativos de la presión diastólica en doce individuos hipertensos tras completar diez semanas de terapia con ejercicio. Sin embargo, ellos comentan que el ejercicio continuado provoca respuestas humorales en sus pacientes, como son la reducción de los niveles de catecolaminas plasmáticas y un incremento en las cifras de PGE y de la excreción urinaria de sodio. No fueron observados cambios en el sistema renina-angiotensina y kalicreina-bradikinina, tras estas diez semanas de tratamiento. El hallazgo fundamental de este estudio, radica en que la eficacia del ejercicio como hipotensor depende de los niveles iniciales de actividad de la renina plasmática. En aquellos enfermos con cifras bajas, la presión arterial desciende más con el tratamiento. Este efecto está asociado directamente con el incremento en la síntesis de PGE y el aumento de la excreción urinaria de sodio, junto con el descenso de los valores de las catecolaminas plasmáticas.

Los resultados de los trabajos publicados son contradictorios, pero este grupo de trabajo propone que los pacientes hipertensos deben de ser clasificados en buenos y pobres respondedores, y ello dependiendo de los valores previos de renina plasmática. WINDER et al. (124) también publican descensos leves e incrementos moderados de las catecolaminas plasmáticas ante un nivel determinado de ejercicio, a pesar, de que los niveles se incrementaron posteriormente. Es especialmente interesante el ascenso de las PGE directamente relacionado pues, con la disminución de los niveles de presión arterial, a pesar de que en los trabajos de LIJNEN (122) no llegan a la misma conclusión (en este caso el ejercicio físico quizás sea excesivamente fuerte).

La fuente del incremento de PGE es fundamentalmente de origen renal y en el músculo esquelético, actuando posteriormente a través del incremento de la pérdida de sodio y de la disminución del volumen plasmático (123). De igual forma, la PGE produciría una vasodilatación a nivel del músculo esquelético, así como una inhibición de la liberación de catecolaminas en las terminales nerviosas (123). (todos ellos, mecanismos que se ponen en marcha con el ejercicio). URATA et al. (125) valoran en otro ensayo el efecto antihipertensivo y depleccionador de volumen del ejercicio moderado, confirmando en su totalidad los resultados anteriores (123). Este autor señala, que la

respuesta de los hipertensos ante el esfuerzo, debiera diferir de la de los sujetos normotensos, puesto que tienen una alteración en la homeostasis electrolítica en la economía. Es de destacar, que con el ejercicio leve/moderado, los niveles de renina plasmática permanecen inalterados tras el entrenamiento (125), mientras que en los regímenes con ejercicios más extenuantes, la renina se activa hasta grados muy elevados (122).

En la HTAe se ha comprobado que el ejercicio moderado y el consiguiente aumento de la actividad nerviosa, conduciría a un incremento rápido de los receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios, lo cuál se produciría a través de un mecanismo β_2 -adrenérgico dependiente, pues el pretratamiento con β_2 -bloqueantes, anula este hecho fisiopatológico (126,127). Lo anterior es observado también en normotensos, con la salvedad de que es más acentuado en hipertensos (126,127). Este aspecto es importante, dado que el tratamiento concomitante con beta-bloqueantes no selectivos, podría ir en detrimento del efecto antihipertensivo del ejercicio aeróbico moderado.

STREETEN et al. (128), en el curso del análisis de los datos provenientes de los mecanismos hipertensivos de 1800 pacientes, encuentran que 181 pasan de ser normotensos en decúbito supino, a hipertensos en bipedestación (hipertensión ortostática). En relación a sujetos normotensos presentan una excesiva taquicardia

ortostática, una intolerancia marcada a la terapia diurética y una decoloración azulada en los miembros inferiores cuando estaban de pie. Las concentraciones de NA plasmática eran similares que las de los sujetos normotensos en decúbito, pero eran en cambio, significativamente mayores ($p < 0.01$), tras 5 a 60 minutos de permanecer de pie, si bien no mostraban diferencias con ejercicios muy moderados (abrir y cerrar las manos). Estos autores concluyen, que es razonable pensar, que la excesiva respuesta simpática apreciada en estas circunstancias no resulta de una hiperexcitabilidad de este sistema, sino de una respuesta inadecuada ante un estímulo muy intenso, (alteraciones en los barorreceptores o en sus vías aferentes o eferentes, por ejemplo). Similares respuestas son obtenidas en niños hipertensos (129).

3.3 Efecto de la ingesta salina sobre la respuesta vasoconstrictora renal en relación con la postura en sujetos hipertensos

LAWTON et al. (130) determinan que la ingesta salina elevada induce una reducción exagerada del RPF en respuesta a la bipedestación en los sujetos hipertensos "borderline" en comparación con normotensos, lo que implica que las resistencias vasculares renales aumentan más durante la sobrecarga dietética de sodio en estas circunstancias en relación a sujetos normotensos. HOMER y SMITH, ya demostraron que el cambio postural ejercía una vasoconstricción sobre la circulación renal (131). La causa de esta respuesta vasoconstrictora excesiva de los hipertensos "borderline" sometidos a sobrecarga salina en bipedestación, no está clara. Los estudios de LAWTON (130) no detectan variaciones significativas en la actividad de la renina, ni de la NA plasmáticas. El fracaso en la autorregulación del GFR pudiera estar mediado por el sistema simpático (aunque no existan diferencias en los registros de catecolaminas plasmáticas, estas no reflejan las concentraciones en el lecho vascular renal). Otra hipótesis es la interrelación de otros agentes vasoactivos indeterminados, o bien, una alteración en la reactividad de la circulación renal.

HOLLENBERG et al. (45), apunta un grupo de sujetos hipertensos leves/moderados, en los cuales una sobrecarga oral de sodio no incrementa el RPF. En cambio, los cambios posturales, sí acentúan esta diferencia en relación a normotensos (NT) (130). Los estudios de LAWTON (130), señalan que los BHT retienen más agua que los NT en bipedestación con dietas pobres y elevadas en sodio. Dado que el ANF es antagonizado por las prostaglandinas en su acción sobre el transporte de agua (132), estos autores especulan, que dada la reducción observada en las prostaglandinas urinarias en los BHT tras bipedestación, ello contribuiría al descenso del aclaramiento de agua, a través del aumento del ANF.

Por otra parte una disminución de la liberación de sodio hacia el segmento ascendente del asa de Henle podría ser otro factor determinante en el descenso del aclaramiento de agua en los BHT. LAWTON (130), estima la reabsorción proximal de sodio, observando que se encuentra significativamente aumentada en estos enfermos en bipedestación, al ser comparada con individuos NT. Estos estudios en sujetos humanos son comparables a los efectuados por DI BONA y JOHNS (133) al estudiar la respuesta renal a la basculación de 60° en posición erecta en perros, y en los que encuentran que la inervación simpática renal es la responsable de los descensos en la

fracción de excreción urinaria de sodio, y que los cambios están mediados por receptores α -adrenérgicos.

Es de destacar que según varios autores (130,134), la presión arterial diastólica tiende a incrementarse durante la bipedestación, sin embargo, PAYEN et al. (134), no aclara la respuesta de la presión ortostática a la restricción salina, cosa que sí describe LAWTON (130), al experimentar los BHT una atenuación en sus incrementos de presión diastólica en estas circunstancias. Estos hallazgos sugieren que la sobrecarga dietética sódica en aquellas personas predispuestas a la HTA, en bipedestación, produce una anormal respuesta vasoconstrictora renal, que en circunstancias basales queda enmascarada.

3.4. Efectos de los cambios posturales y de la ingesta de sodio sobre el péptido natriurético atrial

La sobrecarga salina produce en los sujetos humanos normales, un incremento del volumen extracelular y del plasmático que resulta en el consiguiente ascenso de la presión arterial, la cual también se ve incrementada en posición supina en relación a la bipedestación (135). Dado que la presión arterial es actualmente reconocida como uno de los principales responsables de la liberación de ANF,

ambas circunstancias debieran incrementar sus concentraciones plasmáticas. La infusión salina rápida, ha sido ya demostrada como la causante de modestos incrementos del ANF plasmático en sujetos humanos (136). HOLLISTER et al. (135) añaden 8 gr./día de sal a una serie de voluntarios sanos normotensos, produciéndose un incremento fraccional en la excreción de sodio, correlacionada a su vez, con incrementos paralelos en la concentración plasmática de ANF. El protocolo de sobrecarga sódica empleado, reduce las acciones mediadas por la ADH (estimulada por la sobrecarga a corto plazo de sodio) (137). El paso de la posición supina a la bipedestación, ha demostrado ser capaz de hacer descender los valores plasmáticos de ANF (135), consecuencia por otro lado del descenso de la presión arterial. SOLOMON (138), repite dicha experiencia en voluntarios sanos, y obtiene los mismos resultados. Así mismo, en relación a los valores obtenidos con la deambulación, el paso a la posición supina, se encuentra asociado con incrementos en la razón de filtración glomerular, en el flujo sanguíneo renal y en la excreción de sodio.

El ANF podría así mismo afectar al manejo renal de sodio, en particular a nivel de la nefrona distal, a través de la inhibición de la secreción de renina y aldosterona, y de la inhibición de los mecanismos de acción de la ANG (139). Este mecanismo es factible, dado

que la actividad de la renina aumenta y el ANF desciende ante dietas pobres en sodio. Con dietas elevadas en sodio, sucede lo contrario. Sin embargo, en algunos modelos experimentales, no existe esta correlación, y así por ejemplo, al cambiar de la bipedestación al decúbito supino, con dietas pobres en sodio, las concentraciones plasmáticas de ANF permanecen inalteradas, mientras que la actividad de la renina desciende. Dado que las concentraciones plasmáticas de NA son paralelas a los cambios en la actividad de la renina (140), esta tendría una mayor importancia en la regulación de la actividad de la renina plasmática que el ANF.

Los cambios en la secreción de ANF contribuyen a la adaptación cardiovascular a las diferentes ingestas salinas, y así en el estudio de SOLOMON (138), los valores de la presión arterial sistólica no se vieron afectados por la ingesta de sal, tal y como ocurrió en otras comunicaciones (141,142). Dado que la ingesta salina contribuye a un progresivo aumento del GC, y la presión sanguínea es mantenida constante, se produce un descenso en las RVP (143). Por ello, dado el incremento del ANF y el descenso recíproco de la actividad de la renina y de la actividad simpática en periodos de elevada ingesta de sal, es deducible que actúan de manera sinérgica para prevenir incrementos en la presión sanguínea.

4. EL ACLARAMIENTO DE LITIO COMO METODO PARA LA DETERMINACION DE LAS REABSORCIONES PROXIMALES Y DISTALES DE SODIO Y AGUA.

CADE en 1949 (144), describió las propiedades antipsicóticas del litio, constituyendo desde entonces una droga eficaz en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Las sales de litio son fácil y completamente absorbidas desde el tracto gastrointestinal, siendo eliminado aproximadamente el 15 % por las heces. El pico de concentración plasmática se obtiene 2 horas tras la ingesta, distribuyendose por toda la economía. La excreción de litio es efectuada principalmente por vía renal, y en menor cantidad por sudor y saliva. La vida biológica media del litio oscila en un rango entre 7 y 20 horas, pudiendo extenderse dicho periodo durante las horas nocturnas y en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos renales del litio son importantes a nivel tubular, produciendo poliuria e incluso diabetes insípida, así como cambios renales permanentes. El patrón de reabsorción del litio es prácticamente igual al del sodio, lo que implica numerosas consecuencias clínicas : ajuste de la litemia en función de la concentración salina y estado de hidratación del enfermo, así como de su enfermedad de base (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrósisis...). Las dosis terapéuticas de litio deben de estar integradas dentro de un estrecho margen, dado los numerosos efectos adversos y secundarios descritos : inhibición de la ADH,

reducción del aclaramiento de creatinina, cambios electrocardiográficos, como aplanamiento de la onda T y disfunción del nodo sinusal, así como taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Están descritas asociaciones del tratamiento con sales de litio con cardiopatías congénitas, miocarditis, hipotiroidismo, leucocitosis con neutrofilia, ganancia de peso y alteraciones dermatológicas (145).

4.1 Evidencia de que el aclaramiento de litio (CLi) puede ser utilizado como medida de la liberación de sodio y agua desde la pars recta del túbulo proximal

Los estudios efectuados sobre el manejo renal del litio, han indicado que es siempre reabsorbido paralelamente al agua y al sodio en los túbulos proximales, incluida la pars recta, mientras no es ni reabsorbido ni secretado en los segmentos distales de la nefrona (THOMSEN y SCHOU 1968 (151); THOMSEN et al. 1969 (146); STERLE 1975 (147); HAYSLETT 1979 (148)). Ello había sugerido que el CLi sería equivalente al volumen de fluido liberado desde el segmento recto proximal al asa de Henle. Este aspecto fue confirmado posteriormente por THOMSEN en 1981 (149), cuando tras efectuar ensayos con diferentes métodos de medida, tiempo de oclusión y técnicas de micropuntura, concluye que el CLi es un método

técnicamente más sencillo y de fiabilidad similar a los dos anteriormente citados. Junto a este punto, expone que el ión litio es reabsorbido exclusivamente a nivel del túbulo proximal, y de forma paralela al sodio y al agua. Sin embargo, este mismo autor en un trabajo previo (150), indica que algunas evidencias indirectas en animales de experimentación, sugieren que el litio puede ser reabsorbido en zonas más distales de la nefrona, si la excreción fraccional de sodio decrece por debajo de 0.4 % como resultado de una deplección sódica.

En 1984, THOMSEN et al. (151), realizan un planteamiento teórico, del por qué el Cl_i es una información adecuada de la cantidad de fluido liberado desde el final de la pars recta al asa de Henle. Si consideramos como $V_{prox.}$, la entrega de fluido por minuto desde la pars recta al asa de Henle, y teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto sobre la reabsorción de litio, podemos considerar que la cantidad de sodio que llega al asa de Henle ($C_{Na prox.}$) viene dada por la siguiente ecuación:

$$C_{Na prox.} = TF_{Na} / P_{Na} \times V_{prox.}$$

donde TF_{Na} representa la concentración de sodio a nivel del túbulo contorneado proximal, y P_{Na} , la concentración

plasmática de sodio. Dado que en el túbulo proximal, TF_{Na} se hace igual a P_{Na} , tenemos que $V_{prox.} = C_{Na_{prox.}}$.

Para que el CLi sea representativo de la medida de $C_{Na_{prox.}}$ y de $V_{prox.}$, deben de ser asumidos dos criterios: primero que el litio sea reabsorbido en el túbulo proximal en la misma cuantía que el sodio y el agua (entonces en las expresiones arriba utilizadas $TFLi = PLi$, donde $TFLi$ y PLi representan las concentraciones de litio en el túbulo contorneado proximal y en el plasma respectivamente). Segundo, el litio no debe ser reabsorbido ni secretado en el túbulo contorneado distal. En este caso, la cantidad de litio que se libera del túbulo proximal ($V_{prox.} \times TFLi$) es igual a la cantidad excretada en orina, $V \times ULi$, luego concluimos que :

$$CLi = ULi \times V / PLi = TFLi \times V_{prox.} / PLi$$

Si consideramos que $TFLi = PLi$, entonces podemos finalmente deducir que CLi es igual a $V_{prox.}$ y por lo tanto a, $C_{Na_{prox.}}$ (cantidad de sodio que llega al asa de Henle desde el túbulo proximal). Estudios efectuados en humanos indican que la fracción del litio filtrado, que es excretado en orina, es aproximadamente del 20-30 % (150). Esta es la misma cantidad que la fracción de sodio filtrada ($C_{Na_{prox.}} / GFR$), que es liberado a partir del túbulo proximal. La fracción de sodio excretado en orina,

CNa/GFR es mucho más pequeña, aproximadamente del 1%. Igual que C_Naprox./GFR, la fracción CLi/GFR es mucho más constante que CNa/GFR. C_Naprox./GFR y CLi/GFR están menos influenciados que CNa/GFR por cambios en la ingesta de sodio (152). En cambio, la infusión de sodio o cambios desde una porción erecta a decúbito, produce un marcado incremento en ambos, tanto de C_Naprox./GFR como de CLi/GFR (152).

Cuando el número de nefronas funcionantes se reduce, tras patología renal o experimentalmente, el C_Naprox. desciende proporcionalmente con el GFR (153). En pacientes con un número reducido de nefronas funcionantes tras pielonefritis o glomerulonefritis, el CLi desciende en paralelo con el GFR, mientras que el CNa permanece inalterado.

4.2. Guía práctica para la medida del aclaramiento de litio y reabsorciones tubulares de sodio.

Según el procedimiento de THOMSEN (151), para la medida del aclaramiento de litio en sujetos humanos es necesario que la tarde antes de la investigación el voluntario o el paciente tome una dosis test de litio. Esta debe de ser lo suficientemente elevada para obtener concentraciones plasmáticas de aproximadamente 0.2-0.3

mmol/l, unas 10-12 horas después. Esta concentración permite determinar de una manera fiable la concentración de litio tanto en plasma como en orina y no provoca influencias en la función renal. La dosis test válida puede ser de 16 mmol de litio (600 mgr. de carbonato de litio).

La mañana siguiente, se debe iniciar una recolección cuantitativa de la orina, debiendo ser realizadas extracciones de sangre al principio y al final del periodo de recogida de la orina, que según la metodología propuesta por THOMSEN debiera de ser al menos de 7 horas. La concentración plasmática de litio (PLi), determinada por espectrofotometría de llama, es calculada según la siguiente ecuación:

$$PLi = P1 - P2 / 2.3 \times \text{Log } P1/P2 \text{ donde:}$$

P2 y P1 son iguales a la concentración plasmática de litio al comienzo y al final del periodo de recolección de orina. PLi tiene normalmente un valor similar a la media de P1 y P2, pero debido a descensos exponenciales de la concentración plasmática de litio, las dos medidas no son exactamente iguales. Para calcular los aclaramientos renales, se aplica la fórmula:

$$C = U \times V / P \text{ donde:}$$

C es igual al aclaramiento del soluto en cuestión; U es la concentración del soluto en orina y P es la concentración plasmática del mismo, siendo V el volumen/minuto de orina.

Según la premisa ya expuesta, de que el litio es reabsorbido exclusivamente a nivel proximal en paralelo con el sodio y el agua, la cantidad del mismo que penetra en la porción fina del asa de Henle es consecuentemente igual a lo excretado en orina. De ahí, la tasa de reabsorción proximal absoluta (RPA) es igual a:

$$RPA = GFR - CLi;$$

El aclaramiento fraccional de litio y la reabsorción fraccional proximal (RFP) son iguales a:

$$EFLi = CLi(\text{frac.}) = CLi/GFR \times 100 \text{ y por lo tanto:}$$

$$RPFNa = 100 - EFLi$$

La reabsorción tubular proximal de sodio es equivalente a la del litio. La reabsorción distal absoluta de sodio (RDANa) es la siguiente:

$$RDANa = (CLi - CLNa) \times PNa;$$

Siendo la reabsorción fraccional distal de sodio (RFDNa) la que viene dada por la ecuación:

$$RFDNa = (CLi - CLNa) / CLi \times 100$$

Es de destacar, que el mismo día de la realización de la prueba el voluntario o paciente no debe de beber café, cola, te, y en general cualquier tipo de bebida que contenga cafeína, dado que tienden a incrementar el CLi (155).

Ya en 1.978, SMITH et. al (152) detectaron que el CLi era mayor en decúbito que durante la posición erecta. Posteriormente en 1.988 KAMPER et. al (155) confirman los resultados anteriores, pero además indican que la reabsorción fraccional tubular está incrementada tanto en bipedestación como con la deambulacion, al ser comparada con la posición supina. SOLOMON et. al (156), analizan igualmente este aspecto e indican que existe un incremento relativo en las reabsorciones absoluta y fraccional a nivel del túbulo proximal con la deambulacion en relación a sujetos en reposo y en decúbito. El descenso en la cantidad de fluido liberado al asa de Henle se encuentra asociado con un descenso en la reabsorción absoluta distal de sodio, mientras que sus valores fraccionales no experimentan ningún cambio. Sin embargo desde el momento en que todos estos cambios no son significativos con

respecto a la posición de sentado/supino se puede concluir que los sujetos objeto de estudio no deben ser mantenidos necesariamente en decúbito para la realización de las mediciones (156). De todo ello, sin embargo, se concluye que las condiciones de realización de la prueba deben ser estandarizadas.

En relación con otros parámetros biológicos, SCHOU et. al (157) estudian el CLi comparándolo en relación a distintas variables. En su trabajo llegan a tres conclusiones importantes: 1.-) El CLi está estrecha y directamente relacionado con el GFR, mientras que su correlación con sexo, edad y tamaño corporal es indirecta y causadas por las propias con la tasa de filtración. 2.-) La fracción CLi/CCr, que es una medida del fluido liberado por los túbulos proximales, es independiente tanto del sexo como de la edad, y 3.-) Existe una correlación positiva significativa entre CLi y los CNa y CK.

4.3. Usos del CLi como medida de las reabsorciones tubulares del sodio.

Dado que el CLi posibilita la determinación de la reabsorción tubular de agua y sodio proximal y distalmente de forma independiente, el método hace factibles todos aquellos estudios referentes a la regulación de la excreción de sodio. Así por ejemplo, la relación existente

entre el CLi y el sistema renina-angiotensina puede ser estudiado bajo diferentes condiciones fisiopatológicas (disturbios hidroelectrolíticos secundarios a fallo cardiaco congestivo, cirrósisis hepática o HTA) y/o farmacológicas.

En supuestos de experimentación en los que se induce una expansión hipotónica, por la presencia plasmática de niveles elevados de ADH, se observa una natriuresis transitoria (158). En este proceso, BOER et. al (158) han observado incrementos en los CLi tanto fraccionales como absolutos en todos los sujetos sometidos a estudio. Utilizando el CLi para cuantificar la reabsorción proximal de sodio, se evidenciaba que la reabsorción absoluta permanecía inalterable a pesar del incremento en la carga filtrada. Sin embargo, la reabsorción fraccional descendía obedeciendo a una reprogramación del balance glomerulo-tubular. La tasa distal absoluta de reabsorción aumenta, contribuyendo al fenómeno de escape del efecto natriurético de la expansión hipotónica. HOLSTEIN-RATHLOU et. al (159) estudian diez pacientes hipertensos esenciales y diez sujetos control normotensos antes y tras una carga isotónica del volumen. El CLi y CLNa fueron mayores en los hipertensos que en sujetos normotensos ($p > 0.05$). La natriuresis exagerada se acompañaba de un incremento en la tasa absoluta de reabsorción de sodio a nivel distal, decreciendo la tasa

fraccional. Concluyen en su estudio que la natriuresis exagerada podría ser explicada dado el incremento de la tasa de sodio y agua liberada del túbulo proximal, que no es totalmente compensado por un incremento correspondiente en segmentos más distales de la nefrona.

VEDER et. al (160) demuestran un Cl_i menor en hipertensos esenciales en relación a sujetos normotensos, encontrando incrementos en la reabsorción proximal de sodio al comparar ambos grupos de estudio. Nosotros, en trabajos preliminares (161, 162 y 163) no encontramos diferencias en el manejo de sodio y agua a nivel renal en los hipertensos esenciales. Si pudimos constatar, al igual que VEDER una ligera tendencia de los hipertensos a reabsorber proporcionalmente una mayor cantidad de sodio y agua a nivel proximal.

El Cl_i es también útil en el estudio del manejo tubular de sodio tras sobrecargas salinas. Al someter a sobrecargas salinas a un grupo de once voluntarios normotensos y veintiun hipertensos esenciales de similares edades e índices ponderales no hallamos variaciones significativas en los Cl_i , ni en la respuesta tubular proximal. En cambio si observamos un descenso significativo en la reabsorción distal de sodio responsable según estos resultados de la natriuresis exagerada (164).

Otros estudios demuestran la utilidad y aplicación de este método para ensayos farmacológicos controlados. Ya en 1.964 (165) PETERSEN et. al apuntan que la administración prolongada de tiazidas determina una disminución de hasta el 24% en el Cl_i, lo cual indica que los diuréticos deben de ser manejados con precaución en pacientes en tratamiento con sales de litio. THOMSEN y LEYSSAG posteriormente, (166) examinan el efecto de la acetazolamida, hidroclorotiazida, furosemida y amiloride sobre la reabsorción distal de litio en ratas con diabetes insípida hereditaria. La dieta baja en sodio induce la reabsorción distal de litio, mientras que la furosemida y el amiloride abolen dicha reabsorción. La acetazolamida actúa de manera similar, y además incrementa el flujo liberado desde los túbulos proximales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. OBJETIVOS



Las relaciones existentes entre las alteraciones de la función renal y el desarrollo de HTAe son un proceso de difícil interpretación. La mayoría de los estudios realizados se refieren a alteraciones en el manejo renal del sodio en descendientes de enfermos hipertensos o a pacientes con HTA ya establecida, o bien a protocolos que recogen los efectos renales de la restricción sódica o del uso de diuréticos. La fisiología del sodio es inadecuada en el hipertenso y en sus descendientes directos. Estos últimos excretan menos sodio ante sobrecargas isotónicas de volúmen que aquellos individuos sin historia familiar directa de HTAe (167). Esta alteración para responder normalmente a una sobrecarga volumetrica podría predisponer al desarrollo de HTA a través de la progresiva expansión del volúmen extracelular en aquellos individuos genéticamente predispuestos. También se ha observado como los familiares de primer grado de hipertensos responden ante una sobrecarga salina con una natriuresis exagerada, al igual que la constatada en los enfermos con HTAe (168, 44).

Se han podido observar respuestas alteradas en los hipertensos esenciales en relación a la regulación de la fisiología del sodio cuando se los somete a inmersión hasta el cuello (169). En sujetos normales esta acción provoca profundos cambios hemodinámicos y hormonales que se acompañan de hipernatriuresis, hiperkaliuresis y una diuresis acentuada, así como de la supresión del eje

renina-aldosterona. En sujetos hipertensos, la respuesta natriuretica es superior a la constatada en los controles normotensos. CORIZZI et al. (169), describen como en algunos hipertensos esenciales esta natriuresis exagerada no tiene lugar, pero en cambio en los pacientes que sí la presentan, la PAM no disminuye con la inmersión en agua hasta el cuello (como ocurre en el 1er grupo), sino que se mantiene constante o incluso aumenta, por lo que sugieren que el mecanismo fisiopatológico puede ser "PAM-dependiente"

Han sido descritas otras alteraciones en relación a los mecanismos reguladores de la reabsorción de sodio : HOLLENBERG (45) observa como en los hipertensos "no-moduladores", la regulación de la respuesta a la ANG II a través del sodio está ausente. Por otra parte, en los hipertensos "sal-sensibles" el incremento en la reabsorción proximal tubular de sodio está correlacionada con el incremento sérico de NA, lo cual sugiere que la actividad adrenergica podría ser un condicionante que determine este aumento de la reabsorción (105).

El ANF no aumenta ante sobrecargas salinas cuando son efectuadas en hijos de padres hipertensos, lo que traduciría una anormal regulación de los mecanismos de reabsorción de sodio, probablemente condicionado hereditariamente (170).

Aún existen numerosos problemas por resolver en relación a como ejerce el sodio su acción presora, pero

parece que son numerosos los factores alterados en la regulación renal del sodio en los enfermos hipertensos, e importante tratar de definir con precisión donde radica la disfunción a nivel renal, y más concretamente tubular.

El aclaramiento de litio (CLi) es una prueba adecuada para este propósito, dado que efectúa una medición muy precisa de las reabsorciones tubulares de sodio en el riñón, es un método no invasivo, de bajo costo y no precisa condiciones especiales de realización. Su fiabilidad está avalada por numerosos estudios experimentales (155-167).

Los estudios de micropuntura y microperfusión han contribuido a la comprensión de los procesos de reabsorción tubular en el riñón. Es evidente que en sujetos humanos no pueden ser aplicados. Por ello, se han tratado de desarrollar métodos indirectos. De estos, el aclaramiento de litio ofrece una correlación muy buena con la reabsorción proximal de sodio, y es por ello que durante los últimos años hayamos asistido a una verdadera eclosión de estudios que utilizan el aclaramiento de litio.

Nuestro grupo de trabajo ha utilizado el CLi para tratar de constatar diferencias en la fisiología renal del sodio entre hipertensos esenciales y normotensos (162-165). En trabajos previos (162), llegamos a la conclusión de que los valores del CLi eran menores en hipertensos esenciales en relación a un grupo de normales tomados como

control, sin embargo no encontramos basalmente diferencias en el manejo de sodio y agua a nivel renal. No obstante, los hipertensos tendían a reabsorber proporcionalmente más sodio y agua a nivel proximal, pero ello no tenía significación estadística. Así mismo, constatamos que aquellos pacientes hipertensos con actividad baja de la renina plasmática, tendían a reabsorber más sodio proximalmente que aquellos con renina normal o alta, lo cual no presentaba significación estadística. Posteriormente al ampliar la casuística de nuestros enfermos, pudimos corroborar este aspecto (164).

Dado que los resultados obtenidos mediante la técnica del Cl²² ya apuntaban tendencias fisiopatológicamente importantes, nos propusimos plantearnos en la presente memoria, los siguientes

OBJETIVOS

1.- Aumentar el número de enfermos estudiados y observar las modificaciones producidas en relación a los resultados previos.

2.- Determinar la influencia de la actividad de la renina plasmática, y presión arterial media sobre la reabsorción de sodio en pacientes hipertensos.

3.- Valorar si el stress postural (deambulaci3n) acentuaba las diferencias en la reabsorci3n de sodio, observadas en condiciones basales (dec3bito supino), entre normo e hipertensos.

MATERIAL Y METODOS

1. - DESCRIPCION DE LOS PACIENTES Y SUJETOS CONTROL

Fueron estudiados 186 enfermos, diagnosticados de HTAe no complicada según criterios de la OMS, que han sido estudiados a lo largo de tres años. La edad media fue de 43.00 ± 10.2 años con un rango entre 18 de 68 años, y una PAM media de 118.8 ± 12.0 mmHg. El 42.8% eran hembras y el 57.2% varones. 37 sujetos normotensos fueron tomados como control, teniendo una media de edad de 35.97 ± 9.7 años y en un rango entre 23 y 62 años, siéndoles documentada una presión sistólica menor de 140 mmHg. y una diastólica menor de 85 mmHg., junto con una PAM media de 96.0 ± 6.4 mmHg. El 43.6% eran hembras y el 56.4% varones. Todos los sujetos protocolizados pertenecían a la raza blanca. A todos se le recogió una historia clínica completa (con especial énfasis en detectar historia familiar de HTA), y siendo sometidos a examen físico rutinario y pruebas complementarias habituales.

Los pacientes hipertensos fueron clasificados en distintos grupos según criterios de actividad basal de la renina plasmática, severidad de la HTA e índice de masa corporal.

Para establecer la severidad de la HTA, fue escogido arbitrariamente un límite de 120 mmHg. de PAM basal. 99 enfermos presentaron una PAM < 120 mmHg (edad media 40.24

± 9.7 años; rango 18-65; PAM media de 109.7 ± 6.8 mm Hg.). 79 hipertensos tenían una PAM > 120 mmHg (edad media 46.10 ± 9.9 años; rango 23-68; PAM media de 130.2 ± 6.9 mm Hg.).).

Según la actividad de la renina plasmática, los enfermos fueron agrupados dependiendo de que aquella fuera basalmente menor de 0.5 ng/ml/h (56 hipertensos con una edad media de 45.49 ± 9.7 años; rango 19-68; PAM media de 122.1 ± 11.5 mmHg) o bien, oscilara entre 0.5 y 3 ng/ml/h (92 hipertensos; edad media 40.97 ± 10.4 años; rango 18-64; PAM media de 116.8 ± 11.2 mmHg).

10 normotensos (edad media 35.11 ± 8.19 años; rango 23-56;) y 79 hipertensos (edad media 44.45 ± 9.86 años; rango 20-67;) fueron sometidos a deambulaci3n. Para estudiar comparativamente los resultados obtenidos tras la prueba, primero fueron analizados globalmente, y posteriormente agrupados segun los criterios descritos anteriormente. En 39 enfermos la PAM fue menor de 120 mmHg. (edad media 42.14 ± 10.2 años; rango 23-55) y, en 34 hipertensos mayor de 120 mmHg. (edad media 46.15 ± 9.3 años; rango 20-67). De los 79 enfermos, en 21 se determin3 una renina basal menor de 0.5 ng/ml/h. (edad media 44.61 ± 9.15 años; rango 20-68) y en 43, entre 0.5 y 3 ng/ml/h. (edad media 44.28 ± 10.4 años; rango 20-63).

2.- METODO

En todos los pacientes y voluntarios normotensos se realizó la prueba del Cl_i, primero en decúbito supino y luego durante la deambulaci3n:

a.- Decúbito supino (basalmente):

La prueba del Cl_i fue realizada segun la t3cnica de THOMSEN modificada (153). Tomamos como tiempo de duraci3n de la misma 90 minutos. Los pacientes estuvieron durante la semana anterior a la prueba sin realizar ningun tipo de tratamiento.

La tarde anterior, se administr3 una d3sis de 16 mMol. de litio elemento, que equivalen a 600 mgr. de carbonato de litio, por via oral, y que fue calculada para alcanzar concentraciones plasmáticas de aproximadamente 0.2-0.3 mMol/l unas 10-12 horas más tarde. La mañana siguiente, en ayunas y previo registro de la presi3n arterial, se realiz3 una extracci3n venosa y tras una micci3n espontánea, se inici3, (minuto 0), la recolecci3n de orina del primer periodo.

A continuaci3n, los enfermos eran acostados durante 90 minutos. Para forzar la diuresis se administraban unos 300 ml de agua por via oral (10 ml/kg de peso). Al cabo

del periodo citado, se media la diuresis, volviendose a realizar una segunda extracción de sangre (minuto 90).

En todas las muestras obtenidas de sangre y orina, se determinaban las concentraciones de sodio y litio (espectrofotometría de llama), así como potasio, creatinina y actividad de la renina plasmática (en sangre).

b.- Prueba durante la deambulación:

La prueba fue realizada añadiendo al anterior un segundo periodo de 90 minutos. Durante el primer periodo los sujetos estudiados fueron mantenidos en decúbito supino, mientras que a continuación paseaban tranquilamente por la habitación o el pasillo hasta completar el segundo periodo. La extracción de sangre se realizaba al principio y final de cada periodo (la primera extracción del segundo periodo coincidía con la segunda del primero). Finalizada cada parte de la prueba (minutos 90 y 180) era medida la diuresis. El enfermo recibía en el minuto 90 una cantidad de agua igual al volumen de la diuresis al final del primer periodo.

Las muestras de sangre y orina eran procesadas inmediatamente para la determinación de sodio, litio,

potasio, creatinina y actividad de la renina plasmática (sólo en sangre).

c.- Estudios de función renal y aclaramientos.

El aclaramiento de creatinina (CCr) se utilizó como estudio standar de la función renal para la medida del GFR, en los periodos de aclaramientos citados. Los CNa, CLi y CCr fueron calculados según la fórmula: $C_s = U_s \times V / P_s$; donde U_s y P_s son las concentraciones en orina y plasma del soluto correspondiente y V el volumen minuto. La excreción de sodio por minuto se estima de acuerdo con la expresión:

$$CCr = UCr \times V/PCr \text{ y } ENa = Vu/\text{min} \times UNa \text{ (mEq/min/1.73 m}^2\text{)}$$

La eliminación fraccional de sodio (EFNa) es igual al CNa partido por el CCr.

$$EFNa = CNa/CCr \times 100 (\%)$$

La eliminación fraccional de litio (EFLi) fue calculada según la expresión:

$$EFLI = CLi/CCr \times 100 (\%)$$

La reabsorción fraccional proximal de sodio (RFPNa) era igual a $100 - EFLi$. La reabsorción fraccional distal de sodio (RFDNa) era el resultado de $CLi - CNa/CLi \times 100$.

d.- Otras determinaciones y parámetros.

La actividad de la renina plasmática fue determinada basalmente y tras deambulaci3n por RIA segun t3cnica convencional empleada en nuestro hospital (171).

e.- Expresi3n de los resultados y an3lisis estadisticos.

Los valores correspondientes al CLi y CCr fueron expresados en ml/min. Los resultados obtenidos en el an3lisis de las reabsorciones y eliminaciones fraccionales proximales y distales se calcularon en tantos por ciento en relaci3n al litio y sodio filtrado. La ENa fue determinada en mEq/min. Todos los datos fueron referidos a una superficie corporal de 1.73 m^2 y expresados en media \pm DS.

Los hipertensos esenciales fueron comparados estadisticamente basalmente y tras la prueba de la deambulaci3n con el grupo de normotensos tomados como control. Posteriormente se compararon todos y cada uno de los subgrupos establecidos, entre ellos mismos y en

relación al grupo de normales tomados como referencia (basalmente y tras deambulaci3n). Todos los resultados obtenidos en cada uno de los grupos, fueron comparados estadisticamente consigo mismos antes y tras la realizaci3n de la prueba.

Como prueba de determinaci3n de normalidad de las muestras fue utilizada la F de SNEDECOR. La probabilidad de error para la comparaci3n de medias fue calculada mediante el test de la t de STUDENT para datos pareados y no pareados en las muestras que seguian una distribuci3n normal. En los casos en que no pudo ser aplicada, fueron utilizadas pruebas no parametricas (U de MANN-WHITNEY). El nivel de significaci3n estadistica fue establecido para una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados quedan reflejados y expuestos gráficamente en la Tablas y Gráficos que se pasan a describir a continuación :

La Tabla I resume los resultados obtenidos al comparar básicamente todo el conjunto de sujetos normales e hipertensos considerados globalmente, y sin ningún tipo de condicionamientos. Lógicamente la PAM fue menor en los sujetos normotensos en relación al grupo de pacientes, 96.0 ± 6.4 mm Hg. frente a 118.8 ± 12.0 mm Hg, lo que se tradujo en una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Gráfico 1). Los hipertensos estudiados presentaron básicamente un CCr menor (123.07 ± 20.6 ml/min) en relación a los normotensos (133.68 ± 16.2 ml/min) ($p < 0.01$). El resto de los parámetros estudiados no alcanzaron diferencias estadísticamente relevantes. La EFLi fue mayor en los hipertensos (22 ± 5.71 %), sin embargo, el grupo de pacientes reabsorbió fraccionalmente menos sodio tanto a nivel del túbulo proximal como del distal, al ser comparados con el grupo control (76.44 ± 7.81 % frente a 78.11 ± 5.83 % para la RPFNa (Gráfico 3) y 92.82 ± 3.43 % frente a 93.19 ± 2.52 % para la RDFNa) (Gráfico 4). El CLi resultó ser algo menor en los hipertensos (28.19 ± 8.08 ml/min) en relación a los normotensos (29.64 ± 8.4 ml/min) (Gráfico 2)..

En la Tabla II, se resumen los resultados que hemos obtenido tras la prueba de la deambulaci3n. En el grupo

control, desciende levemente la PAM tras la misma (de 96.22 ± 3.2 mm Hg a 93.3 ± 8.8 mm Hg), pero sin significación estadística. En cambio, en los hipertensos este descenso sí que tiene una significación clara, (de 118.6 mm Hg a 116.4 mm Hg) ($p < 0.05$). El CLI desciende significativamente en ambos grupos con la deambulacion, de 32.22 ± 8.52 ml/min a 20.54 ± 6 ml/min para los normales ($p < 0.001$) y de 30.36 ± 8.23 ml/min a 18.40 ± 5.93 ml/min para los hipertensos ($p < 0.01$) (Gráfico 5). El CLI fue menor en los hipertensos, tras deambulacion en relación a los normales, pero esta diferencia no fue significativa (Gráfico 5). Para el CCR se mantiene la misma tendencia observada basalmente, no teniendo el decremento en el CCR, una vez efectuada la prueba, significación estadística en el grupo control, pero siendo estadísticamente significativo en los hipertensos arteriales esenciales. Al comparar los aclaramientos de creatinina obtenidos tras la deambulacion, el de los pacientes es menor (113.61 ml/min) ($p < 0.05$). La EFLi fue mayor en los hipertensos (16.95 ± 6.20 %) en relación a los normotensos (15.62 ± 4.63 %), tras deambulacion. Con la deambulacion aumentan significativamente las tasas de reabsorcion fraccional proximal y distal de ambos grupos ($p < 0.001$), reabsorbiendo los hipertensos menos sodio a nivel proximal (2.37 % menos), lo que no implica significación estadística (Gráfico 6). Distalmente, no existen diferencias entre ambos grupos, una vez efectuada la prueba.

Las Tablas III y IV recogen los resultados obtenidos al comparar el grupo control, con los hipertensos cuyas cifras de PAM eran menores de 120 mm Hg.

Las diferencias en la PAM son estadísticamente significativas entre normotensos e hipertensos, tanto basalmente como tras deambulaci3n ($p < 0.001$) y ($p < 0.001$) respectivamente. El CLi (Gráfico 7 y 9), no mostr3 diferencias entre ambos grupos, siendo siempre menor en los hipertensos, y descendiendo significativamente en ambos grupos con la deambulaci3n ($p < 0.001$). Las diferencias que se venian observando con el CCr, se siguen manteniendo entre estos dos grupos, sin existir decrementos significativos en los hipertensos. En relaci3n a la EFLi, esta es mayor tras la deambulaci3n en los hipertensos, lo cual sin ser definitivamente significativo, adquiere una $p < 0.1$, con un valor de $15.62 \pm 4.63 \%$ en los sujetos control y de $17.73 \pm 6.30 \%$ en los hipertensos. Destaca en cambio, que para la reabsorci3n fraccional proximal de sodio, si bien no se han objetivado diferencias en los valores basales (Gráfico 8), tras la deambulaci3n los hipertensos con PAM $<$ de 120 mm Hg, tienden a reabsorber menos sodio, $82.26 \pm 6.39 \%$ frente a $85.48 \pm 4.44 \%$ (Gráfico 10). Para el resto de los valores determinados y entre estos dos grupos, no se constataron diferencias, salvo las ya mantenidas y siempre significativas entre los valores basales y tras la deambulaci3n en ambos grupos.

En las Tablas V y VI comparamos al grupo control con aquellos hipertensos con cifras de PAM mayores de 120 mm Hg. Las diferencias entre las respectivas PAM resultan obvias, con una $p < 0.001$ al comparar ambos grupos. Entre los CCr se siguieron manteniendo de forma constante las diferencias ya apuntadas (133.68 ± 16.2 ml/min para los normotensos y 122.7 ± 6.9 ml/min en los hipertensos con PAM > 120 mm Hg). Basalmente el CLi osciló entre 29.64 ± 8.4 ml/min para los normales y 29.07 ± 8.3 ml/min en los hipertensos, que se redujo tras la deambulaci3n a 20.54 ± 6 ml/min y 17.36 ± 5.90 ml/min respectivamente; esta 3ltima diferencia, no fue significativa (Gr3ficos 11 y 13). Las diferencias para el EFLi se invierten, siendo las cifras mayores en los hipertensos 23.9 ± 7.08 % frente a 22.00 ± 5.71 % en el grupo control. Tras la prueba de la deambulaci3n, ambas excreciones fraccionales de litio quedan reducidas, pasando de 23.02 ± 6.63 % a 15.62 ± 4.63 % ($p < 0.05$) en los normotensos, y de 25.09 ± 8.26 % a 15.24 ± 5.85 % ($p < 0.001$) en los hipertensos. Analizando las reabsorciones fraccionales proximales y distales de sodio no obtenemos cambios significativos, ni basalmente ni tras deambulaci3n al comparar los datos obtenidos para la reabsorci3n fraccional distal. S3 pudimos observar como los hipertensos con PAM > 120 mm Hg reabsorb3an fraccionalmente menos sodio proximalmente, 75.98 ± 7.25 %, comparado con un 78.12 ± 5.83 % en los normotensos, aunque sin alcanzar significaci3n estadística (Gr3fico 12). Las

variaciones obtenidas para las reabsorciones proximales de sodio entre los dos grupos, en los sujetos sometidos a deambulación quedan reflejados en el Gráfico 14.

En las Tablas VII y VIII analizamos los resultados correspondientes a la comparación entre aquellos hipertensos con una PAM < de 120 mm Hg y aquellos cuyas cifras de PAM superan los 120 mm Hg. Entre estos dos grupos de pacientes, el CLi no mostró ninguna diferencia entre los dos grupos, ni basalmente ni tras deambulación, (Gráfico 15 y 18) siendo los resultados obtenidos prácticamente idénticos en ambas circunstancias.

Destaca en ambos grupos una diferencia casi significativa ($p < 0.1$) entre las EFLi tras deambulación, con un valor del 17.73 ± 6.30 % en el grupo de PAM < 120 mm Hg, frente al 15.24 ± 5.85 % en los hipertensos con PAM > 120 mm Hg (Tabla VIII). Los resultados que obtuvimos para la EFNa, demuestran una excreción menor basalmente en los pacientes con una PAM < 120 mm Hg (1.55 ± 1.03 %), sin traducción en cuanto a significación estadística. Basalmente no se obtuvieron diferencias en los valores obtenidos para la reabsorción proximal de sodio (Gráfico 16).

Paralelamente a este hecho pudimos observar que con la deambulación, los hipertensos con PAM > 120 mm Hg, reabsorbían fraccionalmente más sodio a nivel proximal (84.80 ± 5.72 % frente a 82.26 ± 6.39 %), que si bien no traducía una significación estadística, se acercaba a la

misma ($p < 0.1$) (Gráfico 19). En el resto de los parámetros estudiados entre estos dos grupos de pacientes no hemos hallado diferencias, ni basalmente ni tras deambulación, a excepción de la ARP (Gráficos 17 y 20), en donde observamos como los hipertensos con PAM < 120 mm Hg presentan siempre valores de la misma significativamente mayores, tanto en las determinaciones basales, como tras deambulación.

En las Tablas IX y X quedan reflejados los resultados del grupo de hipertensos con ARP < 0.5 , y se les compara con los normotensos. Las diferencias en los valores de la PAM se muestran en las primeras líneas de las citadas Tablas. Siguen persistiendo de forma estadísticamente notable las diferencias en los CCr ($p < 0.01$). Por lo que respecta al CLI, no obtuvimos resultados significativos, a pesar de que tanto basalmente como tras deambulación, los valores del CLI fueron siempre menores para los hipertensos con ARP < 0.5 (28.59 ± 8.75 ml/min basalmente frente a 29.64 ± 8.40 ml/min y 17.95 ± 6.24 ml/min tras deambulación si se los compara con los 20.54 ± 6.00 ml/min del grupo control) (Gráficos 21 y 24). Las reabsorciones fraccionales proximales y distales de sodio, no mostraron diferencias, a excepción de las ya constatadas en relación a los valores basales y tras deambulación habituales en cada grupo (Gráficos 23 y 26). En los Gráficos 22 y 25, representamos los valores obtenidos en estos grupos, para la ENa. Los normotensos

eliminan menos sodio que los enfermos con renina baja, sin embargo esta tendencia se invierte con la deambulaci3n.

Los resultados que se obtuvieron entre el grupo de hipertensos con valores de ARP >0.5 y <3 y los individuos control no mostraron diferencias (Tablas XI y XII), a excepci3n de la PAM, y el CCr. No mostr3 cambios el CLi, al ser comparado basalmente y tras la deambulaci3n (Gráficos 27 y 29). Los sujetos normales eliminaron tras deambulaci3n m3s sodio por minuto en relaci3n a los hipertensos con ARP >0.5 y <3 , 0.28 ± 0.16 mEq/min frente a 0.24 ± 0.09 mEq/min diferencia que se acerc3 a la significaci3n estadística, pero sin llegar a alcanzarla ($p < 0.1$). Una probabilidad igual se obtuvo en el caso de la reabsorci3n fraccional proximal de sodio tras deambulaci3n, donde se obtuvieron valores mayores para los normales (85.48 ± 4.44 %) en comparaci3n con los hipertensos (82.85 ± 6.68 %) (Gráfico 29). Basalmente, tanto los normotensos como el grupo de enfermos, reabsorbieron pr3cticamente lo mismo, no alcanz3ndose significaci3n estadística (Gráfico 30).

En las Tablas XIII y XIV aparecen los resultados comparativos entre los dos grupos de hipertensos en funci3n de su actividad de renina plasm3tica. Entre estos dos grupos de enfermos, destaca una mayor eliminaci3n basal de sodio en el grupo con ARP < 0.5 (0.30 ± 0.21 en contraposici3n a 0.24 ± 0.09 mEq/ml) ($p < 0.05$), una mayor EFNa (sin significaci3n estadística)), en contraposici3n a

una menor reabsorción fraccional distal basal de sodio en dicho grupo ($p < 0.05$). Las diferencias constatadas entre ambos grupos básalmente no fueron extensibles a la prueba de la deambulación, donde no se objetivaron cambios con significación estadística entre los parámetros estudiados. En los Gráficos 31 y 33 se muestra como para el CLi, no existen más diferencias que las derivadas de las ya habituales entre resultados basales y los obtenidos tras deambulación. Para la reabsorción proximal de sodio no se detectaron diferencias (Gráficos 32 y 34).

TABLA I
COMPARACION BASAL

	NORMOTENSOS	HIPERTENSOS	SE
PAM	96.0±6.4	118.8±12.0	<0.001
CLi	29.64±8.40	28.19±8.08	NS
CCr	133.68±16.2	123.07±20.6	<0.01
EFLi	22.00±5.71	23.42±7.87	NS
EFNa	1.52±0.77	1.60±0.92	NS
ENa	0.28±0.16	0.27±0.14	NS
RFPNa	78.11±5.83	76.44±7.81	NS
RFDNa	93.19±2.52	92.82±3.43	NS
ARP	1.08±1.01	0.93±0.93	NS
EDAD	35.97±9.7	43.0±10.2	-

n = 37

n = 186

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA II

PRUEBA DE DEAMBULACION

		NORMOTENSOS	SE	HIPERTENSOS	SE	SE
PAM	B	96.2±3.2	NS	118.6±12.3	<0.05	<0.001
	TD	93.3±8.8		116.4±11.6		<0.001
CLi	B	32.22±8.52	<0.001	30.36±8.23	<0.001	NS
	TD	20.54±6.00		18.40±5.93		NS
CCr	B	135.00±14.9	NS	119.36±20.87	<0.01	<0.05
	TD	132.72±19.07		113.61±26.2		<0.05
EFLi	B	23.02±6.63	<0.05	26.25±8.6	<0.001	NS
	TD	15.62±4.63		16.95±6.2		NS
EFNa	B	1.94±0.90	<0.001	1.84±1.13	<0.001	NS
	TD	0.86±0.49		0.75±0.42		NS
ENa	B	0.32±0.15	<0.001	0.29±0.18	<0.001	NS
	TD	0.13±0.06		0.11±0.05		NS
RFPNa	B	76.92±6.68	<0.05	73.64±8.7	<0.001	NS
	TD	85.48±4.44		83.09±6.18		NS
RFDNa	B	91.87±3.26	<0.05	92.54±3.97	<0.001	NS
	TD	95.49±1.30		95.47±1.91		NS
ARP	B	0.80±0.44	<0.001	0.87±0.76	<0.001	NS
	TD	2.40±1.14		1.82±1.73		NS
EDAD		35.11±8.19		44.45±9.86		-

n = 10

n = 79

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional de Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo

TABLA III
COMPARACION BASAL

	NORMOTENSOS	HIPERTENSOS Sí PAM <120	SE
PAM	96.0±6.4	109.7±6.8	<0.001
CLi	29.64±8.40	27.2±7.79	NS
CCr	133.68±16.2	124.9±20.5	<0.05
EFLi	22.00±5.71	22.46±8.19	NS
EFNa	1.52±0.77	1.55±1.03	NS
ENa	0.28±0.16	0.26±0.16	NS
RFPNa	78.11±5.83	77.35±7.9	NS
RFDNa	93.19±2.52	92.93±3.4	NS
ARP	1.08±1.01	1.13±1.00	NS
EDAD	35.97±9.7	40.24±9.7	-

n = 37

n = 99

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA IV
PRUEBA DE DEAMBULACION
HIPERTENSOS

		NORMOTENSOS	SE	HIPERTENSOS Si PAM <120	SE	SE
PAM	B	96.2±3.2	NS	108.4±7.1	NS	<0.001
	TD	93.3±8.8		109.9±9.2		<0.001
CLi	B	32.22±8.52	<0.001	30.04±8.36	<0.001	NS
	TD	20.54±6.00		18.93±5.60		NS
CCr	B	135.00±14.9	NS	118.95±20.9	NS	<0.05
	TD	132.72±19.07		112.9±28.7		<0.05
EFLi	B	23.02±6.63	<0.05	26.23±9.01	<0.001	NS
	TD	15.62±4.63		17.73±6.30		NS
EFNa	B	1.94±0.90	<0.001	1.83±1.41	<0.001	NS
	TD	0.86±0.49		0.81±0.50		NS
ENa	B	0.32±0.15	<0.001	0.29±0.23	<0.001	NS
	TD	0.13±0.06		0.11±0.06		NS
RFPNa	B	76.92±6.68	<0.05	73.75±8.97	<0.001	NS
	TD	85.48±4.44		82.26±6.39		NS
RFDNa	B	91.87±3.26	<0.05	92.56±4.50	<0.001	NS
	TD	95.49±1.30		95.50±2.17		NS
ARP	B	0.80±0.44	<0.001	1.13±0.94	<0.001	NS
	TD	2.40±1.14		2.46±2.05		NS
EDAD		35.11±8.19		42.14±10.2		-

n = 10

n = 39

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional de Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA V
COMPARACION BASAL

	NORMOTENSOS	HIPERTENSOS Con PAM >120	SE
PAM	96.0±6.4	130.2±6.9	<0.001
CLi	29.64±8.40	29.07±8.3	NS
CCr	133.68±16.2	122.7±19.8	<0.01
EFLi	22.00±5.71	23.9±7.08	NS
EFNa	1.52±0.77	1.61±0.75	NS
ENa	0.28±0.16	0.27±0.11	NS
RFPNa	78.11±5.83	75.98±7.25	NS
RFDNa	93.19±2.52	92.71±3.5	NS
ARP	1.08±1.01	0.72±0.81	NS
EDAD	35.97±9.7	46.10±9.9	-

n = 37

n = 79

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA VI
PRUEBA DE DEAMBULACION

		NORMOTENSOS		HIPERTENSOS Si PAM >120		
			SE		SE	SE
PAM	B	96.2±3.2	NS	130.1±6.63	<0.01	<0.001
	TD	93.3±8.8		124.5±9.7		<0.001
CLi	B	32.22±8.52	<0.001	30.35±8.73	<0.001	NS
	TD	20.54±6.00		17.36±5.90		NS
CCr	B	135.00±14.9	NS	122.93±19.47	NS	NS
	TD	132.72±19.07		117.67±22.8		NS
EFLi	B	23.02±6.63	<0.05	25.09±8.26	<0.001	NS
	TD	15.62±4.63		15.24±5.85		NS
EFNa	B	1.94±0.90	<0.001	1.75±0.73	<0.001	NS
	TD	0.86±0.49		0.65±0.28		NS
ENa	B	0.32±0.15	<0.001	0.29±0.11	<0.001	NS
	TD	0.13±0.06		0.10±0.04		NS
RFPNa	B	76.92±6.68	<0.05	74.68±8.53	<0.001	NS
	TD	85.48±4.44		84.80±5.72		NS
RFDNa	B	91.87±3.26	<0.05	92.45±3.63	<0.001	NS
	TD	95.49±1.30		95.43±1.71		NS
ARP	B	0.80±0.44	<0.001	0.65±0.47	<0.01	NS
	TD	2.40±1.14		1.28±1.17		<0.05
EDAD		35.11±8.19		46.15±9.3		-

n = 10

n = 34

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional de Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA VII

COMPARACION BASAL

	HIPERTENSOS Si PAM <120	HIPERTENSOS Si PAM >120	SE
PAM	109.7±6.8	130.2±6.9	<0.001
CLi	27.2±7.79	29.07±8.3	NS
CCr	124.9±20.5	122.7±19.8	<0.01
EFLi	22.46±8.19	23.9±7.08	NS
EFNa	1.55±1.03	1.61±0.75	NS
ENa	0.26±0.16	0.27±0.11	NS
RFPNa	77.35±7.9	75.98±7.25	NS
RFDNa	92.93±3.4	92.71±3.5	NS
ARP	1.13±1.00	0.72±0.81	<0.001
EDAD	40.24±9.7	46.10±9.9	-

n = 99

n = 79

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA VIII
PRUEBA DE DEAMBULACION
HIPERTENSOS Si PAM <120 SE HIPERTENSOS Si PAM >120 SE SE

PAM	B	108.4±7.1	NS	130.1±6.63	<0.001	<0.001
	TD	109.9±9.2		124.5±9.7		<0.001
CLi	B	30.04±8.36	<0.001	30.35±8.73	<0.001	NS
	TD	18.93±5.60		17.36±5.90		NS
CCr	B	118.95±20.9	NS	122.93±19.47	NS	NS
	TD	112.9±28.7		117.67±22.8		NS
EFLi	B	26.23±9.01	<0.001	25.09±8.26	<0.001	NS
	TD	17.73±6.30		15.24±5.85		NS
EFNa	B	1.83±1.41	<0.001	1.75±0.73	<0.001	NS
	TD	0.81±0.50		0.65±0.28		NS
ENa	B	0.29±0.23	<0.001	0.29±0.11	<0.001	NS
	TD	0.11±0.06		0.10±0.04		NS
RFPNa	B	73.75±8.97	<0.001	74.68±8.53	<0.001	NS
	TD	82.26±6.39		84.80±5.72		NS
RFDNa	B	92.56±4.5	<0.001	92.45±3.63	<0.001	NS
	TD	95.50±2.17		95.43±1.71		NS
ARP	B	1.13±0.14	<0.001	0.65±0.47	<0.01	<0.05
	TD	2.46±2.05		1.28±1.17		<0.01
EDAD	42.14±10.2			46.15±9.3		-

n = 39

n = 34

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional de Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA IX

COMPARACION BASAL

	NORMOTENSOS	HIPERTENSOS Con ARP <0.5	SE
PAM	96.0±6.4	122.1±11.5	<0.001
CLi	29.64±8.40	28.59±8.75	NS
CCr	133.68±16.2	123.08±19.5	<0.01
EFLi	22.00±5.71	23.78±8.2	NS
EFNa	1.52±0.77	1.82±1.31	NS
ENa	0.28±0.16	0.30±0.21	NS
RFPNa	78.11±5.83	76.26±8.18	NS
RFDNa	93.19±2.52	91.78±4.19	NS
ARP	1.08±1.01	0.24±0.11	<0.001
EDAD	35.97±9.7	45.49±9.7	-

n = 37

n = 56

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA X
PRUEBA DE DEAMBULACION
HIPERTENSOS

		NORMOTENSOS		SE	Con ARP <0.5		SE	SE
PAM	B	96.0±3.2		NS	123.1±12.0		NS	<0.001
	TD	93.3±8.8			119.8±12.1			<0.001
CLi	B	32.22±8.52		<0.001	30.41±9.02		<0.001	NS
	TD	20.54±6.00			17.95±6.24			NS
CCr	B	135.00±14.9		NS	115.94±21.76		NS	<0.05
	TD	132.72±19.07			110.92±21.44			<0.05
EFLi	B	23.02±6.63		<0.05	27.25±9.58		<0.001	NS
	TD	15.62±4.63			16.69±6.33			NS
EFNa	B	1.94±0.90		<0.001	2.26±1.85		<0.001	NS
	TD	0.86±0.49			0.77±0.48			NS
ENa	B	0.32±0.15		<0.001	0.35±0.31		<0.001	NS
	TD	0.13±0.06			0.11±0.067			NS
RFPNa	B	76.92±6.68		<0.05	72.80±9.54		<0.001	NS
	TD	85.98±4.44			83.37±6.24			NS
RFDNa	B	91.87±3.26		<0.05	91.44±4.93		<0.01	NS
	TD	95.49±1.30			95.24±2.11			NS
ARP	B	0.80±0.44		<0.001	0.26±0.10		<0.001	<0.001
	TD	2.40±1.14			0.56±0.31			<0.001
EDAD		35.11±8.19			44.61±9.15			-

n = 10

n = 21

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional de Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA XI
COMPARACION BASAL

	NORMOTENSOS	HIPERTENSOS ARP 0.5 - 3	SE
PAM	96.0±6.4	116.8±11.2	<0.001
CLi	29.64±8.40	27.54±8.25	NS
CCr	133.68±16.2	125.66±21.6	<0.1
EFLi	22.00±5.71	22.26±7.67	NS
EFNa	1.52±0.77	1.43±0.58	NS
ENa	0.28±0.16	0.24±0.09	NS
RFPNa	78.11±5.83	77.52±7.47	NS
RFDNa	93.19±2.52	93.34±2.68	NS
ARP	1.08±1.01	1.20±0.63	NS
EDAD	35.97±9.7	40.97±10.4	-

n = 37

n = 92

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

TABLA XII
PRUEBA DE DEAMBULACION
NORMOTENSOS SE HIPERTENSOS
ARP 0.5 - 3 SE SE

PAM	B	96.2±3.2	NS	117.3±10.8	NS	<0.001
	TD	93.3±8.8		116.0±11.4		<0.001
CLi	B	32.22±8.52	<0.001	30.13±8.53	<0.001	NS
	TD	20.54±6.00		19.38±6.11		NS
CCr	B	135.00±14.9	NS	123.94±20.7	NS	NS
	TD	132.72±19.07		119.48±28.03		NS
EFLi	B	23.02±6.63	<0.05	25.09±8.60	<0.05	NS
	TD	15.62±4.63		17.19±6.72		NS
EFNa	B	1.94±0.90	<0.001	1.60±0.63	<0.001	NS
	TD	0.86±0.49		0.75±0.40		NS
ENa	B	0.32±0.15	<0.001	0.26±0.08	<0.001	NS
	TD	0.13±0.06		0.11±0.05		NS
RFPNa	B	76.92±6.68	<0.05	74.85±8.61	<0.001	NS
	TD	85.48±4.44		82.85±6.68		NS
RFDNa	B	91.87±3.26	<0.05	93.04±3.12	<0.001	NS
	TD	95.49±1.30		95.64±1.58		NS
ARP	B	0.80±0.44	<0.001	1.10±0.53	<0.001	NS
	TD	2.40±1.14		2.35±1.59		NS
EDAD	35.11±8.19			44.28±10.4		-

n = 10

n = 43

PAM = Presión Arterial Media

(mm Hg)

CLi = Aclaramiento de Litio

(ml/min/1.73 m²)

CCr = Aclaramiento de Creatinina

(ml/min/1.73 m²)

EFLi = Excreción Fraccional de Litio

(%)

ENa = Eliminación de Sodio

(mEq/min/1.73 m²)

EFNa = Excreción Fraccional de Sodio

(%)

RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio

(%)

RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio

(%)

ARP = Actividad de Renina Plasmática

(ng/ml/h)

NS = No Significativo

SE = Significación Estadística

TABLA XIII

COMPARACION BASAL

	HIPERTENSOS ARP < 0.5	HIPERTENSOS ARP 0.5 - 3	SE
PAM	122.1±11.5	116.8±11.2	<0.01
CLi	28.59±8.75	27.54±8.25	NS
CCr	123.08±19.5	125.66±21.6	NS
EFLi	23.78±8.2	22.26±7.67	NS
EFNa	1.82±1.31	1.43±0.58	NS
ENa	0.30±0.21	0.24±0.09	<0.05
RFPNa	76.26±8.18	77.52±7.47	NS
RFDNa	91.78±4.19	93.34±2.68	<0.05
ARP	0.24±0.11	1.20±0.63	<0.001
EDAD	45.49±9.7	40.97±10.4	-

n = 56

n = 92

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional del Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística



TABLA XIV
PRUEBA DE DEAMBULACION
HIPERTENSOS ARP < 0.5 SE HIPERTENSOS ARP 0.5 - 3 SE SE

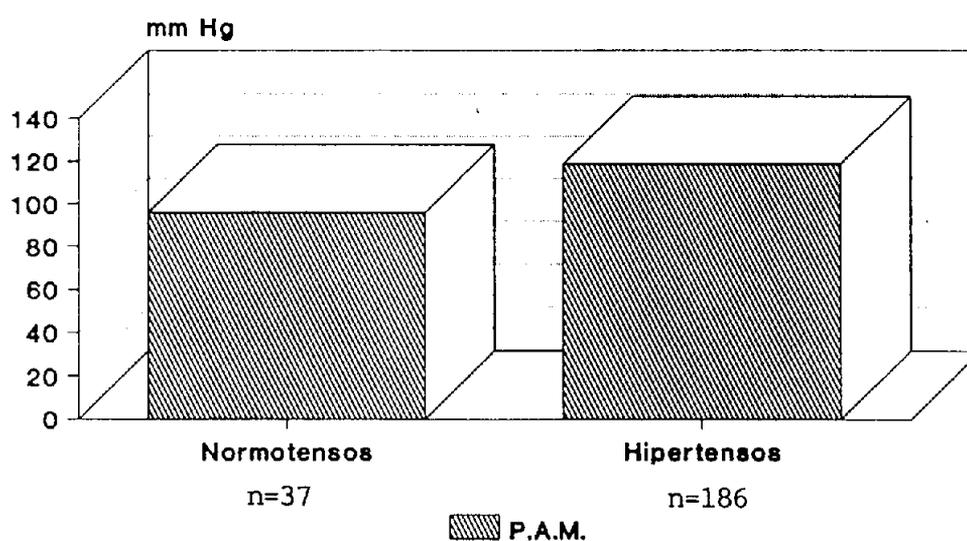
PAM	B	123.1±12.0	NS	117.3±10.8	NS	NS
	TD	119.8±12.1		116.0±11.4		NS
CLi	B	30.41±9.02	<0.001	30.13±8.53	<0.001	NS
	TD	17.95±6.24		19.38±6.11		NS
CCr	B	115.94±21.76	NS	123.94±20.7	NS	NS
	TD	110.92±21.44		119.48±28.03		NS
EFLi	B	27.25±9.58	<0.001	25.09±8.60	<0.05	NS
	TD	16.69±6.33		17.19±6.72		NS
EFNa	B	2.26±1.85	<0.001	1.60±0.63	<0.001	NS
	TD	0.77±0.48		0.75±0.40		NS
ENa	B	0.35±0.31	<0.001	0.26±0.08	<0.001	NS
	TD	0.11±0.067		0.11±0.05		NS
RFPNa	B	72.80±9.54	<0.001	74.85±8.61	<0.001	NS
	TD	83.37±6.24		82.85±6.68		NS
RFDNa	B	91.44±4.93	<0.001	93.04±3.12	<0.001	NS
	TD	95.24±2.11		95.64±1.58		NS
ARP	B	0.26±0.10	<0.01	1.10±0.53	<0.001	<0.001
	TD	0.56±0.31		2.35±1.59		<0.001
EDAD	44.61±9.15			44.28±10.4		-

n = 21

n = 43

PAM = Presión Arterial Media (mm Hg)
 CLi = Aclaramiento de Litio (ml/min/1.73 m²)
 CCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min/1.73 m²)
 EFLi = Excreción Fraccional de Litio (%)
 ENa = Eliminación de Sodio (mEq/min/1.73 m²)
 EFNa = Excreción Fraccional de Sodio (%)
 RFPNa = Reabsorción Fraccional Proximal de Sodio (%)
 RFDNa = Reabsorción Fraccional Distal de Sodio (%)
 ARP = Actividad de Renina Plasmática (ng/ml/h)
 NS = No Significativo
 SE = Significación Estadística

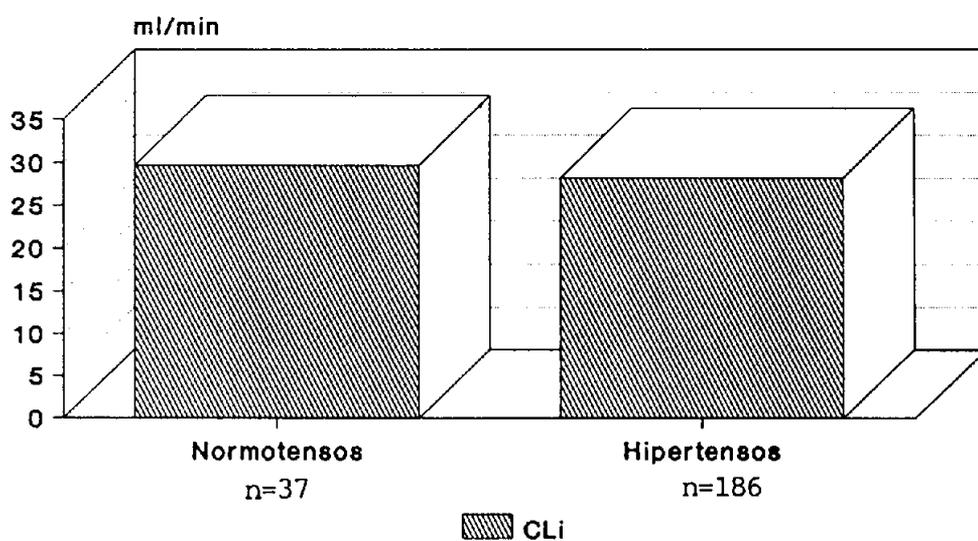
- GRAFICO 1-
PRESION ARTERIAL MEDIA



p 0.001

Comparacion Basal

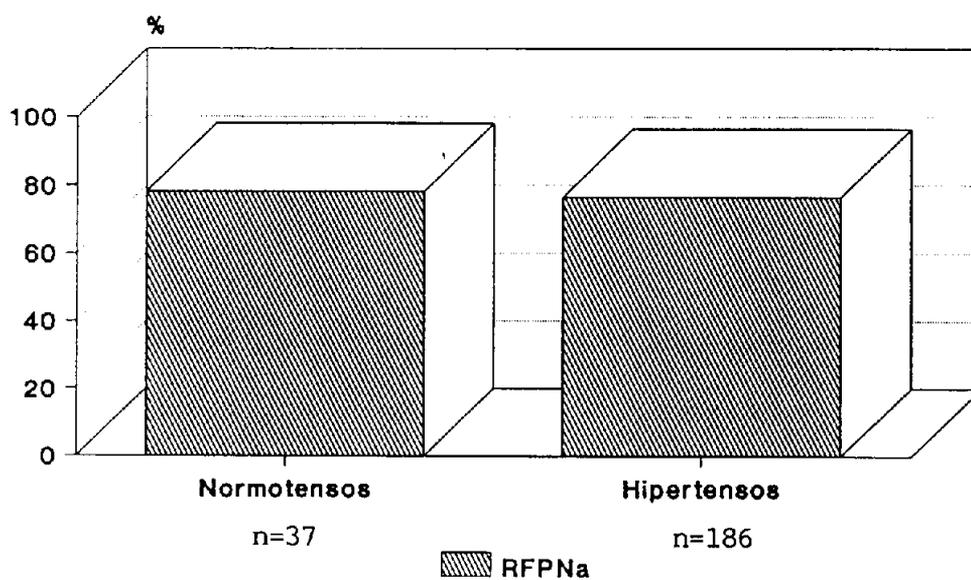
- GRAFICO 2-

ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Comparacion Basal

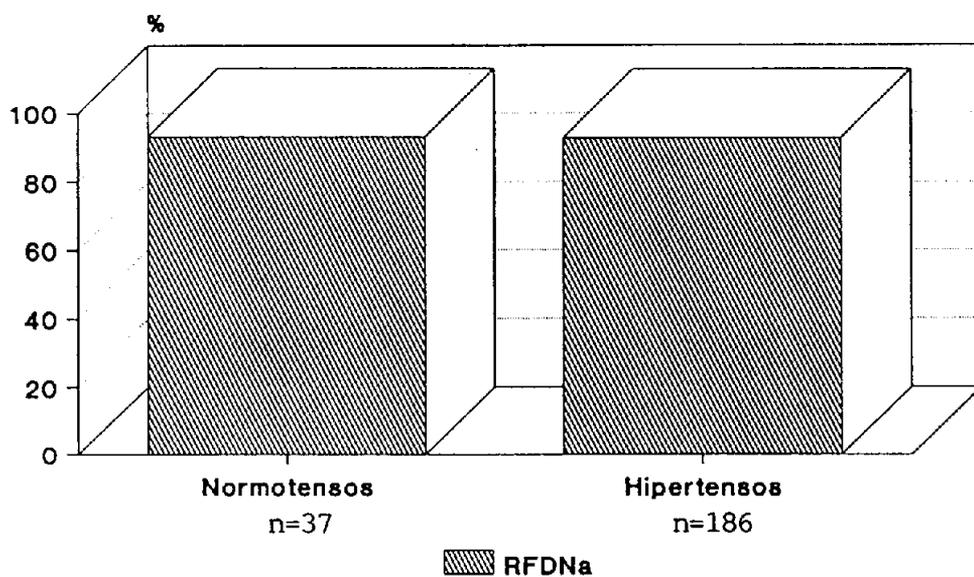
- GRAFICO 3-
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



p = NS

Comparacion Basal

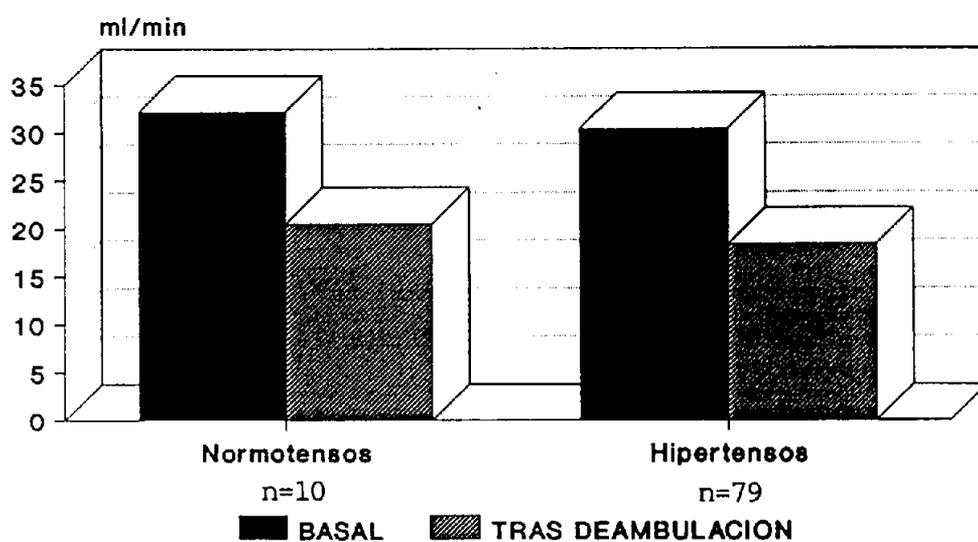
- GRAFICO 4-
REABSORCION FRACCIONAL DISTAL DE Na



p = NS

Comparacion Basal

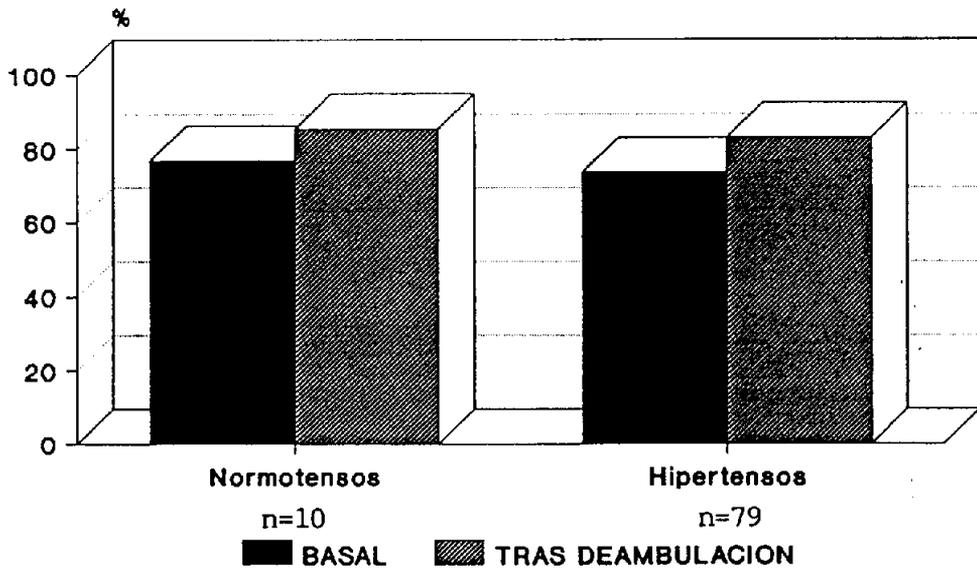
- GRAFICO 5-

ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 6-
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

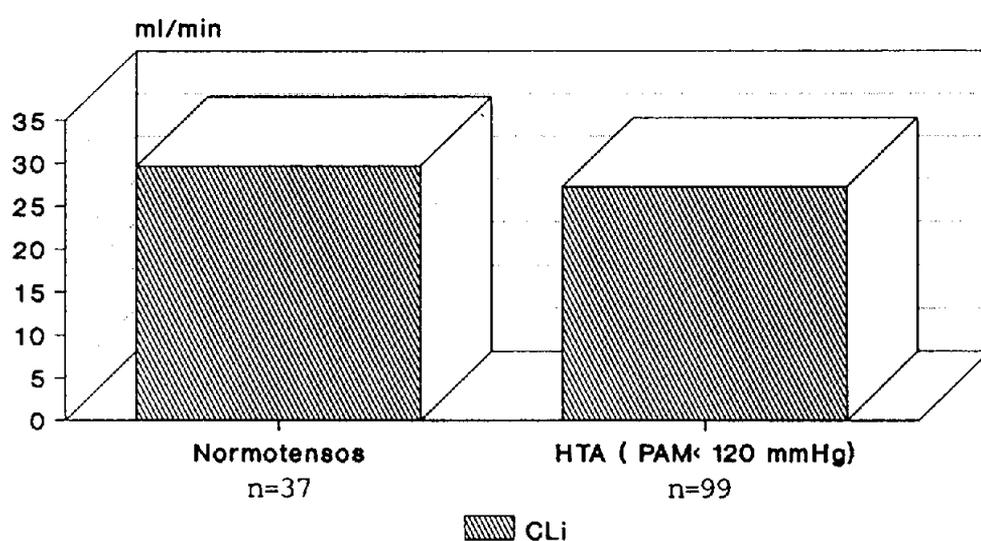


p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 7-

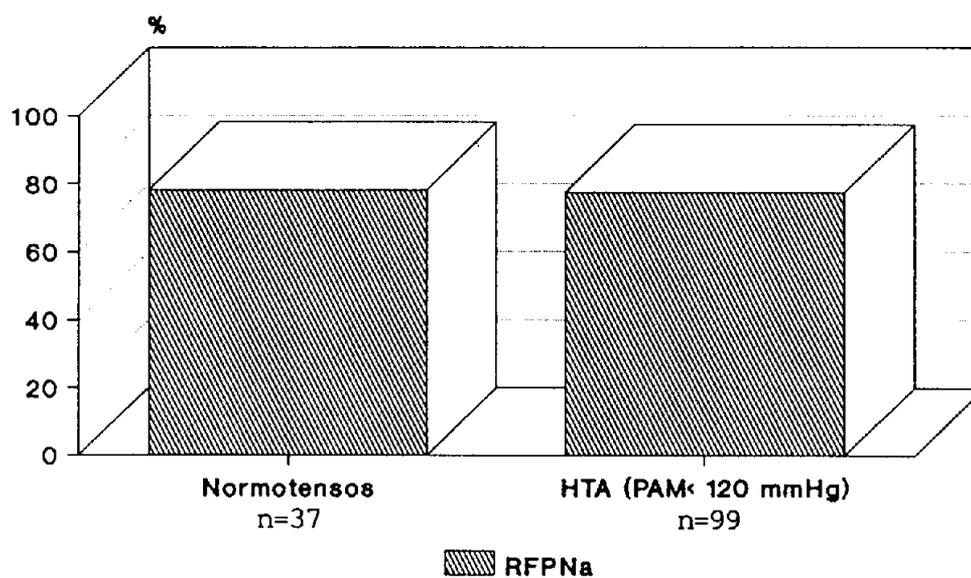
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 8-
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

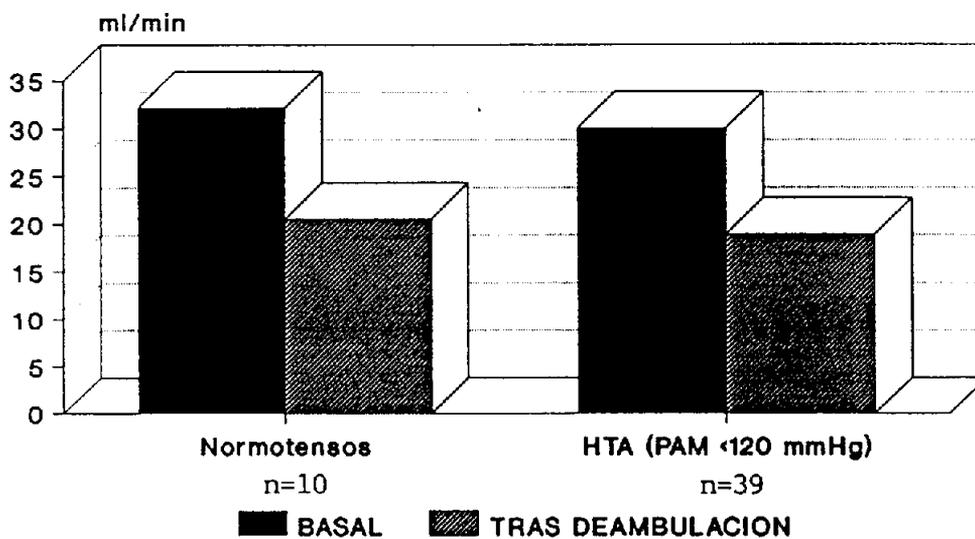


p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 9 -

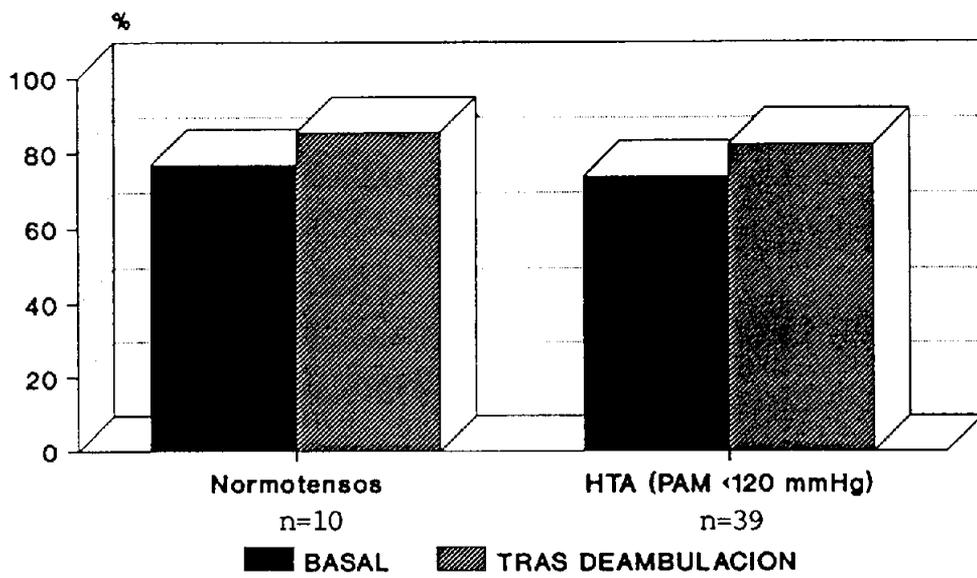
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 10 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

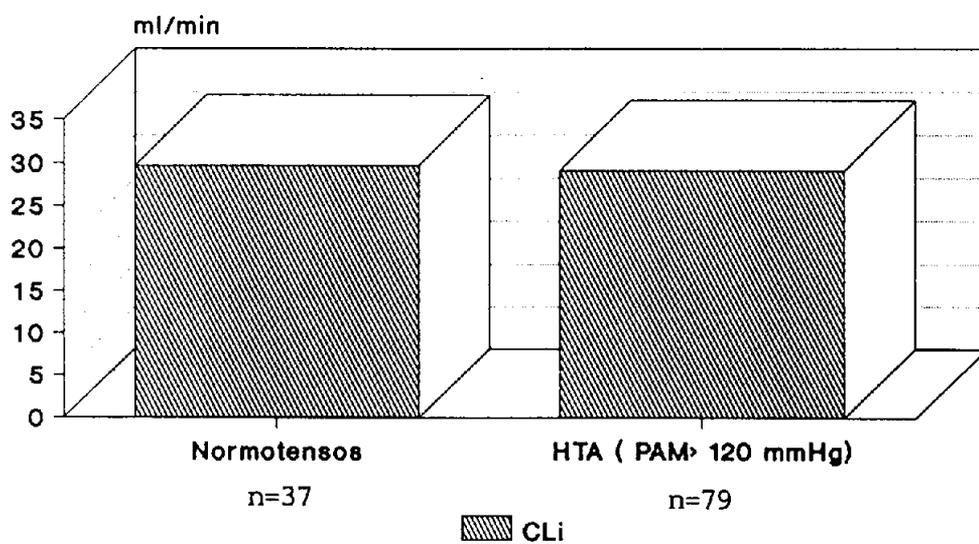


p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 11 -

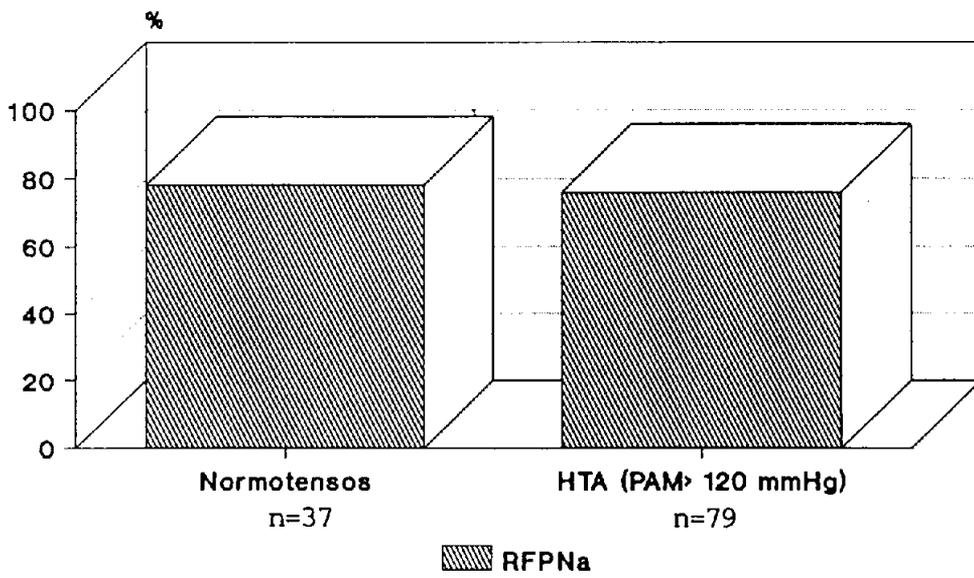
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 12 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

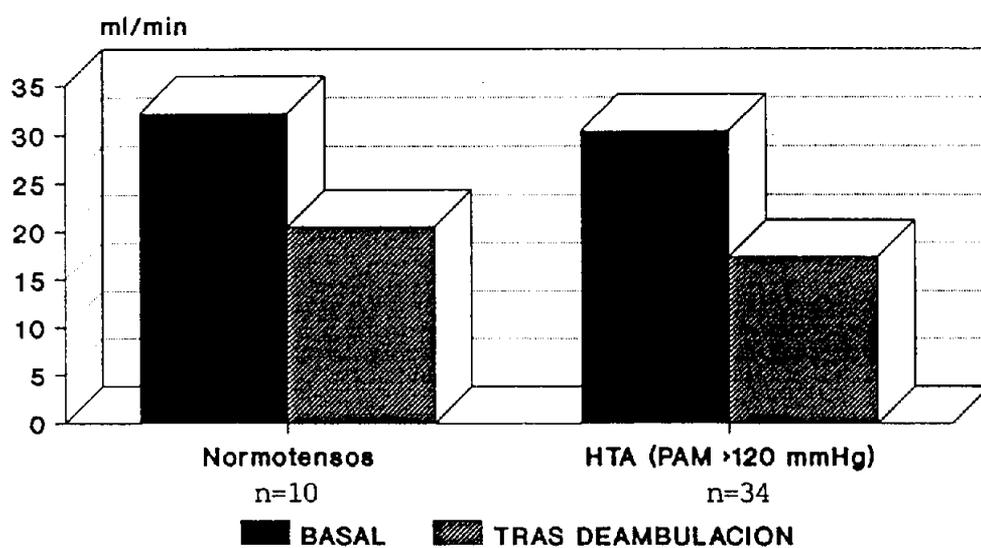


p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 13 -

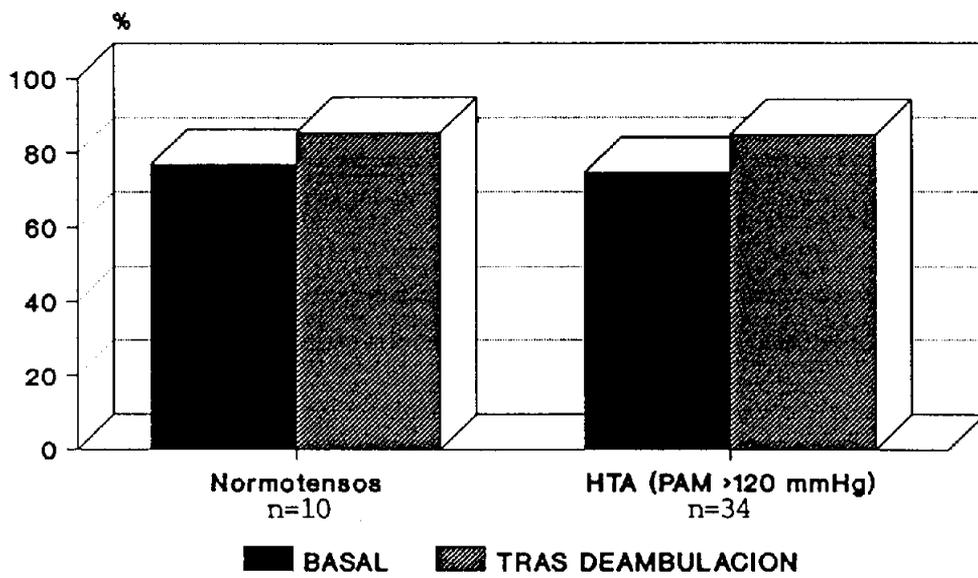
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Prueba de Deambulacion

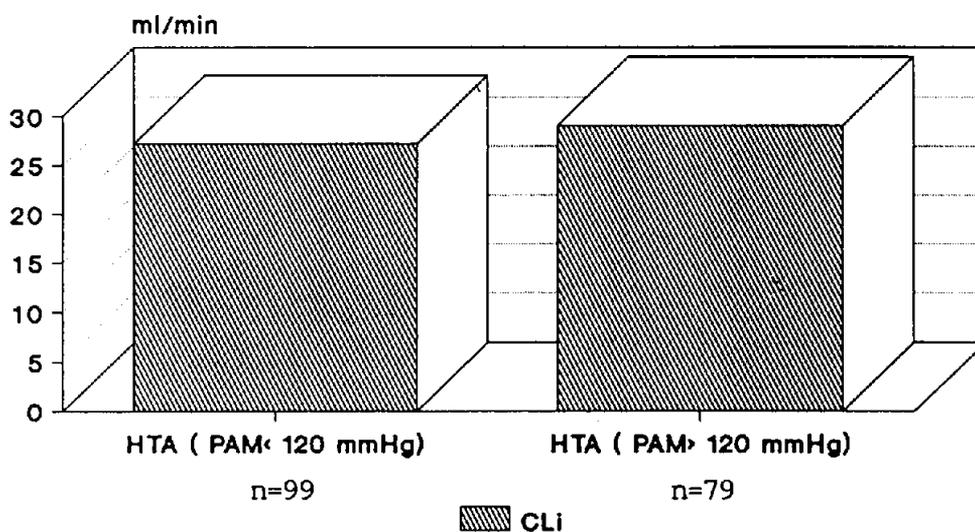
- GRAFICO 14 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



p = NS

Prueba de Deambulacion

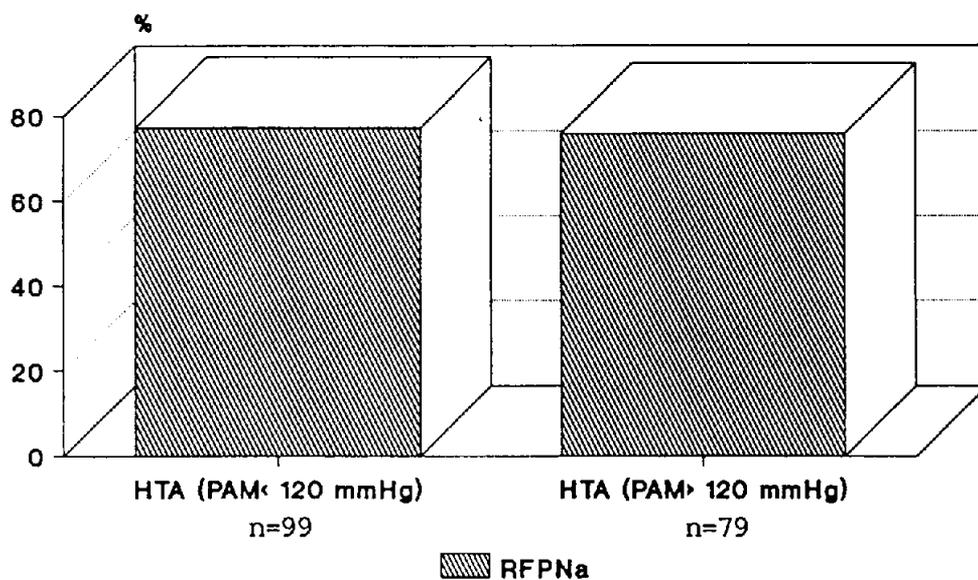
- GRAFICO 15 -

ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 16 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

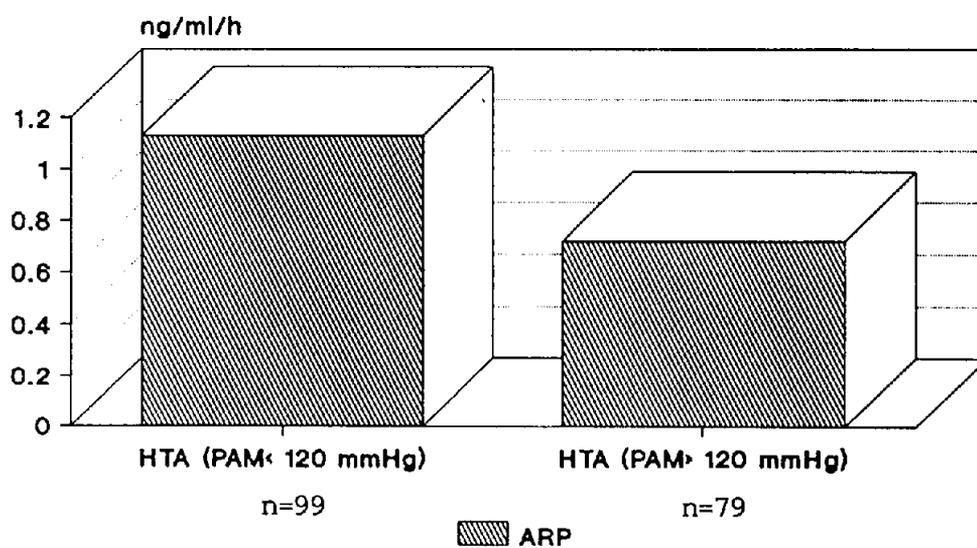


p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 17 -

ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA

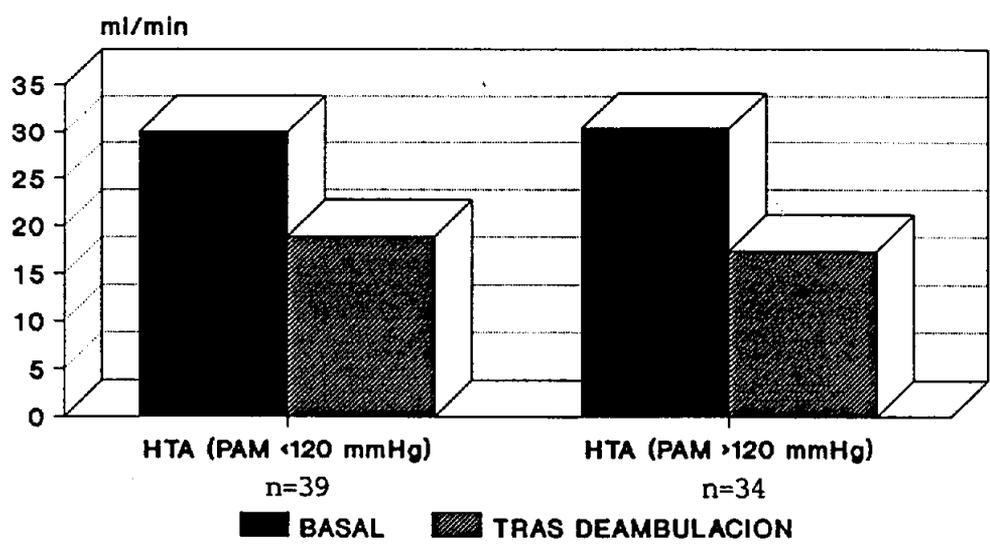


p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 18 -

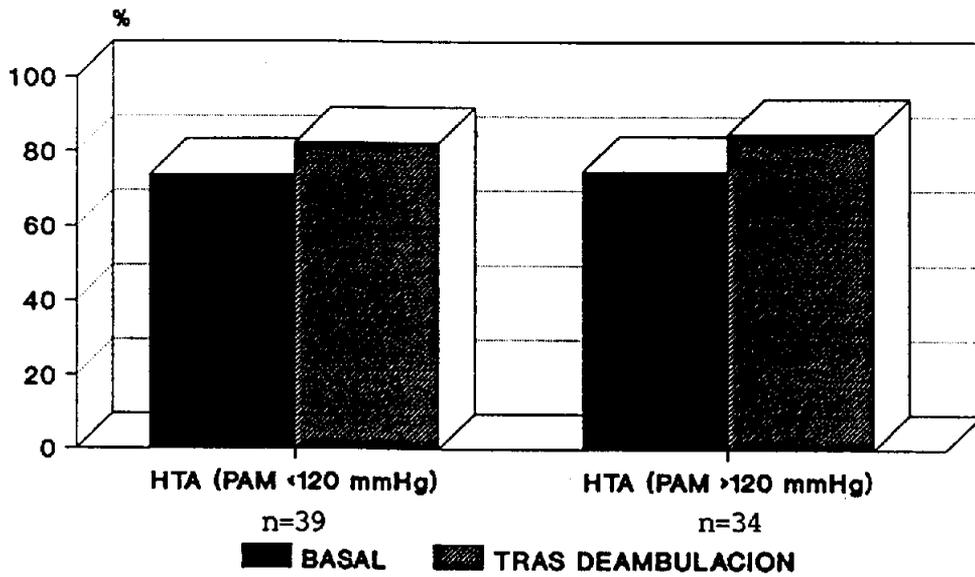
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 19 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

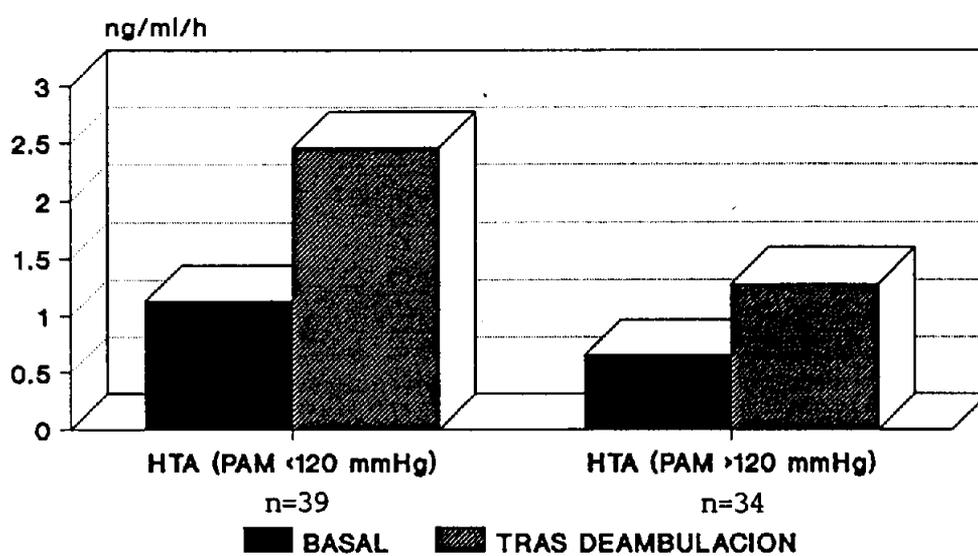


p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 20 -

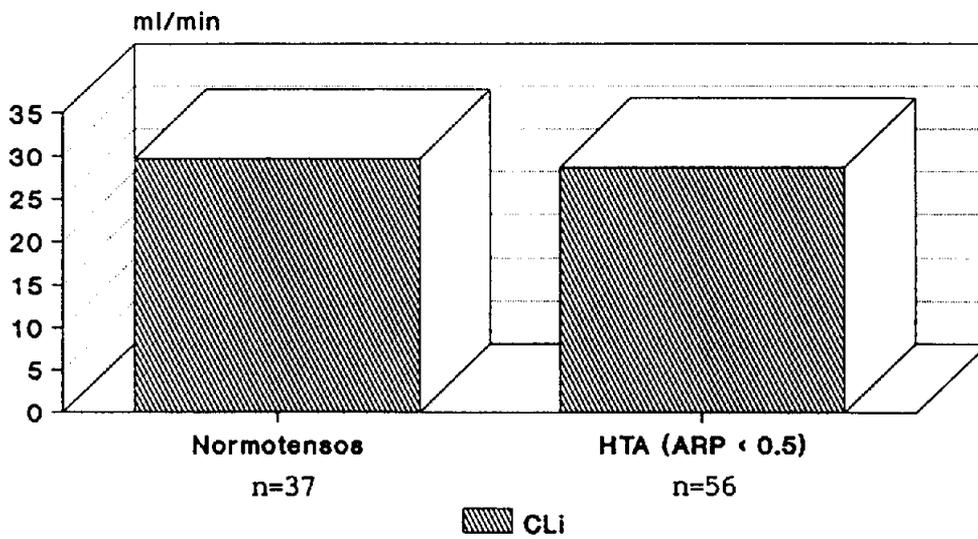
ACTIVIDAD RENINA PLASMÁTICA



p = NS

Prueba de Deambulacion

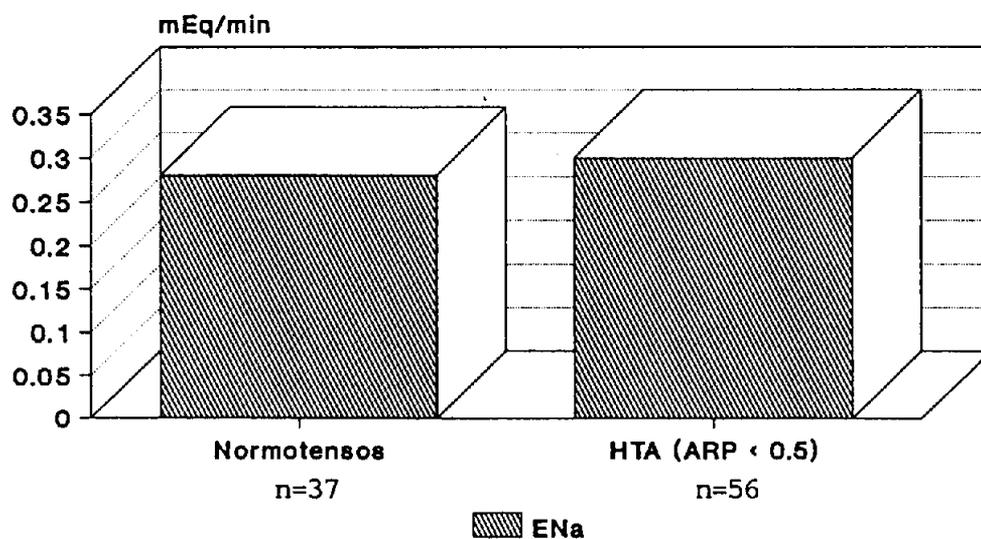
- GRAFICO 21 -

ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Comparacion Basal

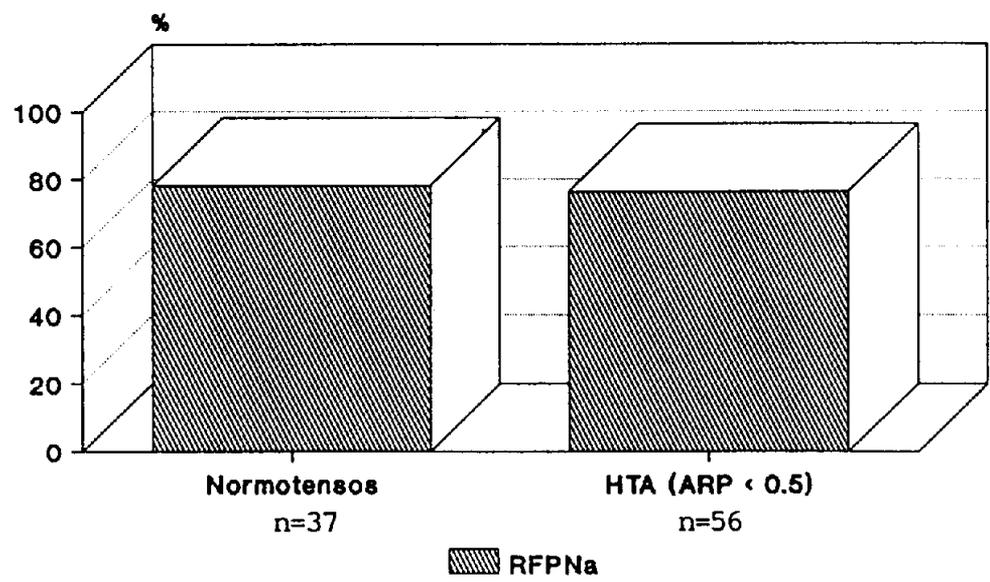
- GRAFICO 22 -

ELIMINACION DE SODIO

p = NS

Comparacion Basal

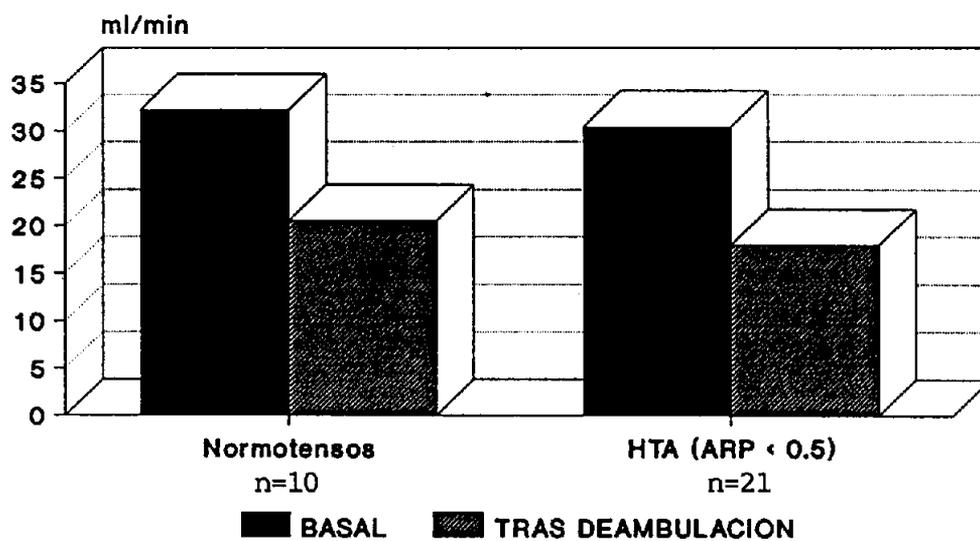
- GRAFICO 23-
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 24 -

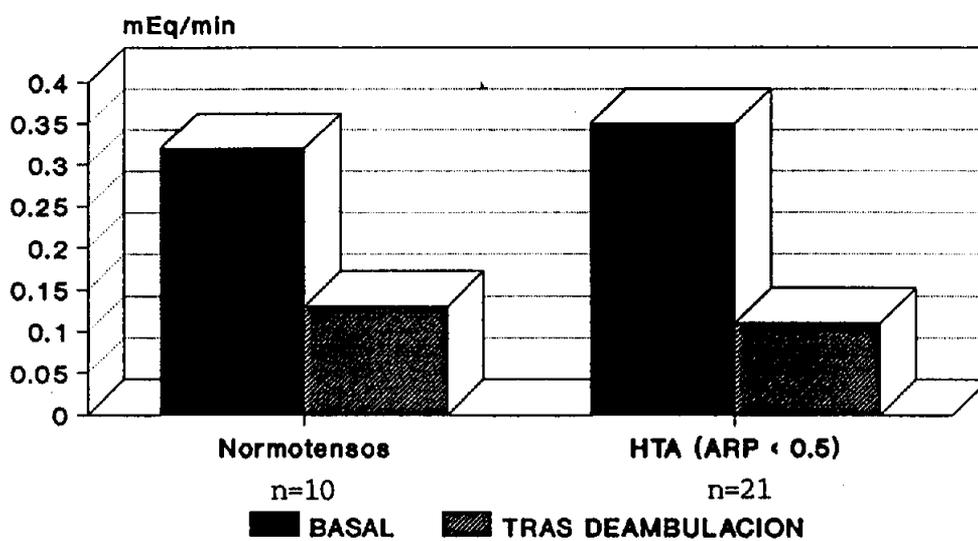
ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 25 -

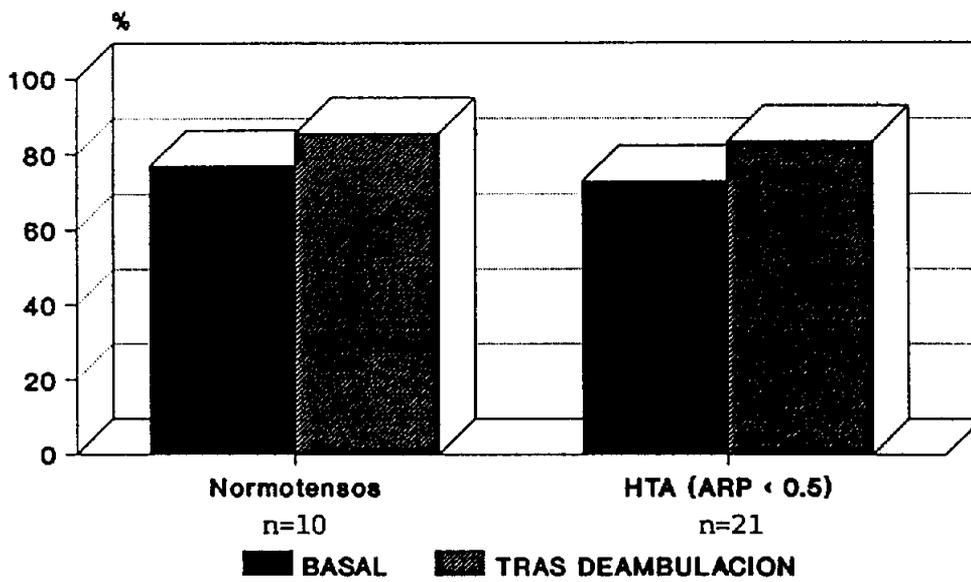
ELIMINACION DE SODIO



p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 26 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na

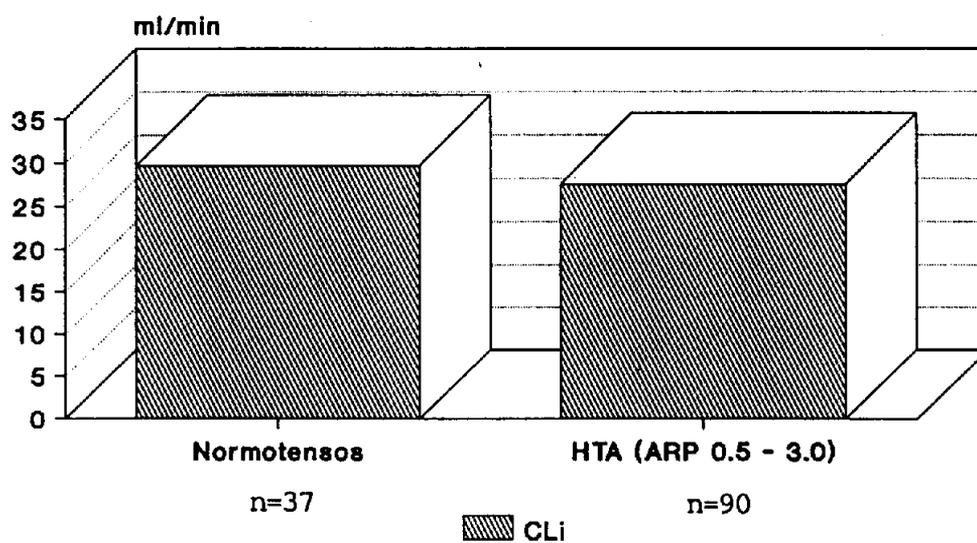


p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 27 -

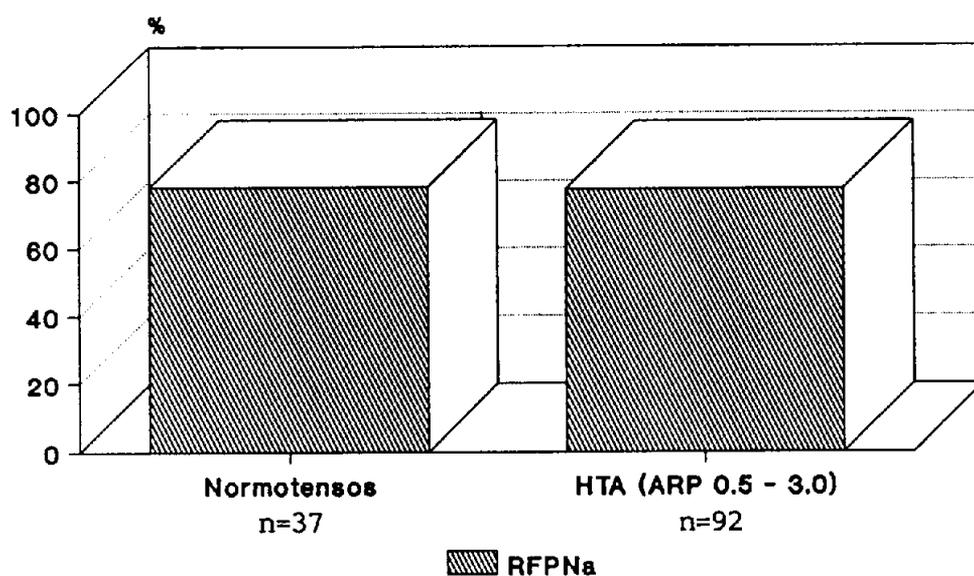
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Comparacion Basal

- GRAFICO 28 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



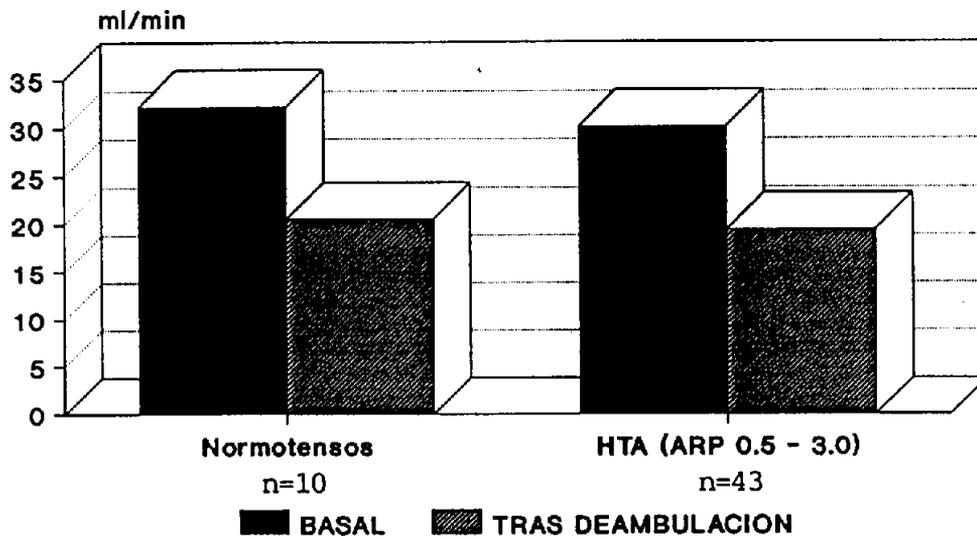
p = NS

Comparacion Basal



- GRAFICO 29 -

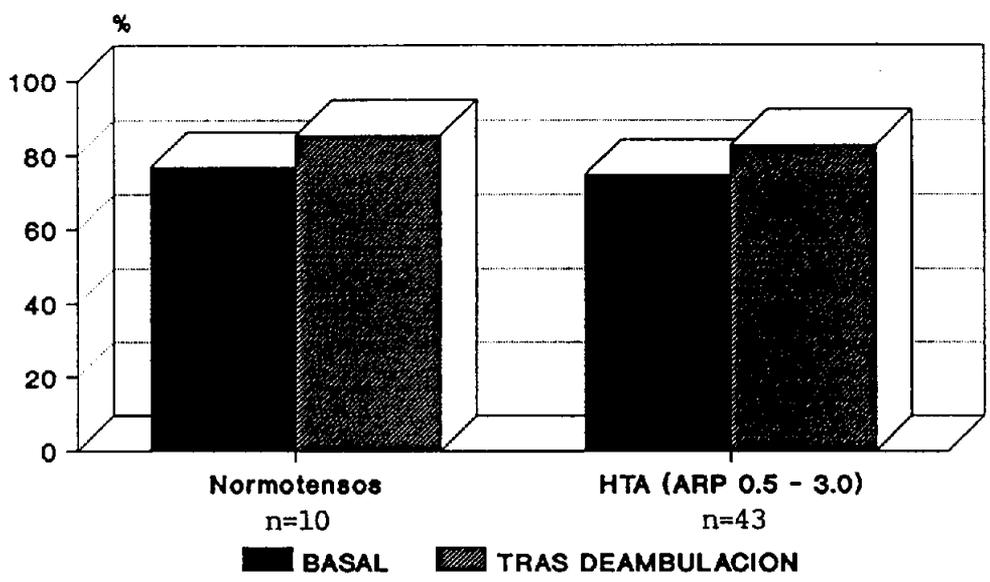
ACLARAMIENTO DE LITIO



p = NS

Prueba de Deambulacion

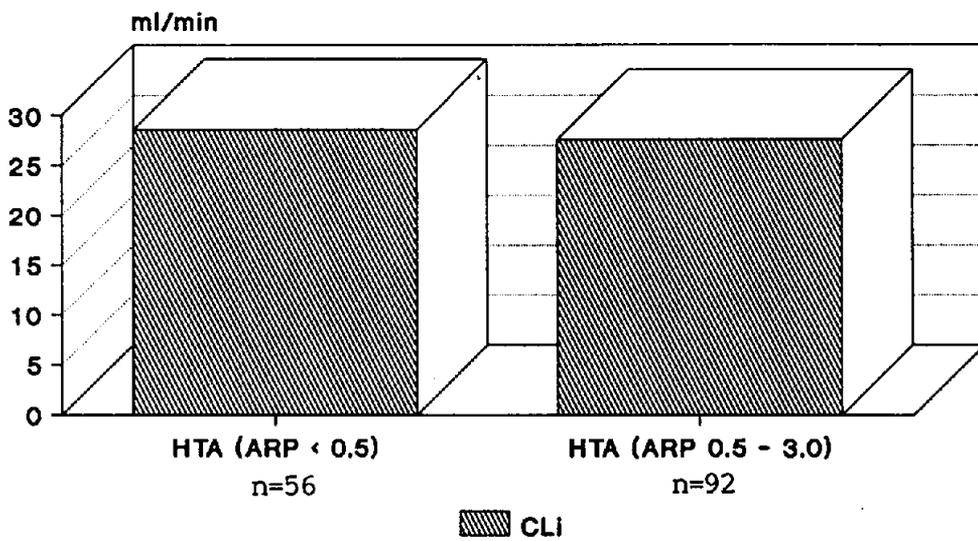
- GRAFICO 30 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



p = NS

Prueba de Deambulacion

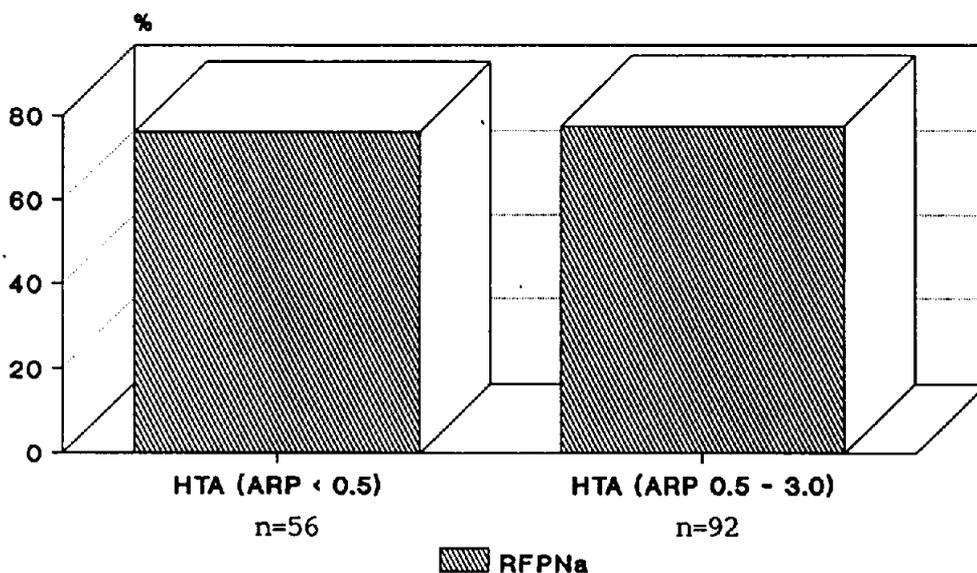
- GRAFICO 31 -

ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Comparacion Basal

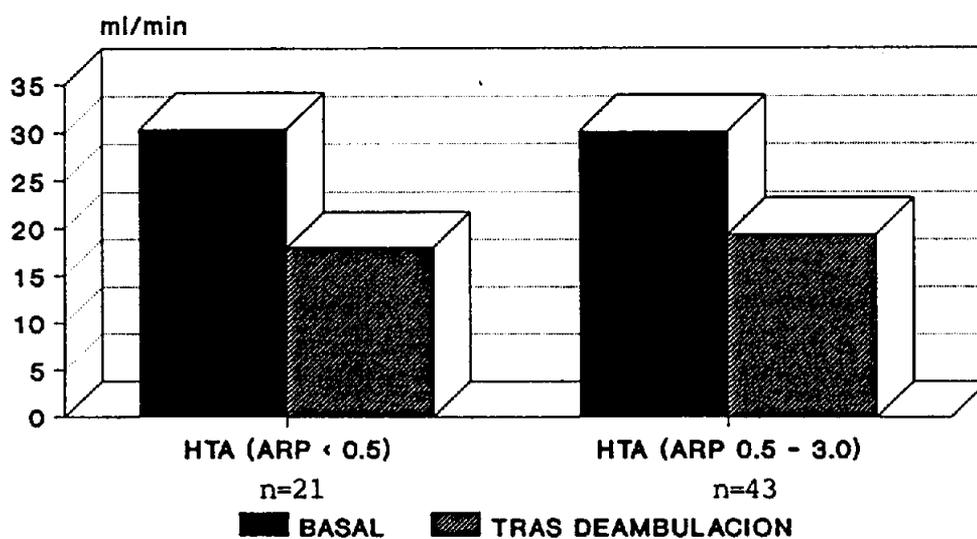
- GRAFICO 32 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



p = NS

Comparacion Basal

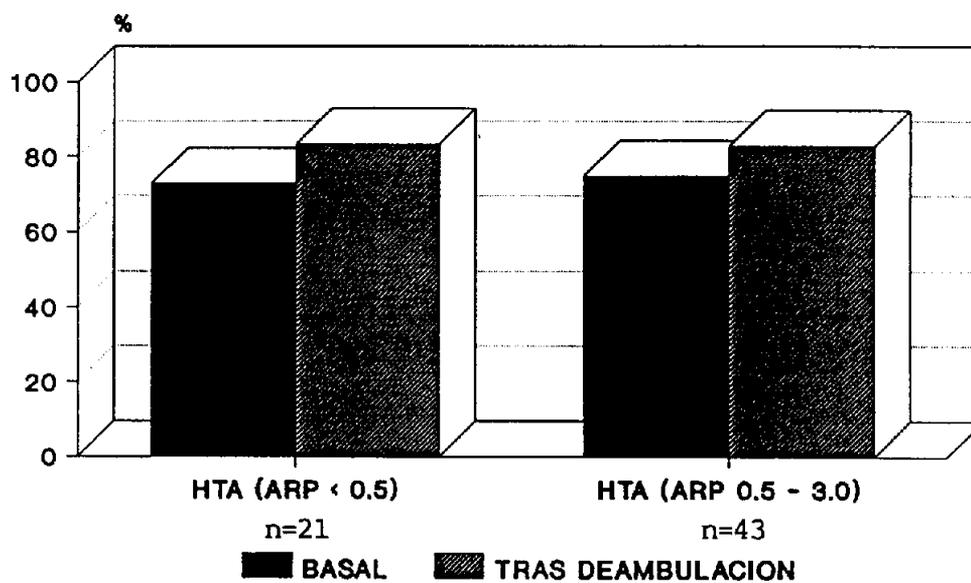
- GRAFICO 33 -

ACLARAMIENTO DE LITIO

p = NS

Prueba de Deambulacion

- GRAFICO 34 -
REABSORCION FRACCIONAL PROXIMAL DE Na



p = NS

Prueba de Deambulacion

DISCUSION

Desde que comenzaron a emplearse técnicas de medición directa como la micropuntura o la microperfusión, nuestro conocimiento sobre la fisiología tubular renal ha avanzado notablemente. Cada uno de estos métodos tiene sus aspectos positivos y negativos. Así por ejemplo, está claro que en cada uno de estos ensayos experimentales, factores tales como la anestesia y las propias condiciones de realización del experimento son reconocidas como distorsionadoras en sí mismas. Además, obviamente, el ser humano no puede ser estudiado bajo estas circunstancias. Por ello, sigue siendo necesaria la utilización de métodos indirectos, de los que se extrae una información necesariamente limitada, ocasionalmente poco precisa y frecuentemente equívoca.

En la década de los sesenta y de nuevo recientemente (149,151) el CLi ha sido propuesto como un método para la estimación cuantitativa de la fracción de sodio y agua que es aportada o liberada desde el túbulo proximal renal a la nefrona distal. Dado que otros métodos convencionales (aclaramiento de fosfatos, calcio, ac. úrico y agua libre) no permiten estimaciones cuantitativas de la reabsorción tubular proximal de sodio, esta metodología proporciona un arma muy valiosa para los estudios en el hombre.

En 1981 THOMSEN, HOLSTEIN-RATHLOU y LEYSSAC (149), estudian comparativamente en ratas tres métodos diferentes para medir la reabsorción proximal tubular renal de sodio.

Basados en evidencias previas de que el ión litio era sólo reabsorbido en totalidad en el túbulo proximal, comparan el método del CLi, con técnicas de micropuntura y tiempo de oclusión. Los resultados obtenidos indicaban que los tres métodos proporcionaban medidas similares del volumen de agua que era liberado desde el túbulo proximal. Además, estos autores indicaban que el litio era reabsorbido totalmente en el túbulo proximal, en paralelo con el agua y el sodio.

En 1984, THOMSEN en un trabajo ya clásico (151), propone las directrices generales para la estimación del CLi, y establece que la fracción de litio filtrado que es excretado en orina está situado entre el 20 - 30 % (en sujetos tomados como control). Este autor nos indica en su estudio, la posibilidad de que determinadas sustancias (café, cola, etc...) produzcan incrementos del CLi. Así mismo, THOMSEN también indica la necesidad de estandarizar las condiciones de realización de la prueba, dado que el CLi es mayor en bipedestación.

BOER et al. (172) en una reciente revisión del problema de la reabsorción proximal tubular de sodio, concluyen finalmente, que la estimación de la reabsorción proximal tubular de esta ión a través del CLi, es la aproximación más fiable a cualquier método directo de medida, y por supuesto que cualquier método indirecto. Según estos autores, no existen dudas de que el litio se reabsorbe de forma masiva a nivel de los túbulos

proximales en proporción muy similar a la del sodio y el agua. Estos autores cifran la fracción de excreción de litio (EFLi) en un 25 - 30 %, que coincide plenamente con la estimada por THOMSEN en sujetos control (151) y por nosotros mismos en trabajos previos (161, 161, 163, 164).

BOER señala también, que no existe evidencia de la reabsorción de litio en porciones más distales de la nefrona, al menos en el ser humano, ya que estudios experimentales en el perro y en ratas apuntan lo contrario. Estos aspectos han contribuido a que el CLi esté siendo utilizado cada vez más, como método cuantitativo para la estimación del porcentaje de sodio y agua liberado hacia la nefrona distal.

El grupo de BOER (173), ha detectado últimamente en sujetos humanos, pequeñas variaciones individuales y grandes variaciones interindividuales en el CLi. La variabilidad obtenida por este grupo está situada en torno al 18 - 22 %, y es similar a la nuestra (24 %). Este punto es importante, ya que obligaría al reclutamiento de muestras de población suficientemente numerosas, como para que pudieran ser detectadas variaciones significativas.

En 1982, HOLSTEIN-RATHLOU et al. (159), estudiaron la reabsorción tubular proximal y distal de sodio basalmente y tras expansión isotónica de volumen, tanto en sujetos normotensos como en hipertensos esenciales. El valor medio calculado para el CLi en normotensos fue de 21.9 ± 10.8 ml/min, sensiblemente inferior a nuestras

cifras basales (29.64 ± 8.40 ml/min). Los sujetos control reabsorbían el 70 ± 0.9 % de sodio proximalmente, y el 95.5 ± 1.9 % distalmente, equiparable al 78.11 ± 5.83 % y al 93.19 ± 2.52 % obtenido respectivamente en nuestra serie. En los sujetos hipertensos esenciales estudiados, el CLi fue de 20.1 ± 7.9 ml/min (28.19 ± 8.08 ml/min. en nuestros pacientes). La RFPNa fue del 73 ± 4 % y la RFDNa del 95.7 ± 2.5 %, parámetros equiparables a los de nuestra casuística (RFPNa = 76.44 ± 7.81 %; RFDNa = 92.82 ± 3.43 %). Este grupo no encuentra basalmente diferencias estadísticamente significativas en el conjunto de parámetros estudiados, lo que coincide así mismo con nuestros resultados.

En 1985, SCHOU et al. (157) estudian el CLi en 227 mujeres y 123 hombres normotensos con el objeto de analizar las diferencias en el mismo dependiendo de variables biológicas. Este autor considera para el CLi unos valores medios de 24.8 ± 5.9 ml/min en mujeres y de 23.4 ± 5.8 ml/min en varones. Estos resultados obtenidos en una serie muy amplia se superponen con nuestros datos en este y en trabajos previos (161, 162, 163, 164).

NORMAN et al. (174) estudian el CLi, con el objeto de utilizarlo como un marcador fiable y rápido del mantenimiento de la dosis de litio en pacientes psiquiátricos. En su trabajo, analizan 15 sujetos normotensos, obteniendo un valor medio de 25.11 ml/min con

una SD de 8.05 ml/min, lo que coincide con nuestros valores de referencia (29.64 ± 8.40 ml/min).

Recientemente KAMPER et al. (155) estudian la influencia de la postura corporal sobre el CLi y las reabsorciones tubulares de sodio en 12 voluntarios sanos. En decúbito supino, obtienen para el CLi una media de 30 ± 9 ml/min, que se traduce en una reabsorción fraccional proximal y distal de 73 ± 6 % y de 95 ± 2 % respectivamente. Estos autores coinciden en sus resultados con los nuestros, si bien la tasa de reabsorción proximal obtenida por nosotros es discretamente mayor (78.11 ± 5.83 %, que supone un 5.11 % más)

Al someter a sus voluntarios sanos a deambulación, KAMPER et al. objetivan diferencias claramente significativas en relación al periodo basal. El CLi pasa de 30 ± 9 ml/min en decúbito supino, a 26 ± 5 ml/min tras deambulación ($p < 0.025$). En nuestra serie observamos también un descenso, aunque sensiblemente mayor (11.68 ml/min) ($p < 0.001$). Tal descenso en el CLi queda reflejado en un notable aumento de las reabsorciones tubulares fraccionales de sodio proximales y distales, tanto en la serie de KAMPER como en la nuestra. En los resultados que hemos obtenido la RFPNa pasa de 76.92 % a 85.48 % ($p < 0.001$) y la RFDNa se incrementa a su vez desde 91.87 % a 95.49 % ($p < 0.001$). En el trabajo de KAMPER et al., la RFPNa sufre un ascenso similar, (de 73

% a 78 %), mientras que la RFDNa lo hace desde un 95 % a 96 %.

Nuestros resultados no sólo están en concordancia con los de KAMPER (155), sino también con los de SMITH y SHIMIZU (152). Estos autores demostraron un descenso en el CLi durante la deambulaci3n, que a su vez condicionaba un incremento de la RFPNa. Este aumento pod3a ser prevenido al mantener al sujeto control en bipedestaci3n, pero sumergido en agua hasta el cuello.

En el estudio realizado por SOLOMON et al. (156) se describen resultados similares. Para estos autores, el valor medio en supino del CLi es discretamente mayor que el nuestro (36.5 ± 1.4 ml/min), pero tras deambulaci3n el descenso del mismo es notablemente significativo (24.8 ± 2.0 ml/min). Tal descenso produce un notable incremento de la RFPNa. Los mismos autores (138), al analizar el efecto de la sal de la dieta sobre el péptido natriuretico atrial, vuelven a aportar valores de referencia similares para el CLi, estimándolo en un promedio de 30.9 ± 1.3 ml/min.

As3 pues, es de destacar en primer lugar, la coincidencia total de los resultados obtenidos para todos y cada uno de los parámetros estudiados con los de la bibliografía consultada al respecto (138, 148, 150, 155, 156, 157, 158, 159, 165, 174). Tales estimaciones son igualmente equiparables en lo que se refiere tanto a normotensos como a hipertensos. De igual forma, detectamos

similares alteraciones en ambos grupos estudiados cuando se realiza la prueba del CLi tras deambulaci3n. Estas se pueden resumir en un descenso del CLi y un aumento de la RFPNa. Este punto es tambi3n similar en la literatura (138, 155, 156). Tal descenso en el CLi es de 12 puntos tanto en sujetos normotensos como en hipertensos. La homogeneidad de los resultados obtenidos con los que aporta la bibliograf3a, aprueban las condiciones de realizaci3n del m3todo del CLi. Llamamos la atenci3n sobre la necesidad de realizar la t3cnica siempre en las mismas condiciones, dadas las diferencias entre los resultados tras deambulaci3n y en dec3bito supino. Consideramos por todo ello al m3todo del CLi como un marcador indirecto fiable de las reabsorciones tubulares renales de sodio y agua.

En numerosos modelos animales de experimentaci3n ha sido estudiada la posibilidad de que el manejo anormal del sodio en el ri3n pudiera contribuir al desarrollo de la HTAe (175, 176, 177). En el ser humano, SKRABAL et al. (178) han sugerido que en sujetos "sal-sensibles" (aquellos cuya presi3n arterial est3 influenciada por el consumo de sal) existir3a un incremento de la reabsorci3n tubular proximal. A esta conclusi3n se lleg3 utilizando m3todos indirectos de medida, tales como el aclaramiento de 3cido 3rico, considerado como poco satisfactorio. Gracias a la introducci3n de la t3cnica del CLi en los ensayos cl3nicos, fue posible una mejora en la exactitud

de las mediciones de la función tubular renal. Siempre y cuando no se produzcan estados de deplección salina, la técnica del CLi proporciona una estimación válida del aporte de fluidos desde el túbulo proximal. Aún cuando puedan existir variaciones intraindividuales (173), el CLi es relativamente constante cuando es expresado como fracción de la tasa de filtrado glomerular (179).

WEDER et al. (160) han observado una disminución del EFLi medio en un grupo de 14 pacientes hipertensos en comparación con 31 sujetos control normotensos. En trabajos previos HOLSTEIN-RATHLOU et al. (159,180) no consiguen objetivar tales diferencias y no dudan en concluir que los hipertensos no muestran anomalías en el manejo tubular de sodio al ser comparados con normotensos.

Según HLA-YEE y MCGREGOR (181) en ambos trabajos podrían existir errores en cuanto a la uniformidad en la distribución por edades, y en la estandarización de las condiciones de realización de la prueba (postura). Globalmente tras uniformizar la muestra y la postura de los individuos investigados, estos autores no encuentran diferencias en el CLi entre hipertensos y normotensos. El CLi medio obtenido fue de 28.9 ± 1.4 ml/min en el grupo control. No obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el de los hipertensos, igual que sucede en nuestro estudio. Al tratar de establecer la influencia del grado de presión arterial

sobre el CLi, RFPNa y RFDNa, tampoco establecieron diferencias, lo que coincide también con nuestros resultados. En la serie de hipertensos que hemos estudiado se ha tratado de estimar de qué manera se veía afectado el CLi por variables tales como la actividad de la renina plasmática o la severidad de la HTA. Ninguna de las dos establecen diferencias significativas entre hipertensos y normotensos.

Tal y como HLA-YBE et al. (181) señalan, estos hechos pueden ser interpretados de 3 formas. La primera es que no existen diferencias en el manejo de sodio entre hipertensos y normotensos, por lo que un incremento de la reabsorción tubular proximal de sodio no influiría en la génesis y desarrollo de la HTAe. En segundo lugar podría argumentarse que el método del CLi no es válido para determinar el manejo renal tubular de sodio. En contra de ello está el balance bibliográfico que prueba la validez de la técnica. Nuestros resultados corroboran este aspecto ya que coinciden con la mayoría de los valores medios publicados. La tercera y última posibilidad es que un defecto primario en la reabsorción proximal sea enmascarado por mecanismos homeostáticos de compensación. El ANF podría ser el responsable, ya que incrementa el EFLi en el hombre (182). Sin embargo, aunque el ANF está incrementado en hipertensos (183), estudios recientes indican que su efecto sobre el EFLi es pequeño (184). También destacaríamos el hecho de que el propio incremento

de la presión arterial es por sí mismo inhibidor de la reabsorción proximal, como se deduce de la natriuresis presión-dependiente, resultante de aumentos agudos de la presión de perfusión renal.

Hemos empleado una metodología similar a la de HLA-YEE (181), y la población estudiada es homogénea tanto en distribución por sexos como por edades. Por ello descartamos errores en este sentido que expliquen la discordancia de nuestros resultados con los de WEDER (160). Pensamos tal y como señalan HLA-YEE y MCGREGOR, que hay la posibilidad de que exista un momento en que quizás puedan objetivarse alteraciones en el manejo tubular de sodio (hipertensos lábiles). Este punto queda descartado desde el momento en que el EFLi es igual en normotensos sin historia familiar de HTA, que en aquellos con familiares hipertensos (185).

Ya hemos comprobado como el CLi varía con la postura y la actividad física. Estas diferencias dependen directamente de la actividad simpática, la cual reduce el CLi y el EFLi. Si una hiperreactividad simpática desempeñara un papel primordial en la HTAe, es obvio que al no haber controlado las variables de postura y actividad física, las diferencias objetivadas por WEDER no hubieran sido manifiestas.

Por último cabe señalar en nuestros resultados un hecho significativo (Tabla XIII): los hipertensos considerados como correspondientes al grupo con ARP normal

eliminan basalmente más sodio que los considerados como con ARP normal. En cambio, la reabsorción distal de estos últimos es significativamente mayor ($p < 0.05$). Ello sugiere la posibilidad de una alteración en la modulación del manejo renal de sodio, que debe ser investigada.

CONCLUSIONES

1.- Los resultados obtenidos en esta monografía, no han modificado los resultados de nuestro estudio anterior, a pesar de haber aumentado notablemente el número de probandos.

2.- No hemos encontrado ninguna diferencia en los parámetros estudiados, referente al manejo tubular de sodio (CLi, EFLi, RPFNa, RDFNa, EFNa, ENa) entre hipertensos esenciales y normales.

3.- La deambulación ha producido un aumento significativo de la reabsorción de sodio, tanto proximal como distalmente, en normales e hipertensos. Sin embargo no se establecen diferencias entre ambas poblaciones.

4.- La severidad de la HTA no induce modificaciones en el manejo de sodio por el túbulo renal; esta afirmación se aplica tanto a la comparación de hipertensos esenciales con PAM $< \text{ó} > 120$ mm Hg con normales, como cuando se comparan ambas poblaciones de hipertensos entre si mismos.

5.- La ARP baja o normal no determina cambios susceptibles de ser detectados por nuestra metodología, en la reabsorción tubular de sodio. Sin embargo, los enfermos con ARP baja eliminan más sodio basalmente que los que tienen ARP normal, siendo la reabsorción distal de estos últimos significativamente más alta.

BIBLIOGRAFIA

- 1) PICKERING G.W. High Blood Pressure (2nd ed)
London Churchill, 1968, p. 229-235.
- 2) PLESCH J. Hämodinamische Studien. Teil die
Blutmenge. Z. Exp. Pathol Ther. 1909;6: 380-618.
- 3) GOLDRING W. and H. CHASIS .Hypertension and
Hypertensive Disease New York. Commonwealth Fudn. 1944. p.
39-95.
- 4) BOLOMEY A.A., MICHIE A.J., MICHIE C., BREED
E.S., SCHREINER G.E., and LAUSON H.D. Simultaneous
measurement of effective renal blood flow and cardiac out
put in resting normal subjects and patients with essential
hypertension. J. Clin. Invest. 1949;28: 10-12.
- 5) DOWE G.G., CASTILLO C.A., MAXWELL G.M. and
CRUMPTON C.W. A hemodynamic study of hypertension
including observations on coronary blood flow. Ann.
Intern. Med.1961;54: 405-412.
- 6) FINKIELMAN S., WORCEL M. and AGREST A.
Hemodynamic patterns in essential hypertension.
Circulation 1965;31: 356-368.
- 7) GLAZER G.A. and LEDIASHOVA G.A. Changes in
general hemodynamics and renal function during exercise in

patients with arterial hypertension. Cor. Vasa 1975;17: 1-13.



8) LUND-JOHANSEN, P. State of the art review. Hemodynamics in essential hypertension. Clin. Sci. 1980;59 Suppl. 3435-3545.

9) WIDIMSKY J., JANDOVA R., RESSL J. Hemodynamic Studies in juvenile hypertensives at rest and during supine exercise. Eur. Heart J. 1981;2: 307-315.

10) DELEEUW P.W., KHO T.L., FALKE H.E., BIRKENHÄGER W.H., WESTER A., Hemodynamic and endocrinological profile of essential hypertension. Acta. Med. Scand. Suppl. 1978;622: 9-87.

11) JULIUS S.A., PASCUAL A.V., CONDON R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic form of Dorderline hypertension. Circulation 1971;44: 413-418.

12) DISSMANN T.R., VON GOTZEN R., MOLZAHN M., LOHMANN F.W., SCHWAB M. Kreislauf mechanik bei essentieller und renovaskulärer Hypertonie. Arch. Kreislaufforsch 1970;63: 226-256.

13) KORNER P.L., SHAW J., UTHER J.B., WEST M.J., Mc. RITCHIE R.J., RICHARDS J.G. Autonomic and non-

autonomic circulatory components in essential hypertension in man. *Circulation* 1973;48: 107-117.

14) EICHNA L.W., BORDLEY J. Capillary Blood pressure in man. Direct measurement in the digits of normal and hypertensive subjects during vasoconstriction and vasodilatation variously induced. *J. Clin. Invest.* 1942;21: 711-729.

15) PAPPENHEIMER J.R. Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. Dev.* 1953; 33: 387-423.

16) FUJITA T., HENRY W.L., BARTER F.C., LAKE C.R., DELEA C.S. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.* 1980;69: 334-344.

17) LEVER A.F., BERETTA-PICCOLI C., BROWN J.J., DAVIES D.L., FRASER R., ROBERTSON J.I., Sodium and potassium in essential hypertension. *Br. Med. J.* 1981;283: 463-468.

18) IBSEN H., EGAN B., OSTERZIEL K., VANDER A., JULIUS S., Reflex-hemodynamic adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK-421 in normal humans. *Hypertension* 1983;5: I-184-I-191.

19) TARAIZI R.C., DUSTAN H.P., FRÖHLICH E.D., GIFFORD R.W., HOFFMAN G.C., Plasma volume and chronic hypertension. Relationship to arterial pressure levels in different hypertensive diseases. Arch. Intern. Med. 1970;25: 835-842.

20) LARAGH J.H. Vasoconstriction-Volume analysis for understanding and beating hypertension: the use of renin and aldosterone profile. Am. J. Med. 1955;55: 261-274.

21) LEBEL M., SCHALEKAMP M.A.D.H., BEEVERS D.G., BROWN J.J., DAVIES D.L., FRASER R., KREMER D., LEVER A.F., MORTON J.J., ROBERTSON J.I.S., TREE M., WILSON A., Sodium and the renin-angiotensin system in essential hypertension and minerals taken in excess. Lancet 1974;2: 308-310.

22) WEIDMANN P., HIRSCH D., BERETTA-PICCOLI C., REUBI F.C., ZIEGLER W. Beziehungen Zwischen Blutdruck, Blutvolumen, Plasmarenin und Urinkatecholamin Dei normal Personen und dei Deningmen essentiellen Hypertonic. Schweiz. Med. Wochenschr. 1976;106: 1741-1743.

23) BÜHLER F.R., LARAGH J.H., BAER L., DARRACOTT VAUGHAN E., BRUNNER H.R., Propranolol inhibition of renin secretion. N. Eng. J. Med. 1972;287: 1.209-1.214.

24) GAVRAS H., BOUMMER H.R., LARAGH J.H., SEALY J.E., GAVRAS I., VUKOVITH R.A. An angiotensin-converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstriction and volume factors in hypertensive patients. N. Eng., J. Med. 1974;291: 817-821.

25) SUNDLÖF G., WALLIN B.G. Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. J. Physiol. London 1978;278: 525-532.

26) MANCIA G., WDBROOK J., FERRARI A., GREGORINI L., ZANCHETTI A., Baroreflexes in human hypertension. Circ. Res. 1978;43: 170-177.

27) WATSON R.D., HAMILTON C.A., REID J.C., LITTLER W.A., Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. Hypertension. 1980;2: 333-341.

28) ECKBERG D.L. Cardiobaroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. Circulation. 1979; 59: 632-636.

29) DE QUATTRO V., CAMPESE V.M. Functional components of the sympathetic nervous system: Regulation of organ systems, in endocrinology. L.S. De Groot et al

(eds.) New York., Grune & Statton, 1979, vol 2, dap. 101, pp. 1.261-1.278.

30) FOLKOW B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Dev.* 1982;62: 347-504.

31) MANCIA G., FERRARI A., GREGORINI L., LEONETTI G., PARATI G., DICOTTI G., RAVAZZAN G., ZANCHETTI A. Plasma catecholamines do not invariably reflect sympathetically induced changes in blood pressure in man. *Clin. Sci.* 1983;65: 227-235.

32) GOLDSTEIN D.S. Plasma norepinephrine in essential hypertension. A study of the studies. *Hypertension* 1981;3: 48-52.

33) GOLDSTEIN D.S. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-89.

34) ELIASSON K., HENMDAHL P., KAHAN T., Circulatory and sympathoadrenal responses to stores in borderline and established hypertension *J. Hypertens.* 1983;1: 131-140.

35) LIGHT K.C., KEOPKE J.P., OLBRIST P.A., WILLIS P.W., Psychological stress induces sodiun and fluid

retention in men at high risk for hypertension. Science 1983; 220: 429-431.

36) GOLDSTEIN D.S. Plasma norepinephrine during stress in essential hypertension. Hypertension 1981;3: 551-556;

37) KJELDEN S.E., FLAATEN B., EIDE I., HELGELAND A., LEDEN P. Increased peripheral release of noradrenalin and uptake of adrenalin in essential hypertension ? P. Clin. Sci. 1981;61 Supl.: 2.155-2.175.

38) ESLER M., JACKMAN G., BOBIK A., LEONARD P., KELLEHER D., SKEWS H., JENNINGS G., KORNER P., Norepinephrine Kinetics in essential hypertension. Defective neuronal uptake of norepinephrine in some patients. Hypertension 1981;3: 149-156.

39) FISHBERG A.M., Anatomic findings in essential hypertension. Arch. Int. Med. 1925;35: 650-668.

40) CASTLEMAN B., SMITHWICK R.H., Relation of vasculature disease to hypertensive state, adequacy of renal biopsy as determined from study of 500 patients. N. Engl. J. Med. 1948;239: 729-732.

- 41) BIANCHI G., GATTI M., FERRARI P. A renal abnormality as a possible cause of "essential hypertensives". *Lancet* 1979; I:173-177.
- 42) HOLLENBERG N.K., ADAMS D.F., SOLOMON H.S., RASHID A., ABRAMS H., MERRILL J.P. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ.Res.* 1974;34:309-316.
- 43) LONDON G.M., SAFAR M.E., LEVENSON J.A., SIMON A.C., TEMMAR M.A. Renal filtration fraction, effective vascular compliance and partition of fluid volumes in sustained essential hypertension. *Kidney Int.* 1981;20:97-103.
- 44) LOWENSTEIN J., BERNBAUM E.R., CHASIS H., BALDWIN D.S. Intrarenal pressure and exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Clin.Sci.* 1970;38:359-374.
- 45) HOLLENBERG N.K., MOORE T., SHOBACK D., REDGRAVE J., RABINOW E.S., WILLIAMS G.H. Abnormal renal sodium handling in essential hypertension. *Am.J.Med.* 1986;81:412-418.
- 46) SCHALEKAMP M.A.D.H., BIRKENHAGER W.H., ZAAL G.A., KOLSTER G. Haemodynamic characteristics of low renin hypertension. *Clin. Sci.* 1977;52:405-412.

47) HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., BASCH R.I., MERRILL J.P.,
HICKLER R.B. Renin secretion in the patient with
hypertension. Circ.Res. 1969;24 (Suppl.1):113-121.

48) BIRKENHAGER W.H., SCHALEKAMP A.D.H. Control mechanisms
in essential hypertension. Amsterdam Elsevier, 1976; 63-
76.

49) FOLKOW B., SILVERTSSON M. Adaptative changes in
"reactivity" and wall/lumen ratio in cat vessels exposed
to prolonged transmural pressure differences. Life Sci.
1968; 7:1283-1289;1968.

50) HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., BASCH R.I., MERRILL J.P.,
HICKLER R.B. Renin secretion in the patient with
hypertension. Relationship to intrarrenal blood flow
distribution. Circ Res. 1969; I-113-I-122.

51) BIANCHI G., GATTI M., FERRARI P., PICOTTI G.B., VELIS
O., COLOMBO G., CUSI D., LUPI G.P., BARLASSINA C., BRACCHI
G., GORI D., MAZZEI D. A renal abnormality as a possible
cause of "essential" hypertension. Lancet 1979;1:173-177.

52) Mac GREGOR G.A. Sodium is more important than calcium
in essential hypertension. Hypertension 1985;7:628-637.

53) WEINBERGER M.H., MILLER J.Z., LUFT F.C., GRIM C.E., FINEBERG N.S. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. Hypertension 1986; II-128-II-134.

54) EARLEY L.E., DAUGHARTY T.M. Sodium metabolism. N.Engl.J.Med. 1969; 281: 72-86.

55) HUMPHREYS M.H., LIN S.Y. Peptide hormones and the regulation of sodium excretion. Hypertension 1988;11:397-409.

56) BELLO-REUSS E., COLINDRES R.E., PASTORIZA-MUNOZ E., MUELLER R.A., GOTTSCHALK C.W. Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. Clin. Invest. 1975;50:206-207.

57) BELLO-REUSS E., PASTORIZA MUNOZ E., COLINDRES R.E. Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. Am. J. Physiol. 1977;232:F26-F32.

58) DIBONA G., DIOS L. Renal nerves in compensatory renal response to contralateral renal denervation. Am. J. Physiol. 1980;238:F26-F30.

- 59) SADOWSKY J., KURKUS J., GELLERT R. Reinvestigation of denervation diuresis and natriuresis in conscious dogs. Arch.Int.Physiol.Biochem. 1979;87:663-672.
- 60) ROGENES P.R., GOTTSCHALK C.W. Renal function in conscious rats with chronic unilateral renal denervation. Am.J.Physiol.1982;242:F140-F148.
- 61) PELAYO J.C., ZIEGLER M.G., JOSE P.A., BLANTZ R.C. Renal denervation in the rat: analysis of glomerular and proximal tubular function. Am.J.Physiol.1983;244:F70-F77.
- 62) PELAYO J.C., BLANTZ R.C. Analysis of renal denervation in the hydrogenic rat: interactions with angiotensin II. Am. J. Physiol. 1984;246:F87-F95.
- 63) RADEMACHER R., BERECHK K.H., PLOTH D.W. Effects of angiotensin inhibition and renal denervation in Two-Kidney, one clip hypertensive rats. Hypertension 1986;8:1127-1134.
- 64) GUYTON A.C., COLEMAN T.G., COWLEY A.W. Jr., SCHEEL K.W., MANNING R.D., NORMAN R.A. Arterial pressure regulation overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am.J.Med. 1972;52:584-594.

- 65) ROMAN R.J. Pressure diuresis mechanism in the control of renal function and arterial pressure. Fed.Proc.1986;45:2878-2884.
- 66) HAUS J.A., GRANGER J.P., KNOX F.G. Effect of renal perfusion on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons. Am.J.Physiol.1986;250:F425-F429.
- 67) TAKEZAWA K., COWLEY A.W. Jr., SKELTON M.M., ROMAN R.J. Atriopeptin III alters renal medullary hemodynamics and the pressure-diuresis response in rats. Am.J.Physiol.1987;252:F992-F1002.
- 68) ROMERO J.C., KNOX F.G. Mechanisms underlying pressure-related natriuresis: the role of the renin-angiotensin and prostaglandin systems. Hypertension 1988;11:724-738.
- 69) CAVALLO T. Cytochemical localization of endogenous peroxidase activity in renal medullary collecting tubules and papillary mucosa of the rat. Lab.Invest.1976;34:223-228.
- 70) SMITH W.L. Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. Annu.Rev.Physiol.1986;48:251-262.

- 71) JACKSON E.K., GERKENS J.F., BRASH A.R., BRANCH R.A. Acute renal artery constriction increases renal prostaglandin I₂ biosynthesis and renin release in the dog. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*1982;222:410-413.
- 72) SCHONDORFF D., ARDAILLOU R. Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int.*1986;29:108-119.
- 73) KNOX F.G., SPIELMAN W.S. Renal circulation. *Handbk.Physiol.*1986;3:183-217.
- 74) OLSEN M.E., HALL J.E. MONTANI J.P., GUYTON A.C., LANGKORD H.G., CORNELL J.E. Mechanisms of angiotensin II natriuresis and antinatriuresis. *Am.J.Physiol.*1985;249:F299-F307.
- 75) HARRIS P.J., YOUNG J.A. Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by angiotensin II in the rat kidney. *Pflugers Arch.*1977;367:295-297.
- 76) MENDELSON F.A.O. Angiotensin II: evidence for its role as an intrarenal hormone. *Kidney Int.* 1982;22:S78-S81.

77) BOHMAN S.O. The ultrastructure of the renal medulla and the interstitial cells. In: MANDAL A.K., BOHMAN S.O. Eds. The renal papilla and hypertension. New York: Plenum. 1980: 7-28.

78) SCHONDORFF D., SATRIANO J.A., SCHWARTZ G.J. Synthesis of prostaglandin PGE₂ in different segments of isolated collecting tubules from adult and neonatal rabbits. Am. J. Physiol. 1985; 248: F134-F144.

79) DUNN M. Renal prostaglandins. In: KLAHR S., MASSRY S.G. Contemporary Nephrology; vol. 4. New York: Plenum. 1984; 133-194.

80) CARMINES P.K., BELL P.D., ROMAN R.J., WORK J., NAVAR L.G., Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs. Am. J. Physiol. 1985; 248: F8-F14.

81) HEALY D.P., FANESTIL D.D. Localization of atrial natriuretic peptide binding sites within the rat kidney. Am. J. Physiol. 1986; 250: F573-F578.

82) NONOGUCHI H., KNEPPER M.A., MANGONIELLO V.C. Effects of atrial natriuretic factors on cyclic guanosine monophosphate and cyclic adenosine monophosphate

accumulation in microdissected nephron segments from rats.

J.Clin.Invest.1987;79:500-507.

83) FRIED T.A., McCOY R.W., OSGOOD R.W., STEIN J.A. Effect of atriopeptin III on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. Am.J.Physiol.1986;250:F1119-F1122.

84) SONNENBERG H., HONRATH U., CHONG C.K., WILSON D.R. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary colectin duct. Am.J.Physiol.1986;250:F963-F966.

85) WONG K.R., COGAN M.G. Comparison of the natriuresis and chloruresis associated with glomerular hyperfiltration induced by atrial natriuretic factor or glucagon. Life Sci. 1987;40:1595-1600.

86) FRIED T.A., AYON M.A., McDONALD G., LAU A., INAGAMI T., STEIN J.H. Atrial natriuretic peptide, right atrial pressure, and sodium excretion rate in the rat. Am.J.Physiol. 1987;253:F969-F975.

87) LUFT F.C., STERZEL R.B., LANG R.E. Atrial natriuretic factor determinations and chronic sodium homeostasis. Kidney Int. 1986;29:1004-1010.

- 88) SAGNELLA G.A., MARKANDU N.D., SHORE A.C., FORSLING M.L., MCGREGOR G.A. Plasma atrial natriuretic peptide: its relationship to changes in sodium intake, plasma renin activity and aldosterone in man. *Clin.Sci.* 1987;72:25-30.
- 89) BALLERMAN B.J., HOORER R.L., KARNOVSKY M.J., BRENNER B.M. Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. *J.Clin.Invest.* 1985;76:2049-2056.
- 90) RAINE A.E.G., ERNE P., BURGISSER E. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N.Engl.J.Med.* 1986;315:533-537.
- 91) TULASSAY T., RASCHER W., LANG R.E., SEYBERTH H.W., SCHARER K. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1987;31:1391-1395.
- 92) DIETZ J.R. Release of natriuretic factor from heart-lung preparation by atrial distension. *Am.J.Physiol.* 1984;247:R1093-R1096.
- 93) KURTZ T.W., AL-BANDER H.A., MORRIS R.C. Salt-sensitive essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N.Engl.J.Med.* 1987;317:1043-1048.

- 94) SULLIVAN J.M., RATTIS T.E. Sodium sensitivity in human subjects. Hemodynamic and hormonal correlates. Hypertension 1988;11:713-723.
- 95) KIRKENDALL W.M., CONNOR W.E., ABOUD F., RASTOOI S.P., ANDERSON T.A., FRY M. The effect of dietary sodium on the blood pressure of normal man. In : GENEST J., KOIN E. eds. Hypertension 1972; Berlin: Springer-Verlag 1972;360-374.
- 96) SULLIVAN J.M., PREWITT R.L., RATTIS T.E., JOSEPHS J.A., CONNOR M.J. Hemodynamic characteristics of sodium sensitive human subjects. Hypertension 1987;9:398-406.
- 97) FUJITA T., HENRY W.L., BARTTER F.C., LAKE C.R., DELEA C.S. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. Am.J.Med.1980;69:334-344.
- 98) DAWSON-HUGHES B.F., MOORE T.J., DLUHY R.G., HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H. Plasma angiotensin II concentration regulates vascular but not adrenal responsiveness to restriction of sodium intake in normal man. Clin.Sci. 1981;61:527-534.
- 99) TAYLOR T., MOORE T.J., HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H. Converting-enzyme inhibition corrects the altered adrenal response to angiotensin II in essential hypertension. Hypertension 1984;6:92-99.

100) ROGACZ S., HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H. Role of angiotensin II in the hormonal, renal, and electrolyte response to sodium restriction. *Hypertension* 1987;9:289-294.

101) SHOBACK D.M., WILLIAMS G.H., MOORE T.J., DLUHY R.G., PODOLSKY S., HOLLENBERG N.K. Defect in the sodium-modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J.Clin.Invest.* 1983;72:2115-2124.

102) WILLIAMS G.H., HOLLENBERG N.K., Non-modulating essential hypertension: a subset with sodium sensitivity. In: KAUFMAN W., LANG R., MEERER K.A., Ed. *Primary Hypertension*: Berlin, Springer Verlag 1986;13-18.

103) CAMPESE V.M., ROMOFF M.S., LEVITAN D., SAGLIKES Y., FRIEDER R.M., MASSRY S.G. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int.* 1982;21:371-378.

104) FUJITA T., HENRY W.L., BARTTER F.C., LAKE C.R., DELEA C.S. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am.J.Med.* 1980;69:334-344.

105) GILL J.R., GULLNER H.G., LAKE C.R., LAKATUA D.J., LAN G. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. *Hypertension* 1988;11:312-319.

106) SANWERSTEDT R. Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1966; Suppl.458:1-83.

107) GNWAY J., JULIUS S., AMERY A. Effect of blood pressure level on the hemodynamic response to exercise. *Hypertension* 1968;16:75-85.

108) LUND-JOHANSEN P. Hemodynamics changes in long-term diuretic therapy of essential hypertension. *Acta Med. Scand.* 1970;187:509-518.

109) CLARSEN J.P. Effect of physical training on cardiovascular components to exercise in man. *Physiol. Rev.* 1977;65:78-85.

110) BRUNANO J., LIES J.E. Effects of physical training on coronary risk factors. *Am.J.Cardiol.* 1974;33:760-764.

111) De PLAEN J.F., DETRY J.M. Hemodynamic effects of physical training in established arterial hypertension. *Acta Cardiol.* 1980;35:179-188.

- 112) KUKKONEN K., RAURAMAA R., VOUTILAINEN E., LANSIMIES E. Physical training of middle-aged men with borderline hypertension. *Ann.Clin.Res.* 1982;14 (Supl.34):139-145.
- 113) GUYTON A.C. Tratado de FISILOGIA MEDICA. 5ª Edición. 1977.
- 114) TARAZI R.C., GIFFORD R.W. Systemic arterial pressure. En: *SODEMAN'S Pathologic Physiology. Mechanisms of disease* 1985.
- 115) CAMPESE V.M., ROMOFF M., DEQUATTRO V., MASSRY S.G. Relationship between plasma catecholamines, plasma renin activity, aldosterone and arterial pressure during postural stress in normal subjects. *J.Lab.Clin.Med.* 1980;95:927.
- 116) MOLINEUX D., STEPTOE A. Exaggerated blood pressure responses to submaximal exercise in normotensive adolescents with a family history of hypertension. *J.Hypertension* 1988;6:361-365.
- 117) CONWAY J. Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. *Physiol. Rev.* 1984;64:617-660.
- 118) SCHUTZ W., HORTNAGEL H., MAGORNETSCHNIGG D. Function of the autonomic nervous system in young, untreated hypertensive patients. *Int.J.Cardiol.* 1986;10:133-140.

- 119) WILSON N.V., MEYER B.M. Early prediction of hypertension urinary exercise blood pressure. *Prev. Med.* 1981; 10:62-68.
- 120) FRANTZ I.W. Assessment of blood pressure response during ergometric work in normotensive and hypertensive patients. *Acta Med. Scand.* 1982; 670(suppl):35-47.
- 121) DLIN R.A., HANNE N., SILVERBERG D.S., BAR-OR O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am.Heart J.* 1983;106:316-320.
- 122) LIJNEN P., FAGARD R., STAESSEN J., AMERY A. Plasma prostaglandins, renin, and catecholamines at rest and during exercise in hypertensive humans. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 1982;53(4):891-894.
- 123) KIYONAGA A., ARAKAWA K., TANAKA H., SHINDO M. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. *Hypertension* 1985;7:125-131.
- 124) WINDER W.W., HAGBERG J.M., HICKSON R.C., EHSANI A.A., McLANE J.A. Time course of sympathoadrenal adaptation to endurance exercise training in man. *J. Appl. Physiol.* 1978;45:370-374.

- 125) URATA H., TANABE Y., KIYONAGA A., IKEDA M., TANAKA H., SHINDO M., ARAKAWA K. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension* 1987;9:245-252.
- 126) ADES Ph.A., GUNTHER P., MEACHAM C., HANDY M., LEWINTER M. Hypertension, exercise, and beta-adrenergic blockade. *Ann.Int.Med.* 1988;109:629-634.
- 127) PARCERISA X., CASES A., INGELMO M., REVERT L., RIVBERA F. Aumento del número e incremento exagerado al ejercicio de los receptores beta 2-adrenergicos linfocitarios en la hipertensión arterial esencial moderada. *Med.Clin.* 1988;91:570-572.
- 128) STREETEN D.H., AUCHINCLOSS J.H., ANDERSON G.H., RICHARDSON R.L., THOMAS F.D., MILLER J.W. Orthostatic Hypertension. Pathogenetic Studies. *Hypertension* 1985;7:196-203.
- 129) McCRORY W.W., KLEIN A.A., ROSENTHAL R.A. Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing. *Hypertension* 1982;4:507-513.
- 130) LAWTON N.J., SINKEY C.A., FITZ A.E., MARK A.L. Dietary salt produces abnormal renal vasoconstrictor

responses to upright posture in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988;11:529-536.

131) SMITH H.W. Physiology of the renal circulation. *Harvey Lect.* 1940; 35:166-222.

132) STOKES J.B. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am. J. Physiol.* 1981;240:F471-F480.

133) Di BONA G.F. Neural regulation of renal tubular sodium reabsorption and renin secretion. *Fed.Proc.* 1985;44:2816-2822.

134) PAYEN D.M., SAFAR M.E., LEVENSON J.A., TOTOMOKOVO J.A., WEISS Y.A. Prospective study of predictive factors determining borderline hypertensive individuals who develop sustained hypertension: prognostic value of increased diastolic orthostatic blood pressure tilt-test response and subsequent weight gain. *Am.Heart.J.* 1982;103:379-383.

135) HOLLISTER A.S., TANAKA I., IMADA T., ONDOT J., BIAGGIOMI I., ROBERTSON D., INAGAMI T. Sodium loading and posture modulate human atrial natriuretic factor plasma levels. *Hypertension*. 1986;8(Suppl II. II):II-106-II-111.

- 136) YAMAJI F., ISHIBASHI M., TAKAKU F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J.Clin.Invest.* 1985;76:1705-1709.
- 137) SCHRIER R.W., BERL T. Non-vascular factors affecting the release and action of vasopressin. *N.Engl.J.Med.* 1975;292:81-88, 141-145.
- 138) SOLOMON L.R., ATHERTON J.C., BOBINSKI H., GREEN R. Effect of dietary sodium chloride and posture on plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide concentrations in man. *Clin.Sci.* 1987;72:201-208.
- 139) MAACK T., CAMARGO M.J.F., LARAGH J.A., ATLAS S.A. Atrial natriuretic peptide: structure and functional properties. *Kidney Int.* 1985;27:607-615.
- 140) LAKE C.R., ZIEGLER M.G., KOPIN I.J. Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci.* 1976;18:1315-1326.
- 141) KIRKENDALL W.M., CONNOR W.E., ABOUD F.D., RASTOGI S.P., ANDERSON T.A., FRY M. The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function and serum lipids of normotensive man. *J.Lab.Clin.Med.* 1976;87:418-434.

142) SULLIVAN J.M., RATTIS T.E., TAYLOR J.C., BARTON D.R.
Haemodynamic effects of dietary sodium in man.
Hypertension 1980;2:506-514.

143) LUFT F.C., RANKIN L.I., HENRY D.P., BLOCH R., GRIM
C.E., WEYMAN A.E., MURRAY R.H. WEINBERGER M.H. Plasma and
urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake
in normal man. Hypertension 1979;1:261-266.

144) CADE J.F.J. Lithium salts in the treatment of
psychotic excitement. Med.J.Aust. 1949;36:349-359.

145) BRADY H.R. HORGAN J.H. Lithium and the heart.
Unanswered questions. Chest 1988;93:166-169.

146) THOMSEN K., SHOU M., STEINES I., HANSEN H.E. Lithium
as an indicator of proximal sodium reabsorption. Pflugers
Arch. 1969;308:180-184

147) STEELE T.H., MANUEL M.A. NEWTON M., BONER G. Renal
lithium reabsorption in man: physiologic and pharmacologic
determinants. Am.J.Med.Sci. 1975;269:349-363.

148) HAYSLETT J.P., KASHGARIAN M. A micropuncture study of
the renal handling of lithium. Pflugers Arch. 1979;380:159-
163.

- 149) THOMSEN K., HOLSTEIN-RATHLOU N.H., LEYSSAC P.P. Comparison of three measures of proximal tubular reabsorption: lithium clearance, occlusion time and micropuncture. *Am.J.Physiol.* 1981;241:F348-F355.
- 150) THOMSEN K. The renal handling of lithium: relation between lithium clearance, sodium clearance and urine flow in rats with diabetes insipidus. *Acta Pharnacol.Toxicol.* 1977;40:491-496.
- 151) THOMSEN K. Lithium clearance: A new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 1984;37:217-223.
- 152) SMITH D.F., SHIMIZU M. The role of plasma volume, plasma renin and the sympathetic nervous system in man. *Neuropsychobiology* 1978;4:328-332.
- 153) HAYSLETT J.P., KASHGARIAN M., EPSTEIN F.H. Mechanism of change in the excretion of sodium per nephron when renal mass is reduced. *J.Clin.Invest.* 1969;48:1002-1006.
- 154) THOMSEN K., SCHOU M. Renal lithium clearance in man. *Am.J.Physiol.* 1969;215:823-827.
- 155) KAMPER A.L., STRANDGAARD S., HOLSTEIN-RATHLOU N.H., MUNCKO., LEYSSAC P.P. The influence of body posture on

lithium clearance. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 1988;48:509-512.

156) SOLOMON L.R., ATHERTON J.C., BOBINSKI H., GREEN R. Effect of posture on plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide concentrations in man. Clin.Sci. 1986;71:299-305.

157) SCHOU M., THOMSEN K., VESTERGAARD P. The renal lithium clearance and its correlations with other biological variables: observations in a large group of physically healthy persons. Clinical Nephrology 1986;25:207-211.

158) BOER N.H., KOOMANS H.A., MEES E.J.D. Lithium clearance during the paradoxical natriuresis of hypotonic expansion in man. Kidney Int. 1987;32:376-381.

159) HOLSTEIN-RATHLOU N.H., SVENDSEN V.G., LEYSSAC P.P. Proximal and distal tubular reabsorption during isotonic volume expansion in patients with essential hypertension as estimated by means of combined lithium and ⁵¹Cr-labelled EDTA clearance. Clin.Sci. 1982;63:219s-221s.

160) WEDER A.B. Red-cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. N.Engl.J.Med. 1986;314:198-201.

161) ANDREU J. Estudio de la reabsorción tubular de sodio a través del aclaramiento de litio en la hipertensión arterial esencial. Tesis de Licenciatura. Sevilla. 1985.

162) ANDREU J., MOLINA J., VAZQUEZ P., LAPETRA J., VILLAR J., CARNEADO J. Estudio del aclaramiento de litio en pacientes hipertensos esenciales. An.Med.Intern. 1985; (supl.Nov.):22.

163) ANDREU J., MOLINA J., LAPETRA J., VILLAR J., CARNEADO J. Aclaramiento de litio e hipertensión arterial esencial. Med.Clin. 1987;88:80.

164) ANDREU J., MUNIZ O., LAPETRA J., VILLAR J., MOLINA J., FERNANDEZ-ANDRADE C., CARNEADO J. Manejo tubular de sodio, tras sobrecarga salina en hipertensos y normotensos. Hipertensión 1987;4:175.

165) PETERSEN V., HVIDT S., THOMSEN K., SCHOU M. Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. B.Med.J. 1974;3:143-145.

166) THOMSEN K., LEYSSAC P.P. Acute effects of various diuretics on lithium clearance. Studies in rats medium and low sodium diet. Renal Physiol.Basel. 1986;9:1-8.

- 167) GRIM C.E., LUFT F.C., MILLER J.Z., BROWN P.L., GANNON M.A., WEINBERGER M.H. Effects of sodium handling and depletion in normotensive first degree relatives of essential hypertension. *Lancet* 1979;I:173-177.
- 168) WIGGINS R.C., BASAR I., SLATER J.D.H. Effect of arterial pressure and inheritance on the sodium excretory capacity of normal young men. *Clin.Sci.* 1978;54:639-647.
- 169) CORUZZI P., NOVARINI A., BIGGI A., LAZERONI E., MUSIARI L., RAVANETTI C., TAGLIAVINI S., BORGHETTI A. Low-pressure receptor activity and exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Nephron* 1986;40:309-315.
- 170) FERRIER C., WEIDMANN P., HOLLMAN R., DIETLER R., SHAW S. Impaired response of atrial natriuretic factor to high salt intake in persons prone to hypertension. *Lancet* 1988;319:1223-1224.
- 171) HABER E., KORNER T., PAGE L.B., KLIMAN B., PURNODE A. Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal subjects. *J.Clin.Endocrinol.* 1969;21:1349-1355.
- 172) KOOMANS H.A., BOER W.H., DORHOUT MEES E.J. Evaluation of lithium clearance as a marker of proximal tubule sodium handling. *Kid.Int.* 1989;36:2-12.

173) BOER W.H., KOOMANS H.A., BEUTLER J.J., GAILLARD G.A., RABELINK A.J., DORHOUT MEES E.J. Small intra-and large interindividual variability in lithium clearance in humans. *Kid.Int.* 1989; 35:1183-1188.

174) NORMAN K.P., CERRONE K.L., REUS V.J. Renal lithium clearance as a rapid and accurate predictor of maintenance dosis. *Am. J. Psychiatry* 1982;139:1625-1626.

175) TOBIAN L., LANGE L., AZAR S. Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood-perfused kidneys of Dahl hypertension-prone rats. *Circ. Res.* 1978;43 (suppl 1):92-98.

176) ROOS J.C., KIRCHNER K.A., ABERNETHY J.D., LANGFORD H.G. Differential effect of salt loading on sodium and lithium excretion in Dahl salt-resistant and -sensitive rats. *Hypertension* 1984;6:420-424.

177) BIOLLAZ J., WAEBER B., DIEZI J., BURNIER M., BRUNNER H.R. Lithium infusion to study sodium handling in unanesthetized hypertensive rats. *Hypertension* 1986;8:117-121.

178) SKRABAL F., HERHOLZ H., NEUMAYR M. Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness

- and to enhanced proximal tubular reabsorption. Hypertension 1984;6:152-158.
- 179) STRAZZULLO P., IACOVIELLO L., IACONE R., GIORGIONE N. Use of fractional lithium clearance in clinical and epidemiological investigation: a methodological assessment. Clin. Sci. 1988; 74:651-657.
- 180) HOLSTEIN-RATHLOU N.H., SVENDSEN U.G., LEYSSAC P.P. Effects of acute volume loading on kidney function in patients with essential hypertension, as estimated by the lithium clearance method. J. Hypertens. 1985;3:511-516.
- 181) HLA-YEE-YEE, SHIRLEY D.G., SINGER D.R.J., MARKANDU N.D., JONES B.E., MacGREGOR G.A. Is renal lithium clearance altered in essential hypertension ? J. Hypertens. 1989; 7:955-960.
- 182) BIOLLAZ J., BIDIVILLE J., DIEZI J. Site of the action of a synthetic atrial natriuretic peptide evaluated in humans. Kidney Int. 1987;32:537-532.
- 183) SAGNELLA G.A., MARKANDU N.D., SHORE A.C., MacGREGOR G.A. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. Lancet 1986;i:179-181.

184) SOLOMON L.R., ATHERTON J.C., BOBINSKI H., HILLIER V., GREEN R. Effect of low dose infusion of atrial natriuretic peptide on renal function in man. Clin.Sci. 1988;75:403-410.

185) STAEDLER P., PUSTERLA C., BERETTA-PICCOLI C. Renal tubular handling of sodium and familial predisposition to essential hypertension. J.Hypertens. 1987;5:727-732.

Mano Auden Alvarez.
Residencia de la Absorción Tubular
de Soledad Baselente y sus alian-
zas en la Infantería Central Militar
Apto. para la vida.

10 Julio 1976

Alfonso

J. M. M.

M. R.

Alfonso

J. M. M.

M. R.