

T.D.  
G/5

MODIFICACIONES RENALES Y CARDIOVASCULARES POR  
ESTIMULACION PROLONGADA DEL NERVI0 ESPLACNICO  
MAYOR EN EL PERRO

Fernando García Matilla

Tesis doctoral presentada para optar al grado de  
Doctor por la Facultad de Medicina de Sevilla

1973

R. 7.926





DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA  
Y BIOQUÍMICA  
FACULTAD DE MEDICINA  
—  
SEVILLA

D. Diego Mir Jordano, Catedrático y Director  
del Departamento de Fisiología y Bioquímica  
de la Facultad de Medicina de Sevilla  
CERTIFICA:

Que don Fernando García Matilla, Licen-  
ciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo  
su dirección la tesis doctoral "Modificaciones  
renales y cardiovasculares por estimulación  
prolongada del nervio esplánico mayor en el pe-  
rro", que presenta para optar al grado de Doc-  
tor en Medicina y Cirugía por la Facultad de  
Medicina de Sevilla.

Sevilla a 5 de noviembre de 1973



A mi esposa



## C O N T E N I D O

INTRODUCCION . . . . .	5
ANATOMIA Y FISILOGIA DE LA INERVACION ESPLACNICA . . . . .	7
1. Anatomía . . . . .	7
2. Inervación esplácnica y suprarrenales . . . . .	15
3. Inervación esplácnica y aparato cardiovascular . . . . .	27
4. Inervación esplácnica y riñón . . . . .	39
MATERIAL Y METODOS . . . . .	48
1. Animales . . . . .	48
2. Anestesia . . . . .	48
3. Cateterización de los ureteres . . . . .	49
4. Disección y estimulación del nervio esplácnico . . . . .	52
5. Determinación del filtrado glomerular . . . . .	55
6. Registro de la presión arterial . . . . .	56
7. Registro de la presión venosa . . . . .	57
8. Descripción de un experimento . . . . .	57
9. Análisis de datos . . . . .	59

RESULTADOS . . . . .	61
1. Filtrado glomerular . . . . .	61
2. Volumen de orina por minuto . . . . .	72
3. Presión arterial . . . . .	85
4. Presión venosa central . . . . .	96
5. Frecuencia cardiaca . . . . .	107
6. Frecuencia respiratoria . . . . .	114
DISCUSION . . . . .	120
1. Filtrado glomerular . . . . .	120
2. Filtrado glomerular de ambos riñones . . . . .	127
3. Volumen de orina por minuto . . . . .	129
4. Volumen de orina por minuto de ambos riñones . . . . .	134
5. Estudio comparativo de las modifica- ciones del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto . . . . .	136
6. Presión arterial . . . . .	145
7. Presión venosa central . . . . .	149
8. Frecuencia cardiaca . . . . .	150
9. Frecuencia respiratoria . . . . .	152
CONCLUSIONES . . . . .	154
BIBLIOGRAFIA . . . . .	158

## I N T R O D U C C I O N

El papel funcional de los nervios espláncnicos ha sido investigado utilizando fundamentalmente dos técnicas : la estimulación eléctrica mediante electrodos aplicados al nervio y la interrupción de sus fibras por sección.

Se ha preferido la técnica de estimulación en los estudios realizados sobre la participación de los nervios espláncnicos en las funciones vasculares, secreción y liberación de adrenalina, noradrenalina, glucagón y aldosterona y, finalmente, en la acción glucogenolítica e hiperglucemiante de la inervación hepática ( Bloom y col., 1973; Cartoni y Carpi, 1968; Eade y Wood, 1958; Edwards, 1971 y 1972; Edwards y Silver, 1970; Granata y col., 1964; Holland y Schümann, 1956; Kiersz, 1968; Murakawa, 1963; Rapela y Covian, 1954; Singer y col., 1969 ).

Por otra parte, se ha utilizado la sección del nervio espláncnico en el estudio de la influencia que pueda tener la inervación de los túbulos renales en la reabsorción de

sodio ( Berne, 1952; Blake, 1962; Blake y Jurf, 1968; Bricker y col., 1956; Fisher y Tacacs, 1959; Kamm y Levinsky, 1965; Kaplan y Rapoport, 1951; Kaplan y col., 1951 y 1953; Page y col., 1954; Sartorius y Burlington, 1956; Surtshin y col., 1952 ).

La razón principal por la que, para determinar las posibles funciones de la inervación tubular, se ha preferido la sección del nervio esplácnico, con la consiguiente desnervación renal, es que la estimulación, tal como ha sido utilizada, produce cambios vasculares que necesariamente enmascaran la posible acción de la inervación tubular ( Cort, 1965; Pitts, 1969 ).

Por el contrario, en la presente investigación se estudian conjuntamente los efectos cardiovasculares y renales, con el propósito de discriminar entre las modificaciones causadas directamente por la excitación de la inervación tubular y las debidas a los efectos cardiovasculares y humorales. Tal discriminación se hace posible por la duración prolongada de la estimulación y por el estudio comparativo de ambos riñones.

A N A T O M I A   Y   F I S I O L O G I A  
D E   L A   I N E R V A C I O N   E S P L A C N I C A

1. Anatomía

El sistema nervioso autónomo o vegetativo comprende las porciones del sistema nervioso central y el dispositivo de fibras aferentes y eferentes que participan en la regulación de las funciones viscerales.

Entre el sistema nervioso central y las estructuras viscerales que inervan las fibras nerviosas eferentes, se encuentran interpuestos conglomerados de células nerviosas formando ganglios que emiten axones que terminan en los efectores vegetativos: músculo liso, corazón y epitelio glandular.

Los impulsos se transmiten del sistema nervioso central a las vísceras por dos neuronas; la preganglionar que desde el encéfalo o médula espinal envía su axón mielínico hacia el ganglio autónomo, donde hace sinapsis con una o más células denominadas postganglionares, de las que parten fibras amielínicas que terminan en los efectores ( Botar, 1966 ).

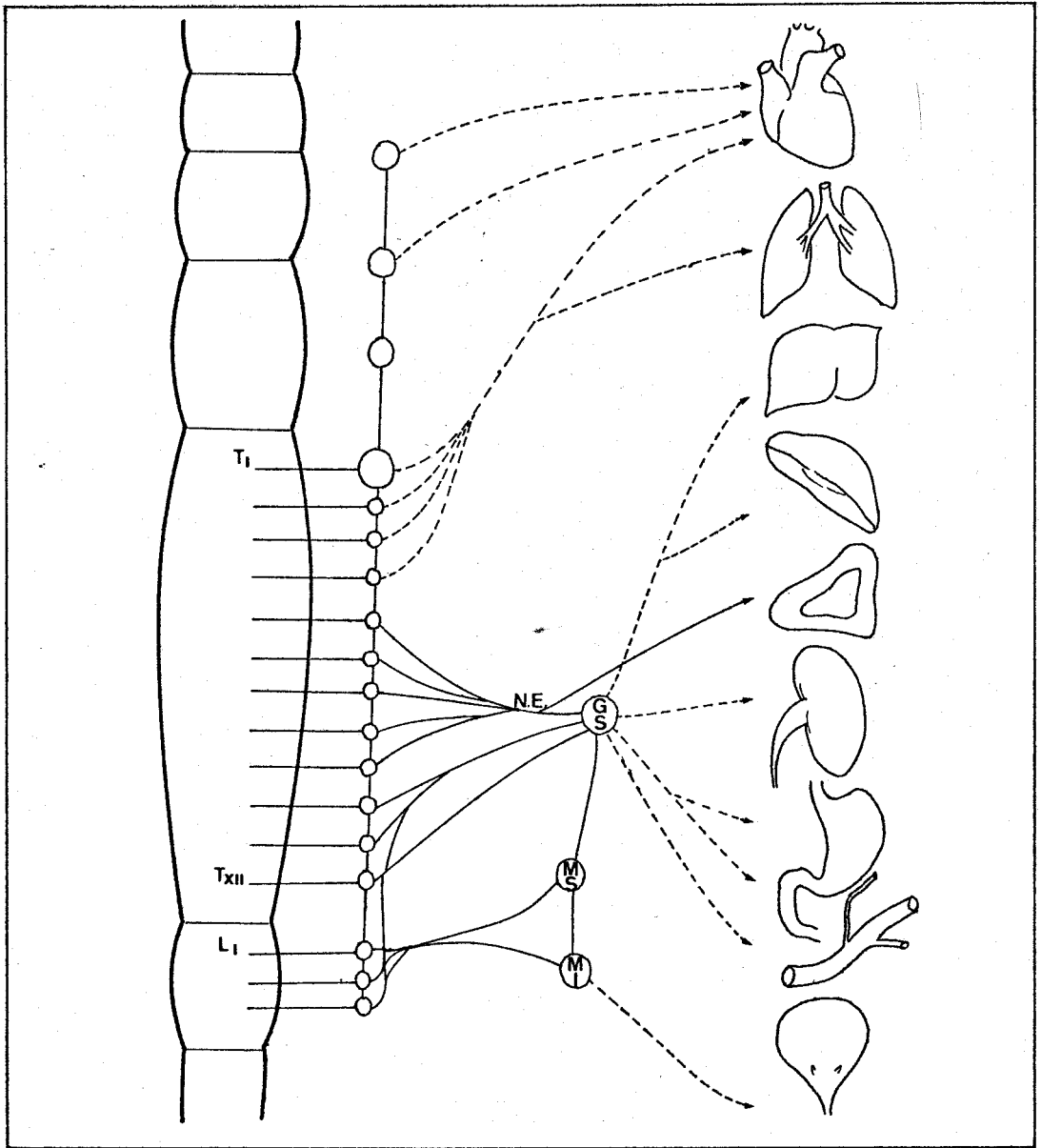


Fig. 1

Organización general del sistema nervioso simpático

En la porción toracolumbar de la médula espinal se originan fibras que se dirigen a los ganglios látero-vertebrales y prevertebrales para desde ellos inervar los distintos órganos ( véase texto ).

Existen tres grupos de ganglios autónomos : láterovertebrales, prevertebrales y terminales. Los primeros están localizados a lo largo de la parte anterolateral de la columna vertebral, unidos entre sí por fibras longitudinales formando los dos troncos simpáticos. Los prevertebrales se encuentran en los plexos mesentéricos, rodeando la aorta abdominal y grandes arterias viscerales ; son los ganglios celíacos, mesentéricos superiores, aórticorrenal, frénico y mesentéricos inferiores. Los terminales se encuentran en los propios tejidos que inervan.

El sistema nervioso central está relacionado con los ganglios autónomos por tres formaciones localizadas en la porción craneal, caudal y toracolumbar; las dos primeras constituyen el parasimpático y la tercera el simpático ( Burn 1966 ).

El sistema simpático está constituido por fibras eferentes procedentes de la columna intermediolateral de la médula, de donde emergen por las raíces anteriores del octavo nervio cervical, de todos los torácicos y de los dos o tres primeros lumbares, y a través de los ramicomunicantes blancos llegan al tronco simpático donde terminan en los ganglios láterovertebrales o continúan a los prevertebrales mesentéricos sin hacer sinapsis en los anteriores.

La porción cervical del tronco simpático está constituida por los ganglios cervical superior, medio e inferior; este último se fusiona frecuentemente con el primero toráci-

co. En las regiones torácica, lumbar y sacra, los ganglios tienen una disposición segmentaria, existiendo 11 ó 12 torácicos, 3 ó 4 lumbares y 4 ó 5 sacros. A la altura del cóccix los troncos de ambos lados se fusionan entre sí, originando el ganglio coccígeo, que es único.

Los ramicomunicantes blancos originados en la médula están limitados a los nervios torácicos y lumbares superiores, entre la primera raíz dorsal y tercera o cuarta lumbar. Los grises, que contienen fibras amielínicas, se originan en el propio ganglio simpático y van desde la cadena simpática a todas las raíces espinales, innervando los vasos y anejos de la piel ( Netter, 1962 ).

En el funcionamiento del sistema nervioso vegetativo, junto a las fibras eferentes tienen primordial importancia las aferentes, muchas de las cuales son amielínicas, que procedentes de todo el cuerpo y formando parte de los nervios autónomos llevan la sensibilidad visceral. Las fibras aferentes tienen sus cuerpos celulares en los ganglios cerebroespinales, pues pasan sin interrupción por los ganglios simpáticos y, a través de los ramicomunicantes blancos, llegan a las raíces dorsales donde se encuentran sus cuerpos celulares.

Las fibras aferentes viscerales median numerosos reflejos viscerales y viscerosomáticos, integrados en la médula o en el tronco del encéfalo, que regulan las funciones vegetativas. Muchos de estos reflejos se establecen a nivel



subconsciente, pero también pueden dar origen a sensaciones conscientes como dolor, náuseas y otras más imprecisas.

Las sensaciones dolorosas viscerales son conducidas por fibras que van contenidas en los nervios simpáticos, en tanto que la mayor parte de las fibras vagales están relacionadas con reflejos vasomotores y vísceromotores de carácter específico y no conscientes ( Knighton y Dumke, 1966 ).

En el hombre ( Fig. I ), fibras preganglionares de ramificantes blancos procedentes de la médula y originadas de los ganglios láterovertebrales VII a XII emergen por las raíces torácicas formando los nervios espláncnicos mayor, menor e inferior ( Netter, 1962 ).

El espláncnico mayor se forma, por lo común, de los ganglios láterovertebrales VII, VIII y IX fusionándose en un solo tronco que con frecuencia recibe anastomosis del espláncnico menor, desciende hasta el diafragma formando parte de la pared posterior del tórax aplicado sobre la cara anterolateral de las tres o cuatro últimas vértebras dorsales. Atraviesa el diafragma entre el pilar interno y medio haciéndose abdominal, para inmediatamente acodarse casi en ángulo recto y dirigirse hacia la línea media, adelante y abajo, cruzando la cara anterior del pilar interno diafragmático; el recorrido abdominal de este nervio es corto, de centímetro y medio a dos centímetros, dividiéndose generalmente en tres ramos principales, uno que llega directamente a la glándula suprarrenal para dar origen al pedículo posterior, otro

que origina el ganglio suprarrenal y el tercero hace anastomosis con el ganglio semilunar.

El nervio esplácnico menor surge del cordón simpático por una o dos raíces que parten de los ganglios X y XI. Una vez constituido desciende hacia el diafragma, atravesándolo por un orificio más externo que el esplácnico mayor, y en el abdomen da ramas a la suprarrenal y plexo solar.

El esplácnico inferior emana de la cadena simpática a la altura del XII ganglio dorsal, llegando al plexo renal por fuera del esplácnico menor.

La cadena de ganglios prevertebrales está localizada en la línea media, por delante de la columna vertebral y cerca de las vísceras; se extiende desde la base del cráneo a la pelvis, unida a la cadena láterovertebral por numerosos ramos y al parasimpático en su porción craneal por el neumogástrico y en la caudal por el nervio pelviano ó erector, terminando en el plexo hipogástrico.

Por el volumen de vísceras abdominales que inerva, la cadena prevertebral adquiere gran desarrollo por debajo del diafragma, donde se forma una densa trama por el entrecruzamiento y anastomosis cortas de las fibras, de apariencia plexiforme, originándose tres grupos principales de ganglios: los semilunares, mesentéricos y los hipogástricos; salvo los primeros, que están conformados como tales ganglios, aunque irregulares, los otros dos son masas de fibras sin delimitación que se continúan inadvertidamente con las fibras aferen-

tes y eferentes. De estas formaciones ganglionares se originan los nervios viscerales, que mantienen una relativa independencia entre sí.

En el perro, nuestro animal de experimentación, los espláncnicos tienen una topografía muy semejante a la del hombre ( Salazar, 1967 ).

Por lo general, el espláncnico mayor del lado izquierdo se origina de la cadena simpática a un nivel más alto que el del lado derecho y está integrado por ramos procedentes del VI al IX ganglio láterovertebral, y surge a nivel de la primera vértebra lumbar, en ocasiones entre la primera y segunda, con un recorrido torácico de 5 a 6 cm. descendiendo por fuera y detrás de la aorta, aplicado sobre el plano costal posterior y el origen del músculo psoas, al que cruza en sentido oblicuo de arriba abajo y de la parte externa a la línea media. Por delante está cubierto por la pleura parietal posterior. Se dirige verticalmente hacia el diafragma, que atraviesa a la altura de la segunda y tercera vértebra lumbar, emergiendo en el abdomen entre el pilar externo y el interno, con frecuencia por el espesor del externo y recubierto por abundante tejido celulolinfático.

Una vez en el abdomen describe un arco separándose de la línea media en dirección a la glándula adrenal izquierda, e inmediatamente antes de llegar a ella da origen a tres ramas, una gruesa que llega directamente al ganglio semilunar de este lado, otra segunda que va a la glándula adrenal y una

tercera que aborda el hilio renal. Entre la glándula adrenal y el ganglio semilunar, el nervio da algunas ramas que se incorporan al ganglio mesentérico por encima del nacimiento de las venas renales. Una gran vena lumbar cruza por delante de la glándula adrenal, pero sin relación con el nervio. La arteria diafragmática izquierda está situada por detrás del nervio y por dentro de la glándula adrenal.

Lo expuesto demuestra la similitud que tiene el nervio sobre el que actuamos en el perro, con el humano.

Uno de los órganos con más intensa inervación en relación a su volumen y peso es la glándula suprarrenal ( Malmejac, 1964 ), a la que llegan los pedículos nerviosos principales independientes, pudiendo presentar pequeños engrosamientos ganglionares, que penetran en el órgano y no se dividen hasta llegar al tejido glandular formando una densa red. El pedículo posterior, formado por gran número de fibrillas, se origina de la porción terminal del esplácnico mayor o/y del ganglio suprarrenal principal que da lugar a otra de las tres ramas terminales de este nervio en su trayecto al semilunar. El pedículo interno, independiente por completo del posterior y con fibras más gruesas, procede del ganglio semilunar. Las neuronas preganglionares de los nervios de la suprarrenal se originan en los segmentos torácicos VIII y XI.

Cabe sospechar, por la independencia que conservan entre sí ambos pedículos y estar la suprarrenal constituida

por dos sustancias diferentes, anatómica y funcionalmente, que inervasen uno la cortical y otro la medular; la naturaleza y función de la medular sugiere relacionarla con el sistema nervioso simpático, en tanto que la cortical podría estar inervada por fibras procedentes de los ganglios semilunares.

En la sustancia medular las terminaciones nerviosas se dividen y subdividen para formar un espeso retículo en cesta, dando terminaciones muy finas que entran en contacto con una o más células.

## 2. Inervación esplácnica y suprarrenales

En el sistema simpático hay una terminación nerviosa muy característica y es la que se da en la médula de la glándula suprarrenal, cuyas células son homólogas a las neuronas postganglionares por lo que el contacto se realiza entre la neurona preganglionar y las células médulosuprarrenales; la sustancia liberada es la acetilcolina.

La suprarrenal es una glándula en la que su origen embriológico va a diferenciar claramente dos porciones: una de origen ectodérmico, la medular, y otra de origen mesodérmico, la cortical. Diferencia que prevalecerá no solo en su estructura anatómica sino también en su función. El mismo origen que la médula suprarrenal tiene la masa epitelial destinada a la conformación de los ganglios simpáticos ( Barnes, 1968; Dawes, 1968 ).

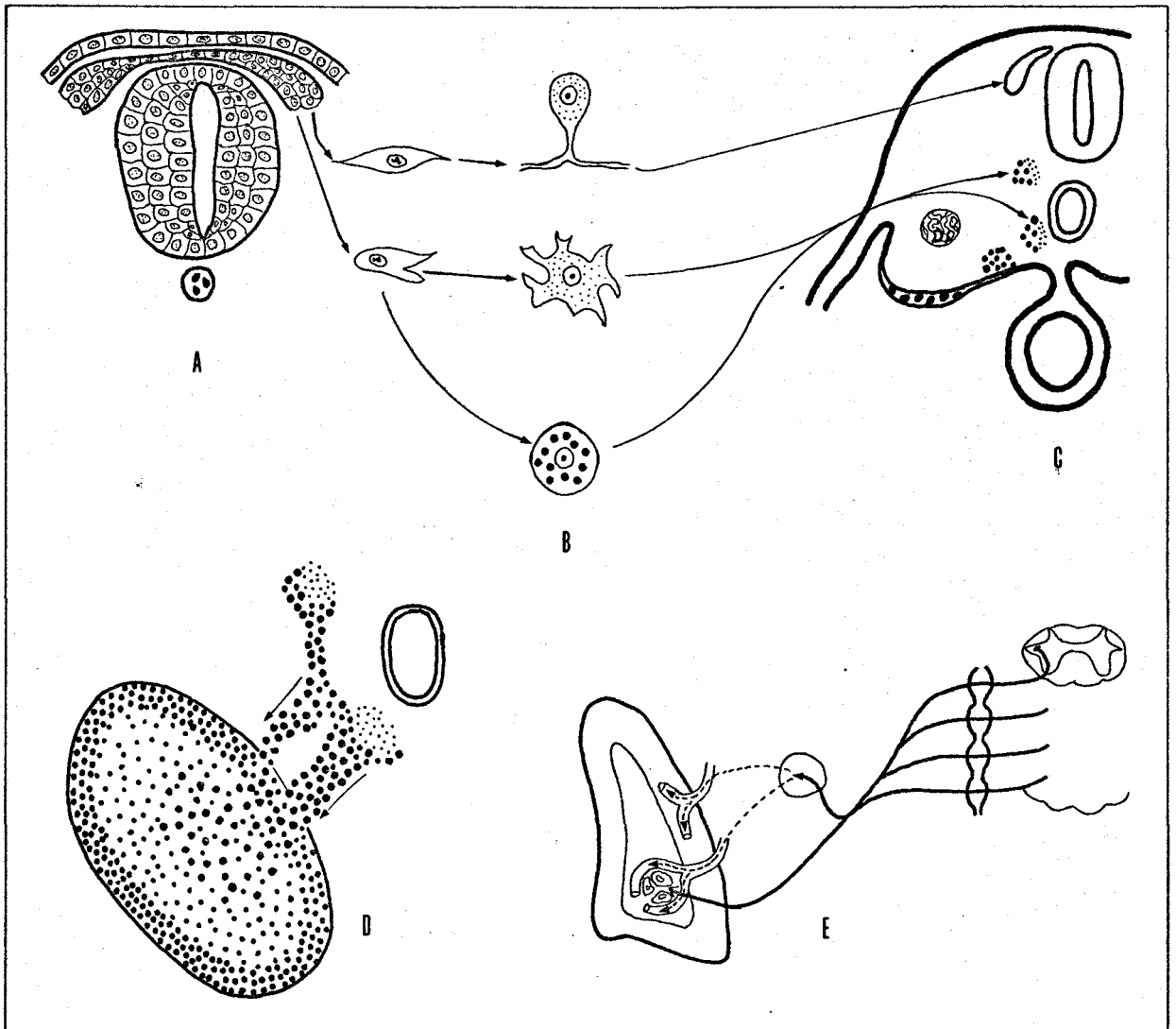


Fig. 2

Embriología de las glándulas suprarrenales

A partir de la cresta neural (A) se originan (B) las células que forman los ganglios raquídeos y simpáticos así como las células cromafines (C). Las células cromafines paraganglionares emigran e invaden el esbozo cortical (D) disponiéndose centralmente. El sistema simpático (E) actúa sobre las células médulosuprarrenales directamente y a través de su acción vascular.

La función de la corteza suprarrenal, caracterizada por los efectos de las hormonas androgénicas, mineralcorticoides y glucocorticoides, no se analiza por carecer de interés en el contexto de la presente investigación.

Las células médulosuprarrenales originadas del esbozo paraganglionar están en un primer estadio separadas del mesodérmico que dará origen a la cortical; posteriormente emigrarán invadiendo el esbozo cortical haciendo que el medular tome una disposición central ( Fig. 2 ).

La sustancia medular está constituida por una red de cordones celulares, anastomosados entre sí, surcada de abundantes capilares sinusoidales. Estas células contienen unas granulaciones que se colorean por sales crómicas, de ahí el que se las conozca como gránulos cromafines de donde toman nombre las células. Las terminaciones nerviosas simpáticas están en contacto directo con el protoplasma celular.

Por estas circunstancias puede considerarse la médula suprarrenal como un ganglio simpático especializado, con una neurona preganglionar en sinapsis colinérgica con las células cromófilas.

La función de las células médulosuprarrenales es la síntesis, almacenamiento y liberación de las hormonas adrenalina y noradrenalina, sustancias que son conocidas con el nombre de catecolaminas, término que se refiere genéricamente a los compuestos que tienen un núcleo catecol y un grupo

amina, pero que el uso ha hecho que se reserve exclusivamente para designar a estas hormonas.

La síntesis de las catecolaminas en las mencionadas células se realiza a partir de un precursor, la tirosina, que se encuentra normalmente en la circulación procediendo del hígado por oxidación de la fenilalanina; por oxidación de la tirosina, en la propia célula médulosuprarrenal, que la extrae por un mecanismo activo de transporte, se transforma en l-dihidroxifenilalanina ( dopa ) por mecanismo enzimático catalizado por la tirosina hidroxilasa, y posteriormente por decarboxilación se origina la dopamina que a su vez puede ser beta oxidada a noradrenalina y ésta N metilada a adrenalina. En definitiva, la tirosina experimenta una serie de migraciones intracelulares terminando almacenada en una partícula especializada, el gránulo cromafín, en forma de catecolaminas. Estos gránulos están separados del resto del citoplasma de manera que no intervienen en la fisiología de la célula secretora, liberándose a la corriente sanguínea cuando se crean las condiciones adecuadas ( Axelrod, 1965; Gaddum y Holzbauer, 1957 ).

El hecho de haberse aislado gránulos con un contenido mayor de una u otra catecolamina ha llevado a pensar que existirían dos tipos de células en la médula suprarrenal, unas que contienen mayor cantidad de adrenalina y otras de noradrenalina, y que puede haber por tanto mayor secreción de una u otra merced a impulsos selectivos según las nece-



sidades fisiológicas del organismo. Se ha evidenciado la clara diferencia que existe entre unas y otras células, sobre todo puesta de manifiesto con técnicas de microscopía electrónica ( Wurtman, 1966 ).

Aunque la fracción de adrenalina secretada por la médula suprarrenal es mucho menor que la de noradrenalina, representa la mayor parte de la que normalmente se encuentra en la corriente circulatoria. Por el contrario, la fuente principal de noradrenalina en el organismo está representada por la liberada en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Constantemente se está liberando una pequeña cantidad de hormonas médulosuprarrenales, pudiendo existir auténticas descargas rápidas por estímulos de las fibras colinérgicas preganglionares o por determinados secretogogos circulantes ( insulina, histamina ), fenómeno que está condicionado por las múltiples sinapsis que una neurona preganglionar puede establecer con neuronas postganglionares; el estímulo reflejo de la médula suprarrenal se traduce en una liberación masiva de catecolaminas ( Malmejac, 1964; Vane y col., 1960 ).

Así como la adrenalina y noradrenalina tienen distintos tejidos como fuentes principales de síntesis y almacenamiento, también es distinto el mecanismo y modo de liberación; la adrenalina es liberada en la médula suprarrenal de forma súbita y en gran cantidad, en tanto que la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas se realiza de forma gradual.

En la composición del gránulo cromafín entran a formar parte importantes cantidades de ATP y se ha observado que tras la descarga simpatoadrenal se produce una disminución de catecolaminas y de ATP en los gránulos de las células adrenales y en los de las fibras nerviosas simpáticas. Sugiere este hecho que de alguna forma el ATP interviene en el almacenaje y liberación de las hormonas ( Axelrod, 1965 ).

El sistema nervioso vegetativo está principalmente vinculado al hipotálamo, donde es difícil hacer una distinción funcional entre simpático y parasimpático. Exceptuando los centros respiratorios, cardíacos y vasomotores, los principales centros vegetativos residen en el hipotálamo.

La secreción de la médula suprarrenal se estimula por impulsos originados en la zona hipotalámica, influenciada también por otras regiones cerebrales; lo que explica que la suprarrenal responda a situaciones de stress mental. Las modificaciones funcionales debidas a la emoción se canalizan igualmente a través de la excitación del hipotálamo ( Ingram, 1960; Schildkraut y Kety, 1967 ). También la hipoglucemia y diversos fármacos, como la nicotina y acetilcolina, estimulan la secreción de adrenalina ( Malmejac, 1964 ).

En definitiva, cualquier situación de stress, bioquímico, físico o mental, puede producir un aumento de secreción de la médula suprarrenal.

Una vez liberadas a la circulación, la adrenalina y noradrenalina tienen una acción generalizada, aunque de efectos

no superponibles, siendo difícil encontrar un campo de la fisiología donde no intervengan en mayor o menor grado. Influyen sobre corazón, circulación, respiración, riñón, tejido adiposo, hígado, cerebro, etc. ( Fig. 3 ). La descarga simpatoadrenal crea unas condiciones globales de respuesta a transgresiones en el equilibrio funcional ( Cannon, 1936; Soderberg, 1964 ).

La acción de las catecolaminas es difícil de generalizar, ya que varía de un animal a otro incluso dentro de la misma especie, y los órganos efectores no se comportan de manera idéntica aunque sean del mismo tipo. Diversos músculos lisos, como en el tubo digestivo, responden con relajación, en tanto que otros, como la cápsula esplénica y ureteres, se contraen; estos distintos comportamientos para una misma hormona, deben tener su causa en las células efectoras. La llegada de las catecolaminas a la membrana celular lleva consigo la interacción entre estas hormonas y los receptores de la propia membrana, con mecanismos bioquímicos posteriores consecuencia de esta interacción.

Este fenómeno de respuestas no superponibles en los distintos tejidos bajo la acción de la misma hormona, llevó a los farmacólogos a proponer la existencia de receptores de membrana específicos ( Axelsson, 1971; Greengarg y Costa, 1970 ). En un principio se describieron los receptores E y los I, que mediarían los efectos de contracción o de relajación respectivamente.

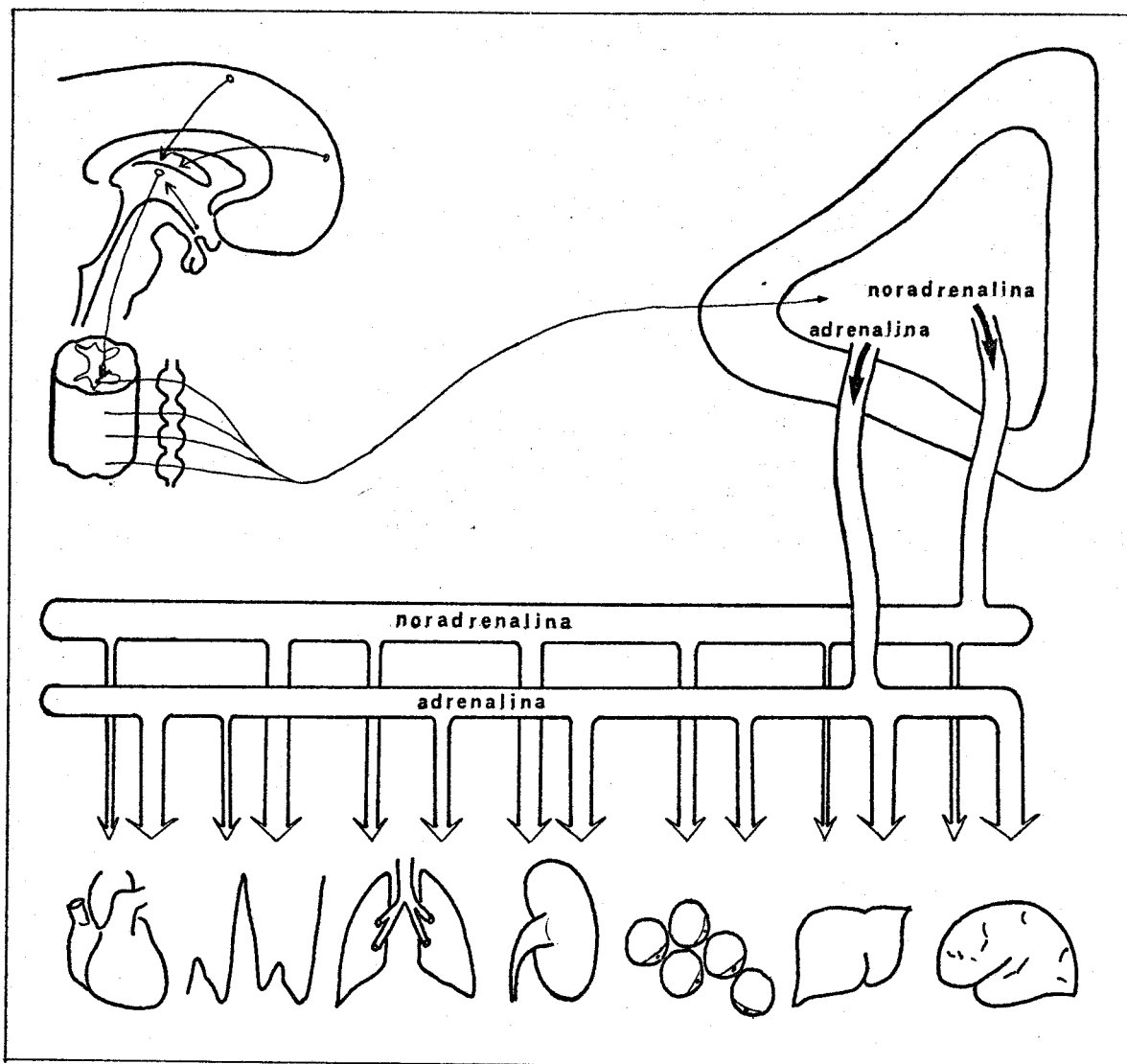


Fig. 3

Acciones fisiológicas de la adrenalina  
y noradrenalina

La secreción de adrenalina y noradrenalina por la médula suprarrenal está regulada por el sistema nervioso. Una vez en la circulación ejercen sus funciones sobre corazón, presión arterial, aparato respiratorio, riñón, tejido adiposo, hígado, cerebro y otros órganos. La acción de estas hormonas difiere según el efector; en el esquema el ancho de las flechas indica su mayor o menor acción.

Al comprobarse posteriormente que el comportamiento del receptor no era necesariamente de inhibición o de excitación, se propusieron los receptores alfa ( inhibidos por los bloqueadores alfa adrenérgicos ) y los beta ( que no son bloqueados por estos agentes ). Existen indicios, además, de que pueda haber modificaciones de la especificidad del receptor en distintas circunstancias o incluso en distintas condiciones metabólicas de las células ( Robison y col., 1967 ).

Recientemente los conocimientos sobre los efectos de las catecolaminas a nivel celular han avanzado extraordinariamente como consecuencia de los estudios sobre el AMP cíclico. En el proceso de la activación de la fosforilasa por acción de la adrenalina, se puso de manifiesto la mediación del AMP cíclico procedente del ATP en reacción catalizada por la adenilciclase. Este descubrimiento supuso un gran paso para la comprensión del mecanismo de la acción hormonal, ya que una hormona puede actuar sobre la célula efectora por la acción selectiva de los receptores de membrana, produciendo múltiples moléculas de AMP cíclico, las cuales pueden reaccionar posteriormente con muchas proteínas celulares, con funciones específicas y en muchos casos con acción enzimática. El efecto está condicionado por el lugar de la membrana celular donde la hormona actúa y por el tipo de proteína con la que reacciona el AMP cíclico. Siendo pequeña la cantidad de hormona, pero múltiples las moléculas de AMP cíclico que se forman, se produce una amplificación en el efecto ( Robison

y col., 1968, 1971; Sutherland y Rall, 1960 ). Este mecanismo justifica las variadas acciones de la adrenalina y noradrenalina en los distintos órganos ( Fig. 3 ), que esquematizamos a continuación ( Axelsson, 1971; Acheson, 1966; Krayner, 1959; Vane y col., 1960; Wurtman, 1966 ).

Los fenómenos que más llamaron la atención desde un principio son los manifestados en el aparato cardiocirculatorio. Los efectos sobre el corazón están relacionados principalmente con la adrenalina, que ocasiona un aumento de la frecuencia cardiaca así como del volumen minuto, vasodilatación coronaria, mayor fuerza de contracción y aumento de la excitabilidad. El efecto de la noradrenalina es de disminución de la frecuencia cardiaca ( probablemente como consecuencia de la estimulación de los presorreceptores ) y del volumen minuto.

Pequeñas dosis de adrenalina tienen escasa repercusión sobre la presión arterial, pero si se aumentan aparece una hipertensión seguida de una más o menos marcada hipotensión, para terminar recuperando los valores primitivos; el efecto hipertensivo es consecuencia de la vasoconstricción de los vasos cutáneos y renales, pero al producir vasodilatación en las arterias musculares y del área esplenoportal, probablemente de mayor duración, explicaría las fluctuaciones posteriores de la presión arterial. También en los vasos coronarios tienen un efecto de vasodilatación. El papel hipertensor de la noradrenalina es más importante por su enérgico poder vasoconstrictor periférico.

Sobre el aparato respiratorio la adrenalina produce relajación bronquial, y si la dosis es brusca y alta determina un periodo de apnea. Aumenta la presión en la arteria pulmonar y disminución en los capilares. Ambas hormonas tienen una acción global de aumentar la frecuencia y el volumen respiratorio.

Por acción de la adrenalina el consumo de oxígeno aumenta, elevando el metabolismo basal. Un efecto muy significativo es la hiperglucemia debida a glucogenolisis hepática. La acción hiperglucemiante de la noradrenalina es cinco veces menor que la de la adrenalina. El efecto sobre las células del tejido adiposo se traduce por una intensa lipólisis.

Las catecolaminas determinan un aumento de la volemia por movilización de la sangre almacenada en los depósitos de reserva; parece existir una contracción de la cápsula esplénica a la que puede deberse el aumento de hematíes que se observa. En sangre, además, hay tendencia mieloide de la fórmula leucocitaria y disminución de eosinófilos.

En el aparato digestivo se observa contracción del cardias y píloro, con relajamiento del estómago e inhibición del peristaltismo intestinal.

En el útero es muy significativa la variedad de efectos, que pueden ser distintos según la dosis, el estado gravídico, la especie del animal e incluso el estado anterior del órgano, si está relajado lo contrae y viceversa; en el útero de

la rata la adrenalina tiene un efecto inhibitor, siendo estimulante en la gata en gestación. Generalmente en el útero humano el efecto es estimulante.

Las catecolaminas intervienen en el mecanismo de regulación extrínseca de la circulación renal, produciendo vasoconstricción arterial, lo que determina una disminución del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular.

Las acciones de la adrenalina y noradrenalina sobre el sistema nervioso central son conocidas solo muy parcialmente, aunque existe común acuerdo en que actúan preferentemente sobre la formación reticular e hipotálamo ( Axelsson, 1971; Schildkraut, 1967 ). Queda por determinar la exacta relación entre las acciones sobre el sistema nervioso central de las catecolaminas circulantes y las sintetizadas por las propias estructuras cerebroespinales ( McIlmwain y Bachelard, 1971 ).

La desaparición de estas hormonas de la circulación es rápida, con una vida media inicial de descarga simpatoadrenal que oscila de diez a treinta segundos, durante los cuales se producen las modificaciones máximas en los órganos sobre los que actúan, dependiendo la duración del efecto del flujo de sangre arterial en los tejidos efectores.

De las hormonas liberadas, menos del 5% se excreta sin modificación por la orina. Una parte es fijada y almacenada de nuevo por las terminaciones nerviosas simpáticas y el resto se presenta en la orina en forma de metabolitos inactivos; siendo los más abundantes dentro de éstos el ácido 3-metoxi-



-4-hidroximandélico, el ácido 3, 4-dihidroximandélico, la 3-O-metiladrenalina ( metanefrina ) y la 3-O-metilnoradrenalina ( normetanefrina ). Las reacciones enzimáticas más importantes para estas transformaciones son la desaminación oxidativa y la metilación catalizadas respectivamente por la aminooxidasa y catecol-O-metiltransferasa. También se pueden encontrar conjugados de sulfato y glucurónido de la adrenalina y noradrenalina, así como de algunos de los metabolitos citados ( Axelrod, 1965; Wurtman, 1966 ).

### 3. Inervación esplácnica y aparato cardiovascular

El aparato cardiovascular tiene como misión primordial la distribución de la sangre para cubrir adecuadamente las necesidades vitales de cada órgano, manteniendo una presión arterial suficiente para que se realice el proceso de filtración capilar.

Las condiciones en que se desarrollan las funciones cardiovasculares no son siempre las mismas, pues se precisa un mayor aporte sanguíneo cuando existe actividad funcional que en reposo; si por circunstancias extremas las necesidades mínimas no pueden ser cubiertas, se plantea una situación de prioridad según las exigencias en oxígeno y la importancia de los tejidos ( Burton, 1968 ).

Esto supone que el aparato cardiovascular ha de estar sometido a mecanismos de regulación para mantener la presión

de perfusión de la sangre en las distintas áreas y, en caso de requerirlo, sacrificar transitoriamente el aporte a algunos órganos en beneficio de otros más nobles: cerebro, corazón y pulmón.

Estas exigencias se cumplen por una regulación general, siguiendo un orden de prelación funcional; un proceso de adaptación, para las situaciones de alteración grave del equilibrio fisiológico, y un tercer mecanismo de carácter autónomo, propio e individual del órgano con modificaciones exclusivamente locales ( Bard, 1960; Folkow, 1955; Herd, 1970 ).

Los principales factores determinantes de la presión arterial vienen condicionados por el gasto cardiaco, la elasticidad de las paredes de las arterias, el volumen de sangre circulante y por las resistencias periféricas ( Fig. 4 ).

El gasto cardiaco resulta de la multiplicación del volumen sistólico y de la frecuencia cardiaca, dos factores que el organismo maneja de forma facultativa en su lucha por el mantenimiento de un flujo de sangre adecuado para mantener la presión arterial dentro de unos límites constantes ( Guyton, 1963 ).

Como consecuencia del funcionamiento discontinuo del corazón, el volumen de sangre que pasa por las arterias no es uniforme, pero se adaptan a él en virtud de la elasticidad de sus paredes. La afectación de esta cualidad así como la del volumen sanguíneo, tiene como consecuencia variaciones en los valores de la presión arterial.

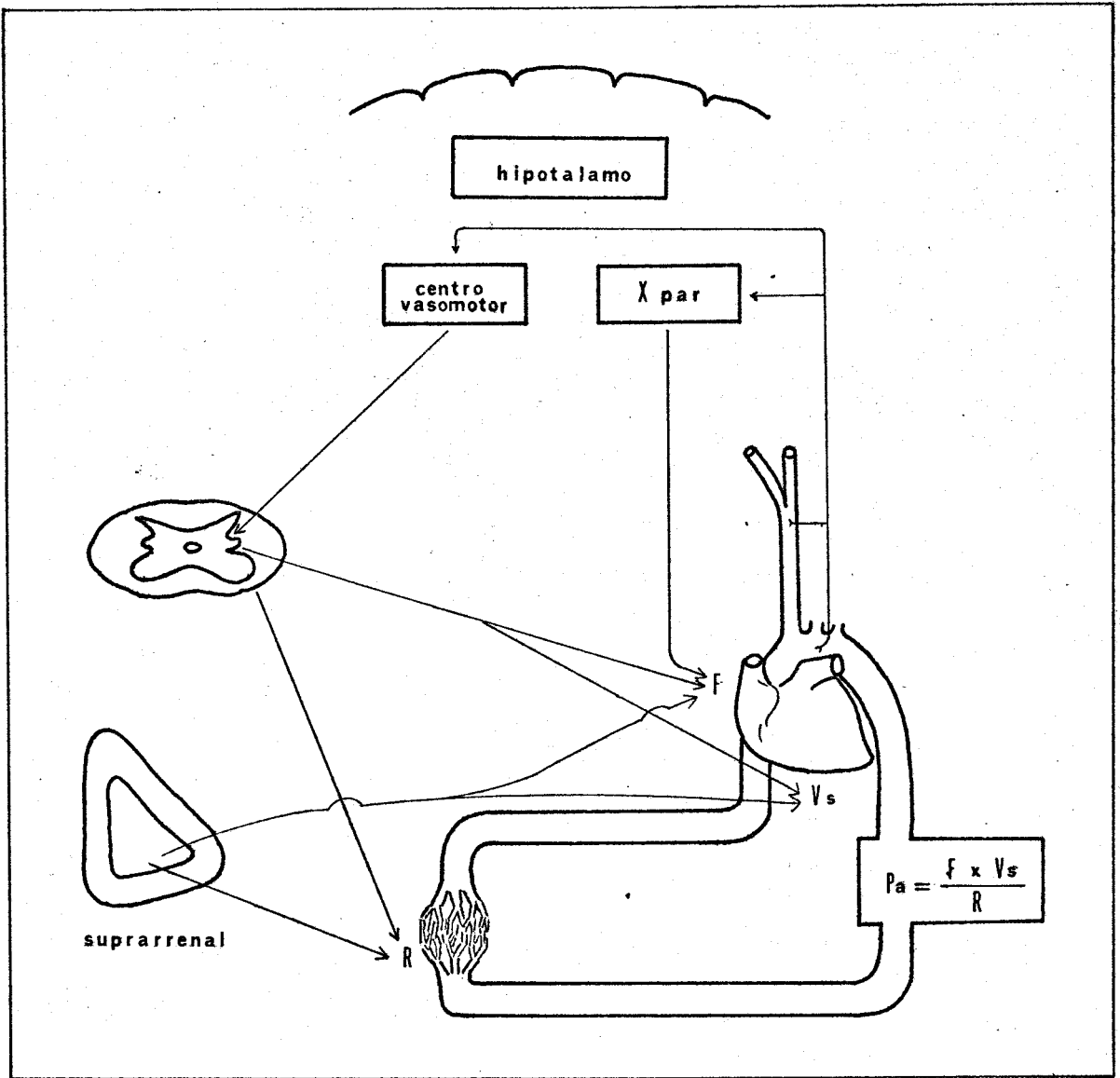


Fig. 4

Regulación de la presión arterial

La presión arterial depende fundamentalmente de la actividad cardiaca y de la resistencia periférica. Factores nerviosos y humorales se integran en reflejos reguladores ( véase texto ).

Pero el principal factor que puede modificar los valores de la presión arterial es la resistencia que encuentra la circulación de la sangre en su progresión, representada por la capacidad vasomotora de las arteriolas ( Green y Kepchar, 1959 ).

Las paredes de las arteriolas del área esplácnica contienen fibras musculares lisas que están sujetas a un control nervioso vegetativo y humoral. Las fibras nerviosas simpáticas adrenérgicas que parten de la columna intermedio-lateral de la médula, haciendo escala en los ganglios simpáticos, inervan profusamente las fibras musculares contráctiles de las arteriolas de todo el territorio esplácnico.

En la regulación de la presión arterial juegan un papel importante los presorreceptores que detectan sus variaciones y que dan origen a reflejos reguladores que actúan sobre la actividad del corazón y de los vasos, elaborando las modificaciones apropiadas para la recuperación de una función cardiovascular óptima ( Bard, 1960 ).

Los presorreceptores están constituidos por arborizaciones de terminaciones nerviosas alojadas entre la adventicia y la capa media arterial, en lugares donde las fibras musculares son menos densas. Estas estructuras se hallan localizadas principalmente en la bifurcación de la carótida, en el seno carotídeo, y en la pared del cayado aórtico, seno aórtico, existiendo también otras formaciones secundarias en la subclavia y en la carótida. Del seno carotídeo se ori-

ginan fibras sensoriales que se incorporan al nervio glossofaríngeo; las de los restantes presorreceptores llegan por el nervio aórtico al neumogástrico o vago ( Herd, 1970 ).

La presión arterial mantiene distendidas constantemente las paredes de las arterias, pero en el momento de la sístole la presión alcanza su máximo valor, y las paredes, en función de su elasticidad, se distienden para adaptarse al aumento de volumen, lo que provoca la estimulación de los presorreceptores que se encuentran en ellas, originándose descargas de potenciales de acción según el grado y la velocidad de la distensión de las paredes del vaso.

Los potenciales originados en los presorreceptores por acción del aumento de la presión arterial actúan sobre los centros troncoencefálicos produciendo el aumento del tono vagal y la inhibición del simpático, lo que determina una disminución de la frecuencia cardiaca y relajación de la musculatura lisa arteriolar; modificaciones que conducen al descenso de la presión arterial, iniciándose entonces el mecanismo inverso ( Bard, 1960; Folkow, 1955; Hilton, 1966 ).

También el sistema venoso juega un papel significativo en este proceso, ya que las fibras musculares lisas de su pared, con inervación simpática, mantienen un tono que se opone a la distensión pasiva. El aumento de este tono lleva a la movilización de una masa sanguínea que puede ser importante y que se incorpora al sistema arterial con repercusión en los valores de la presión ( Alexander, 1963; Wood, 1965 ).

Particular importancia adquiere, en la regulación de la presión arterial, la actividad de las glándulas endocrinas y el riñón. Respecto al papel de las hormonas se ha de distinguir entre aquellas que afectan al aparato cardiovascular indirectamente por causar modificaciones en el metabolismo hidrosalino y las que lo hacen directamente por sus efectos sobre el corazón y los vasos.

El complejo hipotálamo-hipofisario a través de la secreción de ADH, con su efecto de reabsorción facultativa de agua, participa modificando la volemia, lo que repercute en la presión arterial ( Ray, 1967 ). La acción de la corteza suprarrenal está determinada por la secreción de aldosterona como principal mineralcorticoide ( Gauer y col., 1970 ).

Entre las hormonas de efectos directos cardiovasculares destacan la adrenalina y noradrenalina, que se diferencian porque la primera actúa preferentemente sobre el corazón, mientras que la segunda lo hace de forma primordial sobre la resistencia periférica.

En el contexto de la presente investigación hemos de aunar las acciones de las catecolaminas sobre el corazón con los efectos de la actividad simpática, puesto que al estimular los nervios espláncnicos se produce una liberación masiva de adrenalina y noradrenalina, pero al mismo tiempo, sin que se pueda descartar una acción directa sobre la inervación simpática del corazón, la estimulación de las fibras aferentes que cursan con los espláncnicos median y refuerzan la estimulación simpática.

La inervación simpática y parasimpática del corazón afecta al gasto cardiaco modificando la frecuencia y la fuerza de contracción ( Johnson y Lieberman, 1971; Tanz, 1967 ). El sistema neurovegetativo produce alteraciones de la frecuencia al extremo de inhibir los latidos cardiacos o de aumentarlos hasta 250 lat./minuto. La estimulación enérgica del simpático aumenta la frecuencia cardiaca, pudiendo llegar a 200 ó 250 lat./min.; la estimulación parasimpática, por el contrario, puede producir parada cardiaca durante 5 a 10 segundos. El corazón responde a la estimulación simpática después de varios segundos, para alcanzar el máximo efecto a los 10 - 20 segundos, en tanto que la respuesta a la estimulación parasimpática se produce en una fracción de segundo.

Con frecuencias cardiacas de 20 a 40 lat./min. la fuerza de contracción del miocardio se debilita por afectarse la circulación coronaria, y a medida que esta frecuencia es mayor aumenta la fuerza de contracción, para de nuevo debilitarse cuando se sobrepasan los 150 a 175 lat./min. porque la diástole se acorta disminuyendo la repleción. La fuerza de contracción se afecta también por mecanismos neurovegetativos, existiendo un aumento de ella por estimulación simpática, mientras que por el contrario no se ha podido demostrar que la estimulación parasimpática la disminuya.

Una elevación brusca de la presión arterial estimula los presorreceptores inhibiendo el centro vasomotor, lo que

produce vasodilatación periférica, disminución de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardiaca. La inhibición mediada por el vago, a través de estos reflejos, disminuye en el transcurso de pocos segundos, con lo que el corazón recupera paulatinamente su ritmo normal.

Las hormonas de la médula suprarrenal influyen en la frecuencia cardiaca por acción directa sobre el nódulo sinusal y la conducción. La acción de la adrenalina se traduce por una mayor fuerza contráctil, unida a un aumento de la conductibilidad y de la excitabilidad, lo que ocasiona un aumento del volumen sistólico que cuando se acompaña de un incremento de la frecuencia cardiaca eleva considerablemente el gasto cardiaco y consecuentemente la presión arterial. Si simultáneamente hay vasoconstricción periférica el efecto sobre la presión arterial es máximo ( Greenfield, 1965; Herd, 1970; Rovick y Randall, 1967 ).

La vasoconstricción periférica, debida fundamentalmente a la noradrenalina por su extenso y enérgico poder vasoconstrictor, sumada al efecto de la adrenalina sobre las arteriolas de la piel y el riñón, trae como consecuencia una elevación de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica; como la liberación de catecolaminas se realiza de manera brusca y masiva por las múltiples terminaciones de las neuronas preganglionares, la elevación de la presión arterial es intensa, pudiendo alcanzarse el máximo de la elevación entre los 10 y 30 segundos.



Las catecolaminas liberadas tienen una vida media muy reducida por la rapidez con que son fijadas de nuevo por los órganos de mayor inervación simpática y por su inmediato catabolismo, razón por la que la elevación máxima de la presión arterial va seguida rápidamente de un gradual descenso, reflejo de la degradación y fijación hormonal, pudiendo llegar incluso a valores por debajo de los primitivos, para terminar recuperando el inicial. Estas oscilaciones están provocadas tanto por la supresión del agente vasoconstrictor como por la puesta en marcha de los reflejos reguladores.

Ante la estimulación continua del esplácnico cabe esperar que la presión arterial no se comporte igual que ante la descarga de la médula suprarrenal, pues en este caso existen otros factores sobreañadidos que impiden su rápido descenso: posible liberación continua de adrenalina y noradrenalina, estimulación de las fibras aferentes, alteraciones respiratorias, acumulación de catabolitos en los tejidos, etc.

También en la extensa red arteriolar del aparato digestivo, la estimulación del esplácnico produce una vasoconstricción generalizada y como consecuencia del intenso flujo de sangre de este territorio, para cubrir las necesidades nutritivas de los propios tejidos y para el transporte de los productos de la digestión, se moviliza un gran volumen de sangre; a lo que hay que añadir que la estimulación también provoca una contracción rápida y global de la cápsula esplénica que exprime los tejidos y libera a la circulación un notable vo-

lumen de sangre, rica en hematíes, con repercusión de ambos en la presión arterial.

El riñón es un órgano con gran débito sanguíneo por su función de formación de orina y unos mecanismos de regulación que conducen al mantenimiento de una presión de filtración eficaz constante. La descarga simpatoadrenal ocasiona una vasoconstricción generalizada, que trae como consecuencia su exclusión de la circulación general, cuyo flujo aumenta, y detención en la formación de orina ( Smith, 1939-1940; Thurau, 1964 ).

Junto a todos los factores citados que afectan a la presión arterial conviene resumir, por su relación con nuestros resultados, las modificaciones producidas por la respiración.

La presión arterial sufre aumento y disminución con cada ciclo respiratorio. Estos cambios son producidos por los impulsos que emite el centro respiratorio para la inspiración, que también estimulan el centro vasomotor, aumentando simultáneamente la presión arterial. Además, con la inspiración, la presión negativa de la cavidad torácica se hace mayor y los vasos sanguíneos del tórax se dilatan, con reducción del volumen de sangre que llega a las cavidades izquierdas del corazón, lo que lleva a una reducción del gasto cardiaco y de la presión arterial; al producirse la espiración el efecto es contrario. La resultante de estos factores opuestos determinan la aparición en los registros de

presión arterial de las denominadas ondas respiratorias, consistentes en un aumento de la presión arterial al final de la inspiración ( Fenn y Rahn, 1965 ).

Dado que la estimulación del nervio esplácnico moviliza sangre del área esplácnica, aumentando el retorno venoso al corazón, se hace necesario comentar la presión venosa central.

El sistema venoso tiene funciones tan importantes como la de almacenar grandes volúmenes de sangre, que pueden ser movilizados en función de las necesidades del organismo por la capacidad de contracción y dilatación de las grandes venas, o por bombeo venoso, y representa un factor de importancia en la regulación del gasto cardiaco ( Wood, 1965 ).

La sangre de toda la circulación es conducida por el sistema venoso a la aurícula derecha, donde alcanza una presión que es conocida como presión venosa central y que depende de la capacidad del corazón en impulsar la sangre y de la afluencia de esta sangre al corazón, de tal forma que si impulsa un mayor volumen de sangre se produce una disminución en la presión de la aurícula derecha. Por otro lado, al aumentar el paso de sangre periférica a la aurícula derecha se produce una elevación de la presión venosa central, y en este sentido influye el aumento del volumen sanguíneo, el aumento del tono venoso y la dilatación de las pequeñas venas de la gran circulación; por el contrario, todo obstáculo a la progresión de la sangre hacia el corazón, como puede ser la dis-

minución del volumen sanguíneo, reducción del tono venoso y constricción de los pequeños vasos de la gran circulación, influyen en la disminución de la presión venosa central ( Herd, 1970 ).

Habitualmente la presión en la aurícula derecha es de 0 mm. de Hg. y cuando el corazón trabaja en forma especialmente enérgica o el flujo de sangre que llega a él está muy disminuido, la presión puede bajar a -4 ó -5 mm. de Hg.; por el contrario, cuando el gasto cardiaco es menor o el flujo de sangre es masivo la presión venosa central puede llegar hasta 15 ó 20 mm. de Hg.

Uno de los principales factores que regulan la intensidad de la circulación en el sistema vascular hacia la aurícula derecha es la presión circulatoria media, que está en relación con el gasto cardiaco. La presión circulatoria media en el perro es de 70 mm. de Hg., con oscilaciones que no aumentan normalmente de 1 mm. de Hg., pero que pueden ser mayores con los cambios del volumen sanguíneo, aumento o disminución de la actividad simpática, alteraciones de los líquidos corporales y en general siempre que se modifiquen las condiciones del sistema circulatorio. En el caso de una estimulación simpática enérgica, la presión circulatoria media para un determinado volumen de sangre se hace de dos a cuatro veces mayor, produciéndose un aumento del flujo de sangre al corazón con aumento del gasto cardiaco; lo contrario de lo que sucede cuando existe inhibición simpática.

La tensión de las paredes de los vasos por aumento del volumen de sangre disminuye progresivamente en el transcurso de unos minutos, debido a la adaptación de las fibras musculares lisas al aumento de la presión intravascular, y si entonces el volumen sanguíneo disminuye bruscamente la presión sufre un descenso hasta que las fibras musculares lisas se adaptan de nuevo a ese menor volumen, recuperando los valores normales en el transcurso de unos minutos. Las paredes arteriales tienen poca adaptabilidad pero, sin embargo, la de las venas es muy elevada y por ello un aumento prolongado de la presión venosa puede incluso duplicar su volumen de sangre. Este es un mecanismo de regulación por el que la circulación general se adapta a las grandes modificaciones del volumen de sangre circulante ( Harlan y col., 1967; Taylor, 1967 ).

En la inspiración disminuye la presión intratorácica y aumenta la abdominal, que conduce a un aumento de la presión venosa central; lo opuesto sucede con la espiración.

#### 4. Inervación esplácnica y riñón

La circulación renal tiene una regulación extrínseca nerviosa y humoral, así como un mecanismo de autorregulación de carácter autónomo ( Smith, 1939-1940 ).

El riñón es un órgano perfundido por un volumen sanguíneo extraordinariamente elevado, necesario para su función de formar orina. Las situaciones de urgencia ocasionan gran

disminución de su débito, ya que a través de la regulación nerviosa se desvía la circulación hacia territorios cuyas necesidades son más importantes de inmediato, según un criterio de prioridad de funciones y resistencia a la anoxia, o para compensar un trastorno circulatorio general. La exclusión renal de la circulación se produce por vasoconstricción de la arteriola aferente del glomérulo, ocasionando una suspensión del filtrado que no se recupera aunque se eleve la presión arterial sistémica ( Thurau, 1964 ).

En condiciones basales la actividad vasoconstrictora en el riñón es prácticamente nula, pero se eleva con el esfuerzo, emoción, frío, etc. sin que ello produzca modificación del filtrado glomerular, que puede permanecer inalterado incluso con franca disminución del flujo de sangre; es solo en situaciones de carácter grave cuando el filtrado glomerular se modifica profundamente.

Entre los factores humorales destacan las hormonas de la médula suprarrenal, que pueden reducir con dosis pequeñas el flujo sanguíneo renal hasta en un 50 % sin que se modifique profundamente el filtrado glomerular; una cantidad mayor de adrenalina y noradrenalina determinan una elevación de la presión arterial por vasoconstricción periférica, con gran descenso del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular que pueden llegar a anularse por completo, suspendiéndose la formación de orina ( Axelsson, 1971 ).

Fisiológicamente la ADH produce descenso en la diuresis sin modificar el flujo sanguíneo ni el filtrado glomerular;

igual sucede con la serotonina. La renina y angiotensina disminuyen el flujo renal, pero no la filtración ( Wardener, 1968 )

Independientemente del control extrínseco de la circulación renal, existe un mecanismo autónomo de regulación inherente al paquete vascular glomerular, que le permite cierta independencia de la función cardiovascular. La regulación simpática queda superpuesta, con misión de distribución facultativa de la corriente sanguínea según prioridad de funciones, al mismo tiempo que influye en el mantenimiento de la velocidad de filtración tan constante como sea posible ( Pilkington y col., 1965 ).

Los vasos aferentes y eferentes del glomérulo tienen características de arteriola, disponiendo de fibras musculares lisas de inervación simpática; la reducción de la luz del vaso supone una resistencia a la presión de perfusión. El calibre de la arteriola eferente es menor que el de la aferente, por lo que a ese nivel se produce una caída de la presión arterial, de tal modo, que la que existe en los capilares glomerulares es superior a la que tienen en otros territorios. Cuando la presión de perfusión aumenta, se produce una vasoconstricción de la arteriola aferente para que la de los capilares no se modifique. Existe, por lo tanto, una coordinación permanente entre las presiones aferentes y eferentes con la misión de mantener constante la de los capilares, con velocidad de filtración uniforme; este mecanismo es válido para compensar oscilaciones de la presión arterial sistémica que no sobrepase ciertos límites.

Parece claro que la autorregulación está basada en el efecto de vasoconstricción de las arteriolas glomerulares cuando hay elevación de la presión, semejante al de todos los capilares pero más intenso en los del riñón.

El aumento brusco de la presión arterial eleva la filtración durante unos segundos, para después descender a un valor inferior y finalmente, al cabo de 30 segundos, mantenerse en los valores iniciales; fenómeno que es reflejo del mecanismo de autorregulación.

Para algunos autores el mecanismo de autorregulación estaría basado en el aumento del grado de viscosidad de la sangre determinado por elevación de la presión arterial ( Winton, 1959 ). En los glomérulos centrales, la sangre de la arteriola aferente está más diluida que en los periféricos, por ser más rica en plasma; a su salida de la eferente, el plasma circula por los capilares peritubulares, con un recorrido más largo que el de los hematíes, que pasan a las venas por circuitos cortos; mientras mayor sea la presión de filtración, más separación hay de plasma y hematíes. Esta hipótesis parece poco posible al demostrarse que en los riñones perfundidos con soluciones exentas de células, también se produce autorregulación. Además, el aumento de la presión arterial debería llevar consigo una desproporción entre el volumen de perfusión de las nefronas centrales y periféricas, fenómeno que no sucede dentro de los límites de presión controlados por autorregulación.



Para otros, el aumento de presión arterial elevaría la presión en el líquido intersticial del riñón con compresión de la red vascular peritubular y venas intrarrenales, con aumento de la resistencia al flujo ( Hinshaw, 1959-1960 ). Esta hipótesis parece descartada por los resultados aportados por las técnicas de medición de presiones por micropunción intratubular.

Finalmente, algunos autores proponen que la base para la autorregulación sería una vasoconstricción arteriolar dependiente del sistema renina-angiotensina ( Fisher, 1971; Thureau, 1966 ).

La administración a un animal de extractos de riñón, por vía intravenosa, produce una elevación de la presión arterial de forma lenta y sostenida. El principio activo al que se atribuye este efecto se llamó renina; sustancia de naturaleza proteica, extraída de la cortical del riñón abundante en glomérulos y liberada por una formación celular especializada, el aparato yuxtglomerular, con una porción que procede de la arteriola aferente, denominada " Polkissen ", y otra del tubo contorneado distal, la mácula densa.

En el polo vascular del glomérulo, el músculo liso de la arteriola aferente se transforma en células epitelioides grandes, redondas o poligonales, conforme se aproximan al glomérulo, a modo de manguito perivascular. Esta formación se aplica íntimamente a un asa del túbulo contorneado distal, cuyas células se hacen cilíndricas altas en lugar de cuboides.

La conjunción de ambos forman el aparato yuxtaglomerular, existiendo serias pruebas para demostrar que la renina es liberada en él; su contenido en hormona parece estar directamente relacionado con el número de ciertos gránulos alojados en sus células. En ratas a las que se ha provocado estenosis de la arteria renal, las células yuxtaglomerulares son muy ricas en gránulos, al contrario de lo que sucede en las del riñón intacto.

La renina no tiene, por sí misma, propiedad vasopresora, sino que actúa sobre una alfa-2 globulina plasmática, preformada probablemente en el hígado, el angiotensinógeno, dando lugar a la angiotensina I, decapeptido de débil actividad presora que se transforma a su vez por actividad enzimática en un octapeptido, la angiotensina II, cuya acción presora es de 4 a 8 veces más potente que la noradrenalina.

La acción hipertensora de la renina es máxima a los 15 minutos de su administración, siendo después inactivada por la angiotensinasa, que ha sido aislada en la mucosa intestinal, glóbulos rojos y riñón. La inyección de renina purificada eleva la presión arterial durante 40 a 60 minutos, periodo más prolongado por la formación lenta y continuada de angiotensina en el plasma.

La hipertensión determinada por el sistema renina-angiotensina es distinta a la producida por la adrenalina; en la primera se afecta poco el flujo sanguíneo periférico, no hay aumento del gasto cardiaco y tiene acción selectiva de cons-

tricción sobre la arteria aferente del glomérulo, con disminución de la presión de filtración, aunque no se ha establecido claramente hasta qué punto interviene en el sistema de autorregulación renal.

Además de su acción vascular la angiotensina parece regular la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal; se ha pensado que el aparato yuxtaglomerular sería estimulado por alteraciones del equilibrio electrolítico, liberando renina y ésta la angiotensina ( Ganong y col., 1966 ).

De las funciones que ejerce el sistema renina-angiotensina se deduce ( Vander, 1967 ) que sus mecanismos de liberación pueden estar regulados por distintos factores, tales como los cambios de presión de la arteriola aferente del glomérulo, la composición del líquido tubular a nivel de la mácula densa, los impulsos nerviosos simpáticos y los niveles de catecolaminas.

Durante algún tiempo, a partir de las experiencias de Goldblatt por las que se produce hipertensión arterial por constricción de la arteria renal, se pensó que el factor principal para la liberación de renina sería la isquemia renal, pero si bien desempeña un papel hipertensor en las primeras horas de instaurarse una isquemia renal, es hipotética su participación en la hipertensión crónica.

El que exista liberación de renina por estimulación de la inervación renal y por acción de las catecolaminas, permite sospechar que en los mecanismos de control participan

factores extrarrenales además de los del propio riñón, aunque se desconoce si actúan directamente sobre las células yuxtaglomerulares o lo hacen a través de la constricción de la arteriola aferente del glomérulo, que al modificar la presión de filtración afectaría la composición del líquido tubular a la altura de la mácula densa.

Al mismo tiempo, existen numerosas experiencias que inducen a pensar que los riñones liberan sustancias que anulan la acción de otras con efecto presor. En animales sometidos a nefrectomía bilateral y mantenidos en buen estado general con diálisis y alimentación adecuada, aparece una elevación de la presión arterial de carácter maligno. Por el contrario, si se practica ligadura de ambos uréteres o se anastomosan a la cava, se produce una uremia semejante a la que aparece por nefrectomía bilateral, sin embargo la elevación de la presión arterial no aparece, y si lo hace es de manera fugaz pero nunca maligna.

El papel de la inervación renal puede desdoblarse en dos aspectos distintos sobre los que nuestros conocimientos difieren grandemente, pues si bien se conoce morfológica y funcionalmente la inervación renal, tanto eferente como aferente, que acompaña a los vasos, se desconoce la intervención que pueda tener la inervación de los túbulos, especialmente abundante en el proximal, en la fisiología renal.

Hay quienes postulan que la influencia de los nervios espláncnicos sobre la formación de orina se produce enteramen-

te por su acción sobre la presión arterial y el flujo sanguíneo renal. Apoyándose además, en que la inervación no parece esencial ya que la función renal no se altera profundamente cuando se desnerva o se trasplanta el riñón ( Hamburger y col., 1967; Pitts, 1969 ).

Existe común acuerdo en que la poliuria evidente producida por desnervación renal y descrita desde los tiempos de Claude Bernard, no refleja una situación fisiológica, pues se debe a la supresión de la intensa isquemia renal consecutiva al proceder experimental, en el que la anestesia juega importante papel. Es evidente que la desnervación renal aguda o crónica, tanto en el hombre como en el perro, en condiciones controladas carece de efectos importantes sobre la función del riñón, lo que no descarta cierta participación, aunque sea secundaria, de la inervación tubular en la formación de orina, principalmente en la regulación de la reabsorción de agua y sodio ( Donnet y Pruneyre, 1954; Malméjac, 1964 ).

Dicha participación, que será comentada ampliamente en Discusión, no ha de extrañar si se considera que está demostrada en otras partes del organismo la regulación nerviosa de los procesos celulares que intervienen en la secreción y reabsorción.

## M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

### 1. Animales

Los animales utilizados en la presente investigación han sido 21 perros adultos de razas varias, de los cuales se utilizaron 7 para la puesta a punto de las técnicas y 14 para la experimentación propiamente dicha, que se ha realizado en forma aguda. El promedio de peso del grupo de 14 perros fué de 13'8 kg., con un máximo de 19'3 kg. y mínimo de 10 kg.; respecto al sexo, 7 fueron machos y el mismo número de hembras.

Antes de ser sometidos a la experimentación se observaron durante dos o tres semanas, a fin de descartar posibles enfermedades que pudieran modificar los resultados; recibiendo durante este tiempo una alimentación controlada.

### 2. Anestesia

El anestésico seleccionado fué el tiopental ( Tiobarbital ), con el que se consigue una inducción rápida, lográndose

dose la profundidad anestésica deseada con facilidad y en corto tiempo, reduciéndose así la situación de stress del animal; además, el tiopental proporciona buena relajación muscular sin necesidad de otros fármacos, lo que es de gran interés para la disección de los nervios esplácnicos.

El tiobarbital se administró lentamente en solución al 5 % en suero fisiológico por la safena externa, al principio por inyección intravenosa percutánea y posteriormente, para mantener la anestesia, por un catéter en la vena de la extremidad contraria a la utilizada para el registro de las presiones. La dosis inicial fué de 30 mg./kg., pero dada la distinta respuesta de un animal a otro, incluso de idéntico peso, se administraron dosis adicionales sirviéndonos como índice del nivel de anestesia la conservación del reflejo corneal al contacto con el ángulo interno del ojo.

### 3. Cateterización de los uréteres

Con el animal tendido en decúbito lateral derecho, sobre un rodillo colocado a la altura de las últimas vértebras dorsales y primeras lumbares para que la fosa renal izquierda quedase más accesible, se practicó una incisión desde la fosa iliaca izquierda a la arcada costal, desde donde se continuó paralela a ella hasta llegar al ángulo costovertebral; esta incisión constituye una vía cómoda de abordaje al uréter, riñón y nervio esplácnico.

Una vez puesto al descubierto el peritoneo y despegado de la pared láteroposterior se localizó fácilmente el riñón, y utilizándolo como referencia, se continuó el despegamiento peritoneal hacia la línea media; maniobra que dejó al uréter en el campo operatorio, cruzando desde la porción cefálica a la caudal y con el aspecto de una cinta laxamente unida al peritoneo.

Aislado el uréter, se seccionó y se introdujo por su extremo proximal un tubo de polivinilo multiperforado que se colocó a la altura de la pelvis renal, fijándolo con ligadura al propio uréter tras comprobar su correcta posición.

El extremo distal del catéter se exteriorizó por la herida operatoria, evitando que se angulase para que la orina pudiese fluir sin obstáculo y ser recogida en un tubo calibrado ( Fig. 5 ).

En el grupo de perros en los que se estudió el filtrado glomerular y el volumen de orina del riñón contrario al del esplácnico estimulado, fue el uréter de este lado el primero que se cateterizó, con el fin de evitar nuevas maniobras una vez colocados los electrodos en el nervio esplácnico.

Tras disponer al animal en decúbito lateral izquierdo se practicó una incisión desde la fosa ilíaca derecha al hipocondrio; al llegar a peritoneo se disecó el mismo hacia la línea media, localizando y aislando el uréter que se cateterizó de igual forma que el izquierdo.



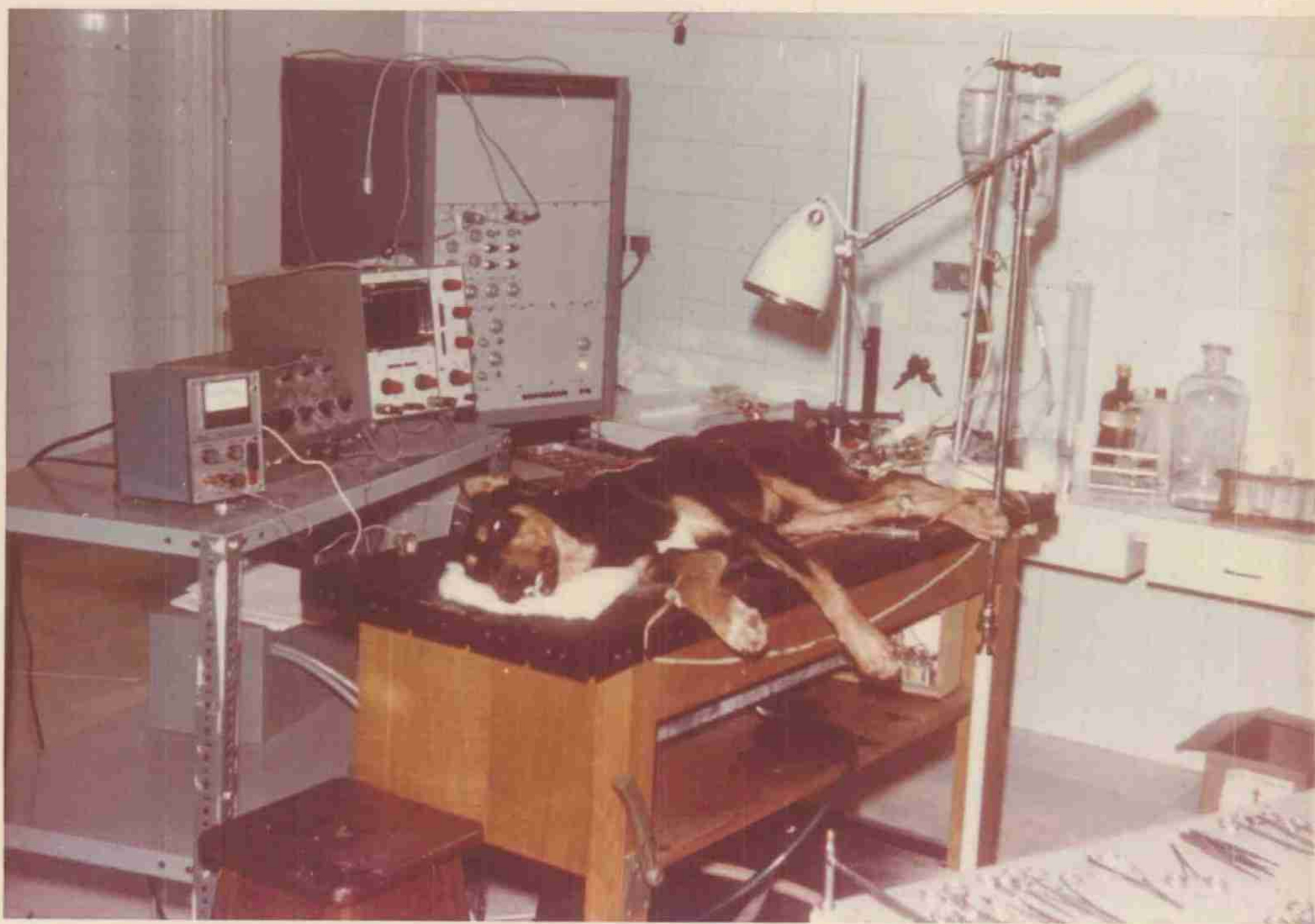


Fig. 5

Disposición general de la experimentación

Animal nº 15, con los electrodos colocados en el nervio esplácnico izquierdo y conectados al estimulador y osciloscopio; tiene cateterizado el uréter izquierdo para la recogida de orina, la safena externa derecha para la perfusión y la arteria y vena femorales izquierdas para el registro en el polígrafo de las presiones arterial y venosa mediante su conexión a transductores.

#### 4. Dissección y estimulación del nervio esplácnico

Sirviéndonos de la lumbotomía utilizada para cateterizar el uréter izquierdo, se localizó el nervio esplácnico despegando cuidadosamente el peritoneo posterior hacia la línea media, rechazando el riñón hacia abajo y la pleura hacia la cavidad torácica; en todos los casos se actuó sobre el lado izquierdo porque en el perro es más desplazable el riñón de este lado que el derecho, y esta maniobra facilita la localización y dissección del nervio.

Con el proceder citado se pusieron al descubierto estructuras que sirvieron de importantes puntos de orientación: el riñón y una gran vena lumbar. Esta vena cruza la pared costal posterior y se dirige hacia la línea media, próxima a la glándula adrenal, con la que no tiene más relación que la vecindad. Unos milímetros por encima de esta vena cruza el nervio esplácnico, separándose de la columna después de atravesar el diafragma para inervar la glándula adrenal, el riñón y el ganglio semilunar; en este punto es fácilmente localizado, sobre todo si se desplaza suavemente el riñón hacia abajo quedando tenso el arco que describe el nervio ( Fig. 6 ).

Una vez localizado el nervio se disecó en un trayecto de 1'5 cm., colocando los electrodos de plata-plata clorurada directamente sobre él, separados uno de otro 0'5 cm. y cuidando de que no lo comprimiesen ni traumatizasen. Para ais-

larlo de las estructuras vecinas se dispuso una gasa cubierta de vaselina sólida por debajo, otra separando los electrodos entre sí y una tercera cubriéndolo por encima. A continuación se suturó la herida sacando las conexiones de los electrodos por ella y fijándolos a la piel para que no traccionen el nervio.

La estimulación eléctrica del nervio esplácnico se efectuó mediante un estimulador Grass SD5 provisto de unidad de aislamiento.

Los parámetros de la estimulación se controlaron continuamente por medio de un osciloscopio de rayos catódicos Telequipment D52 de dos canales, midiéndose en uno el voltaje de salida del estimulador y en otro el miliamperaje determinado por la caída de voltaje a través de una resistencia de 1000 ohmios en serie con el circuito de estimulación ( Delgado, 1961 ).

Los parámetros fueron idénticos para todos los animales, empleándose: pulsos rectangulares unidireccionales, polaridad negativa en el electrodo distal, 1'4 mseg. de duración de pulso, frecuencia de 30 cps. e intensidad de 5 mA; la duración total de la estimulación fué de 30 minutos de forma continuada.

El voltaje de estimulación se ajustó, cuando fué necesario, para mantener constante la intensidad de 5 mA, que se consideró necesaria y suficiente para una estimulación supra-máxima.





Fig. 6

Aislamiento del nervio esplácnico

Nervio esplácnico ligeramente traccionado mediante un hilo de seda, separándose de la columna vertebral y dirigiéndose a la glándula adrenal; por debajo cruza el campo una vena lumbar y a la izquierda se encuentra el riñón.

## 5. Determinación del filtrado glomerular

En el perro, el aclaramiento de la creatinina equivale al valor del filtrado glomerular, por lo que se eligió esta técnica para determinarlo. Se ha practicado el aclaramiento de la creatinina perfundiendo una solución de creatinina al 0'5 % en suero fisiológico por una cánula colocada en la vena safena externa, por la que también se inyectaron las dosis adicionales de tiobarbital.

Con el fin de que el nivel de creatinina en sangre fuera estable, iniciamos la perfusión a razón de 20 gotas por minuto, que en la segunda mitad de la experiencia se redujo a 15 gotas por minuto para terminar en los últimos veinte minutos administrando 10 gotas por minuto ( 1 ml. equivale a 23 gotas aproximadamente ). Esta pauta demostró cumplir la finalidad propuesta.

La sangre para la determinación de la creatinina se extrajo de la yugular, para que los valores obtenidos correspondiesen a la sangre circulante, ya que la perfusión se realizó por la safena externa.

La determinación cuantitativa de la creatinina se hizo mediante el test colorimétrico de los Laboratorios Boehringer. Conocida la creatinina del plasma y de la orina, así como el volumen urinario por minuto, se aplicó la fórmula del aclaramiento  $C = UV/P$ ; donde U es la concentración de creatinina en orina; V, el volumen de orina por minuto; y P, la concen-

tracción de creatinina en el plasma.

## 6. Registro de la presión arterial

La presión arterial se registró por cateterismo de la arteria femoral, cuyo extremo distal se ligó y por el proximal se introdujo unos 5 cm. un catéter de polivinilo de 3 mm. de diámetro interior, por lo que los registros corresponden a la presión arterial terminal.

El catéter se conectó a un transductor Statham P23Db, llenando el circuito formado por el catéter, cápsula del transductor y sistema de jeringas de contrapresión con una solución de heparina en suero fisiológico al 0'2 %; una vez iniciado el registro se mantuvo la columna de sangre en el tercio medio del catéter.

El registro gráfico de la presión arterial se realizó en un polígrafo Beckman RM de cuatro canales, al que se conectó el transductor mediante un acoplador para permitir una adecuada calibración de la señal procedente del transductor. La sensibilidad del sistema se seleccionó de tal forma que una variación de 100 mm. de mercurio correspondiese a una deflexión de 2 cm. de la pluma inscriptora del polígrafo, verificándose la exactitud de la calibración sometiendo al transductor a presiones comprobadas en un manómetro de mercurio.

## 7. Registro de la presión venosa

Al tiempo que se cateterizó la arteria se actuó de igual forma sobre la vena femoral, con ligadura del extremo distal e introducción de un catéter de polivinilo de 3 mm. de diámetro hasta dejarlo por encima del diafragma, para lo que previamente se midió la longitud necesaria sobre el propio perro.

El registro de la presión venosa se realizó de forma similar al de la presión arterial, pero ajustando la sensibilidad para que una variación de 10 mm. de mercurio correspondiese a 1 cm. sobre el papel milimetrado.

## 8. Descripción de un experimento

Los experimentos consistieron en una primera fase preparatoria a la que siguió la experimentación propiamente dicha, que comprendió tres periodos sucesivos de 30 minutos: control, estimulación continuada del esplácnico y control.

Una vez anestesiado el animal y después de cateterizar la arteria y vena femoral así como el uréter, y de colocar los electrodos en el nervio esplácnico, se inició la perfusión a un ritmo de 20 gotas por minuto durante 15 minutos, a fin de que se alcanzase en sangre un nivel estable de creatinina y permitir al animal la recuperación de las maniobras quirúrgicas.

A continuación se registró simultáneamente la presión arterial y la presión venosa central durante 30 minutos de

control; recogiéndose durante este periodo tres volúmenes de orina correspondientes a 10 minutos cada uno y una muestra de sangre en el minuto 5 y otra en el 25. Con tal proceder se obtuvieron los valores control de los parámetros estudiados, con los que se compararon los obtenidos durante la estimulación.

Al primer periodo de control siguió la estimulación del esplácnico durante 30 minutos; manteniéndose con las características citadas la perfusión y realizando los registros de presiones y recogidas de muestras de sangre y orina en la forma indicada para el control.

Al periodo de estimulación siguieron 30 minutos de control, en el que la sistemática fué idéntica al control antes de la estimulación.

En resumen, pues, durante la experimentación se realizó un registro continuo de la presión arterial y venosa central, recogiéndose separadamente nueve volúmenes de orina correspondientes a fracciones de 10 minutos y realizándose seis extracciones de sangre.

Cuando se estudió el riñón del lado contrario al del esplácnico estimulado, se recogieron además nueve volúmenes de orina correspondientes al mismo.



## 9. Análisis de datos

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se realizó primero mediante una calculadora Olivetti Programa 101, con la que se obtuvo para los valores de los tres periodos de treinta minutos y las sucesivas fracciones de diez minutos: la media, varianza, desviación típica, coeficiente de variación, varianza/n y error standard.

En las tablas incluidas en " Resultados ", junto a los valores individuales se ha añadido la media, a pesar de que en ocasiones no refleja los resultados obtenidos en la mayor parte de los animales debido a que en algunos de ellos los valores absolutos se desviaron notablemente de la media, aunque ajustándose en su evolución experimental al patrón general; también se incluye la desviación típica a fin de reflejar la dispersión de los valores individuales, no pretendiendo incluirla para establecer criterios de significación estadística.

La significación estadística en los resultados se ha realizado mediante la prueba de la t-Student y el análisis de la covarianza.

La t-Student se utilizó cuando se trató de comparar los resultados de una misma variable a lo largo de la experiencia o de la misma variable en el riñón del lado del nervio estimulado y del contrario.

La metódica seguida ha sido la de aplicar la t-Student a cada periodo en comparación con los otros, es decir, primer

control con estimulación y segundo control, y estimulación con segundo control; a continuación se ha relacionado el primer control con cada una de las fracciones de diez minutos de los periodos de estimulación y del segundo control. De idéntica forma se ha aplicado la t-Student de cada uno de los periodos del riñón del lado del nervio estimulado en relación a los del riñón contrario.

El volumen de orina por minuto se ha relacionado con el filtrado glomerular para ver su dependencia, tanto en el riñón del lado estimulado como en el contrario, comparando cada una de las distintas fracciones de diez minutos entre sí, mediante el coeficiente de correlación y el análisis de la covarianza.

El método del análisis de la covarianza se basa, como el de la varianza, en una comparación de las medias, pero en esta ocasión, de las medias de las residuales, siendo las residuales las diferencias entre las observaciones reales y una cantidad de regresión basada en la variable asociada ( Dixon y Massey, 1957 ).

## R E S U L T A D O S

Siguiendo la metodología mencionada se han recogido las modificaciones causadas por la estimulación del nervio esplácnico mayor sobre el filtrado glomerular, volumen de orina por minuto, presión arterial sistólica y diastólica, presión venosa central, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria.

### 1. Filtrado glomerular

El valor medio del filtrado glomerular en el riñón del lado del nervio estimulado fue 27'42 ml./min. en el periodo de control antes de la estimulación, 15'41 ml./min. durante la estimulación y 24'85 ml./min. en el control después de la estimulación ( Tabla I ). Queda reflejado que el filtrado glomerular se redujo durante la estimulación y aumentó al terminar la misma sin llegar a recuperar los valores obtenidos durante el primer control ( Fig. 7 ).

T A B L A I

F I L T R A D O G L O M E R U L A R

ANIMAL	1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	21'22	21'10	26'04	11'08	23'50	28'70	27'20	22'90	27'20
5	43'30	42'70	44'00	26'60	34'60	35'20	35'00	37'60	42'30
7	30'67	31'76	30'30	12'99	21'71	27'40	30'00	19'56	22'00
9	20'00	24'86	24'84	02'62	05'06	25'09	33'15	22'64	25'75
11	40'30	34'80	37'50	02'39	09'50	15'40	25'30	30'36	31'30
12	25'80	32'78	40'80	01'70	03'30	09'54	32'10	34'15	26'19
13	21'30	24'10	26'25	06'30	31'26	45'00	46'75	29'36	27'32
14	43'39	48'95	44'78	01'54	06'24	30'30	43'52	29'99	38'48
15	17'70	17'58	26'21	05'54	23'31	14'06	20'91	22'00	21'00
17	11'60	16'50	14'83	13'30	12'47	22'16	19'11	16'16	16'64
18	25'34	32'24	35'52	05'22	13'66	21'60	23'16	21'49	24'55
19	29'44	23'85	26'18	01'65	01'73	17'11	23'26	22'98	22'05
20	16'40	16'80	18'65	09'50	13'86	12'12	11'69	12'42	06'61
21	14'40	15'00	12'00	08'80	20'20	14'20	07'80	06'89	05'10
Media parcial	25'77	27'35	29'13	07'80	15'74	22'76	27'06	23'46	24'03
Desv. típica	10'46	10'28	10'28	06'84	10'31	09'99	10'86	08'37	10'22
Media total		27'42			15'41			24'85	
Desv. típica		10'18			10'88			9'76	

Valores en ml./min. obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos en el riñón del lado del nervio estimulado ( véase " Material y métodos " ).

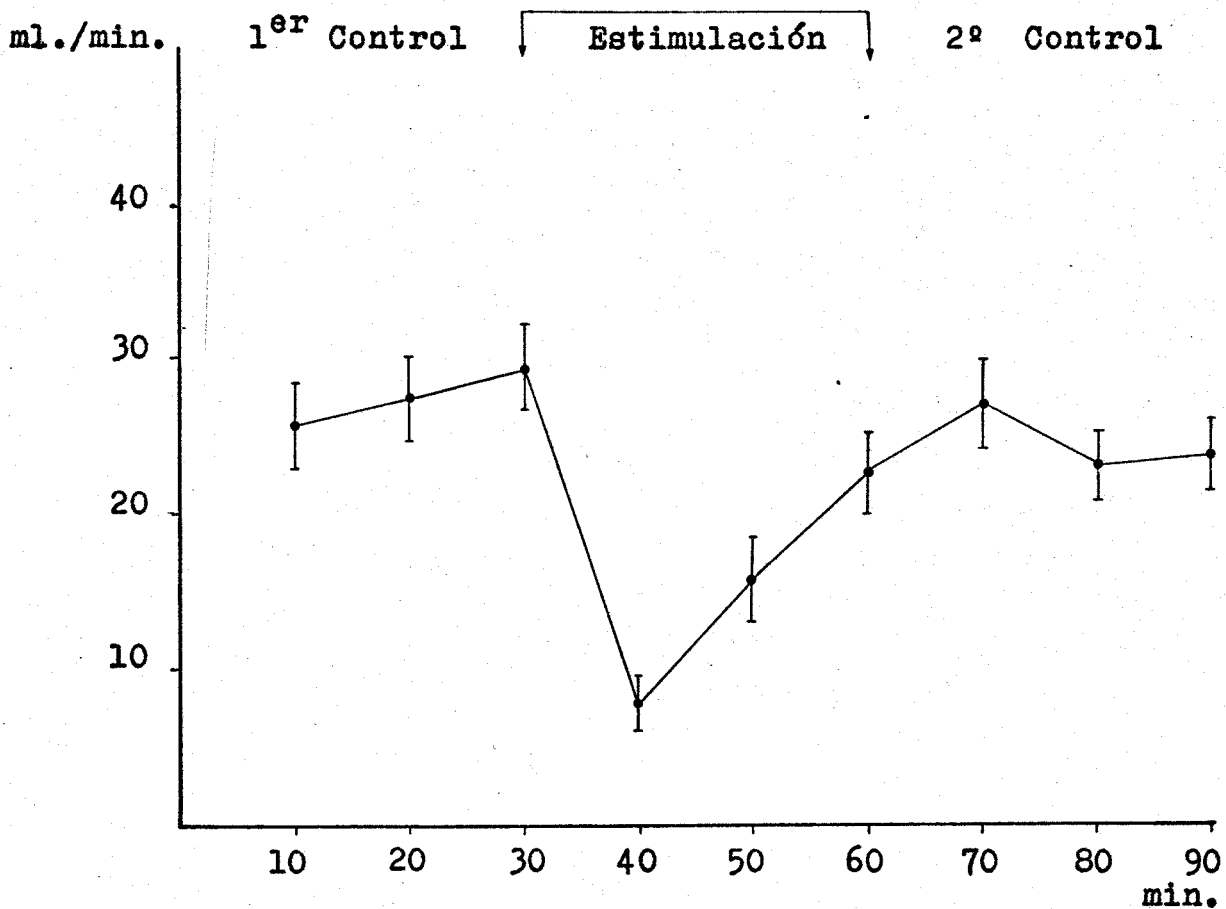


Fig. 7

Valores del filtrado glomerular del riñón del lado del nervio estimulado durante los periodos de control y estimulación ( media de 14 animales  $\pm$  error standard ).

Aunque estos resultados representan la media del filtrado glomerular de todos los animales, no reflejan los obtenidos en cada perro independientemente; haciéndose, por tanto, necesario un examen más detallado de los mismos.

a) Control antes de la estimulación .- Aunque existen diferencias, en algunos casos elevadas, del filtrado glomerular de unos perros respecto a otros, se puede observar que los tres valores durante el control para cada animal fueron semejantes.

Durante los diez primeros minutos la media del filtrado glomerular en todos los animales fue de 25'77 ml./min., a continuación 27'35 ml./min. y en los últimos diez minutos correspondió a 29'13 ml./min.

En los primeros diez minutos destaca el perro nº 14 con un valor máximo de filtrado glomerular de 43'39 ml./min. y el nº 17 con el mínimo, 11'60 ml./min. Durante los minutos 10 a 20 correspondió el máximo al perro nº 14 con 48'95 ml./min. y el mínimo de 15'00 ml./min. al nº 21; entre los minutos 20 a 30 alcanzó el máximo de 44'78 ml./min. el nº 14 y el mínimo de 12'00 ml./min. el nº 21.

Aunque existieron diferencias generales de uno a otro, las variaciones del filtrado glomerular para un mismo perro durante la media hora de control fueron poco acusadas, como se comprueba comparando el nº 5 con valores de 43'30, 42'70 y 44'00 ml./min. y el nº 20 con 16'40, 16'80 y 18'65 ml./min.

b) Periodo de estimulación .- El filtrado glomerular se redujo a la mitad aproximadamente durante la estimulación, pero esta reducción no fue uniforme a lo largo de los 30 minutos, puesto que durante los diez primeros el valor medio fue 7'80 ml./min.; entre los minutos 10 a 20, 15'74 ml./min. y para los últimos diez minutos, 22'76 ml./min.

En todos los perros se produjo anulación del filtrado glomerular durante los 4 a 6 primeros minutos de estimulación y en un grupo formado por los n° 12, 14 y 19 esta anulación persistió durante 8 minutos. A continuación el filtrado aumentó progresivamente a lo largo del periodo, alcanzando al final cifras que se aproximaron a las del primer control, aunque permaneciendo por debajo de ellas; excepto en el n° 21 que fue semejante al valor control y en los perros n° 4, 9, 13 y 17 que por el contrario se hicieron superiores.

El valor máximo durante los primeros diez minutos se obtuvo en el n° 5 con 26'60 ml./min. y el mínimo en el n° 14 con 1'54 ml./min. Entre los minutos 10 a 20 el filtrado glomerular más elevado se registró en el perro n° 5 con 34'60 ml./min. y el más bajo de 1'73 ml./min. en el n° 19. Los valores extremos en los últimos diez minutos fueron 45'00 y 9'54 ml./min. en los animales 13 y 12 respectivamente.

c) Control después de la estimulación .- Durante este periodo la media del filtrado glomerular sufrió un aumento respecto a la anterior, elevándose de 15'41 ml./min. a 24'85 ml./min., pero siguiendo por debajo de los valores del primer control.

Este aumento de la cifra media no fue progresivo, sino que se elevó en los primeros diez minutos, cuya media fue 27'06 ml./min., para a continuación descender a 23'46 ml./min. y mantenerse en los últimos diez minutos en un valor semejante, 24'03 ml./min.

No representa el comportamiento de la media a todo el grupo de animales, puesto que en la mayoría la subida inicial fue seguida de un descenso para a continuación producirse un nuevo aumento; trayectoria que no se refleja en los valores medios debido a los resultados obtenidos en algunos animales.

Entre los minutos 1 y 10 el filtrado glomerular aumentó como resultado de un comportamiento semejante en la mayoría de los animales, excepto los n° 4, 17, 20 y 21 en los que descendió y los n° 5 y 13 en los que se mantuvo prácticamente igual. El máximo valor fue de 46'75 ml./min. en el n° 13 y el mínimo de 7'80 en el n° 21.

En los minutos 10 a 20 se produjo un descenso general en todos, de mayor o menor intensidad, registrándose valores semejantes a los previos en los perros n° 15, 19 y 20; y un ligero aumento en los n° 11 y 12. El filtrado glomerular máximo correspondió al n° 5 con 37'60 ml./min. y el mínimo al n° 21 con 6'89 ml./min.

Durante los diez últimos minutos de control se produjo descenso en los perros n° 20 y 12, muy discreto en los n° 13, 14, 15 y 21; manteniéndose estable el filtrado glomerular



en los n° 17 y 19; en el resto de los animales se registró un aumento. El filtrado glomerular máximo correspondió al n° 5 con 42'30 ml./min. y el mínimo al n° 21 con 5'10 ml./min.

La media del filtrado glomerular del riñón contrario al lado del nervio estimulado en el grupo de 6 animales donde se estudió se mantuvo dentro de valores estables a lo largo de la experiencia. Durante la media hora de control fue 15'69 ml./min., en la estimulación 16'11 ml./min. y en el control final 15'79 ml./min. ( Tabla II ). No obstante, durante la estimulación se produjo un aumento en los primeros diez minutos que fue seguido de una disminución en los restantes veinte minutos, comportamiento que también se observó durante la media hora de control después de la estimulación. En la figura 8 se recogen los valores del filtrado glomerular del riñón contrario al lado del nervio estimulado y, a efectos comparativos, los del riñón del lado estimulado correspondientes a los mismos 6 animales.

a) Control antes de la estimulación .- Durante el primer periodo de control los valores del filtrado glomerular para los primeros diez minutos fue de 15'49 ml./min., para los diez minutos siguientes, 15'70 ml./min. y para los diez finales, 15'85 ml./min.

En los primeros diez minutos el máximo filtrado glomerular se obtuvo en el perro n° 18 con 25'17 ml./min., en el que también se registró el máximo durante los minutos 10 a 20 y 20 a 30, con 30'29 ml./min. y 30 ml./min. respectivamente.

T A B L A II

F I L T R A D O G L O M E R U L A R

ANIMAL	1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>a</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	14'93	14'22	12'54	25'99	10'35	11'06	13'80	09'00	09'16
17	10'44	10'00	10'96	10'38	07'74	07'30	17'24	15'70	11'80
18	25'17	30'29	30'00	36'40	21'36	33'05	21'69	16'18	14'77
19	20'24	16'35	18'61	03'94	08'69	05'49	56'44	25'90	25'14
20	07'80	11'77	12'04	19'36	22'28	17'63	07'25	20'35	05'88
21	14'40	11'60	11'00	17'20	15'60	16'20	07'52	02'70	03'84
Media parcial	15'49	15'70	15'85	18'87	14'33	15'12	20'65	14'97	11'76
Desv. típica	06'36	07'48	07'49	11'45	06'40	09'99	18'39	08'20	07'64
Media total		15'69			16'11			15'79	
Desv. típica		06'70			09'17			12'28	

Valores en ml./min. obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos en el riñón contrario al lado del nervio estimulado ( véase " Material y métodos " ).

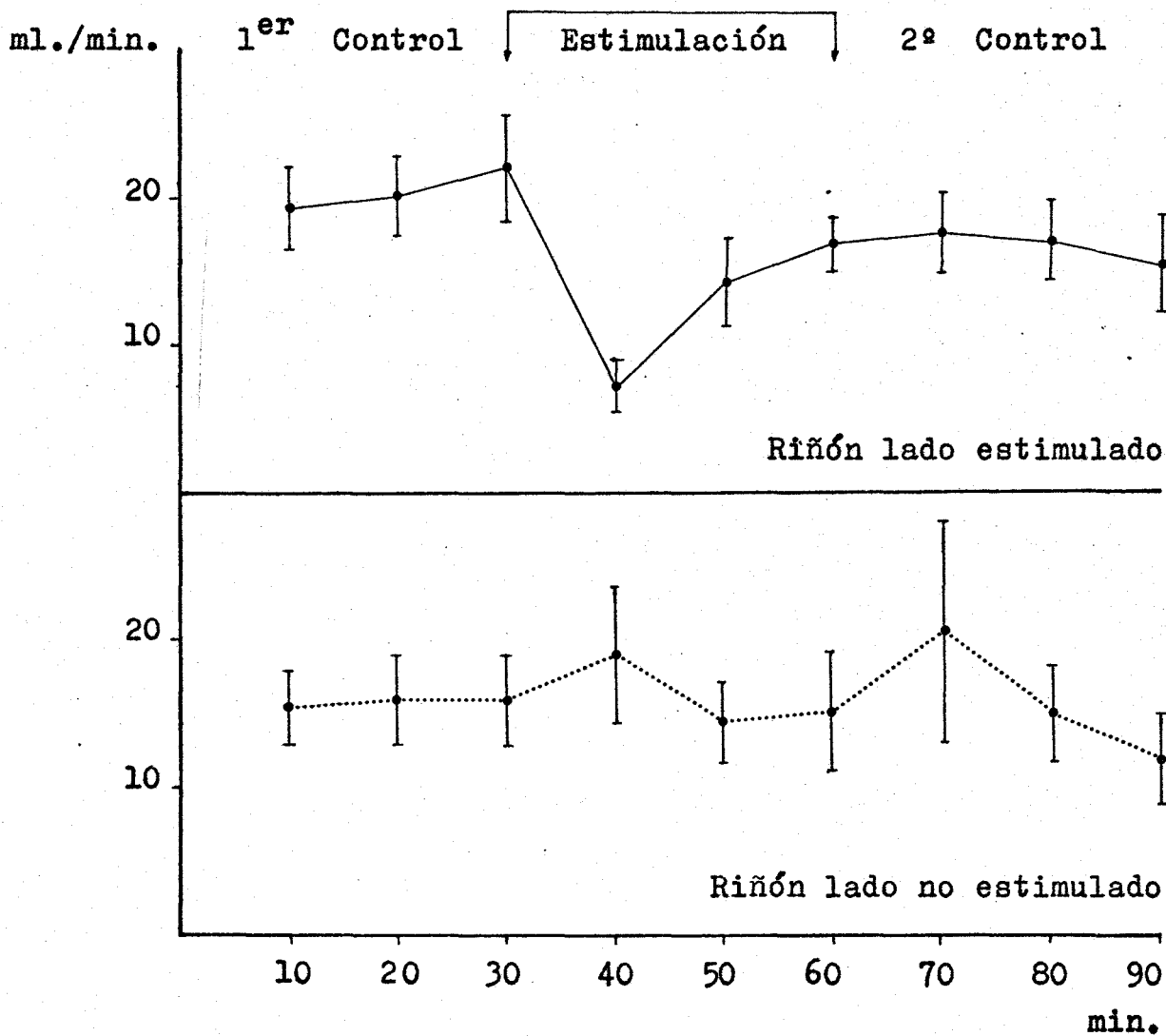


Fig. 8

Valores del filtrado glomerular del riñón del lado estimulado y del contrario durante los periodos de control y estimulación ( media de 6 animales  $\pm$  error standard ).

El mínimo en los diez minutos iniciales se registró en el n° 20 con 7'80 ml./min., en los siguientes diez minutos en el n° 17 con 10 ml./min. y en los diez minutos finales también en el n° 17 con 10'96 ml./min.

b) Periodo de estimulación .- En este periodo el filtrado glomerular aumentó en los primeros diez minutos a 18'87 ml./min., para a continuación descender a 14'33 ml./min. en los diez minutos siguientes; en los últimos diez minutos fue 15'12 ml./min.

En los diez primeros minutos el filtrado glomerular máximo se obtuvo en el perro n° 18 con 36'40 ml./min. y el mínimo en el n° 19 con 3'94 ml./min.; durante los siguientes diez minutos el máximo fue en el n° 20 con 22'28 ml./min. y el mínimo en el n° 17 con 7'74 ml./min. En los diez minutos finales el más elevado fue el n° 18 con 33'05 ml./min. y el mínimo el n° 19 con 5'49 ml./min.

c) Control después de la estimulación .- Una vez suspendida la estimulación, durante los diez primeros minutos el filtrado glomerular aumentó a 20'65 ml./min.; en los diez minutos siguientes disminuyó a 14'97 ml./min. y en los diez finales descendió a 11'76 ml./min.

Hasta el minuto 10 el máximo se registró en el perro n° 19 con 56'44 ml./min. y el mínimo en el n° 20 con 7'25 ml./min.; de los minutos 10 a 20, el máximo también se registró en el n° 19 con 25'90 ml./min., así como en los últimos diez minutos con 25'14 ml./min. El mínimo de los minutos

10 a 20 fue en el n° 21, igual que de los minutos 20 a 30, con 2'70 y 3'84 ml./min. respectivamente.

El estudio estadístico de los valores del filtrado glomerular en el riñón del lado del nervio estimulado durante el primer control comparados con los del segundo demuestra que las diferencias observadas no fueron significativas; por el contrario las modificaciones del filtrado glomerular durante la estimulación fueron significativas tanto respecto al primer control (  $P < 0'01$  ) como al segundo (  $P < 0'05$  ).

El análisis de las modificaciones en los valores del filtrado glomerular obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos comparadas con el primer control fueron significativas durante los primeros diez minutos de estimulación (  $P < 0'001$  ) y durante los minutos 10 a 20 (  $P < 0'01$  ) pero no en los últimos diez minutos de estimulación ni en las fracciones del segundo control.

En el riñón contrario al lado del nervio estimulado los valores del filtrado glomerular durante el primer control no tuvieron diferencias significativas respecto a los del segundo control, y tampoco existieron durante la estimulación; el estudio comparativo del filtrado glomerular del primer control respecto a las diferentes fracciones de diez minutos de la estimulación y del segundo control demuestra que no se produjeron diferencias significativas.

El primer control del lado del nervio estimulado mostró diferencias significativas respecto al del lado del nervio

no estimulado; durante la estimulación no aparecieron diferencias significativas y tampoco durante el segundo control.

## 2. Volumen de orina por minuto

La media del volumen de orina por minuto recogida del riñón del lado del nervio estimulado en todos los perros fue 0'40 ml./min. durante media hora de control antes de la estimulación; durante la estimulación, 0'25 ml./min. y en el control posterior a ella, 0'42 ml./min. ( Tabla III ).

Durante la estimulación, la media del volumen de orina por minuto descendió, para una vez suspendida aumentar hasta tener un valor semejante al de antes de la estimulación ( Fig. 9 ).

Dado que el valor medio no representa los resultados obtenidos en todos los animales, es necesario estudiar por separado los datos de los distintos periodos.

a) Control antes de la estimulación .- La diuresis durante este periodo fue uniforme en cada animal, aunque las diferencias en valores absolutos de un perro a otro fueron importantes.

Durante los diez primeros minutos la media del volumen de orina por minuto fue 0'38 ml./min., idéntica a la de los siguientes diez minutos, 0'38 ml./min.; sufriendo un pequeño aumento en los últimos diez minutos, 0'44 ml./min. Se comprueba en este caso que el valor medio global de 0'40 ml./min. es representativo del primer periodo de control.

T A B L A III

V O L U M E N D E O R I N A P O R M I N U T O

ANIMAL	1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	0'30	0'30	0'34	0'14	0'33	0'35	0'30	0'22	0'27
5	0'65	0'70	0'70	0'40	0'52	0'48	0'57	0'57	0'64
7	0'35	0'40	0'50	0'24	0'33	0'39	0'41	0'30	0'39
9	0'28	0'33	0'30	0'03	0'05	0'28	0'35	0'25	0'30
11	0'60	0'44	0'43	0'03	0'13	0'23	0'40	0'40	0'39
12	0'35	0'43	0'62	0'03	0'06	0'18	0'78	0'78	0'68
13	0'61	0'75	1'02	0'24	1'15	2'55	1'73	1'10	1'04
14	0'60	0'61	0'70	0'02	0'06	0'28	1'02	0'75	0'62
15	0'66	0'56	0'66	0'08	0'37	0'26	0'47	0'46	0'42
17	0'12	0'12	0'11	0'14	0'10	0'19	0'18	0'16	0'14
18	0'20	0'20	0'21	0'05	0'10	0'10	0'12	0'11	0'12
19	0'29	0'26	0'33	0'02	0'02	0'12	0'20	0'24	0'30
20	0'12	0'12	0'13	0'07	0'11	0'08	0'08	0'08	0'04
21	0'17	0'12	0'11	0'07	0'17	0'14	0'07	0'05	0'03
Media parcial	0'38	0'38	0'44	0'11	0'25	0'40	0'48	0'39	0'38
Desv. típica	0'20	0'21	0'27	0'11	0'30	0'63	0'45	0'31	0'28
Media total	0'40			0'25			0'42		
Desv. típica	0'23			0'41			0'35		

Valores en ml./min. obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos en el riñón del lado del nervio estimulado ( véase " Material y métodos " ).

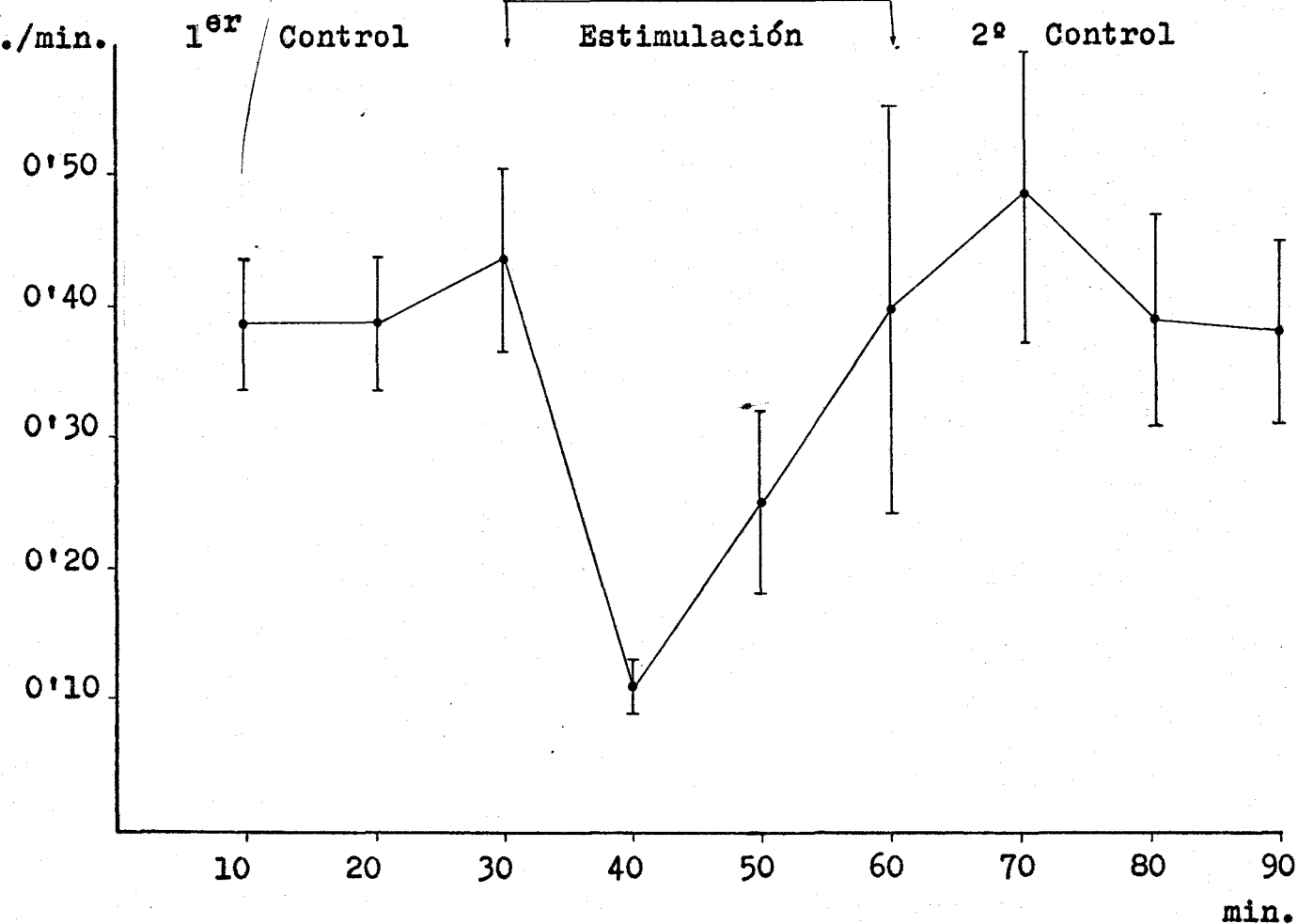


Fig. 9

Valores del volumen de orina por minuto del riñón del lado del nervio estimulado durante los periodos de control y estimulación ( media de 14 animales  $\pm$  error standard ).



Para los primeros diez minutos el máximo volumen de orina se registró en el perro nº 15 con 0'66 ml./min. y el mínimo en el nº 20 con 0'12 ml./min. En los minutos 10 a 20, el máximo fue en el nº 13 con 0'75 ml./min. y el mínimo se dió en los nº 17, 20 y 21 con 0'12 ml./min. En los últimos diez minutos de control el valor máximo se obtuvo en el nº 13 con 1'02 ml./min. y el mínimo en los nº 17 y 21 con 0'11 ml./min.

Los volúmenes de orina por minuto en un mismo perro a lo largo de esta primera media hora de control fueron estables en la mayoría de los casos, como sucede en el nº 4, 0'30, 0'30 y 0'34 ml./min. y en el nº 18, 0'20, 0'20 y 0'21 ml./min.; existiendo algunos como los nº 12 y 13 en los que las variaciones fueron más pronunciadas.

No obstante, las diferencias de un perro a otro a veces fueron importantes, como ocurrió en el nº 21, 0'17, 0'12 y 0'11 ml./min., comparado con el nº 14, 0'60, 0'61 y 0'70 ml./min.

b) Periodo de estimulación .- Durante esta media hora el volumen de orina por minuto sufrió un descenso súbito al iniciarse la estimulación, llegando a anularse en los primeros 4 a 6 minutos y en los perros nº 12, 14 y 19 durante 8 minutos. A partir de este momento la diuresis fue aumentando de forma progresiva hasta alcanzar al final de la estimulación un valor próximo a la mitad del obtenido en el primer control.

El valor medio del volumen de orina por minuto para todos los perros durante la estimulación fue 0'25 ml./min. con los resultados parciales de 0'11 ml./min. durante los diez primeros minutos, 0'25 ml./min. para los minutos 10 a 20 y 0'40 ml./min. en los últimos diez minutos.

Durante los primeros diez minutos el volumen de orina se aproximó a cero en todos los animales, con valor máximo en el n° 5 con 0'40 ml./min. y mínimo en los n° 14 y 19 con 0'02 ml./min.

En los minutos 10 a 20 aumentó el volumen en todos los animales, excepto en los n° 17 y 19 en los que permaneció estable; el máximo se obtuvo en el n° 5 con 0'52 ml./min. y el mínimo en el n° 19 con 0'02 ml./min.

Durante los últimos diez minutos se produjo aumento generalizado de los volúmenes de orina acusándose descenso en los n° 5, 15, 20 y 21, permaneciendo estable en el n° 18. El máximo se obtuvo en el n° 13 con 2'55 ml./min. correspondiendo el mínimo al n° 20 con una diuresis de 0'08 ml./min.

c) Control después de la estimulación .- El volumen medio de orina por minuto en este periodo aumentó de 0'25 ml./min. obtenido durante la estimulación, a 0'42 ml./min., semejante al del primer control, 0'40 ml./min.

Los valores medios parciales fueron 0'48 ml./min., 0'39 ml./min. y 0'38 ml./min. respectivamente para cada uno de los tres tiempos de diez minutos. Es decir, que al suprimirse la estimulación el volumen de orina aumentó, para en

los siguientes diez minutos descender de nuevo, permaneciendo estable entre los minutos 20 y 30.

Este comportamiento refleja los datos obtenidos en la mayoría de los perros. El descenso en los minutos 10 a 20, respecto a los diez primeros, se observó en todos los animales excepto en los n° 5, 11, 12 y 20 en los que permaneció igual y el 19 en el que aumentó ligeramente. En los últimos diez minutos, aunque la media permaneció estable respecto a la anterior, los valores individuales estuvieron muy dispersos.

El máximo volumen de orina durante los diez primeros minutos se obtuvo en el perro n° 13 con 1'73 ml./min. y el mínimo en el n° 21 con 0'07 ml./min. De los minutos 10 al 20, el máximo fue 1'10 ml./min. también en el n° 13 y el mínimo 0'05 ml./min. en el n° 21, en los que igualmente se registraron los valores extremos de 1'04 y 0'03 ml./min. respectivamente en los diez minutos finales.

El volumen de orina por minuto del riñón contrario al lado del nervio estimulado se ha estudiado en un grupo de 6 perros; los resultados se recogen en la tabla IV y figura 10.

Durante el periodo de estimulación la media para el grupo de animales fue ligeramente superior a la del control antes de la estimulación; manteniéndose este valor durante el control posterior. El valor medio durante el primer control fue 0'16 ml./min.; durante la estimulación 0'17 ml./min. y en el control final 0'17 ml./min.

T A B L A IV

V O L U M E N D E O R I N A P O R M I N U T O

ANIMAL	1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	0'14	0'19	0'16	0'34	0'16	0'12	0'18	0'09	0'13
17	0'16	0'12	0'12	0'15	0'10	0'09	0'18	0'08	0'13
18	0'22	0'23	0'20	0'35	0'23	0'23	0'12	0'09	0'07
19	0'28	0'21	0'23	0'06	0'11	0'05	0'67	0'43	0'37
20	0'08	0'10	0'10	0'16	0'23	0'16	0'06	0'27	0'04
21	0'13	0'10	0'09	0'15	0'16	0'15	0'06	0'03	0'02
Media parcial	0'17	0'16	0'15	0'20	0'16	0'13	0'21	0'16	0'13
Desv. típica	0'07	0'06	0'06	0'12	0'06	0'06	0'23	0'15	0'13
Media total	0'16			0'17			0'17		
Desv. típica	6'70			9'17			12'28		

Valores en ml./min. obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos en el riñón contrario al lado del nervio estimulado ( véase " Material y métodos " ).

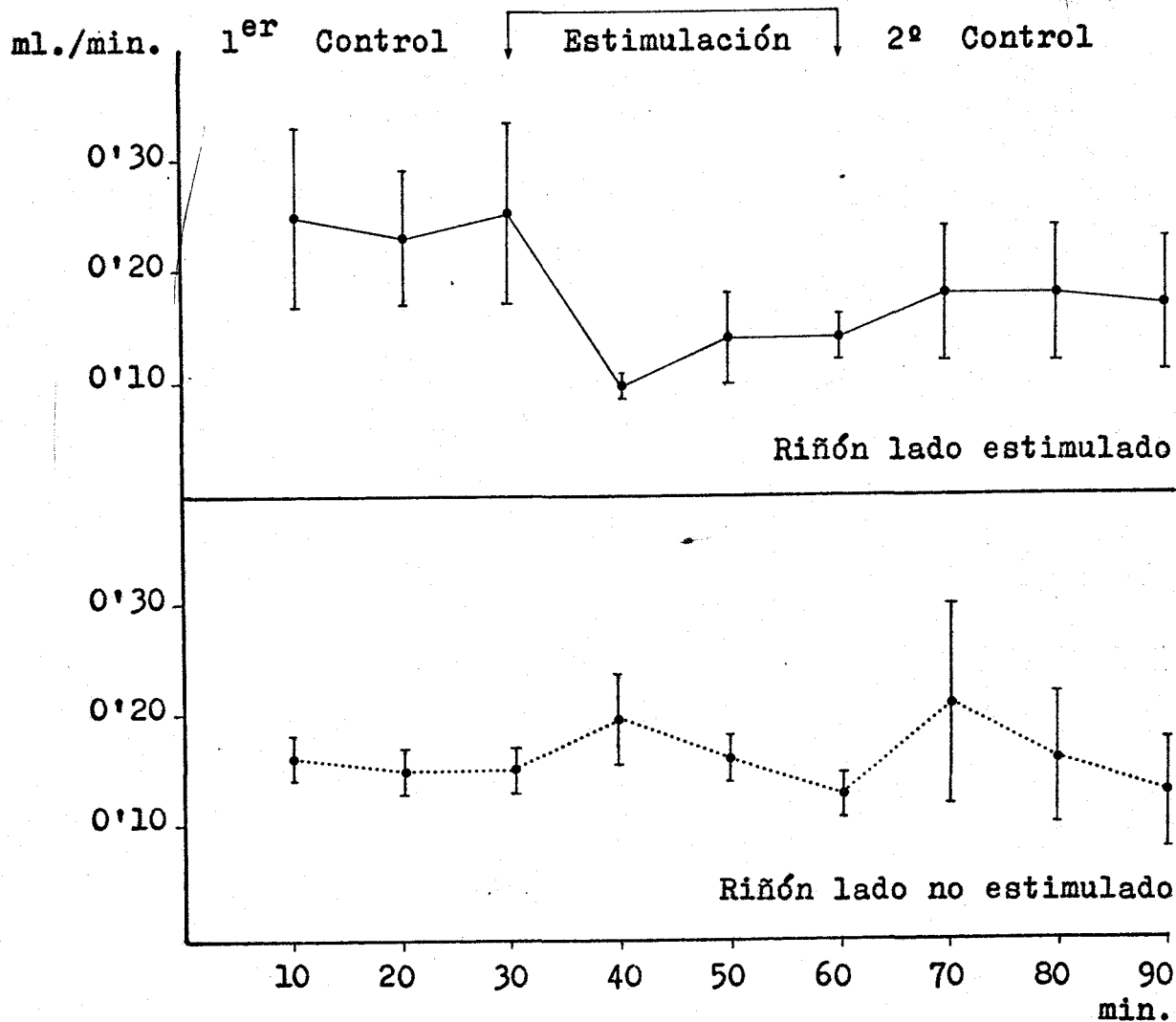


Fig. 10

Valores del volumen de orina por minuto del riñón del lado del nervio estimulado y del contrario durante los periodos de control y estimulación ( media de 6 animales  $\pm$  error standard ).

a) Control antes de la estimulación .- Durante este periodo las variaciones de los volúmenes de orina por minuto fueron muy ligeras; la media en los diez primeros minutos fue 0'17 ml./min.; en los minutos 10 a 20, 0'16 ml./min.; y en los diez minutos finales, 0'15 ml./min. En algunos animales la diuresis fue prácticamente uniforme, como se comprueba en el n° 18 con 0'22, 0'23 y 0'20 ml./min.

En los primeros diez minutos la diuresis máxima se obtuvo en el n° 19 con 0'28 ml./min. y la mínima en el n° 20 con 0'08 ml./min. Del minuto 10 al 20 la diuresis máxima correspondió al n° 18 con 0'23 ml./min. y la mínima a los n° 20 y 21 con 0'10 ml./min. En los diez minutos finales el máximo volvió a darlo el n° 19 con 0'23 ml./min. y el mínimo el n° 21 con 0'09 ml./min.

b) Periodo de estimulación .- Durante los diez primeros minutos existieron variaciones respecto a los valores del control previo y a los obtenidos durante los veinte minutos siguientes de estimulación. Al principio se produjo un marcado aumento de la diuresis, alcanzando un valor medio de 0'20 ml./min., para después descender en los minutos 10 a 20 a 0'16 ml./min. y continuar disminuyendo en los últimos diez minutos a 0'13 ml./min.

En los diez primeros minutos el máximo se obtuvo en el perro n° 18 con 0'35 ml./min. y el mínimo en el n° 19 con 0'06 ml./min.; durante los minutos 10 a 20 el máximo correspondió a los n° 18 y 20 con 0'23 ml./min. y el mínimo al

nº 17 con 0'10 ml./min.; en los diez minutos finales el máximo se obtuvo de nuevo en el nº 18 con 0'23 ml./min. y el mínimo también en el nº 19 con 0'05 ml./min.

c) Periodo de control después de la estimulación .- El volumen medio de orina durante este control se elevó en los primeros diez minutos para descender progresivamente en los veinte minutos siguientes. La media hasta el minuto 10 fue 0'21 ml./min.; del minuto 10 al 20, 0'16 ml./min. y del 20 al 30, 0'13 ml./min.

En los diez minutos iniciales el máximo volumen de orina se obtuvo en el perro nº 19 con 0'67 ml./min. y el mínimo en los nº 20 y 21 con 0'06 ml./min.; en los minutos 10 a 20 el máximo fue también en el nº 19 con 0'43 ml./min. y el mínimo en el nº 21 con 0'03 ml./min.; durante los diez minutos finales de control el volumen máximo fue así mismo en el nº 19 con 0'37 ml./min. y el mínimo en el nº 21 con 0'02 ml./min.

El estudio estadístico de los valores del volumen de orina por minuto del riñón del lado del nervio estimulado durante el primer control comparados con los del segundo pone de manifiesto que no existen diferencias significativas, y tampoco se producen al comparar el periodo de estimulación con el primero y segundo control.

El análisis comparativo de los valores del volumen de orina por minuto obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos en relación al primer control demuestra que existen modificaciones significativas durante los primeros diez

minutos de estimulación (  $P < 0'001$  ) pero no en las restantes de este periodo ni en las del segundo control.

En el riñón del lado contrario al del nervio estimulado los valores del volumen de orina por minuto durante el primer control no tuvieron diferencias significativas respecto al segundo; durante la estimulación tampoco se produjeron modificaciones significativas en relación al primer control ni respecto al segundo. El estudio comparativo del primer control en relación a las diferentes fracciones de diez minutos de estimulación y del segundo control no muestra modificaciones significativas.

T A B L A V

C O E F I C I E N T E D E C O R R E L A C I O N  
E N T R E F I L T R A D O G L O M E R U L A R Y  
V O L U M E N D E O R I N A P O R M I N U T O

	1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Riñón lado estimulado (14 perros)	0'63	0'58	0'58	0'88	0'80	0'74	0'85	0'75	0'66
Riñón no estimulado (6 perros)	0'81	0'78	0'72	0'93	0'95	0'97	0'97	0'86	0'90

Los coeficientes de correlación calculados comparando el filtrado glomerular con el volumen de orina por minuto obtenidos en las distintas fracciones de diez minutos, tanto en el



riñón del lado del nervio estimulado como en el contrario, se recogen en la Tabla V.

La comparación del filtrado glomerular con el volumen de orina por minuto se realizó también por el análisis de la covarianza, partiendo de la siguiente hipótesis de nulidad: en cada fracción de diez minutos las medias del volumen de orina por minuto se igualan a las del filtrado glomerular después de ser convenientemente ajustadas.

El análisis de la covarianza aplicado a los resultados obtenidos en el riñón del lado estimulado demuestra que existe una diferencia altamente significativa entre las medias de las fracciones de diez minutos, que corresponden al filtrado glomerular (  $F = 6'62$  ) y que se presenta, incluso, con independencia de la amplísima variabilidad que existe entre los animales. La disminución del filtrado glomerular, por tanto, es debida con gran seguridad (  $P < 0'001$  ) a la estimulación.

Las diferencias de las medias, a cuyo cargo corre la significación, son todas las que superan el valor 11'72 para la diferencia crítica ( test de Tukey ). Estas medias son las que corresponden a las fracciones 4 y 5, que se diferencian significativamente de todas las demás, con excepción del contraste entre las 5 y 6 que no es significativo.

Por otra parte, no se revela que el volumen de orina por minuto de lugar a medias significativamente distintas en ninguna de las fracciones (  $F = 1'489$  ). Sin embargo, esto es

debido a que los valores individuales correspondientes a los distintos animales están considerablemente dispersos. La parte de variabilidad correspondiente a los animales conduce a una significación estadística muy elevada (  $F = 14'426$ ;  $P < 0'001$  ). Extrayendo el componente de variación de los animales, se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de volumen de orina por minuto (  $F = 3'714$ ;  $P < 0'01$  ). En la fracción 4 el descenso de volumen resulta estadísticamente significativo respecto a las demás, excepto a la media que corresponde a la fracción 5 ( diferencia crítica =  $0'26$  ).

Del análisis de la covarianza, se desprende que las medias del volumen de orina por minuto, después del ajuste de los valores del filtrado glomerular, no se diferencian significativamente (  $F = 0'61$  ). Es decir, que la estimulación no produjo una reducción de volumen de orina por minuto dependiente de la cantidad de filtrado glomerular.

En el riñón del lado contrario al del nervio estimulado no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas. Los distintos valores de  $F$  son : filtrado glomerular,  $F = 0'400$  (  $P < 0'10$  ); volumen de orina por minuto,  $F = 0'339$  (  $P < 0'10$  ) y, por último, volumen de orina por minuto tras del ajuste de los valores del filtrado,  $F = 0'300$  (  $P < 0'10$  ).

En este riñón se observa también gran variabilidad entre los animales (  $P < 0'01$  para el filtrado glomerular;  $P < 0'05$  para el volumen de orina por minuto ) que, no obstante, no

cambian las conclusiones estadísticas respecto a las medias de las distintas fracciones.

### 3. Presión Arterial

Durante la estimulación del nervio esplácnico mayor la presión arterial sistólica y diastólica aumentó respecto al control de manera súbita, alcanzando valores máximos rápidamente para iniciar a continuación un descenso paulatino a lo largo de la media hora de estimulación, aunque manteniéndose en valores por encima de los obtenidos durante el control previo. Una vez suspendida la estimulación la presión arterial descendió por debajo de los valores del primer control ( Fig. 11 ).

La media de la presión arterial obtenida en los 14 perros durante el control antes de la estimulación fue 150 mm. de Hg para la sistólica y 108 mm. de Hg para la diastólica. Durante la estimulación la media de la sistólica fue 172 mm. de Hg y de la diastólica 125 mm. de Hg; en el control posterior a la estimulación fueron 136 mm. de Hg y 100 mm. de Hg respectivamente ( Tabla VI ).

a) Periodo de control antes de la estimulación .- Durante este periodo las medias obtenidas, 150 mm. de Hg en la sistólica y 108 mm. de Hg en la diastólica, reflejan fielmente los valores parciales del grupo de animales en cada tiempo de diez minutos, sin que existan diferencias relevantes de las de cada perro entre sí.

T A B L A VI

P R E S I O N A R T E R I A L ( mm. Hg )

ANIMAL		1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	PS	115	115	115	205	135	155	140	120	125
	PD	90	85	90	150	110	125	110	95	100
7	PS	110	105	115	145	110	125	115	115	115
	PD	80	75	85	90	80	90	80	80	90
8	PS	100	100	100	155	125	115	80	90	90
	PD	65	65	65	105	90	80	50	60	60
9	PS	130	135	135	195	135	130	130	130	120
	PD	80	85	85	115	80	75	75	80	75
11	PS	175	170	170	225	225	205	145	150	145
	PD	115	110	110	150	155	140	90	100	90
12	PS	195	190	185	210	200	200	170	160	170
	PD	140	135	130	150	140	135	125	115	125
13	PS	150	150	150	195	155	155	115	125	125
	PD	100	100	100	105	105	110	85	90	85
14	PS	150	150	155	260	175	170	150	150	145
	PD	100	100	100	205	125	125	110	110	105
15	PS	175	165	160	190	160	170	155	155	155
	PD	130	115	115	145	125	135	120	120	115
17	PS	185	180	175	200	180	175	165	165	150
	PD	135	135	130	145	130	135	120	120	110
18	PS	155	165	160	175	160	165	145	135	145
	PD	115	120	120	145	130	130	115	105	100
19	PS	180	175	185	240	195	190	190	185	185
	PD	160	155	160	180	155	155	160	155	160
20	PS	150	155	140	150	150	150	145	120	95
	PD	115	115	110	115	115	120	110	85	65
21	PS	140	140	140	180	135	140	125	105	95
	PD	105	105	105	140	105	110	105	90	75
Media	PS	151	150	149	197	160	160	141	136	133
parcial	PD	109	107	107	138	117	119	104	100	97
Desv.	PS	29	28	26	36	32	27	27	26	29
típica	PD	26	25	24	31	24	23	27	23	26
Media	PS		150			172			136	
total	PD		108			125			100	
Desv.	PS		27			36			27	
típica	PD		24			27			25	

PS : Presión sistólica      PD : Presión diastólica

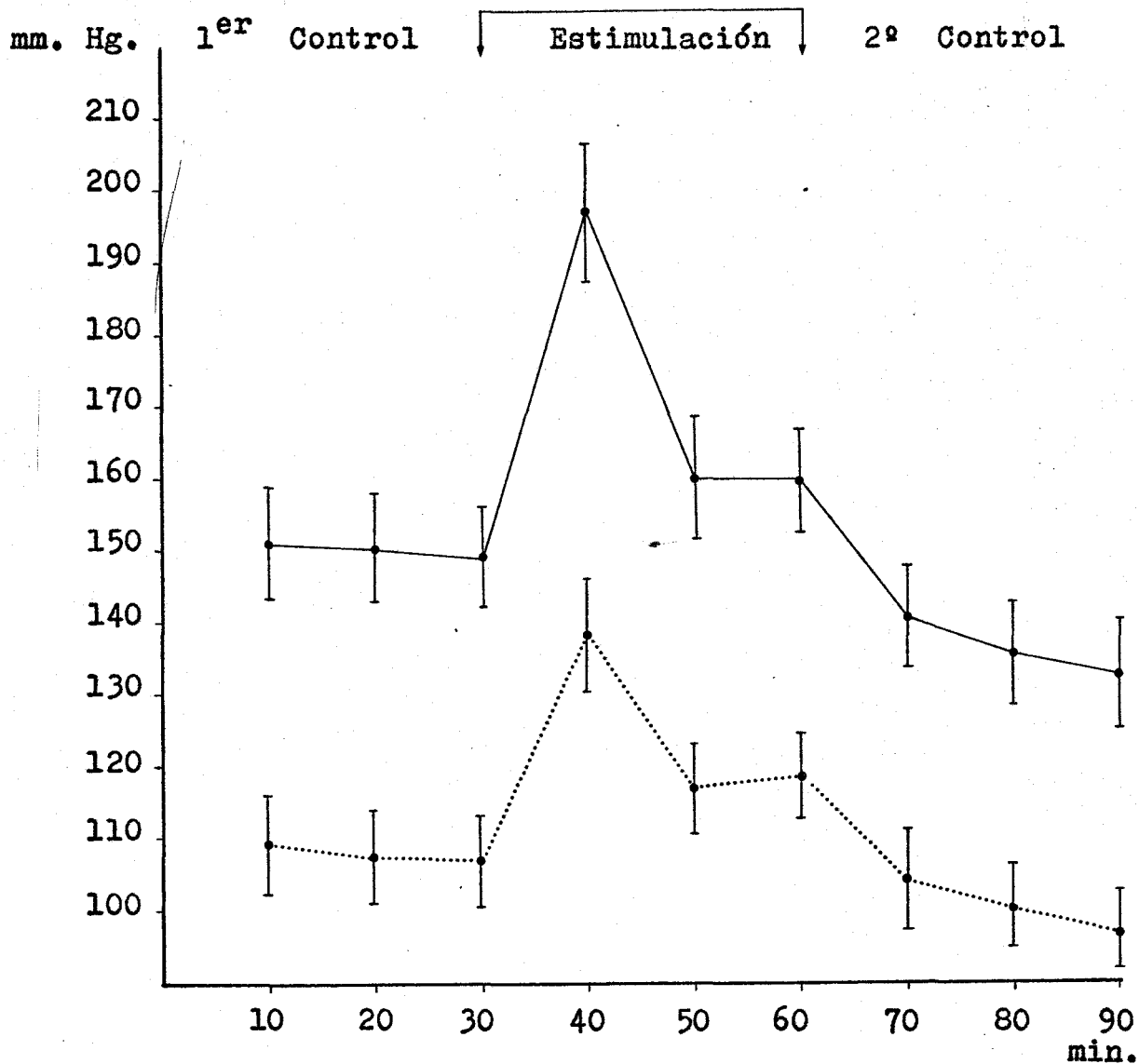


Fig. 11

Valores de la presión arterial sistólica ( línea continua ) y diastólica ( línea de puntos ) registrados en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos ( media de 14 animales  $\pm$  error standard ).

En los diez primeros minutos el valor medio fue 151 mm. Hg para la sistólica y 109 mm. Hg para la diastólica; durante los diez minutos siguientes 150 mm. Hg y 107 mm. Hg respectivamente, correspondiendo a 149 mm. Hg y 107 mm. Hg durante los diez minutos finales.

La media para el grupo presenta un gran paralelismo con las obtenidas en cada uno de los perros, como se comprueba en el n° 13, con 150, 150 y 150 mm. Hg de presión sistólica o el n° 21 con 105, 105 y 105 mm. Hg de diastólica.

Hasta el minuto 10 el máximo se registró en el n° 12 con 195 mm. Hg y el mínimo en el n° 8 con 100 mm. Hg para la sistólica, y para la diastólica en el n° 19 con 160 mm. Hg y en el n° 8 con 65 mm. Hg.

Para los minutos 10 a 20 la sistólica máxima fue en el n° 12 con 190 mm. Hg y la mínima en el n° 8 con 100 mm. Hg; la diastólica fue máxima en el n° 19 con 155 mm. Hg y mínima en el n° 8 con 65 mm. Hg.

El valor máximo de la presión arterial sistólica durante los diez últimos minutos se obtuvo en los n° 12 y 19 con 185 mm. Hg y el mínimo de 100 mm. Hg en el n° 8; la diastólica más elevada correspondió al n° 19 con 160 mm. Hg y la más baja al n° 8 con 65 mm. Hg.

Se comprueba que la presión arterial se mantuvo estable durante la media hora del primer control.

b) Periodo de estimulación .- Durante la media hora de estimulación se produjeron modificaciones de la presión

arterial tan variadas que es preciso hacer un detenido estudio cualitativo y cuantitativo.

Al iniciarse la estimulación se produjo una elevación gradual, pero muy rápida, tanto de la presión sistólica como de la diastólica, alcanzando en corto tiempo los valores máximos de este periodo para después producirse un descenso que si en los primeros momentos fue brusco, posteriormente se hizo paulatino durante el resto del periodo pero sin llegar a igualarse a los valores previos a la estimulación.

En la Tabla nº VII se ha señalado el tiempo de latencia para la aparición de efecto sobre la presión arterial; a continuación el tiempo transcurrido hasta alcanzar el máximo efecto y su valor ( Fig. 12 a, b y c ).

La media de la latencia fue para todos los perros 3'2 seg.; siendo la más frecuente 3 seg., la máxima 6 seg. y la mínima 2 seg.

La media del tiempo transcurrido para el máximo efecto fue 58'9 seg., con un máximo de 115 seg. en el nº 20 y un mínimo de 21 seg. en el nº 17; y su valor 274 mm. Hg para la sistólica y 171 mm. Hg para la diastólica.

La máxima elevación se registró en el nº 11 con 340 mm. Hg y la mínima 210 mm. Hg en el nº 8, en cuanto a la sistólica; la diastólica máxima se dió en el nº 14 con 225 mm. Hg y la mínima en el nº 9 con 130 mm. Hg.

El valor medio de la presión arterial durante la media hora de estimulación fue 172 mm. Hg para la sistólica y de 125 mm. Hg para la diastólica.

T A B L A VII

P R E S I O N A R T E R I A L

Animal	Latencia (seg.)	Tiempo para máx. efecto (seg.)	Máx. efecto sistólico (mm. Hg)	Máx. efecto diastólico (mm. Hg)
4	2	82	300	190
7	3	56	245	145
8	3	57	210	140
9	3	48	245	130
11	3	63	340	180
12	4	52	310	175
13	2	58	250	135
14	2	42	305	225
15	2	46	275	160
17	3	21	230	175
18	6	80	270	185
19	5	62	270	205
20	4	115	295	175
21	3	43	295	180
Media	3'2	58'9	274	171
Desv. típica	1'2	22'3	36	27



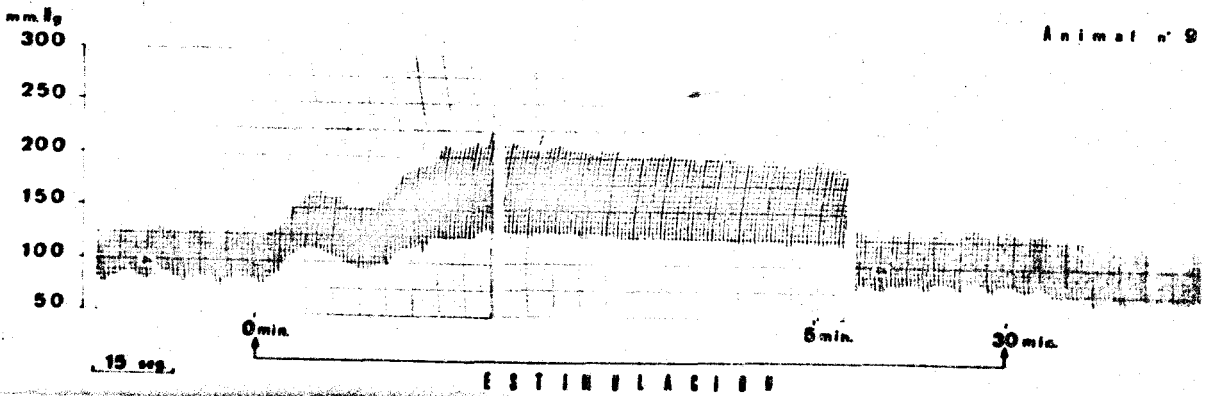
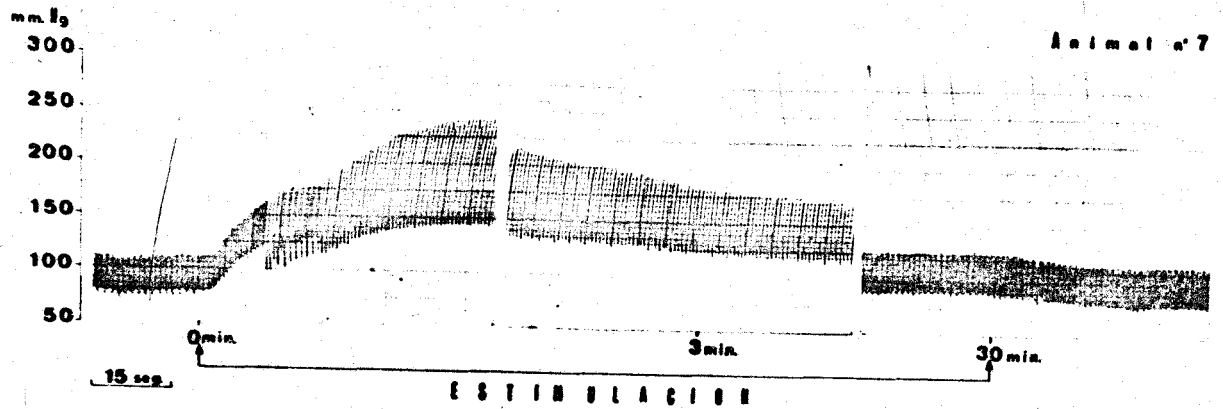


Fig. 12 a

Registro de la presión arterial en los animales n° 7 y 9. Se muestran tres secciones para cada animal correspondientes al comienzo ( 0 min. ) y final ( 30 min. ) de la estimulación, así como un registro intermedio.

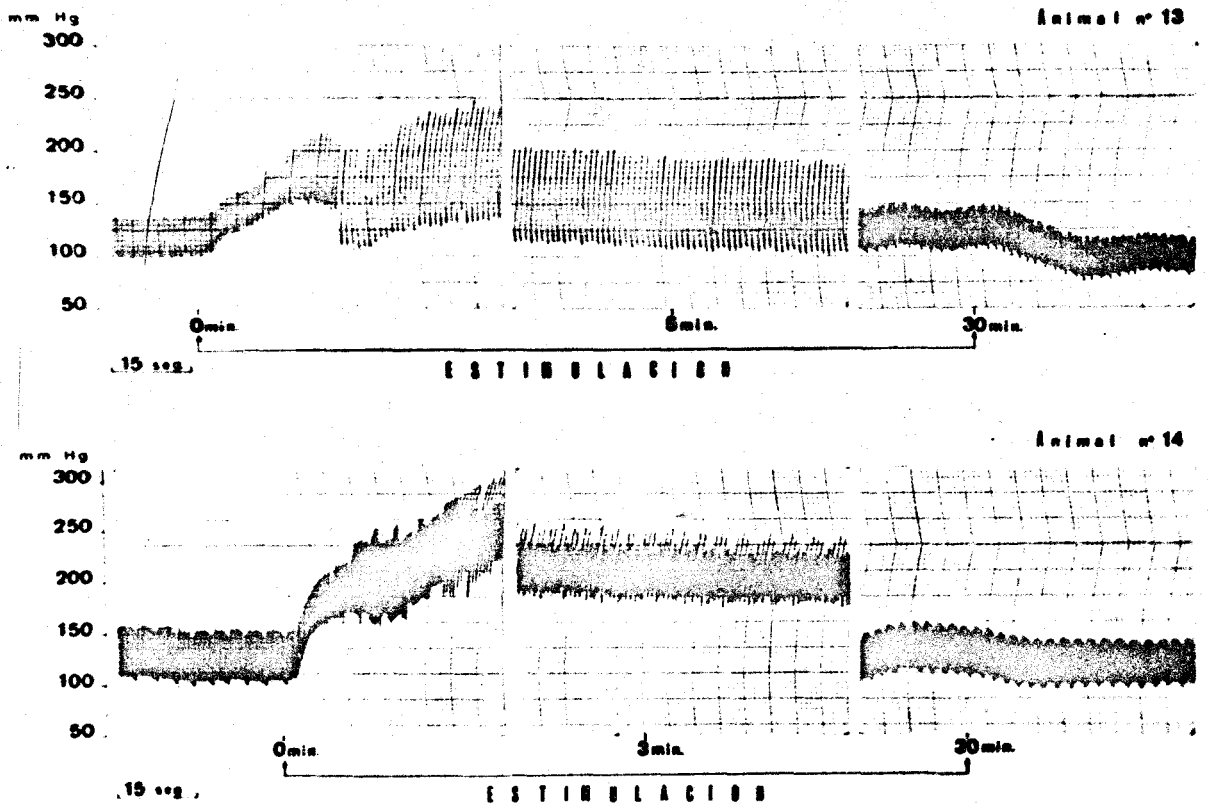


Fig. 12 b

Registro de la presión arterial en los animales n° 13 y 14. Se muestran tres secciones para cada animal correspondientes al comienzo ( 0 min. ) y final ( 30 min. ) de la estimulación, así como un registro intermedio.

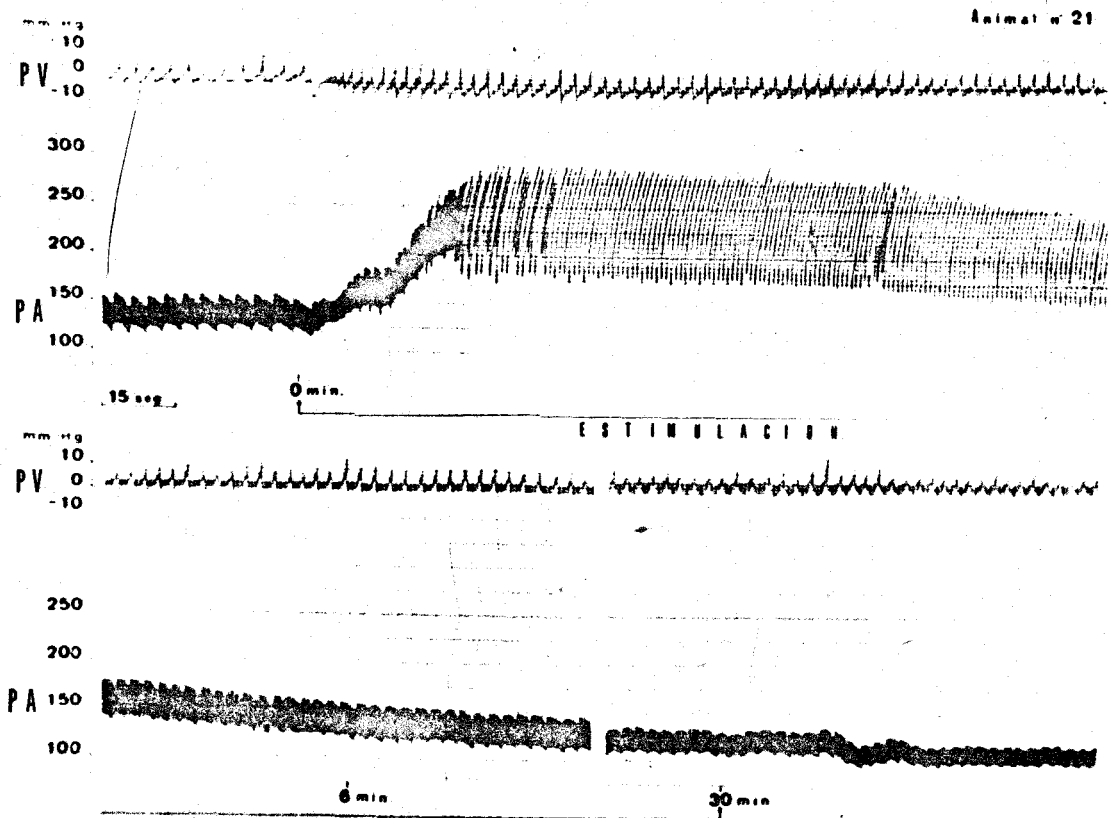


Fig. 12 c

Registro de la presión venosa ( PV ) y arterial ( PA ) en el animal n° 21. Se muestran tres secciones correspondientes al comienzo ( 0 min. ) y final ( 30 min. ) de la estimulación, así como un registro intermedio ( 6 min. ).

Durante los diez primeros minutos la presión sistólica tuvo un valor medio de 197 mm. Hg; en los minutos 10 a 20, 160 mm. Hg y para los diez minutos finales de 160 mm. Hg. Los de la diastólica correspondieron a 138 mm. Hg, 117 mm. Hg y 119 mm. Hg respectivamente.

Hasta el minuto 10 la presión sistólica máxima de 260 mm. Hg se registró en el n° 14 y la mínima de 145 mm. Hg en el n° 7; la máxima diastólica fue de 205 mm. Hg en el n° 14 y la mínima de 90 mm. Hg en el n° 7.

En los minutos 10 a 20, en cuanto a la sistólica, fue el n° 11 con 225 mm. Hg el que tuvo el máximo y el n° 7 con 110 mm. Hg el mínimo; respecto a la diastólica fueron los n° 11 y 19 con 155 mm. Hg y los n° 7 y 9 con 80 mm. Hg.

En el transcurso de los últimos diez minutos se registraron la máxima y mínima presión sistólica en los n° 11 y 8 con 205 mm. Hg y 115 mm. Hg y para la diastólica en los n° 19 y 9 con 155 mm. Hg y 75 mm. Hg respectivamente.

c) Periodo de control después de la estimulación .- La presión arterial media durante este periodo fue 136 mm. Hg la sistólica y 100 mm. Hg la diastólica.

En este periodo la media de las presiones arteriales sistólica y diastólica descendió respecto a la registrada durante la estimulación, siendo también inferior respecto a la del primer control.

La evolución de la presión arterial durante esta media hora de control fue de descenso paulatino hasta el final,

como reflejan los valores sucesivos para cada tiempo de diez minutos: 141 mm. Hg, 136 mm. Hg y 133 mm. Hg para la sistólica y 104 mm. Hg, 100 mm. Hg y 97 mm. Hg para la diastólica.

El máximo de la presión arterial sistólica en los primeros diez minutos fue de 190 mm. Hg en el perro n° 19 y la mínima de 80 mm. Hg en el n° 8; para la diastólica de 160 mm. Hg y 50 mm. Hg también en los n° 19 y 8.

El registro en los minutos 10 a 20 volvió a ser máximo en el n° 19 con 185 mm. Hg para la sistólica y mínimo en el n° 8 con 90 mm. Hg. También se dieron en ambos los valores extremos de la diastólica, máxima de 155 mm. Hg en el n° 19 y mínima de 60 mm. Hg en el n° 8.

En los últimos diez minutos los resultados extremos se dieron igualmente en los perros n° 19 y 8; el primero con 185 y 160 mm. Hg de máximos para la presión sistólica y diastólica, y el segundo con 90 y 60 mm. Hg de mínimos, respectivamente.

El estudio estadístico de los valores de la presión arterial sistólica durante el primer control comparados con los del segundo pone de manifiesto que no existen diferencias significativas pero sí se producen al comparar el periodo de estimulación con el primer control (  $P < 0.05$  ) y con el segundo control (  $P < 0.01$  ).

El análisis comparativo de los valores obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos en relación al primer control pone de manifiesto que existen modificaciones signi-

ficativas durante los primeros diez minutos de estimulación ( $P < 0'01$ ) y sobre todo respecto al máximo efecto ( $P < 0'001$ ) pero no en las restantes de este periodo ni en las del segundo control.

Para la presión arterial diastólica el estudio estadístico de los valores obtenidos durante el primer control comparados con los del segundo pone de manifiesto que tampoco hay modificaciones significativas; durante la estimulación no se producen diferencias significativas respecto al primer control pero sí en relación al segundo ( $P < 0'01$ ).

El análisis comparativo de los valores obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos en relación al primer control demuestra que existen modificaciones significativas durante los primeros diez minutos ( $P < 0'01$ ) y de forma importante respecto al máximo efecto ( $P < 0'001$ ), pero no en las restantes de este periodo ni en las del segundo control.

#### 4. Presión venosa central

La presión venosa central se registró a lo largo de toda la experiencia en un grupo de 7 perros. Los resultados obtenidos se incluyen en la Tabla VIII y Fig. 13.

Los valores medios para todo el grupo de animales durante el primer control, la estimulación y control posterior a ella, se mantuvieron dentro de límites estables durante el ciclo cardiaco y respiratorio.

T A B L A VIII

P R E S I O N V E N O S A C E N T R A L (mm. Hg)

ANIMAL	Ciclo Cardiaco									Ciclo Respiratorio									
	1 <sup>er</sup> C.			Estim.			2 <sup>a</sup> C.			1 <sup>er</sup> C.			Estim.			2 <sup>a</sup> C.			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
13	PM	4	4	4	8	4	5	3	3	3	6	5	6	9	5	5	5	4	4
	Pm	2	2	2	4	2	2	1	1	1	-1	-1	-2	2	-2	-2	-2	-2	-1
15	PM	6	4	4	6	6	6	6	6	6	8	6	6	7	6	6	6	6	6
	Pm	4	2	2	4	2	0	0	0	-2	4	2	2	3	0	-3	-3	-4	-6
17	PM	4	4	4	6	4	4	4	3	3	4	4	4	8	4	4	4	3	3
	Pm	1	1	1	2	2	2	2	1	2	-2	-2	-3	-2	-2	-2	-2	-2	-2
18	PM	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Pm	1	1	1	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-4	-2	-4	-2	-4	-4
19	PM	2	2	4	-4	2	4	8	6	4	2	8	8	-2	6	6	10	14	10
	Pm	0	0	0	-10	0	0	0	2	2	-2	0	-2	-14	-2	0	0	2	2
20	PM	4	4	4	4	5	3	2	3	3	6	6	6	6	7	5	6	4	4
	Pm	2	2	2	2	3	2	0	2	2	2	2	2	2	3	2	0	2	2
21	PM	2	2	2	2	2	4	4	4	2	4	2	4	6	8	8	8	8	8
	Pm	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-4	0	-2	-1	-2	0	0	0
Media parcial	PM	3	3	3	3	3	4	4	4	3	4	5	5	5	5	5	6	6	5
	Pm	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1
Desv. típica	PM	1	1	1	4	2	1	2	1	1	2	2	2	4	2	2	3	4	3
	Pm	1	1	1	5	1	1	1	1	2	2	2	2	6	2	2	1	3	3
Media total	PM	3			3'3			3'6			4'6			5			5'6		
	Pm	1			0'6			0'3			0			-2'3			-1		
Desv. típica	PM	1'1			2'4			1'7			2			2'6			3'1		
	Pm	1			2'9			1'2			2			3'5			2'2		

1<sup>er</sup> C.: Primer Control  
 2<sup>a</sup> C.: Segundo Control

Estim.: Estimulación  
 PM : Presión Máxima Pm : Presión Mínima

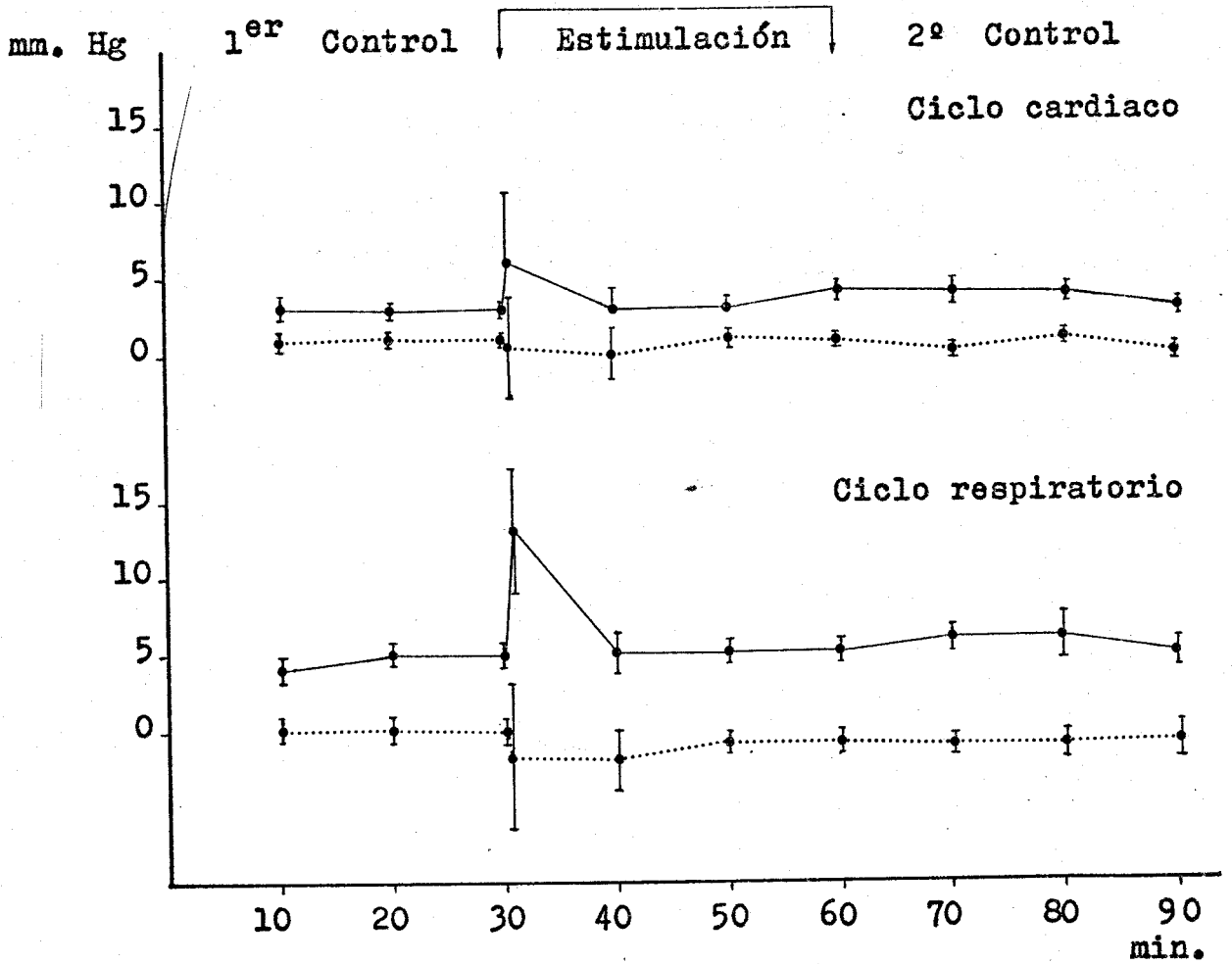


Fig. 13

Valores de la presión venosa central máxima y mínima registrados en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos y en el efecto máximo, durante el ciclo cardiaco y respiratorio ( media de 7 animales  $\pm$  error standard ).



Durante el primer control la presión venosa media en el ciclo cardiaco fue 3'3 mm. Hg y en el respiratorio 4'8 mm. Hg; durante la estimulación, 3'6 mm. Hg para el primero y 5'2 mm. Hg para el segundo; durante el último control, 3'8 mm. Hg y 5'7 mm. Hg respectivamente. Las cifras medias globales de cada periodo de media hora son semejantes a las obtenidas en los tiempos parciales respectivos de diez minutos.

En los primeros segundos de la estimulación se registraron intensas modificaciones de la presión venosa, que no quedan reflejadas en las medias mencionadas; lo que hace necesario un estudio más detallado ( Tabla IX ).

a) Control antes de la estimulación .- Durante este periodo la presión venosa presentó valores homogéneos con mínimas diferencias; los valores medias siguieron una trayectoria similar en los distintos perros.

Durante los diez primeros minutos la media de la presión venosa máxima en el ciclo cardiaco fue 3 mm. Hg; registrándose los valores extremos en el n° 15 con 6 mm. Hg y en los n° 18, 19 y 21 con 2 mm. Hg. La media de la mínima fue 1 mm. Hg con cifras límites de 4 mm. Hg y 0 mm. Hg en el n° 15 y en los n° 19 y 21 respectivamente.

En el ciclo respiratorio la media de la presión máxima fue 4 mm. Hg, con valores extremos en el n° 15 con 8 mm. Hg y en los n° 18 y 19 con 2 mm. Hg. La media de la presión mínima fue 0 mm. Hg con cifras límites en los n° 15 y 21 con 4 y 0 mm. Hg respectivamente.

En el transcurso de los diez minutos siguientes la media de la presión venosa máxima durante el ciclo cardiaco fue 3 mm. Hg, registrándose los valores extremos en los n° 13, 15, 17 y 20 con 4 mm. Hg y en los restantes con 2 mm. Hg. La media de la mínima fue 1 mm. Hg, con cifras límites en los n° 13, 15 y 20 con 2 mm. Hg y en los n° 19 y 21 con 0 mm. Hg.

Durante el ciclo respiratorio la media de la máxima fue 5 mm. Hg, registrándose la más elevada en el n° 19 con 8 mm. Hg y la más baja en los n° 18 y 21 con 2 mm. Hg. La media de la mínima fue 0 mm. Hg, con valores extremos en los n° 15 y 20 con 2 mm. Hg y en el n° 21 con -4 mm. Hg.

La media de la presión máxima en los últimos diez minutos durante el ciclo cardiaco fue 3 mm. Hg, con cifras límites de 4 mm. Hg y 2 mm. Hg en los n° 13, 15, 17, 19 y 20 la primera y en los dos restantes la segunda. La media de la mínima fue 1 mm. Hg, registrándose la más elevada en los n° 13, 15 y 20 con 2 mm. Hg y la más baja en los n° 19 y 21 con 0 mm. Hg.

b) Periodo de estimulación .- Aunque los promedios durante este periodo fueron muy semejantes a los del control anterior, el registro de la presión venosa durante los primeros segundos de estimulación se modificó ostensiblemente. Tras iniciarse la estimulación hubo una latencia en presentarse las modificaciones cuya media fue 4'28 segundos; siendo máxima en el perro n° 18 con 9 segundos y mínima en los n° 20 y 21 con 1 segundo (Tabla IX y Fig. 14).

T A B L A IX

P R E S I O N V E N O S A C E N T R A L

Animal	Latencia (seg.)	Tiempo para máx. efecto (seg.)	Ciclo Cardiaco máximo efecto (mm. Hg)		Ciclo Respiratorio máximo efecto (mm. Hg)	
			PM	Pm	PM	Pm
13	2	31	8	6	10	4
15	4	11	27	13	31	20
17	8	16	11	4	11	0
18	9	20	6	4	8	-8
19	5	16	-12	-14	24	-20
20	1	41	1	-3	0	-2
21	1	14	0	-4	6	-8
Media	4'28	21'28	5'85	0'85	12'85	-2
Desv. típica	3'25	10'79	11'93	8'68	10'80	12'38

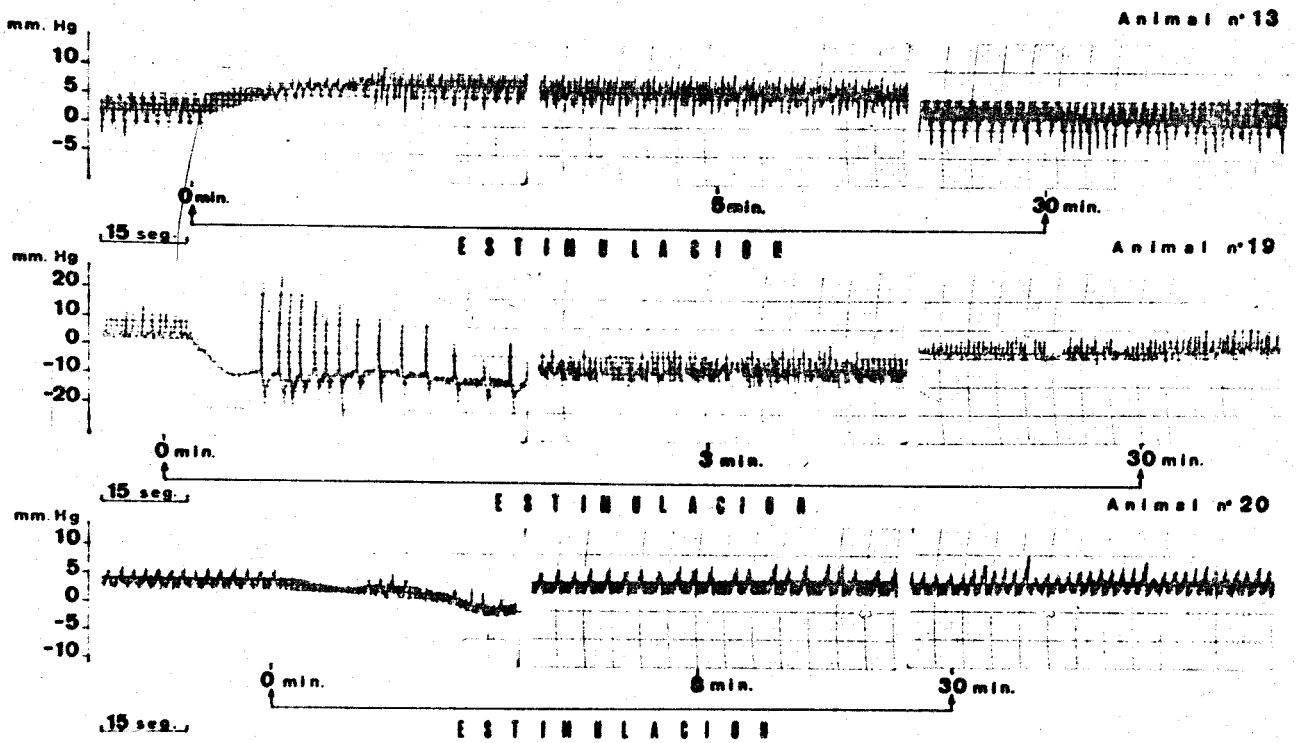


Fig. 14

Registro de la presión venosa en los animales n° 13, 19 y 20. Se muestran tres secciones para cada animal correspondientes al comienzo ( 0 min. ) y final ( 30 min. ) de la estimulación, así como un registro intermedio.

El tiempo hasta llegar al máximo efecto tuvo un valor medio de 21'28 seg.; el máximo se registró en el n° 20 con 41 seg. y el mínimo en el n° 15 con 11 seg.

Las máximas modificaciones de la presión venosa durante el ciclo cardiaco tuvieron un promedio de 5'85 mm. Hg para la máxima, registrándose los valores extremos en el n° 15 con 27 mm. Hg y en el n° 19 con -12 mm. Hg; la media de la mínima fue 0'85 mm. Hg, con cifras límites de 13 y -14 mm. Hg en los n° 15 y 19 respectivamente.

Durante el ciclo respiratorio la media de la presión máxima fue 12'85 mm. Hg, siendo la más elevada 31 mm. Hg en el n° 15 y la más baja 0 mm. Hg en el n° 20. La mínima tuvo una media de -2 mm. Hg, con valores extremos en los n° 15 y 19 con 20 y -20 mm. Hg respectivamente.

La media de la presión venosa durante el ciclo cardiaco en los primeros diez minutos fue 3 mm. Hg, con una mayor elevación en el n° 13 con 8 mm. Hg y descenso más intenso en el n° 19 con -4 mm. Hg; la mínima tuvo una media de 0 mm. Hg con valores extremos en los n° 13 y 15 con 4 mm. Hg y en el n° 19 con -10 mm. Hg.

Durante el ciclo respiratorio la media de la máxima fue 5 mm. Hg con cifras límites en los n° 13 y 19 con 9 mm. Hg y -2 mm. Hg respectivamente; la mínima tuvo una media de -2 mm. Hg, obteniéndose la más elevada en el n° 15 con 3 mm. Hg y la más baja en el n° 19 con -14 mm. Hg.

En los minutos 10 a 20 se obtuvo una presión máxima media de 3 mm. Hg durante el ciclo cardiaco, registrándose la más alta en el n° 15 con 6 mm. Hg y la más baja en los n° 18, 19 y 21 con 2 mm. Hg. La media de la mínima fue 1 mm. Hg con valores extremos en los n° 20 y 21 con 3 mm. Hg y -1 mm. Hg respectivamente.

Durante el ciclo respiratorio la presión máxima tuvo un valor medio de 5 mm. Hg, con cifras límites de 8 mm. Hg en el n° 21 y 2 mm. Hg en el n° 18. La media de la mínima fue -1 mm. Hg, siendo la más elevada en el n° 20 con 3 mm. Hg y la más baja en los n° 13, 17, 18 y 19 con -2 mm. Hg.

En los diez últimos minutos de este periodo la media de la presión máxima durante el ciclo cardiaco fue 4 mm. Hg, registrándose los valores extremos en el n° 15 con 6 mm. Hg y en el n° 18 con 2 mm. Hg. La media de la mínima fue 1 mm. Hg, con cifras límites de 2 mm. Hg en los perros n° 13, 17 y 20 y de -1 mm. Hg en el n° 18.

La presión venosa máxima en el ciclo respiratorio tuvo una media de 5 mm. Hg; la más elevada fue 8 mm. Hg en el n° 21 y la más baja 2 mm. Hg en el n° 18.

c) Control después de la estimulación .- Una vez finalizada la estimulación la presión venosa tuvo un valor medio en todos los animales semejante al periodo anterior, observándose también que se mantuvo estable.

La media de la presión máxima en los primeros diez minutos durante el ciclo cardiaco fue 4 mm. Hg, con una mayor

elevación en el nº 19 con 8 mm. Hg y descenso más intenso en los nº 18 y 20 con 2 mm. Hg. La mínima tuvo una media de 0 mm. Hg, con valores extremos de 2 y -1 mm. Hg en los nº 17 y 18 respectivamente.

Durante el ciclo respiratorio la media de la máxima fue 6 mm. Hg, con cifras límites de 10 y 2 mm. Hg en los nº 19 y 18 respectivamente. La mínima tuvo una media de -1 mm. Hg, obteniéndose la más elevada en los nº 19, 20 y 21 con 0 mm. Hg y la más baja en el nº 15 con -3 mm. Hg.

En los minutos 10 a 20 se obtuvo una media para la presión máxima durante el ciclo cardiaco de 4 mm. Hg, registrándose la más alta en los nº 15 y 19 con 6 mm. Hg y la menor en el nº 18 con 2 mm. Hg. La media de la mínima fue 1 mm. Hg con valores extremos en los nº 19 y 20 con 2 mm. Hg y en el nº 18 con -1 mm. Hg.

En el ciclo respiratorio la presión máxima tuvo una media de 6 mm. Hg, con cifras límites de 14 y 2 mm. Hg en los nº 19 y 18 respectivamente. La media de la mínima fue -1 mm. Hg, siendo la más alta en los nº 19 y 20 con 2 mm. Hg y la menor en los nº 15 y 18 con -4 mm. Hg.

En los diez últimos minutos la media de la presión máxima durante el ciclo cardiaco fue 3 mm. Hg, registrándose los valores extremos en el nº 15 y en los nº 18 y 21 con 6 y 2 mm. Hg respectivamente. La media de la mínima fue 0 mm. Hg, con cifras límites en los nº 17, 19 y 20 con 2 mm. Hg y en el nº 15 con -2 mm. Hg.

La presión venosa máxima en el ciclo respiratorio tuvo una media de 5 mm. Hg; la más alta se registró en el n° 19 con 10 mm. Hg y la más baja en el n° 18 con 2 mm. Hg.

El estudio estadístico de los valores de la presión venosa máxima del ciclo cardiaco durante el primer control comparados con los del segundo pone de manifiesto que no existen diferencias significativas y tampoco se producen al comparar el periodo de estimulación con el primer control y con el segundo.

El análisis comparativo de los valores obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos del periodo de estimulación y segundo control en relación al primer control, ponen de manifiesto que no existen modificaciones significativas.

Para la presión venosa mínima los valores obtenidos durante el primer control comparados con los del segundo ponen de manifiesto que existen modificaciones significativas ( $P < 0'05$ ); durante la estimulación no se producen diferencias significativas respecto al primer control ni al segundo.

El estudio comparativo de los valores obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos en relación al primer control demuestra que no existen modificaciones significativas durante la estimulación, pero sí se producen respecto a la primera fracción del segundo control ( $P < 0'05$ ) y no en relación a las dos restantes de este periodo.

Los valores de la presión venosa máxima del ciclo respiratorio durante el primer control comparados con los del



segundo no muestran modificaciones significativas y tampoco se producen al comparar el periodo de estimulación con el primer control y el segundo.

El análisis comparativo de los valores obtenidos en las diferentes fracciones de diez minutos del periodo de estimulación y segundo control en relación al primer control ponen de manifiesto que no existen modificaciones significativas.

Los valores de la presión venosa mínima durante el primer control comparados con los del segundo no muestran diferencias significativas y tampoco se producen al relacionar el periodo de estimulación con los dos controles.

Del estudio comparativo de los valores obtenidos en las distintas fracciones de diez minutos en relación al primer control tiene como resultado que no existen diferencias significativas respecto a ninguno de ellos.

## 5. Frecuencia cardiaca

Durante la estimulación se produjo un descenso de la frecuencia cardiaca en relación con los valores obtenidos durante el periodo de control previo. En la media hora de registro posterior a la estimulación la frecuencia aumentó a una media superior a la del primer control.

A lo largo del primer control la frecuencia se mantuvo estable; al producirse la estimulación el mayor descenso se acusó en los primeros diez minutos y en los restantes veinte minutos se produjo un aumento paulatino sin que su media

T A B L A X

F R E C U E N C I A C A R D I A C A

ANIMAL	1 <sup>er</sup> CONTROL			ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	200	176	192	111	156	156	150	144	144
7	210	222	198	84	198	222	230	236	210
8	153	165	165	170	170	185	180	180	180
9	88	90	84	82	80	78	96	80	84
11	210	174	174	80	180	180	216	180	200
12	162	156	165	136	160	160	170	190	180
13	150	150	150	56	126	120	156	130	130
14	210	190	186	220	180	200	200	220	230
15	225	230	220	19	220	220	230	240	250
17	140	140	130	108	130	130	125	130	130
18	160	160	170	140	180	160	210	220	104
19	112	116	140	60	120	130	150	160	170
20	170	190	190	140	170	180	200	170	150
21	180	180	170	110	160	170	190	190	180
Media parcial	169	167	166	108	159	163	178	176	167
Desv. típica	39	37	33	51	35	39	39	45	47
Media total		167			143			173	
Desv. típica		36			45			43	

Valores en latidos por minuto obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos.

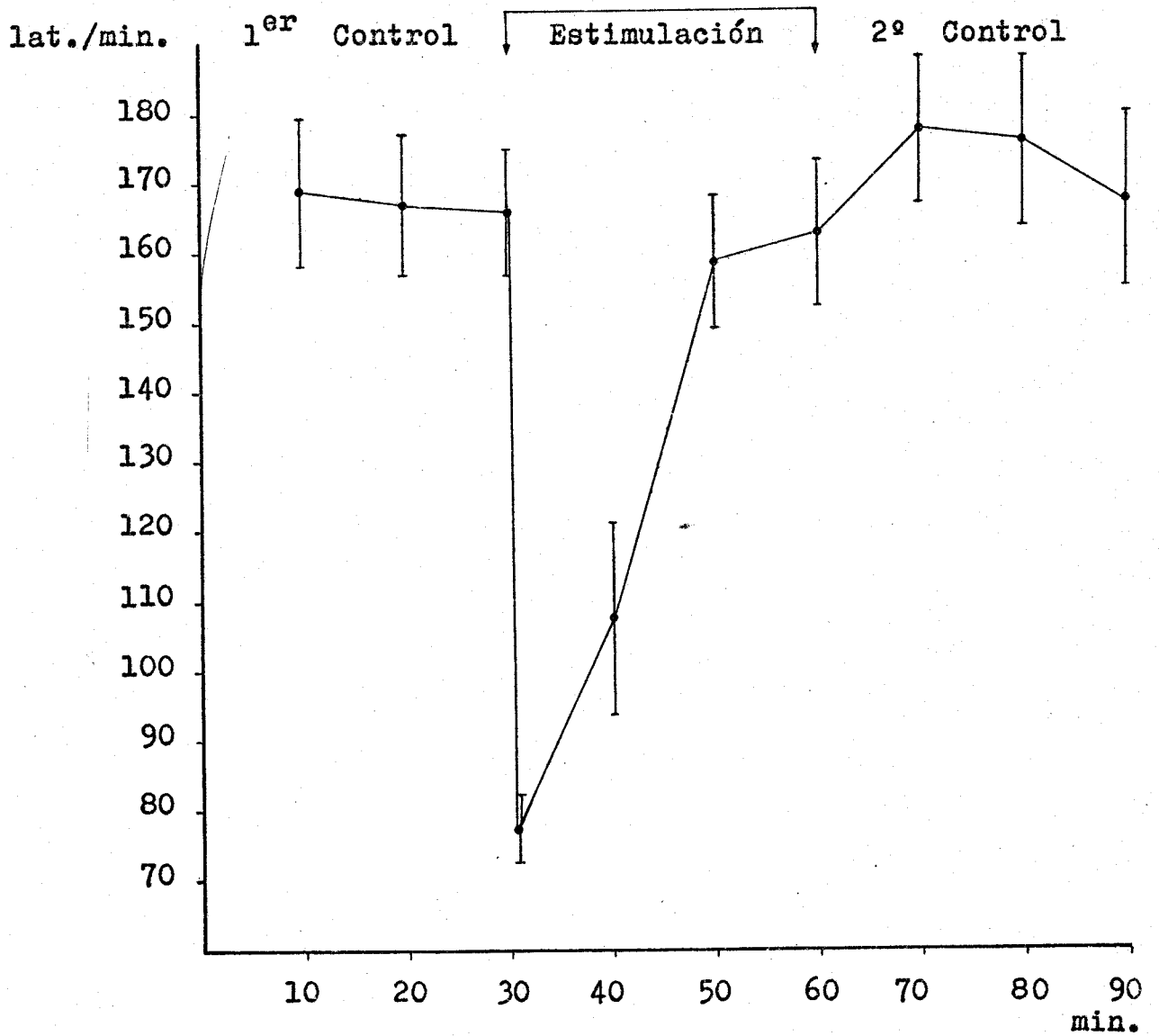


Fig. 15

Valores en latidos por minuto obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos y en el efecto máximo ( media de 14 animales  $\pm$  error standard)

T A B L A X I

F R E C U E N C I A C A R D I A C A

ANIMAL	TIEMPO DE MAX. EFECTO (seg.)	MAXIMO EFECTO (lat./min.)
4	23	72
7	20	84
8	26	130
9	30	84
11	45	72
12	35	72
13	28	56
14	32	84
15	45	80
17	16	80
18	60	71
19	75	60
20	55	80
21	30	60
Media	37	77
Desv. típica	16	17

llegase a la del primer control; una vez suspendida la estimulación volvió a elevarse la frecuencia, incluso por encima del primer control ( Tabla X y Fig. 15 ).

a) Control antes de la estimulación .- La cifra media de este periodo, 167 latidos por minuto, mostró gran semejanza con los valores parciales obtenidos para todos los animales en los distintos tiempos e incluso para los de cada perro aisladamente. Durante los diez primeros minutos la media obtenida fue 169 latidos por minuto; en los diez siguientes, 167 latidos por minuto y en los diez finales, 166 latidos por minuto.

La estabilidad de los valores durante este periodo se comprueba, por ejemplo, en el perro nº 9 con una frecuencia de 88, 90 y 84 lat./min., o en el nº 13 con 150, 150 y 150 lat./min. en cada una de las fracciones de diez minutos.

En los diez primeros minutos la máxima frecuencia se obtuvo en el nº 15 con 225 lat./min. y la mínima en el nº 9 con 88 lat./min.

Durante los minutos 10 a 20 la máxima también fue en el nº 15 con 230 lat./min. así como en los últimos diez minutos con 220 lat./min.

Igualmente las mínimas de los minutos 10 a 20 y 20 a 30 se dieron en el nº 9 con 90 y 84 lat./min. respectivamente.

b) Periodo de estimulación .- Durante los diez primeros minutos de este periodo se produjo un descenso de la

frecuencia cardiaca para en los restantes aumentar hasta cifras cercanas a las del primer control.

Al iniciarse la estimulación se produjo un descenso rápido de la frecuencia cardiaca que fue máximo después de un tiempo medio de 37 seg., siendo el más elevado en el nº 19 con 75 seg. y el más bajo en el nº 17 con 16 seg.; el máximo efecto fue 77 lat./min., con valores extremos en los nº 8 y 13 con 130 y 56 lat./min. respectivamente (Tabla XI).

La frecuencia cardiaca media de todo el grupo durante los diez primeros minutos fue 108 lat./min.; durante los siguientes diez minutos, 159 lat./min.; en los diez minutos finales, 163 lat./min.

Los valores medios fueron paralelos a los de cada uno de los perros, como se comprueba en el nº 4 con 111, 156 y 156 lat./min., o en el nº 21 con 110, 160 y 170 lat./min. respectivamente para cada una de las tres fracciones en la media hora.

En los minutos 1 a 10 se obtuvo una frecuencia máxima en el nº 14 con 220 lat./min. y mínima en el nº 13 con 56 lat./min.

Para los minutos 10 a 20 la máxima fue 220 lat./min. en el nº 15 y la mínima 80 lat./min. en el nº 9.

De los minutos 20 a 30 el máximo fue en el nº 7 con 222 lat./min. y mínimo en el nº 9 con 78 lat./min.

c) Control después de la estimulación .- A lo largo de este periodo volvió la frecuencia cardiaca a ser estable,

con valores medios en los distintos tiempos muy próximos unos a otros, reflejo del que tuvo en cada uno de los animales.

Durante los diez primeros minutos la media fue 178 lat./min.; durante los diez minutos siguientes, 176 lat./min.; y en los diez finales, 167 lat./min. La estabilidad de la media queda reflejada en el n° 4 con 150, 144 y 144 lat./min. o en el n° 8 con 180, 180 y 180 lat./min. respectivamente.

Del minuto 1 al 10 la máxima fue en los n° 7 y 15 con 230 lat./min. y la mínima en el n° 9 con 96 lat./min.

En los minutos 10 a 20 la máxima frecuencia se obtuvo en el n° 15 con 240 lat./min. y la mínima en el n° 9 con 80 lat./min.

Entre los minutos 20 a 30 fue igualmente en el n° 15 donde se registró la máxima, 250 lat./min., y también en el n° 9 la mínima, 84 lat./min.

El estudio estadístico de los valores de la frecuencia cardiaca durante el primer control comparados con los del segundo pone de manifiesto que no se producen diferencias significativas y tampoco al comparar el periodo de estimulación con el primer control y con el segundo.

El análisis comparativo de los valores registrados en las diferentes fracciones de diez minutos en relación al primer control demuestra que existen modificaciones significativas durante los primeros diez minutos de estimulación ( $P = 0.01$ ) y sobre todo respecto al máximo efecto ( $P < 0.001$ )

pero no en las restantes de este periodo ni en las del segundo control.

## 6. Frecuencia respiratoria

Al iniciarse la estimulación se produjo en todos los animales una parada respiratoria que en ningún caso llegó a 30 segundos de duración, pero el valor medio durante este periodo fue igual al del primer control. La media obtenida durante el periodo de control tras la estimulación se mantuvo en los mismos valores. En nuestra experiencia si atendemos exclusivamente a los valores medios la frecuencia respiratoria no sufrió modificaciones.

El número de respiraciones por minuto durante el primer control fue 25; durante la estimulación, 26; y durante el control final, 30 ( Tabla XII y Fig. 16 ).

a) Control antes de la estimulación .- Durante este periodo el valor medio de la frecuencia respiratoria por minuto en las diferentes fracciones de tiempo fue muy semejante, reflejo de lo que sucedió en cada perro independientemente. Durante los primeros diez minutos se obtuvo una media de 25 resp./min.; en los siguientes diez minutos 26 resp./min.; y en los diez minutos finales, 25 resp./min.

Existió un paralelismo cualitativo con lo que ocurrió en cada animal, como se observa en el nº 4 con 44, 48 y 48 resp./min. o en el nº 18 con 24, 24 y 28 resp./min. respectivamente.



T A B L A XII

F R E C U E N C I A R E S P I R A T O R I A

ANIMAL	1 <sup>er</sup>	CONTROL		ESTIMULACION			2 <sup>o</sup> CONTROL		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	44	48	48	6	30	40	40	24	28
7	56	50	36	24	48	50	48	60	40
8	44	48	44	50	52	50	56	60	60
9	12	11	12	12	10	10	12	12	9
11	24	20	16	24	20	20	20	20	20
12	14	12	14	14	16	16	14	14	12
13	20	28	26	15	36	30	40	32	30
14	18	16	12	36	36	24	20	18	20
15	24	20	20	36	32	32	32	32	32
17	12	12	16	12	12	12	12	14	14
18	24	24	28	36	32	38	40	42	56
19	16	36	40	12	24	24	24	36	40
20	32	24	28	20	18	32	24	44	48
21	16	18	16	20	18	20	20	24	28
Media parcial	25	26	25	22	27	28	28	30	31
Desv. típica	13	13	12	12	12	12	14	15	15
Media total		25			26			30	
Desv. típica		12			12			15	

Valores en respiraciones por minuto obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos.

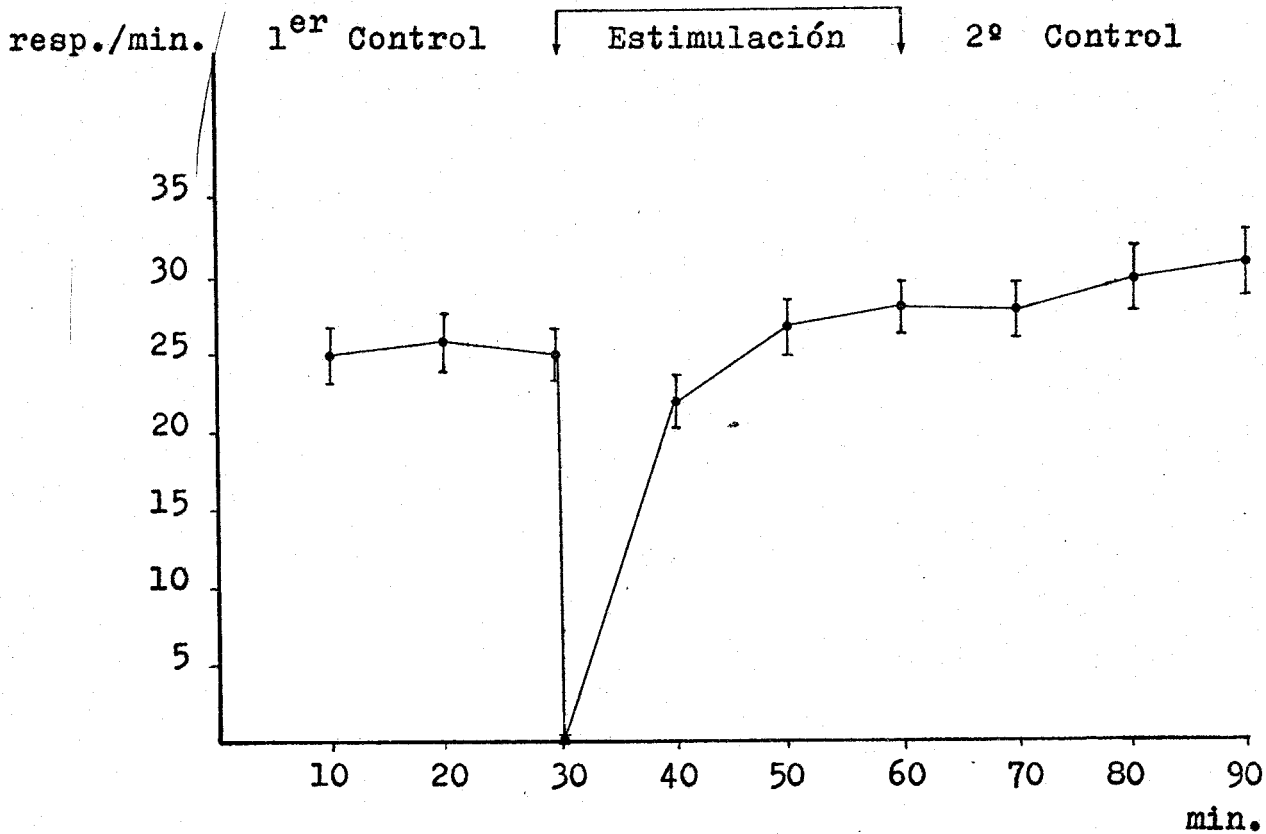


Fig. 16

Valores en respiraciones por minuto obtenidos en las nueve fracciones sucesivas de diez minutos y en el efecto máximo ( media de 14 animales  $\pm$  error standard).

T A B L A XIII

F R E C U E N C I A R E S P I R A T O R I A

ANIMAL	TIEMPO DE APNEA (seg.)
4	5
7	10
8	3
9	22
11	12
12	16
13	10
14	7
15	10
17	25
18	18
19	14
20	15
21	4
Media	12
Desviación típica	6'5

En los 10 primeros minutos la máxima frecuencia respiratoria se registró en el perro nº 7 con 56 resp./min. y la mínima en los nº 9 y 17 con 12 resp./min.

Entre los minutos 10 y 20 se obtuvo la máxima en el mismo animal, el nº 7, con 50 resp./min., y mínima también en el nº 9 con 11 resp./min.

La máxima de los 10 últimos minutos la dió el nº 4 con 48 resp./min. y la mínima volvió a ser en el nº 9 y además en el nº 14 con 12 resp./min.

b) Periodo de estimulación .- En todos los perros se produjo apnea de una duración media de 12 segundos y con variaciones que fueron desde 3 segundos en el nº 8 a una duración máxima de 25 segundos en el nº 17. ( Tabla XIII ).

Una vez superada la apnea se produjo un aumento progresivo de la frecuencia respiratoria a lo largo de este periodo. En los primeros diez minutos la media de respiraciones por minuto para todo el grupo fue 22; durante los diez minutos siguientes, 27; y en los diez finales, 28; con un comportamiento aislado de cada perro semejante a los demás, como se comprueba en el nº 12 con 14, 16 y 16 resp./min., o en el nº 19 con 12, 24 y 24 resp./min.

Durante los 10 primeros minutos existió una frecuencia máxima en el perro nº 8 con 50 resp./min. y mínima en el nº 4 con 6 resp./min. En los siguientes 10 minutos fue también máxima en el nº 8 con 52 resp./min. y mínima en el nº 9 con 10 resp./min. En los 10 minutos finales la máxima se

registró en los nº 7 y 8 con 50 resp./min. y la mínima en el nº 9 con 10 resp./min.

c) Control después de la estimulación .- Durante este periodo se obtuvo una media de respiraciones por minuto superior a la de los dos anteriores, siendo uniformes los resultados parciales en los distintos tiempos para todos los perros e independientemente para cada uno de ellos.

En los diez primeros minutos la media obtenida fue 28 resp./min., durante los diez minutos siguientes 30 resp./min. y en los diez finales 31 resp./min.; paralelas a las obtenidas en cada perro, como en el nº 8 con 56, 60 y 60 resp./min. o en el nº 11 con 20, 20 y 20 resp./min.

La máxima frecuencia respiratoria estuvo representada durante este periodo por el nº 8 con 56 resp./min. para los primeros diez minutos, con 60 resp./min, igual que el nº 7, en los siguientes y 60 resp./min. en los finales.

La mínima de toda la media hora se registró en el nº 9; durante los minutos 1 a 10 con 12 resp./min. igual que en el nº 17; durante los minutos 10 a 20 con 12 resp./min. y en los últimos diez minutos con 9 resp./min.

El estudio estadístico de los valores obtenidos de la frecuencia respiratoria durante el primer control no tuvieron diferencias significativas respecto al segundo y tampoco se produjeron en relación al periodo de estimulación. El análisis comparativo del primer control en relación a las diferentes fracciones de diez minutos de estimulación y del segundo control no muestra modificaciones significativas.

## D I S C U S I O N

### 1. Filtrado glomerular

En el perro, la creatinina se elimina por filtración glomerular sin que se produzca secreción o reabsorción tubular, motivo por el que la medida de su aclaramiento expresa el volumen del filtrado glomerular en este animal ( Richards y col., 1934 ). Este hecho y el que su determinación se base en una técnica rápida y sencilla han justificado su utilización en nuestra investigación.

No obstante hay autores que postulan que en el perro también existe secreción tubular de creatinina ( O'Connell y col., 1962 ), pero que normalmente es un proceso tan poco activo que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las depuraciones de creatinina y de inulina; es decir, que el aclaramiento de la creatinina equivale al filtrado glomerular ( Pitts, 1969 ). Esta correspondencia se pierde cuando las determinaciones se basan exclusivamente en

la creatinina endógena; por esta razón, en nuestra investigación se decidió realizar una perfusión continua con una solución de creatinina al 0'5 % en suero fisiológico para elevar la diuresis y mantener un nivel de creatinina en sangre adecuado para las determinaciones.

En el periodo de control antes de la estimulación se obtuvo un valor medio del filtrado glomerular para el riñón del lado del nervio estimulado de 27'42 ml./min., cifra que está dentro de la normalidad ( Kirk, 1970 ). Este promedio es resultante de los valores obtenidos durante tres determinaciones de diez minutos de duración cada una, cuyos resultados fueron semejantes, ya que no se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre sí; los valores de cada perro aisladamente tuvieron una estabilidad similar a la de las cifras medias, excepto en el n° 12 cuyo filtrado glomerular mostró diferencias que pueden ser explicadas como secundarias a las maniobras experimentales.

Al iniciarse la estimulación se produjo una caída del filtrado glomerular en el riñón del lado del nervio estimulado, aumentando posteriormente de forma progresiva para quedar en valores inferiores a los de control al final de la estimulación. Estas modificaciones fueron estadísticamente significativas durante los 20 primeros minutos, y aunque también hubo diferencias en los 10 últimos minutos de estimulación, no fueron significativas.

El descenso inicial del filtrado glomerular obtenido es expresión de la disminución de una presión de filtración eficaz, por modificación en la circulación renal.

En condiciones fisiológicas la actividad vasoconstrictora en el riñón es poco intensa, aumentando en distintas circunstancias, que pueden llevar en casos extremos a la anulación de la presión de filtración ( Mellander y Johansson, 1968; Thurau, 1964 ).

En nuestros experimentos los factores fundamentales que han determinado la disminución y posterior recuperación progresiva del filtrado glomerular durante la estimulación del nervio esplácnico son la liberación de adrenalina y noradrenalina por la médula de la glándula adrenal, la estimulación de las fibras que inervan la vascularización renal, la excitación de las fibras sensoriales que cursan con el nervio esplácnico mayor y, por último, la liberación de renina.

La liberación masiva de catecolaminas ocasiona una vasoconstricción de las arteriolas del glomérulo, con disminución del gradiente de presión en los capilares y del proceso de filtración ( Axelsson, 1971; Malmejac, 1964 ).

El que la liberación de ambas catecolaminas sea masiva y súbita está facilitada porque cada fibra nerviosa actúa sobre numerosas células médulosuprarrenales, lo que implica la participación de la adrenalina y noradrenalina en la disminución inicial del filtrado glomerular ( Axelrod, 1965 ).



El catabolismo de estas hormonas y con ello su desaparición de la circulación es muy rápido, ya que alcanza su máximo nivel plasmático entre los 10 y 30 primeros segundos a partir de los cuales decae; factor que contribuye a que el filtrado glomerular comience a aumentar pasados los primeros minutos, aún persistiendo la estimulación ( Wurtman, 1966 ).

Así pues, a lo largo del periodo de estimulación el nivel de catecolaminas liberadas por la médula adrenal y, como consecuencia, sus efectos decrecen paulatinamente; pero en la interpretación de nuestros resultados debe tenerse presente que parte de la noradrenalina liberada en las terminaciones postganglionares de las fibras estimuladas difunde, contribuyendo a los niveles plasmáticos de la misma ( von Euler y col., 1954 ), pudiendo ser responsable de algunos de los efectos que se mantuvieron durante todo el periodo de estimulación.

El hecho de que las modificaciones producidas en los diversos perros variaran en intensidad y duración se puede explicar, al menos en parte, porque la acción de las catecolaminas puede ser distinta de un animal a otro incluso dentro de la misma especie ( Tepperman, 1970 ).

El segundo factor que explica los resultados obtenidos es la estimulación de las fibras contenidas en el nervio esplácnico mayor y que inervan el riñón ( Markowitz, 1970 ). La excitación de estas fibras provoca vasoconstricción de las arteriolas glomerulares contribuyendo a disminuir el

filtrado glomerular ( Dutz, 1959; Hamburger, 1936; Smith, 1939-40; Thurau, 1964 ).

En el animal bajo anestesia los impulsos simpáticos a los riñones aumentan provocando un mayor tono vasomotor ( Berne, 1952; Surtshin y col., 1952 ), lo que hace disminuir el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, pero en nuestra experiencia, por esta razón, los efectos de la estimulación se han comparado con dos controles en los que las circunstancias experimentales, incluyendo la anestesia, eran las mismas.

Dada la estimulación prolongada que hemos realizado cabe la posibilidad de que la vasoconstricción de las arteriolas renales se fuese haciendo menos intensa en el transcurso de la estimulación por fatigabilidad del nervio, lo que unido a la disminución de la adrenalina y noradrenalina liberadas por la médula adrenal, puede explicar el que la anulación del filtrado glomerular fuese transitoria y aumentase gradualmente, aunque permaneciendo por debajo de los valores control en tanto se mantuvo la estimulación ( Delgado y Mir, 1966; Tsybenko, 1964 ).

El tercer factor mediando los cambios registrados en el filtrado glomerular es la estimulación de las fibras aferentes que llevan sensibilidad visceral nociceptiva y que cursan con el nervio esplácnico mayor. La excitación de estas fibras, como consecuencia de su acción central, incluso con el animal anestesiado, refuerza los ya mencionados

mecanismos eferentes, tanto de liberación de catecolaminas como de aumento en la actividad del sistema simpático ( Smith, 1939-40 ).

Por estimulación de la inervación renal y por acción de las propias catecolaminas se produce la liberación de renina ( Vander, 1967 ). La renina no tiene por sí misma actividad vasopresora, propiedad que se debe a la angiotensina II, cuya acción presora es de 4 a 8 veces más intensa que la de la noradrenalina y tiene acción selectiva de vasoconstricción sobre la arteriola aferente del glomérulo con disminución del filtrado glomerular; pero precisamente por ser necesaria previamente su formación el efecto máximo no se manifiesta hasta transcurridos 15 minutos de la liberación de renina ( Black, 1970; Page y Bumpus, 1961; Page y Corcoran, 1948 ).

De lo expuesto se deduce que las modificaciones del filtrado glomerular observadas durante la estimulación no dependen en su fase inicial de la liberación de renina y posterior producción de angiotensina, dada la latencia necesaria para que se manifieste su acción. No obstante debe considerarse la participación del sistema renina-angiotensina en la reducción del filtrado glomerular durante los últimos 15 a 20 minutos de estimulación.

Otro factor a tener en cuenta es la consecuencia que pudiera tener sobre el filtrado glomerular el aumento de la presión arterial que se produce durante la estimulación.

La hipertensión lleva consigo un aumento del flujo sanguíneo en todos los órganos, a igualdad de resistencia, pero existe una característica particularmente destacable en la circulación renal y es su relativa independencia de la presión arterial sistémica, habiéndose demostrado que el riñón es la única víscera cuyo débito sanguíneo no sufre modificaciones con presiones arteriales de 60 a 200 mm. Hg, fenómeno que implica que la circulación renal posee un eficaz mecanismo de autorregulación ( Lewis, 1963; Shipley y Stuy, 1951; Thureau, 1964; Winton, 1959 ).

En nuestra experiencia a pesar de que la estimulación produjo intenso aumento de la presión arterial, los resultados demuestran que predominó la acción de excitación del nervio esplácnico mayor, ya que en el riñón contralateral, como se comentará más adelante, el filtrado glomerular aumentó durante el efecto máximo de la presión arterial.

Al suspenderse la estimulación la media del filtrado glomerular durante el segundo control aumentó de nuevo a un valor inferior al del primer control, aunque sin acusar diferencias estadísticamente significativas; durante los primeros 10 minutos el filtrado glomerular fue semejante a la media del primer control y a continuación descendió pero no de forma significativa.

El filtrado glomerular que durante los últimos 10 minutos de estimulación se incrementó hasta valores que se aproximaron a los del primer control, por lo que las diferencias

con éste dejaron de ser significativas, sufrió un aumento posiblemente debido a un " efecto de rebote " mediado por la supresión de los factores comentados que estaban manteniendo disminuido el filtrado glomerular, así como por reajustes hemodinámicos intrarrenales de duración limitada, lo que explica el posterior descenso hasta valores estables en las dos últimas fracciones de 10 minutos ( Black, 1970; Phillips y col., 1946 ).

## 2. Filtrado glomerular de ambos riñones

Para discernir la participación de los distintos factores en las modificaciones del filtrado glomerular del riñón del lado del nervio estimulado, se ha estudiado en un grupo de animales el filtrado glomerular del riñón contralateral. Este proceder permite diferenciar la acción de la inervación renal, que afecta solo al riñón del lado estimulado, de los restantes factores ( liberación de catecolaminas, hipertensión, etc. ) que actúan sobre los dos riñones.

Durante el periodo de control antes de la estimulación el filtrado glomerular tuvo un valor medio en el riñón contrario al lado estimulado inferior al obtenido en el riñón del lado estimulado. Estas diferencias pueden ser debidas al referido efecto de tipo rebote como consecuencia de la inevitable manipulación del nervio esplácnico mayor, para la colocación de los electrodos, y del propio riñón. La existencia de estas diferencias no impide la comparación del

filtrado glomerular de ambos riñones, ya que las modificaciones producidas por la estimulación se relacionan con sus propios controles.

Al iniciarse la estimulación, mientras que en el riñón del lado estimulado el filtrado glomerular descendió significativamente, en el riñón contrario aumentó. Este distinto comportamiento se puede atribuir a que en el primero los factores que tienden a disminuir el filtrado glomerular, especialmente la excitación de su inervación simpática, predominan sobre la hipertensión que tiende a incrementarlo; por el contrario en el riñón contralateral, en el que solo actúan los factores humorales y la hipertensión, pero no la excitación de su inervación, predomina el aumento de la presión arterial provocando una elevación del filtrado glomerular, ya que las cifras tensionales alcanzadas superan su capacidad de autorregulación ( Lewis, 1963; Thurau, 1964; Winton, 1959 ).

Una vez transcurridos los primeros minutos, los promedios del filtrado glomerular descendieron en el riñón contrario a valores semejantes a los de control debido a la desaparición de los efectos máximos de la presión arterial, que si bien permaneció por encima de los valores de control estuvo dentro de los márgenes de actuación de la autorregulación renal; lo que contrasta con lo que sucedió en el riñón del lado estimulado, cuyos promedios aumentaron progresivamente aunque permaneciendo inferiores al primer control.

Después de suspenderse la estimulación, la media del filtrado glomerular del riñón contrario aumentó durante los primeros 10 minutos a un valor superior al del primer control como consecuencia, en este caso, de la supresión de los efectos de la estimulación, que afectan a los dos riñones, y de reajustes hemodinámicos renales ( Black, 1970 ); la duración limitada de estos cambios justifica el descenso durante las dos últimas fracciones de 10 minutos de este periodo.

### 3. Volumen de orina por minuto

El volumen de orina en el perro es de 25 a 40 ml./kg. de peso corporal/día ( Kirk, 1970 ). Dada la gran variedad de razas y muy distintos pesos se pueden encontrar diuresis de 500 a 1.000 ml. por 24 horas en perros grandes y de 200 a 250 ml. en perros pequeños. Para animales como los empleados en nuestra experimentación, con un peso medio de 13'8 kg., se puede estimar una diuresis entre 400 y 600 ml. por día, lo que significa un volumen de orina de 0'28 ml./min. a 0'4 ml./min. para los dos riñones ( Rodriguez, 1943 ).

A efectos comparativos, en el hombre se considera normal un volumen de orina medio de 1.000 a 1.500 ml. durante 24 horas ( Hamburger, 1967 ), con amplias variaciones fisiológicas; lo que representa un volumen minuto aproximado de 0'7 a 1 ml./min.

Durante el periodo de control antes de la estimulación se obtuvo para el riñón del lado del nervio estimulado un

promedio de volumen de orina de 0'40 ml./min.; valor que por corresponder a un solo riñón resulta doble del normal, pero que se debe a la perfusión continua de suero fisiológico que se aplicó por las razones anteriormente comentadas.

Durante todo el periodo se obtuvo un volumen de orina estable para cada una de las tres mediciones en cada perro, sin que se produjeran diferencias significativas.

Durante los 30 minutos de estimulación se observó un descenso en la diuresis de todos los perros. Comparando este periodo con el primer control se obtuvieron diferencias significativas en los primeros 10 minutos, lo que se explica por la anulación de la formación de orina en todos los animales durante los 4 a 6 primeros minutos, existiendo tres en los que la anuria se prolongó durante 8 minutos. A continuación la diuresis aumentó progresivamente para al final de la estimulación el promedio obtenido ser igual al del primer control.

La formación de orina eliminada por el riñón comprende dos procesos; uno glomerular en el que se elabora la orina primitiva, y un segundo proceso en el que mediante la secreción y reabsorción que se efectúa se forma la orina definitiva.

La suspensión en la formación de orina durante los primeros minutos de estimulación del nervio esplácnico se debe a una disminución de la filtración.



Posteriormente, vencida la fase de anuria, el volumen de orina aumentó gradualmente conforme lo hizo el filtrado glomerular, aunque en distinta proporción debido a mecanismos tubulares ( Hamburger, 1967; Pitts, 1969 ), lo que significa que junto a las modificaciones del filtrado glomerular hay que considerar otros factores que pueden influir, a igualdad de aquel, en el volumen de orina definitiva.

A partir del filtrado glomerular el volumen de orina depende de la mayor o menor reabsorción de agua que penetra en la nefrona, lo que se realiza en dos etapas, una de carácter obligatorio en el túbulo proximal y otra facultativa en el túbulo distal y colector. Esta reabsorción depende de la de otros elementos y fundamentalmente del sodio, del gradiente osmótico córtico-medular, de acciones hormonales que se localizan en el túbulo distal y colector, así como de la presión hidrostática intratubular ( Dicker, 1970; Giebisch, 1969; Orloff y Burg, 1971; Whittemburg, 1968 ).

El gradiente osmótico está sustentado principalmente por la reabsorción activa de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, y requiere un débito lento de los líquidos circulantes que irrigan la porción médulo-papilar ( Kriz, 1969 ).

Los factores fundamentales que deben tenerse en cuenta en la interpretación de nuestros resultados, sobre todo en las modificaciones que se producen en el volumen de orina una vez superada la anuria de los primeros minutos, son el que la liberación masiva de catecolaminas y la estimulación

simpática aumenta el tono de las arterias y venas renales, lo que repercute en favor de un mayor gradiente osmótico y más intensa reabsorción de agua ( Hatch y Johnson, 1969; Spitzer y Windhafer, 1970 ).

La secreción de hormona antidiurética se estimula por una mayor osmolaridad eficaz de los líquidos extracelulares y el aumento de la sangre circulante, desviada del territorio esplácnico en nuestra experiencia; la acción de esta hormona es sobre los túbulos distales y colectores, permeabilizando sus paredes al agua en presencia de un gradiente osmótico ( Orloff y Handler, 1967 ).

El efecto más destacado de la angiotensina sobre el volumen de orina está producido por las modificaciones hemodinámicas, puesto que la vasoconstricción que determina, particularmente intensa sobre la circulación esplácnica y renal, predomina sobre el efecto directo que puede tener inhibiendo la reabsorción tubular de sodio.

En perros anestesiados, sometidos a perfusión prolongada de angiotensina, se ha observado aumento de la natriuresis después de una reducción inicial ( Urquhart y col., 1963 ), debido probablemente a que el efecto vascular es predominante solamente al principio, y posteriormente se manifiesta el efecto tubular de la angiotensina; también se ha descrito una posible reabsorción de sodio debida a la acción de impulsos simpáticos renales, fundada en determinaciones realizadas en el perro anestesiado cuyo riñón se ha desnervado durante la experimentación ( Pitts, 1969 ), y que la propia

anestesia general puede, por sí sola, invertir la respuesta antinatriurética que se produce en el animal despierto tras la administración de angiotensina ( Levitin y col., 1963 ).

De cualquier forma, se interpreta que estos fenómenos están mediados por las distintas condiciones experimentales de dosis y modo de inyección de la angiotensina, estado de hidratación y del balance sódico.

La velocidad de la orina a través de la luz tubular, de gran importancia en los procesos de reabsorción y secreción, y la filtración glomerular están influidas por las presiones hidrostáticas existentes en la luz del túbulo y en las regiones distales a la nefrona. Las modificaciones que pudieran causar estas presiones en el volumen de orina pueden ser desechadas en nuestra experiencia, comprobado el flujo normal por las vías excretoras.

Los fenómenos que se suceden se amortiguan aún persistiendo la estimulación del esplácnico, y proporcionalmente lo hacen sus modificaciones, aumentando progresivamente el volumen de orina por minuto.

Una vez suspendida la estimulación, la diuresis aumentó en todos los perros durante los 30 minutos siguientes, con un promedio de 0'42 ml./min., cifra muy semejante a la del primer control, respecto al que no se producen diferencias estadísticamente significativas.

El aumento no fue progresivo ni uniforme en todos los animales, sino que durante los primeros 10 minutos el volumen

de orina medio se hizo mayor, en los 10 siguientes descendió en unos y se estabilizó en otros para volver a aumentar en los minutos finales, aunque sin que se produjeran diferencias significativas. Estas oscilaciones tras la supresión de la estimulación se explican porque los capilares glomerulares, que sufren una vasoconstricción prolongada, pueden acusar un efecto de vasodilatación por desaparición de los estímulos simpáticos, de acción más prolongada.

#### 4. Volumen de orina por minuto de ambos riñones

Por la misma razón que para el filtrado glomerular, hemos realizado un estudio comparativo de las modificaciones en el volumen de orina del riñón del lado estimulado respecto a las que se produjeron en un grupo de animales en los que se registró la diuresis del riñón contrario.

En el periodo de control antes de la estimulación se obtuvo un valor medio en el volumen de orina por minuto del riñón contrario semejante al obtenido en el riñón del lado estimulado del mismo grupo de animales, encontrándose la mayor diferencia en el perro nº 15 en el que la diuresis del riñón contrario fue menor, pero esto no impide el estudio comparativo respecto a su propio control. Durante todo el periodo de control el volumen de orina tuvo valores estables para cada una de las tres mediciones en cada animal, sin que se produjeran diferencias significativas.

Al comenzar la estimulación, al tiempo que la diuresis en el riñón del lado estimulado descendió de forma significativa, en el riñón contrario se produjo un aumento, aunque no fue significativo. Este comportamiento opuesto se puede atribuir principalmente a que en el riñón del lado estimulado el filtrado glomerular descendió también, como se ha descrito anteriormente, mientras que en el contrario aumentó ocasionando efecto similar en el volumen de orina.

Una vez transcurridos los minutos de máximo efecto, el promedio del volumen de orina en el riñón contrario descendió a valores próximos a los de control, siguiendo un comportamiento paralelo al del filtrado glomerular, por amortiguación de los efectos máximos de la presión arterial; en el riñón del lado estimulado los promedios del volumen de orina aumentaron progresivamente hasta valores semejantes a los del primer control.

Durante este periodo, ambos riñones estuvieron sometidos a factores semejantes que influyeron en las modificaciones del volumen de orina, excepto el hecho de la estimulación del nervio esplácnico en uno de ellos, por lo tanto las diferencias entre uno y otro deben ser atribuidas principalmente a los efectos locales de los impulsos simpáticos eferentes.

En el periodo de control después de la estimulación, el volumen de orina del riñón contrario tuvo un promedio semejante al del primer control, pero no como resultado de unos valores estables sino que durante los primeros diez minutos fue mayor, y posteriormente descendió de forma gradual.

5. Estudio comparativo de las modificaciones del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto

Las modificaciones del volumen de orina por minuto en relación a las que se produjeron en el filtrado glomerular durante el periodo de estimulación fueron semejantes, observándose ciertas diferencias fundamentalmente en los últimos veinte minutos de estimulación y en el segundo control.

Las diferencias mayores se presentaron durante el control que siguió a la estimulación ya que el filtrado glomerular, que aumentó paulatinamente en los diez primeros minutos hasta ser igual al primer control, descendió a continuación durante las siguientes fracciones de diez minutos; mientras que el volumen de orina por minuto aumentó hasta alcanzar valores superiores a los del primer control en los diez minutos que siguieron a la estimulación y a continuación se mantuvo en valores semejantes al primer control durante el resto del periodo.

Los resultados obtenidos muestran que si bien las modificaciones del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto guardaron cierto paralelismo, acusaron diferencias durante la estimulación y en el periodo posterior. Estas diferencias, aunque no significativas por el método de análisis de la covarianza, merecen ser comentadas ya que pueden relacionarse con el posible papel de la inervación tubular en la regulación de la función renal.

La orina definitiva se forma a partir del filtrado glomerular por los procesos de secreción y reabsorción tubular. Respecto al agua, sin embargo, solo participa la reabsorción puesto que en ningún segmento de la nefrona y bajo circunstancia alguna se ha podido demostrar su secreción; por lo tanto, las modificaciones del volumen de orina a lo largo de la nefrona solo se deben a una mayor o menor reabsorción de agua. Si en nuestras experiencias disminuye el volumen de orina en el periodo de estimulación se debe ciertamente y de forma fundamental a la disminución que se produce en el filtrado glomerular, pero las diferencias encontradas en la evolución del volumen de orina por minuto en relación al filtrado glomerular hacen sospechar la participación de mecanismos tubulares, que impliquen una disminución de la reabsorción de agua en las fases finales de la estimulación. Entre los posibles factores cabe destacar la inervación tubular.

En nuestra experimentación se incluyó precisamente el estudio de la función del riñón del lado no estimulado para poder separar los efectos debidos a factores generales, que actuarían sobre los dos riñones, de aquellos que solo afectarían al riñón del lado del nervio estimulado y que serían debidos precisamente a la estimulación.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el volumen de orina por minuto en el riñón del lado contrario al del nervio estimulado sufrió modificaciones paralelas a las del filtrado glomerular, sin que se observase la discrepancia que se ha señalado para el riñón del lado estimulado.

Este comportamiento distinto debe atribuirse a que en este caso no actuó la estimulación de las fibras que cursando con el nervio esplácnico mayor inervan el riñón.

La estimulación de los nervios esplácnicos se ha realizado en el transcurso de investigaciones muy diversas, que se pueden agrupar en estudios sobre secreción de hormonas, efectos vasculares, acciones metabólicas y, por último, reabsorción tubular de sodio.

En relación con la acción de los nervios esplácnicos en la secreción de hormonas destacan los trabajos dedicados a su participación en la secreción y liberación de adrenalina y noradrenalina; habiéndose utilizado en ellos principalmente el perro ( Celander, 1954; Houssay y Molinelli, 1928; Rapela y Covián, 1954; Rosenblueth, 1932 ) y el gato ( Eade y Wood, 1958; Holland y Schümann, 1956 ). Por otra parte, también se ha investigado el papel de los nervios esplácnicos en la regulación de la secreción de aldosterona ( Murakawa, 1963; Singer y col., 1969; Spät y Sturcz, 1966 ).

Los efectos vasculares de la estimulación de los nervios esplácnicos se han estudiado en relación con la regulación general de la circulación ( Cartoni y Carpi, 1968; Kiersz, 1968 ) y con la distribución del flujo sanguíneo en el mesenterio y riñón del perro ( Granata y col., 1964 ).

Recientemente se ha descrito y analizado con detalle la acción glucogenolítica e hiperglucemiante de la inervación hepática proveniente de los nervios esplácnicos en la



ternera, perro, gato, cerdo y oveja ( Edwards, 1971 y 1972; Edwards y Silver, 1970 ). Es de destacar la importancia que tiene, en el contexto de nuestra investigación, el que la estimulación de la inervación esplácnica produzca efectos celulares y que estos efectos se mantengan ante la estimulación continua prolongada.

No obstante, ha sido el papel de los nervios espláncnicos en la reabsorción de sodio el aspecto más estudiado por su trascendencia en la comprensión de la función renal.

A pesar de que diversos autores han demostrado la rica inervación del riñón en el hombre, perro y otras especies animales ( McKenna y Angelakos, 1968; Mitchell, 1950 y 1951; Oldham, 1953 ), la inervación tubular ha recibido muy poca atención en cuanto al estudio de su papel funcional ( Cort, 1963; Williams, 1967 ).

Las bases morfológicas para los estudios funcionales en este campo no han sido definitivamente establecidas, ya que si bien Kaufman y Gottlieb ( 1931 ) describieron un plexo peritubular bien definido y Hartmann y Davies ( 1948 ) llegaron incluso a describir terminaciones nerviosas intra-epitelioides, otros autores las han considerado inexistentes y limitadas a los vasos ( Mitchell, 1951; Black, 1970 ).

Las técnicas más utilizadas para esclarecer el posible papel de la inervación tubular han sido la estimulación eléctrica y la desnervación.

La estimulación de la inervación renal, tanto simpática como parasimpática, se ha llevado a cabo dentro de distintos contextos. Así, Pinter y col. ( 1955 ) estimularon el nervio vago en su curso torácico infracardíaco y estudiaron los cambios del filtrado glomerular y eliminación de sodio. No obstante, la mayor parte de los trabajos de estimulación se han centrado en los nervios esplácnicos.

Junto a la técnica de estimulación destaca la desnervación renal. El que la desnervación, aguda o crónica, del riñón produce aumento moderado en la eliminación de agua y electrólitos en el perro ha sido demostrado por varios autores ( Berne, 1952; Bonjour y col., 1969; Bricker y col., 1958; Kaplan y col., 1951 y 1953; Sartorius y Burlington, 1956 ); este efecto se ha denominado " diuresis o natriuresis por desnervación ". Para explicarlo hay dos tendencias entre los investigadores; para unos sería debido a modificaciones de la hemodinamia renal, con el consecuente incremento del filtrado glomerular, causadas por la sección del nervio esplácnico mayor, técnica preferentemente utilizada ( Berne, 1952; Bricker y col., 1958; Kamm y Levinsky, 1965; Page y col., 1954; Surtshin y col., 1952 ); para otros sería debido a la anulación del efecto que la inervación tiene facilitando la reabsorción de sodio por los túbulos ( Blake, 1962; Blake y Jurf, 1968; Fisher y Takacs, 1959; Kaplan y Rapoport, 1951; Kaplan y col., 1951 y 1953; Sartorius y Burlington, 1956 ).

Una de las críticas mayores a la participación de la inervación tubular en la función renal ha provenido de los estudios realizados en los riñones trasplantados, que se asumen desnervados, en los que la función renal no parece presentar alteraciones importantes.

No obstante, como ya señaló Mitchell ( 1953 ), el riñón trasplantado está dotado de los ganglios intrarrenales y es posible una reinervación posterior; por otra parte, los estudios más detallados y comparativos de los riñones trasplantados en el hombre en casos de gemelos univitelinos ( Bricker y col., 1956 ) y en el perro mediante autotrasplante del riñón en el cuello ( Demster y Jockes, 1953 ), han demostrado que si bien la función renal en el órgano trasplantado es adecuada en condiciones normales, aparecen diferencias notables cuando se coloca al organismo en condiciones de mayor exigencia funcional renal, especialmente cuando se requiere modificar la excreción de sodio a consecuencia de una rápida expansión del compartimiento extracelular. Sin embargo, otros autores no admiten estas diferencias ( Hamburger, 1967 ).

Prueba, quizás secundaria, a favor del valor funcional de la inervación tubular es el que a la estimulación eléctrica de ciertas estructuras troncoencefálicas siga un aumento de la excreción de sodio, sin cambios en la presión arterial o en el filtrado glomerular, y la respuesta sea tan rápida que coincida con la estimulación, por lo que no se puede explicar por modificaciones en la secreción de mineralocorticoides

suprarrenales ( Wise y Ganong, 1960 ). Tales resultados no son sorprendentes si se considera que se ha podido demostrar que la actividad de los nervios espláncnicos está mediada por estructuras pónticas y protuberanciales ( Nathan, 1972 ).

De lo anteriormente expuesto se deduce que el papel de la inervación tubular es tema controvertido y ciertamente debatido ( Cort, 1965 ).

En nuestra investigación, la estimulación del nervio espláncnico mayor se aplicó sobre el nervio sin seccionar, para no producir desnervación renal aguda y, como consecuencia, diuresis y natriuresis por desnervación. Tal decisión se adoptó, a pesar de que implicaba la estimulación de las fibras aferentes que cursan con el nervio espláncnico, porque uno de los objetivos de nuestras experiencias era determinar si la estimulación continua de dicho nervio modificaba la función tubular. Esta acción podía quedar enmascarada si se estimulaba solo el cabo distal del nervio, ya que se sumarían a los efectos de la estimulación los debidos a la desnervación aguda.

La utilización de la estimulación continua durante treinta minutos tuvo como objeto el permitir que los efectos vasculares hubiesen remitido, como fue el caso, y observar si estando prácticamente normalizadas las condiciones cardiovasculares de los animales, la estimulación modificaba la relación entre el filtrado glomerular y el volumen de orina por minuto en el riñón del lado del nervio estimulado. El

estudio del riñón del lado contrario serviría para separar los factores generales, que afectarían a los dos riñones, de los debidos a la estimulación.

La fatigabilidad de las estructuras nerviosas varía frente a la estimulación continua. Al estimular ciertas estructuras cerebrales el efecto producido desaparece tras varios segundos o, en algunos casos, minutos. No obstante, Delgado y Mir ( 1966 ) demostraron en el sistema pupilar que no existe fatigabilidad, incluso con estimulaciones de 21 días, cuando se actúa sobre estructuras nerviosas relacionadas con regulaciones por realimentación. Tales observaciones han sido confirmadas en los sistemas que regulan la presión arterial, temperatura, ingesta de sólidos y líquidos, etc.

La existencia de baja fatigabilidad parece haberse puesto de manifiesto también cuando se estimulan fibras nerviosas que actúan sobre procesos celulares; así, se han podido mantener elevadas, por estimulación continua prolongada, la glucogenolisis hepática y la secreción de glucagón ( Bloom y col., 1973; Edwards, 1972 ).

Si la inervación tubular, como se ha propuesto, facilita la reabsorción de sodio en el túbulo y, por otra parte, los efectos celulares no se fatigan ante la estimulación continua, cabía esperar en nuestras experiencias que en los dos últimos periodos de estimulación, cuando se han normalizado las condiciones cardiovasculares, la estimulación provocaría un incremento en la reabsorción de sodio y secundariamente

de agua, por lo que el volumen de orina por minuto disminuiría en relación al filtrado glomerular.

Nuestros resultados, por el contrario, demuestran un aumento, aunque no significativo, del volumen de orina por minuto respecto al filtrado glomerular. Los datos obtenidos, que se produjeron solo en el riñón del lado del nervio estimulado, sugieren que de existir facilitación de la reabsorción de sodio por la inervación tubular, ésta se fatigó durante la fase inicial de la estimulación, cuando tal acción no se pudo detectar por estar enmascarada por los efectos vasculares entonces dominantes.

El relativo aumento de la diuresis en los veinte últimos minutos de estimulación y segundo control, puede deberse a que la estimulación continua llegó a producir fatiga en la inervación tubular, dejando el riñón en una situación que se podría denominar " desnervación funcional ", es decir, sin actividad en las terminaciones nerviosas y con ello en una situación semejante a la producida por la desnervación obtenida seccionando el nervio esplácnico mayor.

La certeza de esta interpretación será abordada en un posterior desarrollo de esta investigación, para la que está programada la determinación del aclaramiento de sodio a lo largo de la experiencia para valorar las variaciones de su excreción, así como la prolongación del segundo control para detectar la posible fatiga de las fibras y su recuperación mediante estimulaciones intermitentes.

## 6. Presión arterial

La presión arterial habitual en el perro oscila entre 120 y 160 mm. Hg la sistólica y de 70 a 90 mm. Hg la diastólica, valores que son muy semejantes a los normales en el hombre.

En la presente investigación, la presión arterial registrada durante el periodo de control antes de la estimulación en todos los perros tuvo un valor medio de 150 mm. Hg para la sistólica y de 108'6 mm. Hg la diastólica, lo que demuestra que la primera está dentro de los límites dados como normales en el perro, mientras que la segunda aparece aumentada, debido a que el registro se realizó midiendo la presión terminal. Durante todo el tiempo que duró este control la presión arterial se mantuvo estable.

Tras iniciarse la estimulación del nervio esplácnico mayor aparecieron modificaciones de la presión arterial sistólica y diastólica, después de un tiempo de latencia, aumentando el promedio durante el periodo de estimulación respecto al control, produciéndose las modificaciones más intensas durante el primer minuto, con un promedio de 56'8 segundos, y rápidamente se inició un descenso paulatino aunque manteniéndose, mientras persistió el estímulo, por encima de los valores que se registraron durante el control.

Estas modificaciones son consecuencia de una sumación de efectos que intervienen en mayor o menor grado y que son producidos por cambios en el débito cardiaco, en las resis-

tencias periféricas, en el volumen de sangre circulante, así como por mecanismos aferentes.

Los efectos de la estimulación esplácnica sobre el corazón se median principalmente por la adrenalina, que produce una elevación de la frecuencia cardiaca y aumento de la fuerza de contracción del miocardio, así como del volumen minuto, factores que se traducen en un incremento de la presión arterial. El mecanismo de liberación de esta hormona en la glándula adrenal es súbito, de ahí el que a ella pueda ser atribuída la participación en las primeras modificaciones de la presión arterial tras iniciarse la estimulación de las fibras nerviosas simpáticas que inervan la glándula.

Las resistencias que encuentra la circulación de la sangre en las distintas regiones del organismo, debidas fundamentalmente a la capacidad vasomotora de las arteriolas, representa el factor principal que interviene en las modificaciones de la presión arterial. La actividad vasomotora en condiciones fisiológicas es muy escasa, pero aumenta conforme a mayores requerimientos del organismo, y en situaciones de agresión grave se produce una vasoconstricción arteriolar que desvía la circulación hacia otros territorios, según un criterio de prioridad de funciones y resistencia a la anoxia de los tejidos.

Las fibras musculares contráctiles de las arteriolas que vascularizan el territorio esplácnico están inervadas por terminaciones nerviosas simpáticas procedentes de la



columna intermediolateral de la médula, de donde se origina el nervio esplácnico, por lo tanto, en esta región se produce un efecto vasoconstrictor particularmente intenso debido a la estimulación de las propias fibras nerviosas simpáticas que la inervan.

Al contrario que en el corazón, el efecto de la adrenalina sobre la actividad vasomotora periférica es de menor importancia, existiendo pruebas únicamente de acción vasoconstrictora sobre los capilares de la piel y el riñón; el efecto generalizado está condicionado por la noradrenalina, hormona que se libera también de la médula suprarrenal, pero que principalmente lo hace de las terminaciones nerviosas simpáticas.

De lo expuesto se deduce que la noradrenalina liberada por estimulación del nervio esplácnico es determinante de las modificaciones más intensas y prolongadas que se producen en la presión arterial de todos los perros.

Como consecuencia de la vasoconstricción del área esplácnica, se moviliza un importante volumen de sangre de la extensa red arteriolar del aparato digestivo que es desviado a la circulación general; lo mismo sucede con el riñón, órgano de gran débito sanguíneo que la descarga simpatoadrenal desvía en igual sentido, así como la movilizada por contracción de la musculatura lisa que forma parte de la cápsula del bazo y de su sistema trabecular. También el sistema venoso, al aumentar el tono de sus paredes, incorpora al sistema arterial

una importante masa sanguínea. El resultado de estos fenómenos es el aumento del volumen sanguíneo circulante, factor que actúa aumentando los valores de la presión arterial.

Hemos revisado las modificaciones de la presión arterial determinadas por mecanismos eferentes, pero deben tenerse en cuenta también aquellas que proceden como consecuencia de estímulos aferentes.

Así, además de que la estimulación del nervio esplácnico provoca impulsos eferentes viscerales, también estimula aferentes nociceptivos viscerales que excitan los centros nerviosos superiores que, a su vez, hacen descargar el sistema simpatoadrenal.

Inmediatamente después de suspenderse la estimulación, se inicia un descenso de la presión arterial en todos los perros que se mantiene hasta el final de este periodo de control, con un promedio inferior al obtenido durante el primer control, conservando valores estables en todos, excepto en dos animales, lo que se puede explicar porque el aumento de la presión arterial es captado por los presorreceptores, senos carotídeos y aórticos, que estimulan los centros vasomotores determinando modificaciones que conllevan un descenso de la presión arterial.

Este descenso de la presión arterial es fruto de la vasodilatación que implica la suspensión de la estimulación del nervio y la producida por la acumulación de catabolitos en todos los tejidos sometidos al efecto prolongado de vasoconstricción.

## 7. Presión venosa central

Hemos registrado las variaciones de la presión venosa central en un grupo de perros para determinar la participación del sistema venoso en las modificaciones cardiovasculares que se describen en la presente investigación.

Los valores de la presión venosa central dependen de diversos factores. Así, la estimulación simpática aumenta la fuerza de contracción del miocardio y éste impulsa mayor volumen de sangre al sistema arterial con disminución del que hay en el venoso; este fenómeno produce un aumento de la presión arterial y disminución de la presión venosa central. Efecto semejante aparece por aumento de la resistencia arteriolar por acción vasoconstrictora periférica.

Los impulsos simpáticos, por otra parte, aumentan el tono de las paredes de las venas con elevación de la presión venosa central, movilizándolo un gran volumen de sangre y mayor flujo al corazón, que influye a su vez sobre el gasto cardiaco.

En nuestra investigación la estimulación lleva a un aumento de la presión arterial, vasoconstricción y aumento del gasto cardiaco; cuando estos factores son más intensos se produce el máximo efecto en la presión venosa central.

El aumento de tono en las venas, con movilización de sangre de todo el sistema venoso hacia la aurícula derecha, hace que la presión venosa central tienda a elevarse, pero la misma movilización de la sangre, junto con la adaptación de

sus paredes al cambio de presión, hacen que ésta descienda incluso por debajo de los valores del control anterior a la estimulación.

En algunos perros del grupo observamos que el máximo efecto en la presión venosa central es inferior al resto, lo que sugiere que, en estos animales, los mecanismos de regulación del retorno venoso han actuado rápida y eficazmente.

En virtud del mecanismo de adaptación, las modificaciones de la presión venosa central se compensan en el transcurso de 2 a 3 minutos, y posteriormente permanecen con valores estables hasta el final de la experimentación, sin que las modificaciones cardiovasculares sean lo suficientemente intensas como para sobrepasar la capacidad reguladora de la circulación venosa.

## 8. Frecuencia cardiaca

En el perro la frecuencia cardiaca, en condiciones normales, es de 80 a 120 latidos por minuto cuando se trata de razas de peso medio.

En el periodo de control antes de la estimulación hemos obtenido un promedio de 167 latidos por minuto, con valores que se mantuvieron estables. Esta frecuencia está dentro de los límites normales para los animales utilizados.

Inmediatamente después de iniciarse la estimulación del nervio esplácnico se produjeron modificaciones de la frecuencia cardiaca, disminuyendo el promedio durante el periodo de

estimulación respecto al control, produciéndose el máximo descenso del promedio a los 37 segundos; a partir de entonces la frecuencia aumentó paulatinamente. Por consiguiente, la estimulación esplácnica produjo la máxima disminución de la frecuencia cardiaca en el transcurso del primer minuto, para posteriormente ir aumentando gradualmente, aunque sin llegar a los valores control en tanto persistió el estímulo.

La frecuencia cardiaca está regulada neuralmente por el equilibrio simpático-parasimpático, aumentándola el primero y con efecto contrario el segundo, manifestándose con gran intensidad cuando se estimulan cada una de las inervaciones separadamente.

Al estimularse el nervio esplácnico en nuestra experiencia, por la estimulación de las aferentes y la liberación de adrenalina, cabría esperar un aumento de la frecuencia cardiaca, pero las modificaciones cardiovasculares, especialmente el aumento de la presión arterial, producen reflejamente una respuesta vagal de inhibición, con disminución de la frecuencia cardiaca; posteriormente el simpático compensa estas modificaciones, por lo que los latidos cardiacos aumentan de forma paulatina.

Al suprimir la estimulación la frecuencia cardiaca aumentó, obteniéndose un promedio durante el periodo de control después de la estimulación muy semejante al del primer control, aunque durante los primeros diez minutos se produjo un aumento que fue compensado en los siguientes.

Estos resultados se interpretan como debidos a que finalizada la estimulación, los mecanismos de regulación participan en un efecto de rebote semejante al que se ha comentado para la presión arterial. Debe señalarse que la apreciable disminución de los efectos cardiovasculares a lo largo de la estimulación no se debe tan solo a la desaparición de los factores que los desencadenaron, sino también a una compensación reguladora de los mismos; precisamente, los mecanismos que participan en la compensación reguladora son los responsables del efecto rebote.

#### 9. Frecuencia respiratoria

Las modificaciones encontradas en la respiración, especialmente la apnea transitoria que coincidió con el efecto máximo en la presión arterial, se explica por las relaciones existentes entre los reflejos originados en los senos carotídeos y aórtico con la regulación neural de la respiración.

El rápido e intenso incremento de la presión arterial al estimular los presorreceptores aumenta la frecuencia de los impulsos nerviosos en las fibras aferentes; este aumento no solo actúa inhibiendo los centros bulbares cardioacelerador y vasomotor, sino que también inhibe los centros respiratorios. Tal acción es mayor cuando el aumento de la presión arterial se realiza bruscamente, como es el caso en nuestros experimentos, ya que los presorreceptores responden

más a la velocidad de los cambios en presión que al valor absoluto de los mismos ( Herd, 1970 ).

La razón para que se originen cambios respiratorios por modificaciones cardiovasculares, es la estrecha relación entre los centros bulbares respiratorio y vasomotor, ambos derivados de elementos celulares de la formación reticular. Junto a la vinculación anatómica existen conexiones funcionales con evidente significado biológico en numerosas especies animales, especialmente acuáticas; no obstante, en especies como el perro o el hombre, tales relaciones parecen haber perdido su importancia fisiológica, lo que no descarta que permanezcan como expresión de su evolución filogenética ( Burton, 1968 ).

Otra posible explicación sería atribuir la apnea a la acción de las catecolaminas liberadas de forma masiva por la estimulación del nervio esplácnico. Clásicamente se describió la llamada " apnea adrenalínica ", que se presentaba con dosis altas de adrenalina. Hoy se estima que esta apnea no está producida directamente por las catecolaminas, sino que es debida a las modificaciones que éstas inducen en la presión arterial ( Axelsson, 1971 ). Todo ello hace pensar que la apnea transitoria observada en nuestra experimentación es debida, por interacción refleja, al rápido e intenso aumento de la presión arterial.

## C O N C L U S I O N E S

1. La utilización en nuestro estudio de la estimulación prolongada ha permitido discriminar entre las modificaciones renales causadas directamente por la excitación de la inervación del riñón y las debidas indirectamente a efectos cardiovasculares.

En los trabajos publicados, tal discriminación no ha sido posible ya que las estimulaciones utilizadas, de corta duración, producen modificaciones cardiovasculares que necesariamente enmascaran la posible acción de la inervación renal.

2. Puesto que la estimulación afecta directamente solo al riñón del lado del nervio estimulado y los factores humo-  
rales actúan sobre ambos riñones, el estudio del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto realizado en el riñón del lado contrario al del nervio estimulado, ha permitido determinar si las modificaciones renales observadas fueron debidas a la excitación de la inervación del riñón o a factores generales



3. Los resultados obtenidos en el estudio del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto en ambos riñones muestran que la estimulación prolongada provocó:

a) Descenso estadísticamente significativo para todo el periodo de estimulación del filtrado glomerular en el riñón del lado del nervio estimulado y, por el contrario, aumento en el filtrado glomerular en el riñón contralateral.

b) Disminución del volumen de orina por minuto en el riñón del lado del nervio estimulado, y aumento en el volumen de orina por minuto en el riñón contralateral.

4. El análisis de los cambios provocados en el filtrado glomerular y en el volumen de orina por minuto en ambos riñones demuestran que la estimulación prolongada causó:

a) Los efectos opuestos observados en el riñón del lado del nervio estimulado respecto al contralateral.

b) Las modificaciones mantenidas durante el periodo de estimulación en la función del riñón del lado del nervio estimulado.

c) Las discrepancias encontradas entre la evolución de las modificaciones del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto observadas en el riñón del lado del nervio estimulado.

5. Los resultados obtenidos en el estudio de la función cardiovascular muestran que la estimulación prolongada provocó:

a) Aumento súbito, estadísticamente significativo, de la presión arterial sistólica y diastólica, tras un periodo de latencia. Alcanzado el efecto máximo, de corta duración, se inició un descenso paulatino a lo largo del periodo de estimulación, haciendo que los valores en los últimos veinte minutos no fuesen estadísticamente diferentes de los obtenidos durante el control.

El intenso y brusco incremento de la presión arterial fue responsable de la apnea transitoria observada.

b) Elevación de la presión venosa central hasta alcanzar el máximo efecto durante el primer minuto de estimulación, para a continuación recuperar los valores de control.

c) Disminución de la frecuencia cardiaca, produciéndose el máximo efecto durante el primer minuto de estimulación. La disminución fue estadísticamente significativa durante los primeros diez minutos, pero no durante los últimos veinte minutos del periodo de estimulación.

6. El análisis de los cambios observados en la función cardiovascular, incluido su curso temporal, demuestra que no se les puede hacer responsables de las discrepancias encontradas entre la evolución de las modificaciones del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto, observadas

durante los últimos veinte minutos de estimulación en el riñón del lado del nervio estimulado. Tal interpretación queda reforzada por los resultados obtenidos en el riñón contralateral.

7. El estudio realizado de la función en ambos riñones en relación con los efectos cardiovasculares demuestra, que las discrepancias entre la evolución de las modificaciones del filtrado glomerular y del volumen de orina por minuto observadas en el riñón del lado del nervio estimulado son consecuencias de la actividad mantenida de la inervación renal por la estimulación prolongada; lo que permite establecer la participación de la inervación renal en los mecanismos de formación de orina, no solo por sus efectos sobre la vascularización del riñón, sino también por acción de la inervación tubular.

## B I B L I O G R A F I A

ACHESON, G.H. (ed.) "Second symposium on catecholamines", Baltimore: Williams & Wilkins, 1966

ALEXANDER, R.S. "The peripheral venous system", en: "Handbook of Physiology, Circulation", vol.2, W.F. Hamilton y P.Dow (eds.), Baltimore: Williams & Wilkins, 1963

AXELROD, J. "The metabolism, storage and release of catecholamines", Recent Progr. Hormone Res., 21: 597, 1965

AXELSSON, J. "Catecholamines functions", Ann. Rev. Physiol., 33: 1, 1971

BARD, P. "Anatomical organization of the central nervous system in relation to control of the heart and blood vessels", Physiol. Rev., 40: 3, 1960

BARNES, A.C. "Intra-uterine development", Filadelfia: Lea & Febiger, 1968

BERNE, R.M. "Hemodynamics and sodium excretion of denervated kidney in anesthetized dog", Am. J. Physiol., 171: 148, 1952

BLACK, D.A.K. "Enfermedades del riñón", Barcelona: Espaxs, 1970

BLAKE, W.D. "Relative roles of glomerular filtration and tubular reabsorption in denervation diuresis", *Am. J. Physiol.*, 202: 777, 1962

BLAKE, W. y JURF, A.N. "Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit", *J. Physiol.*, 196: 65, 1968

BLOOM, S.R., EDWARDS, A.V. y VAUGHAN, N.J.A. "The role of the sympathetic innervation in the control of plasma glucagon concentration in the calf", *J. Physiol.*, 233: 457, 1973

BONJOUR, J., CHURCHILL, P.C. y MALVIN, R.L. "Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog", *J. Physiol.*, 204: 571, 1969

BOTAR, J. "The autonomic nervous system", Budapest: Akademiai Kiadó, 1966

BRICKER, N.S., GUILD, W.R., REARDAN, J.B. y MERRILL, J.P. "Studies on the functional capacity of a denervated homo-transplanted kidney in an identical twin with parallel observations in the donor", *J. Clin. Invest.*, 35: 1364, 1956

BRICKER, N.S., STRAFFON, R.A., MAHONEY, E.P. y MERRILL, J.P. "The functional capacity of the kidney denervated by auto-transplantation in the dog", *J. Clin. Invest.*, 37: 185, 1958

BURN, J.H. "The autonomic nervous system", segunda edición, Filadelfia: Davis, 1966

BURTON, A.C., "Physiology and Biophysics of the circulation", Chicago: Year Book, 1968

CANNON, W.B. "Bodily changes in pain, hunger, fear and rage", tercera edición, Nueva York: Appleton-Century, 1936

CARTONI, C. y CARPI, A. "Adrenocortical and adrenomedullary factors influencing the blood pressure response to splanchnic stimulation in the rat", *Ann. Ist. Sup. Sanit.*, 4: 338, 1968

CELANDER, O. "The range of control exercised by the sympathicoadrenal system", *Acta Physiol. Scand.*, 32: supp.116, 1954

CORT, J.H. En "Clinical metabolism of body water and electrolytes", J.H.Bland (ed.) Filadelfia: Saunders, 1963

CORT, J.H. "Electrolytes, fluid dynamics and the nervous system", Praga: Czech. Acad. Sci., 1965

DAWES, G.S. "Foetal and neonatal physiology", Chicago: Year Book Medical Publishers, 1968

DELGADO, J.M.R. "Chronic implantation of intracerebral electrodes in animals", en: "Electrical stimulation of the brain", D.E.Sheer (ed.) Austin: Univ. Texas Press, 1961

DELGADO, J.M.R. y MIR, D. "Infatigability of hypothalamic stimulation in monkeys", *Neurology*, 16: 939, 1966

DEMSTER, W.J. y JOEKES, A.M. *Acta Med. Scand.*, 147: 99, 1953; citado en Williams, R.L., 1967

DICKER, S.E. "Mechanisms of urine concentration and dilution in mammals", Londres: Arnold, 1970

DIXON, W.J. y MASSEY, F.J.Jr. "Introduction to statistical analysis", segunda edición, Nueva York: McGraw-Hill, 1957

DONNET, J. y PRUNEYRE, A. "Système nerveux sympathique et diurèse", en: "Colloque du C.N.R.S.: l'équilibre hydrominéral de l'organisme et sa régulation", Paris: C.N.R.S., 1954

DUTZ, H. (ed.) "Nierenfunktion und Nervensystem", Berlin: Volk und Gesundheit, 1959

EADE, N.R. y WOOD, D.R. "The release of adrenaline from the adrenal medulla of the cat during splanchnic stimulation", *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 13: 390, 1958

EDWARDS, A.V. "The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves, sheep, dogs, cats and pigs", *J. Physiol.*, 213: 741, 1971

EDWARDS, A.V. "The sensitivity of the hepatic glycogenolytic mechanism to stimulation of the splanchnic nerves", *J. Physiol.*, 220: 315, 1972

EDWARDS, A.V. y SILVER, M. "The glycogenolytic response to stimulation of the splanchnic nerves in adrenalectomized calves", *J. Physiol.*, 211: 109, 1970

EULER, U.S. von, FRANKSSON, G. y HENSTROM, J. "Adrenaline and noradrenaline output in urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man", *Acta Physiol. Scand.*, 31: 1, 1954

FENN, W.O. y RAHN, H. (eds.) "Hand book of Physiology, Respiration", 2 vols., Baltimore: Williams & Wilkins, 1964 y 1965

FISHER, A. y TAKACS, L. "Die neuroregulation der tubularen Nierenfunktion", en "Nierenfunktion und Nervensystem", H. Dutz (ed.), Berlin; Volk und Gesundheit, 1959

FISHER, J.W. (ed.) "Kidney hormones", Nueva York: Academic Press, 1971

FOLKOW, B. "Nervous control of the blood vessels", *Physiol. Rev.*, 35: 629, 1955

GADDUM, J.H. y Holzbauer, M. "Adrenaline and noradrenaline", *Vitamins and Hormones*, 15: 151, 1957

GANONG, W.F., BIGLIERI, E.G. y MULROW, P.J. "Mechanisms regulating adrenocortical secretion of aldosterone and glucocorticoids", *Recent Progr. Hormone Res.*, 22: 381, 1966

GAUER, O.H., HENRY, J.P. y BEHN, C. "The regulation of extracellular fluid volume", *Ann. Rev. Physiol.*, 32: 547, 1970

GIEBISCH, G. "Functional organization of proximal and distal tubular electrolyte transport", *Nephron*, 6: 260, 1969

GRANATA, L., LOSANO, G. y GREGG, D.E. "Effetti della stimolazione elettrica del nervo splanchnico e di reazioni emotive sul flusso ematico istantaneo nel territorio mesenterico", Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 40: 1894, 1964

GREEN, H.D. y KEPCHAR, J.H. "Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds", *Physiol. Rev.*, 39: 617, 1959

GREENFIELD, A.D.M. "The peripheral circulation", *Ann. Rev. Physiol.*, 27: 323, 1965

GREENGARG, P. y COSTA, E. (eds.) "Role of cyclic AMP in cell function", Nueva York: Raven Press, 1970

GUYTON, A.C. "Circulatory physiology: cardiac output and its regulation", Filadelfia: Saunders, 1963

HAMBURGER, J. "Physiologie de l'innervation rénale", París: Masson, 1936

HAMBURGER, J. (ed.) "Nefrología", 2 vols., Barcelona: Toray, 1967

HARLAN, J.C., SMITH, E.E. y RICHARDSON, T.Q. "Pressure-volume curves of systemic and pulmonary circuit", *Am. J. Physiol.*, 213: 1499, 1967

HARTMANN, P.J. y DAVIES, H. "Intrinsic nerves in the kidney of the cat and the rat", *Anat. Rec.*, 100: 671, 1948

HATCH, F.E. y JOHNSON, J.G. "Intrarenal blood flow", *Ann. Rev. Med.*, 20: 395, 1969

HERD, J.A. "Overall regulation of the circulation", *Ann. Rev. Physiol.*, 32: 289, 1970

HILTON, S.M. "Hypothalamic regulation of the cardiovascular system", *Brit. Med. Bull.*, 22: 243, 1966

HINSHAW, L.B., DAG, S.B. y CARLSON, C.H. "Tissue pressure as a causal factor in the autoregulation of blood flow in the isolated perfused kidney", *Am. J. Physiol.*, 197: 309, 1959



HINSHAW, L.B., FLAIG, R.D., LOGEMANN, R.L. y CARLSON, C.H. "Intrarenal venous pressure, tissue pressure and autoregulation of renal blood flow in the isolated perfused kidney", *Am. J. Physiol.*, 198: 891, 1960

HOLLAND, W.C. y SCHUMANN, H.J. "Formation of catechol amines during splanchnic stimulation of the adrenal gland of the cat", *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 11: 449, 1956

HOUSSAY, B.A. y MOLINELLI, E.A. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 4: 5, 1928; citado en Rapela, C.E. y Covian, M.R., 1954

INGRAM, W.R. "Central autonomic mechanisms", en: "Handbook of Physiology, Neurophysiology", vol. 2, H.W. Magoun (ed.), Baltimore: Williams & Wilkins, 1960

JOHNSON, E.A. y LIEBERMAN, M. "Heart: excitation and contraction", *Ann. Rev. Physiol.*, 33: 479, 1971

KAMM, D.E. y LEVINSKY, N. "The mechanism of denervation natriuresis", *J. Clin. Invest.*, 44: 93, 1965

KAPLAN, S.A., FOMON, S.J. y RAPOPORT, S. "Effect of splanchnic nerve division on urinary excretion of electrolytes during mannitol loading in the hydropenic dog", *Am. J. Physiol.*, 166: 641, 1951

KAPLAN, S.A. y RAPOPORT, S. "Urinary excretion of sodium and chloride after splanchnicotomy; effect on the proximal tubule", *Am. J. Physiol.*, 164: 175, 1951

KAPLAN, S.A., WEST, C.D. y FOMON, S.J. "Effect of unilateral division of splanchnic nerve on the renal excretion of electrolytes in unanesthetized and anesthetized dogs: the mechanism of crossed stimulation", *Am. J. Physiol.*, 175: 363, 1953

KAUFMAN, J. y GOTTLIEB, R. "The innervation of the renal parenchyma", *Am. J. Physiol.*, 96: 40, 1931

KIERSZ, J., WOŹNIAK, W., KIERSZ, A. y KURYWCZAK, W. "The influence of stimulation of the splanchnic nerves on the course of peptone shock in dogs deprived of the adrenal medullary substance", *Acta Med. Pol.*, 9: 111, 1968

KIRK, R.W. "Terapéutica veterinaria. Práctica clínica en pequeños animales", Barcelona: Compañía Editorial Continental, 1970

KNIGHTON, R.S. y DUMKE, P.R. (eds.) "Pain", Boston: Little, Brown, 1966

KRAYER, O. (ed.) "Symposium on catecholamines", Baltimore: Williams & Wilkins, 1959

KRIZ, W. "Renal countercurrent mechanisms: structure and function", *Am. Heart J.*, 78: 101, 1969

LEVITIN, H., LEHMANN, W.B., PIGEON, G., WARREN, Y. y GOLDBERG, I.S. "The effect of anesthesia and adrenalectomy on the renal response to angiotensin", *J. Clin. Invest.*, 42: 951, 1963

LEWIS, A.A.G. "The kidney", en: "Clinical Physiology", segunda edición, E.J.M. Campbell, C.J. Dickinson y J.D.H. Slater (eds) Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963

MALMEJAC, J. "Activity of the adrenal medulla and its regulation", *Physiol. Rev.*, 44: 186, 1964

MARKOWITZ, J., ARCHIBALD, J. y DOWNIE, H.G. "Cirugía experimental", quinta edición, México: Interamericana, 1967

McILWAIN, H. y BACHELARD, H.S. "Biochemistry and the Central Nervous System", cuarta edición, Edimburgo: Churchill, 1971

McKENNA, O.C. y ANGELAKOS, E.T. "Adrenergic innervation of the canine kidney", *Circ. Res.*, 22: 345, 1968

MELLANDER, S. y JOHANSSON, B. "Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation", *Pharmacol. Rev.*, 20: 117, 1968

- MITCHELL, G.A.G. "The renal nerves", Brit. J. Urol., 22: 269, 1950
- MITCHELL, G.A.G. "The intrinsic renal nerves", Acta Anat., 13: 1, 1951
- MITCHELL, G.A.G. "Anatomy of the autonomic nervous system, Edimburgo: Livingstone, 1953
- MURAKAWA, S. "Effect of splanchnic nerve stimulation on aldosterone secretion", Folia Endocr. Jap., 38: 1079, 1963
- NATHAN, M.A. "Pathways in medulla oblongata of monkeys mediating splanchnic nerve activity. Electrophysiological and anatomical evidence", Brain Research, 45: 115, 1972
- NETTER, F.H. "The Ciba collection of medical illustrations, vol. 1, Nervous System", s.l.: Ciba Pharmaceutical Company, 1962
- O'CONNELL, J.M.B., ROMEO, J.A. y MUDGE, G.H. "Renal tubular secretion of creatinine in the dog", Am. J. Physiol., 203: 985, 1962
- OLDHAM, J.B. En "Modern trends in Urology", E.W. Riches (ed.), Londres: Butterworth, 1953
- ORLOFF, J. y BURG, M. "Kidney", Ann. Rev. Physiol., 33: 83, 1971
- ORLOFF, J. y HANDLER, J. "The role of adenosine 3',5'-Phosphate in the action of antidiuretic hormone", Am. J. Med., 42: 757, 1967
- PAGE, I.H. y CORCORAN, A.C. "Experimental renal hypertension", Springfield: Charles C. Thomas, 1948
- PAGE, L.B., BAXTER, C.F., REEM, G.H., SCOTT-BAKER, J.C. y SMITH, H.W. "Effect of unilateral splanchnic nerve resection on the renal excretion of sodium", Am. J. Physiol., 177: 194, 1954

PAGE, I.H. y BUMPUS, F.M. "Angiotensin", *Physiol. Rev.*, 41: 331, 1961

PHILLIPS, R.A., DOLE, V.P., HAMILTON, P.B., KENDALL, E., ARCHILBALD, R.M. y van SLYKE, D.D. "Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function in dogs", *Am. J. Physiol.*, 145: 314, 1946

PILKINGTON, L.A., BINDER, R., de HAAS, J.C.M. y PITTS, R.F. "Intrarenal distribution of blood flow", *Am. J. Physiol.*, 208: 1107, 1965

PINTER, G.G., BACSANYI, J. SZENKELY, E. y FEHER, P. *Kiserl. Orvostud.*, 7: 636, 1955; citado en Williams, R.L., 1967

PITTS, R.F. "Fisiología del riñón y líquidos corporales", segunda edición, México: Interamericana, 1969

RAPELA, C.E. y COVIAN, M.R. "Secreción de adrenalina y noradrenalina con estímulos de distinta frecuencia del nervio esplácnico", *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 30: 157, 1954

RAY, C.T. "Water and electrolyte balance", en: "Pathologic Physiology", cuarta edición, W.A. Sodeman y W.A. Jr. Sodeman (eds.), Filadelfia: Saunders, 1967

RICHARDS, A.N., WESTFALL, B.B. y BOTT, P.A. "Renal excretion of inulin, creatinine and xylose in normal dogs", *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 32: 73, 1934

ROBISON, G.A., BUTCHER, R.W. y SUTHERLAND, E.W. "Adenyl cyclase as an adrenergic receptor", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 139: 703, 1967

ROBISON, G.A., BUTCHER, R.W. y SUTHERLAND, E.W. "Cyclic AMP", *Ann. Rev. Biochem.*, 37: 149, 1968

ROBISON, G.A., BUTCHER, R.W. y SUTHERLAND, E.W. "Cyclic AMP", Nueva York: Academic Press, 1971

RODRIGUEZ, T. "Exploración clínica de los animales domésticos", Barcelona: Labor, 1943

ROSENBLUETH, A. Am. J. Physiol., 102: 12, 1932; citado en Rapela C.E. y Covian M.R., 1954

ROVICK, A.A. y RANDALL, W.C. "Systemic circulation", Ann. Rev. Physiol., 29: 225, 1967

SALAZAR, J.R. "Anatomía quirúrgica de los nervios esplácnicos en el perro", Rev. Fac. Cienc. Med. Córdoba, 25: 35, 1967

SARTORIUS, O.W. y BURLINGTON, H. "Acute effects of denervation on kidney function in the dog", Am. J. Physiol., 185: 407, 1956

SCHILDKRAUT, J.J. y KETY, S.S. "Biogenic amines and emotion", Science, 156: 21, 1967

SHIPLEY, R.E. y STUDY, R.S. "Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure", Am. J. Physiol., 167: 676, 1951

SINGER, B., KINSON, G.A., JOHNS, E.J. y COOTE, J.H. "Studies on the influence of renal nerves on the regulation of aldosterone secretion", J. Endocr., 44: Suppl. 6 y 7, 1969

SMITH, H.W. "Physiology of the renal circulation", Harvey Lectures, 35: 166, 1939-1940

SODERBERG, U. "Neurophysiological aspects of homeostasis", Ann. Rev. Physiol., 26: 271, 1964

SPÁT, A. y STURCZ, J. "The role of the splanchnic nerve in the regulation of aldosterone secretion", Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 32: 209, 1966

SPÁT, A. STURCZ, J. BANKI, I. y SCIGETI, R. "Effect on adrenal steroid secretion of changes in renal haemodynamics", Acta Physiol. Acad. Sci. hung., 30: 209, 1966

SPITZER, A. y WINDHAFFER, E.E. "Effect of peritubular oncotic pressure changes on proximal tubular fluid reabsorption", *Am. J. Physiol.*, 218: 1118, 1970

SURTSHIN, A., MUELLER, C.B. y WHITE, H.L. "Effect of acute changes in glomerular filtration rate on water and electrolyte excretion: mechanism of denervation diuresis", *Am. J. Physiol.*, 169: 159, 1952

SUTHERLAND, E.W. y RALL, T.W. "The relation of adenosine 3',5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones", *Pharmacol. Rev.*, 12: 265, 1960

TANZ, R.D. "Factors influencing myocardial contractility", Nueva York: Academic Press, 1967

TAYLOR, M.G. "The elastic properties of arteries in relation to the physiological function of the arterial system", *Gastroenterology*, 52: 358, 1967

TEPPERMAN, J. "Fisiología metabólica y endocrina", segunda edición, México: Interamericana, 1970

THURAU, K. "Renal hemodynamics", *Am. J. Med.*, 36: 698, 1964

THURAU, K. "Influence of sodium concentration at macula densa cells on tubular sodium load", *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 139: 388, 1966

TSYBENKO, V.A. "Effect of stimulation of the hypothalamus on the activity of the cardiovascular system in long-term experiments", *Bull. Exp. Biol. Med.*, 57: 133, 1964

URQUHART, J., DAVIS, J.O. y HIGGINS, J.T. jr. "Effects of prolonged infusion of angiotensin II in normal dogs", *Am. J. Physiol.*, 205: 1241, 1963

VANDER, A.J. "Control of renin release", *Physiol. Rev.*, 47: 359, 1967

VANE, J.R., WOLSTENHOLME, G.E.W. y O'CONNOR, M. "Adrenergic mechanisms", *Ciba Foundation Symposium*, Boston: Little, Brown, 1960

WARDENER, H.E. "The kidney", tercera edición, Boston: Little, Brown, 1968

WHITTEMBURY, G. "Sodium and water transport in kidney proximal tubular cells", J. Gen. Physiol., 51: 303, 1968

WILLIAMS, R.L. "A re-evaluation of the role of the autonomic nervous system upon renal function from the view of a pharmacologist", Perspect. Biol. Med., 10: 251, 1967

WINTON, F.R. "Present concept of the renal circulation", A.M.A. Arch. Int. Med., 103: 495, 1959

WISE, B.L. y GANONG, W.F. Amer. J. Physiol., 198: 1291, 1960; citado en Williams, R.L., 1967

WOOD, E. "The veins", Boston: Little, Brown, 1965

WURTMAN, R.J. "Catecholamines", Boston: Little, Brown, 1966