

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVI

28 DE FEBRERO DE 1955

NUMERO 4

## REVISIONES DE CONJUNTO

### FACTORES NEUROHORMONALES Y HORMONALES EN LA HIPERTENSION ARTERIAL (\*)

W. RAAB.

El Profesor JIMÉNEZ DÍAZ ha sugerido que discuta ante ustedes algunas de las modernas adquisiciones en cuanto a conceptos sobre la hipertensión arterial. En vista de las destacadas contribuciones que él mismo ha producido en el terreno de la regulación de la presión arterial, es prácticamente superfluo ahondar en este problema ante un auditorio al que dicho tema habrá sido seguramente presentado en la forma más altamente competente. Sin embargo, como durante muchos años he estado particularmente interesado en los problemas relativos a factores nerviosos y hormonales implicados en la patogenia de la hipertensión, trataré de darles una breve reseña de este limitado aspecto del "problema hipertensión".

No es posible actualmente mantener una distinción estricta entre influencias hormonales y nerviosas, desde que los trabajos de LOEWI, CANNON, VON EULER y otros nos han enseñado que los impulsos nerviosos de los sistemas simpático y parasimpático son transmitidos por descargas de las neurohormonas adrenérgicas adrenalina y noradrenalina, y de acetilcolina, respectivamente.

La noradrenalina, forma metilada de la adrenalina, es particularmente importante para nosotros, dado que es constantemente producida en las fibras simpáticas de que los vasos sanguíneos están provistos. Según SCHMITERLÖW<sup>1</sup> y JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores<sup>2,3,4</sup>, considerables cantidades están siempre presentes en las paredes arteriales, y no es arriesgado inferir que nuestros propios hallazgos<sup>5</sup> sobre liberación directa de noradrenalina en el músculo cardíaco bajo la estimulación de neuronas simpáticas periféricas, son también válidos para la musculatura arterial. Brillantes experiencias del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ y sus colaboradores<sup>2,3,4</sup> han demostrado, como ustedes sabrán, que la estimula-

ción de ciertas áreas nerviosas centrales va seguida de la aparición en la sangre de una sustancia presora que es probablemente idéntica a la noradrenalina y que es descargada a la circulación desde las mismas paredes arteriales. Además, la adrenalina llega a los vasos sanguíneos desde la médula suprarrenal a través de la corriente sanguínea.

### *Catecolaminas (noradrenalina, adrenalina) y presión arterial.*

Para valorar el posible papel de las catecolaminas adrenosimpáticas en el mecanismo de la hipertensión arterial, es necesario comprender sus respectivos efectos hemodinámicos. La noradrenalina, cuando circula en la sangre, actúa como un agente vasoconstrictor, elevando las presiones sistólica y diastólica y determinando de esta manera, a través del sistema de reflejos presorreceptores, una poderosa contrarreacción vagal que se manifiesta particularmente sobre el corazón, disminuyendo su frecuencia y manteniendo un volumen-minuto cardíaco relativamente reducido. Sin embargo, en circunstancias fisiológicas, la mayor parte de la noradrenalina no es descargada en la circulación sanguínea, sino liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas en las células musculares de las paredes arteriales, con una distribución que depende de las partes del sistema simpático que han sido estimuladas en un momento dado. Es decir, que este contra-efecto vagal ejercido a través de los presorreceptores es normalmente menos importante que durante la inyección artificial de noradrenalina. La adrenalina, por el otro lado, tiende a dilatar la mayor parte de las arteriolas periféricas, con excepción de las de la piel, membranas mucosas y riñones. Aumentando el volumen-minuto y disminuyendo la resistencia periférica, aumenta la presión sistólica y habitualmente disminuye la diastólica. Evidentemente, el cuadro hemodinámico de la hipertensión arterial esencial corresponde mejor al determinado por la noradrenalina que al producido por la adrenalina. La situación es diferente en los paroxismos hipertensivos de algunos casos de feocromocitoma, en los que el volumen sistólico gran-

(\*) Conferencia en la cátedra de Medicina de la Universidad de Madrid. Hospital General, 11 octubre 1954.

demente aumentado y otros hechos clínicos, son directamente atribuible a descargas agudas de adrenalina desde el tumor hacia la circulación.

El grado de la capacidad de respuesta presora de la musculatura cardiovascular a las catecolaminas adreno-simpatogénicas depende grandemente de influencias ejercidas por los corticoides adrenales y la distribución de electrolitos en el organismo, lo que discutiremos más adelante.

Las evidencias objetivas y directas acerca de un aumento en la descarga de catecolaminas adreno-simpáticas en la hipertensión esencial son escasas y poco concluyentes. HOLTZ y colaboradores<sup>6</sup> han descrito un aumento en la excreción urinaria de "urosimpatina" en casos de hipertensión esencial, hecho que no hemos podido confirmar<sup>7</sup>, como tampoco GOLDENBERG<sup>8</sup>, ni NUZUM y BISCHOFF<sup>9</sup>. Determinaciones colorimétricas de cateoles que hemos efectuado personalmente<sup>10</sup> mostraron concentraciones normales de esas sustancias en la sangre de pacientes hipertensos en reposo, pero durante esfuerzos, hubo un aumento de su descarga a la sangre, indicando una excitabilidad neurosecretoria aumentada.

Solamente en casos de insuficiencia renal excretoria hemos encontrado regularmente niveles excesivamente altos de cateoles en sangre<sup>10</sup>. Como la excreción urinaria de derivados catecólicos parece estar algo reducida en esos pacientes<sup>7</sup>, hemos concluido que la hipercatecolemia urémica es causada por retención renal.

Las evidencias indirectas de un compromiso primordial del sistema nervioso simpático en el origen de la hipertensión arterial esencial son más numerosas: 1) los resultados terapéuticos de la simpatectomía quirúrgica en un significativo número de casos; 2) los efectos depresores de las drogas que producen bloqueo ganglionar, tales como el hexametonio, y de agentes simpaticolíticos, tales como la dibenamina; 3) la labilidad de la presión arterial en los momentos iniciales de la enfermedad, particularmente la respuesta exagerada de los centros vasomotores a estímulos térmicos, algésicos y emocionales y a cambios en la composición gaseosa sanguínea: elevaciones anormales durante la inhalación de anhídrido carbónico o apnea intencional; caída de la presión arterial durante la disminución del contenido sanguíneo de anhídrido carbónico por hiperventilación<sup>12</sup>; 4) la exagerada tendencia de la presión arterial a caer bajo la influencia de los barbitúricos de acción depresora central; 5) la frecuente elevación del metabolismo basal, que parece constituir una analogía con el hipermetabolismo producido por cateoles en la hipertensión sostenida de algunos feocromocitomas. Uno de nuestros pacientes, una mujer joven con una presión arterial de 240/120, signos de cardiopatía hipertensiva y de daño renal, tenía un metabolismo basal de +142%. Pocos días después de la extirpación de un feocromocitoma, el metabolismo basal era +4%, la presión arterial 120/80 y los demás síntomas anormales habían desaparecido. Disminuciones del metabolismo basal han sido observadas por SMITH-WICK<sup>13</sup> después de la simpatectomía en pacientes con hipertensión arterial esencial.

#### *Tipos patogénicos de hipertensión neurógena.*

Mientras una supuesta exagerada descarga o efectividad de catecolaminas adrenosimpáticas, particu-

larmente noradrenalina, a nivel de las terminaciones simpáticas en las paredes arteriales representa el último escalón en el proceso de estimulación de las neuronas simpáticas, tenemos que considerar una gran variedad de fenómenos de estimulación a niveles más alejados del sistema neurovegetativo, todos los cuales pueden dar lugar a vasoconstricción e hipertensión de origen noradrenalinico.

Consideremos en primer término el sistema presor-receptor del seno carotídeo y de otras áreas vasculares. Durante muchos años después de su descubrimiento, este sistema fué completamente soslayado como posible fuente de hipertensión, desde que se encontró que sus vías nerviosas están indemnes y son capaces de responder a la presión digital local con una caída en la presión arterial<sup>14</sup>. Sin embargo, observaciones de HAUSS<sup>15</sup>, en esencia ulteriormente confirmadas por HEYMANS<sup>16</sup>, muestran en forma evidente que no es la presión hidrostática en el seno carotídeo, lo que "per se" determina la contra-acción vagal a través de los nervios presorreceptores, sino más bien el estado de tensión de las propias paredes vasculares y de sus correspondientes áreas receptoras. En razón de este hecho, VOLHARD<sup>17</sup> desarrolló tardíamente en su vida la teoría de que la progresiva pérdida de elasticidad de las paredes arteriales y su endurecimiento debido a la esclerosis arterial, previene el estímulo adecuado para la contrarregulación depresora vagal, es decir, la distensión normal de las paredes del seno carotídeo y de otras áreas vasculares presorreceptoras. Esto permitiría al tono simpático presor quedar prácticamente solo a cargo de la situación, y elevar así la presión arterial a niveles anormales. De acuerdo con una comunicación personal, recibida del Profesor VOLHARD poco antes de su fallecimiento, mediciones de la elasticidad del seno carotídeo en autopsias de individuos normales e hipertensos parecían apoyar ese concepto. Aunque esto no explica todas las formas de hipertensión neurogénica, debe indudablemente ser considerado como un importante factor en muchos casos. En esta situación particular no estamos tratando con un aumento en la neurosecreción de hormonas simpáticas, sino con un aumento en la eficacia de cantidades normales de esas catecolaminas, debido a una deficiente contra-acción colinérgica.

Los niveles más altos del sistema nervioso presor-regulador están constituidos por los centros vasomotores del cerebro, bulbo y médula espinal. Su dispersa distribución no es bien claramente conocida, pero ciertas condiciones clínicas, tales como tumores taámicos, focos hemorrágicos y encefalíticos en el bulbo, etc., que dan lugar a pronunciada hipertensión, pueden servir como indicios acerca de su distribución topográfica. He podido observar casos de severa hipertensión aguda<sup>18</sup>, como resultado de contusiones cerebrales. Este tipo de hipertensión puede ser sostenido o desarrollarse en violentos paroxismos, que recuerdan a los que ocurren en casos de feocromocitoma. La existencia de descargas periféricas de catecolaminas por estimulación central constituye una conclusión prácticamente obligada y parece ser un verdadero corolario de los experimentos del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ, en los que la estimulación central se acompañó de aparición de noradrenalina en la sangre. Merece aquí ser mencionado que los investigadores suecos FOLKOW y UVNAS<sup>19</sup>, han descubierto fibras simpáticas colinérgicas originadas en el hipotálamo. Su interacción con las fibras adrenérgicas puede ser de fundamen-



tal importancia en el mecanismo de la hipertensión neurogénica.

Gran atención ha recibido en los últimos años la elevación de la presión arterial causada por tensiones emocionales, ansiedad y frustraciones. RUSKIN<sup>20</sup> ha descrito severa y sostenida hipertensión en numerosos supervivientes, previamente normotensos, de una tremenda catástrofe durante una explosión. MEDOFF y BONGIOVANNI<sup>21</sup> y ROTHLIN<sup>22</sup> produjeron hipertensión en animales por medio de intensos y repetidos toques de trompeta, etc. En tales casos uno debe suponer una transmisión de los estímulos corticales, vía los centros vasomotores, a las terminaciones nerviosas simpáticas neurosecretoras.

Probablemente, la forma más común de alteración nerviosa central productora de hipertensión es la isquemia cerebral debida a arterioesclerosis local. Los centros vasomotores cerebrales son muy sensibles a la disminución de su aporte de oxígeno, a lo que responden con elevación de la presión arterial sistémica, de acuerdo con experiencia agudas de HEYMANS<sup>23</sup>, GELLHORN<sup>24</sup> y personales<sup>25</sup> y observaciones prolongadas de NOWAK y WALKER<sup>26</sup>, FISHBACK y colaboradores<sup>27</sup>, SCANTLEBURY y otros<sup>28</sup>. Puede suponerse que la acumulación en los centros de metabolitos ácidos no oxidados, especialmente ácido láctico, constituye un factor irritante de importancia; en efecto, perfundiendo el tronco cerebral con adición de ácido láctico, he comprobado<sup>25</sup> un aumento considerable de la reactividad de los centros vasoconstrictores a diversos estímulos.

Cierto es que arterioesclerosis cerebral e hipertensión no siempre coinciden; pero existe una amplia evidencia morfológica que sugiere una relación de causa a efecto entre el estrechamiento del lecho vascular cerebral y por lo menos ciertos casos de hipertensión arterial. Estudios de SCHEINBERG<sup>29</sup>, KEY y SCHMIDT<sup>30</sup> y personales<sup>31</sup> sobre la circulación cerebral mediante procedimientos de análisis gaseoso, parecen apoyar este punto de vista.

Estímulos aferentes desde los tejidos periféricos a los centros vasomotores, tales como dolor, exposición al frío y distensión de vísceras huecas, puede ocasionalmente dar lugar a hipertensión transitoria, aunque son probablemente de muy escasa importancia en los casos crónicos.

#### *Corticoides adrenales y presión arterial.*

A diferencia de las catecolaminas adrenosimpagógicas, que como transmisores neurohumorales determinan respuestas presoras rápidas e inmediatas, las hormonas córtico-suprarrenales tienen una acción mucho más lenta sobre el tono vascular.

Los así llamados mineralo-corticoides, representados en la mayor parte de las investigaciones experimentales por el acetato de desoxicorticosterona sintético, que es aventajado en eficacia por el compuesto natural recientemente descubierto, electrocortone, ejercen su efecto hipertensivo sólo días o semanas después de administración continuada. Este efecto se ejerce tanto sobre la presión sistólica como diastólica y persiste después que la corta fase inicial de hipervolemia ha retrogradado. Es en consecuencia improbable que la hipertensión por DOCA se deba exclusivamente al aumento temporal del volumen circulatorio. Más aún, la administración prolongada de grandes dosis de DOCA da lugar a hipertensión irreversible, la así llamada hipertensión post-DOCA o metacorticoide, descrita por

GREEN<sup>32</sup>, GUILLEMIN<sup>33</sup> y otros. Este último tipo de hipertensión parece ser mantenido a través de las alteraciones nefroescleróticas producidas por el tratamiento con DOCA, y en consecuencia debe ser considerado más bien como una hipertensión secundaria renal y no primariamente hormonal.

Observaciones personales<sup>34, 35</sup>, que fueron confirmadas por SARRE<sup>36</sup> han demostrado que la efectividad presora de tanto la adrenalina como la noradrenalina es acentuadamente potenciada por pretratamiento con DOCA. Dosis standardizadas de noradrenalina por vía endovenosa, después de la administración de DOCA producen un aumento mucho más apreciable de las presiones sistólica y diastólica; la adrenalina eleva ahora la presión diastólica, en lugar de disminuirla. Dado que la noradrenalina está siempre presente en las paredes arteriales, sospechamos que el efecto hipertensivo de la DOCA se ejerce a través de una sensibilización de los vasos sanguíneos a sus propios e intrínsecos depósitos de noradrenalina.

KURLAND y FREEDBERG<sup>37</sup> observaron también un aumento en el efecto presor de la noradrenalina por medio de cortisona; FRITZ y LEVINE<sup>38</sup> comprobaron la normalización, por medio de administración de 11-oxisteroides, de la disminuida capacidad vasoconstrictora de noradrenalina aplicada localmente en los vasos mesentéricos de animales suprarrenalectomizados.

El denominado VEM (material vaso-estimulante), sustancia química no identificada, que de acuerdo con SHORR y colaboradores<sup>39</sup> sensibiliza las arteriolas del mesoapéndice de la rata a la adrenalina aplicada localmente, despertó considerable interés en los Estados Unidos hace unos pocos años. Su actividad parece depender de la presencia de corticoides adrenales en el organismo, pero nunca ha sido demostrado que esa sustancia contribuye a elevar el nivel tensional.

Efectos hipertensivos realmente llamativos fueron producidos por DOCA involuntariamente, en pacientes con enfermedad de Addison, y ocasionalmente en sujetos sometidos a una suprarrenalectomía terapéutica eficaz por severa hipertensión. En estos últimos años, pequeñas dosis de DOCA fueron suficientes para reproducir los niveles hipertensivos originales, mientras que la cortisona fué mucho menos eficaz a este respecto.

En pacientes con tumores o hiperplasia de la corteza suprarrenal, especialmente en el síndrome de Cushing, puede suponerse que la hiperproducción espontánea de mineralocorticoides desempeña un papel patogénico prominente en la hipertensión arterial de los mismos (VEGA DÍAZ<sup>40</sup> y otros). Tanto la demostración de grandes cantidades de corticoides adrenales en la orina en tales casos, descrita por FORBES<sup>41</sup>, TALBOT<sup>42</sup>, VENNING y BROWNE<sup>43</sup> y otros, como la regresión de la hipertensión después de la extirpación del tumor o corteza hiperplástica, constituyen convincentes argumentos en favor de ese punto de vista.

La hipertensión que se desarrolla en relación con la toxemia del embarazo, habitualmente en el tercer trimestre, puede similarmente ser considerada como el resultado de una hiperactividad córtico-adrenal. Ello es sugerido por los hallazgos de VENNING y BROWNE<sup>43</sup>, un neto aumento en la excreción urinaria de corticoides durante el tercer trimestre, con una ulterior disminución antes del parto. Además, TOBIAN<sup>44</sup> ha encontrado cantidades aún más exageradas de corticoides en la orina de mujeres

eclámplicas y pre-eclámplicas. En mi propio laboratorio de investigación hemos observado <sup>45</sup> marcada acentuación de los efectos presores de la adrenalina y noradrenalina en tales pacientes, en aparente analogía con la sensibilización del aparato cardiovascular a las catecolaminas presoras por tratamiento con DOCA.

El papel de la corteza suprarrenal como agente causal en la hipertensión arterial esencial ordinaria es todavía problemático. Los hallazgos morfológicos en relación con el tamaño de la corteza y la presencia de adenomas, son estadísticamente poco concluyentes. Lo mismo puede decirse acerca de la excreción urinaria de corticoides. SCHROEDER y DAVIES <sup>46</sup> han separado un grupo sintomático de mujeres hipertensas con obesidad, irregularidades menstruales, etc., bajo la denominación de "pseudosíndrome de Cushing" de otras formas de hipertensión, e interpretan tales casos como de origen primariamente corticoadrenal.

Los excelentes resultados terapéuticos obtenidos por JEFFERS y colaboradores <sup>47</sup> por medio de la suprarrenalectomía total o subtotal en alrededor del 23 % de una gran serie de severos pacientes hipertensos, constituyen una prueba de que la corteza suprarrenal es un importante "factor de necesidad", aunque no obligadamente una "condición" primaria, en el mecanismo patogénico de esos casos. En otras palabras, la presencia de la corteza suprarrenal contribuye a los altos niveles tensionales, aunque no deba ser considerada como su causa primaria.

El fracaso de la adrenalectomía en la mayor parte de los hipertensos sugiere la posible participación de un mecanismo renal metacorticoide, que no responde a la suprarrenalectomía. Es tentador especular que algún grado de hiperactividad cortical puede haber existido durante largo tiempo, antes que el paciente sea operado en un estadio avanzado, en el que esa hiperactividad puede haber cesado, después de establecer lesiones renales suficientes para mantener altos niveles hipertensivos.

#### *Papel de los electrolitos en el origen de la hipertensión.*

La existencia de alguna relación entre metabolismo del sodio y patogenia de la hipertensión arterial viene siendo sospechada desde que AMBARD en Francia, VOLHARD en Alemania y ALLEN en los Estados Unidos, notaron los efectos beneficiosos de la restricción dietética del cloruro de sodio en el curso clínico de la hipertensión esencial. La más reciente dieta de arroz de KEMPNER y los resultados terapéuticos obtenidos por otros investigadores con dietas cualitativamente más liberales, pero igualmente pobres en sal, intensificaron el interés sobre este problema, especialmente desde que SARRE <sup>48</sup>, GREEN <sup>49</sup> y otros encontraron que la hipertensión producida con DOCA es manifiestamente intensificada por la adición de cantidades extra de sal a la comida, y no se desarrolla si la dieta es hiposódica.

Estas últimas observaciones se hacen más comprensibles si se tiene en cuenta la tendencia de la DOCA y posiblemente también de otros mineralocorticoides a acumular sodio en el espacio intracelular. Ello ha sido demostrado por HARKNESS <sup>50</sup>, WOODBURY <sup>51</sup>, DARROW <sup>52</sup>, ROBERTSON <sup>53</sup> y otros para el músculo esquelético y cardíaco y por TOBIAN <sup>54</sup> para las paredes arteriales. Por otra parte, el sodio intracelular disminuye en la insuficiencia cortico-adrenal. Resulta significativo nuestro hallazgo <sup>54</sup>, que no sólo el nivel básico tensional, sino

también la respuesta presora a la adrenalina y noradrenalina disminuyen con la restricción drástica del sodio. Con un régimen de 250 miligramos de sodio por día, inclusive la DOCA fué incapaz de restablecer la efectividad presora de la adrenalina y noradrenalina. De estas observaciones hemos concluido que el sodio sirve como un mediador indispensable en el fenómeno de la sensibilización, por medio de DOCA, del aparato cardiovascular a las catecolaminas intrínsecas presoras.

Estudios frecuentes de FLECKENSTEIN <sup>55</sup> y de LENZI y CANIGLIA <sup>56</sup> han conducido al concepto de que el gradiente catiónico intra-extracelular, o sea, la diferencia cuantitativa entre las concentraciones totales de electrolitos intra y extracelulares, determina el potencial eléctrico de la membrana celular, y a su vez este último es responsable del grado de la respuesta contráctil celular a estímulos depolarizadores adecuados. En otras palabras, cuanto mayor sea la acumulación intracelular de electrolitos en comparación con el contenido extracelular, más podrosa será la contracción de las células musculares arteriales bajo la influencia de agentes depolarizantes como la noradrenalina.

Es interesante señalar que también la privación de potasio, aunque más difícil de llevar a cabo y de menor importancia práctica que la restricción de sodio, interfiere con los efectos presores de la adrenalina, noradrenalina y DOCA, según observaciones de FREED y colaboradores <sup>57</sup>; PERERA <sup>58</sup> lo utiliza para disminuir la presión arterial en pacientes hipertensos.

Todos estos hechos parecen estar de acuerdo con el concepto adelantado por LOEB <sup>59</sup>, FLOYER <sup>60</sup>, HAJDU y SZENT, GYÖRGYI <sup>61</sup>, VANATTA <sup>62</sup> y nosotros <sup>10</sup>, de que el tono y contractilidad de las células musculares del sistema cardiovascular está profundamente afectado por el contenido electrolítico del medio interno que las rodea, bajo la influencia corticosuprarrenal.

Si aceptamos la idea de interacciones hormonales y neurohormonales que acabamos de delinear, con las catecolaminas adrenosimpáticas bajo regulación nerviosa central, actuando como agentes depolarizantes constrictores inmediatos, y los electrolitos como sensibilizadores de la musculatura cardiovascular regulados por la corteza suprarrenal, la hipertensión arterial esencial puede ser considerada como producida por alteraciones en el equilibrio de este sistema integral, tales como: a) descarga exagerada de catecolaminas neurogénicas, causada por emociones, isquemia cerebral arteriosclerótica, etc., actuando sobre arteriolas con distribución electrolítica normal (tipo neurogénico puro); b) cantidades normales de catecolaminas neurogénicas, actuando sobre arteriolas hipersensibles, debido a una inundación intracelular de sodio producida por corticoides (tipo hormonal puro); c) cualquier combinación entre estos dos extremos (tipos mixtos).

El párrafo b) parece ser corroborado por los hallazgos "post-mortem" de cantidades anormalmente altas de sodio en las paredes arteriales de individuos hipertensos, efectuados por TOBIAN <sup>54b</sup>. SAPIRSTEIN y GREENE <sup>63</sup> demostraron un aumento en la masa total de sodio intracelular en ratas hipertensas.

#### *Catecolaminas, corticoides e hipertensión nefrógena.*

Hasta ahora he omitido deliberadamente discutir el papel de los riñones en el origen de la hiperten-



sión arterial, para no causar demasiada confusión en la consideración de las influencias neurohormonales y hormonales directas sobre la presión sanguínea.

Sin embargo, el número de hipertensiones parcial o totalmente nefrógenas es indudablemente grande, y no debemos soslayar el importante papel indirecto también desempeñado por las neurohormonas y hormonas en el mecanismo hipertensivo renal. La naturaleza de este mecanismo no ha sido aún adecuadamente clarificada, pero la mayor parte de los investigadores en este terreno están de acuerdo en que la reducción del caudal circulante renal da lugar a la producción o deficiente inactivación de agentes humores presores, tales como la renina o hipertensinógeno, descritas por PAGE<sup>64</sup> y por BRAUN-MENÉNDEZ<sup>65</sup>, o la ferentasa, descrita por SCHROEDER<sup>66</sup>, o la nefrina, descrita por ENGER<sup>67</sup>, etcétera.

Puede suponerse que las neurohormonas y hormonas contribuyen en la producción de isquemia renal y así en la consiguiente elaboración de sustancias presoras, de varias maneras:

a) La adrenalina y noradrenalina circulantes causan una contracción funcional de los vasos renales, de acuerdo con numerosos investigadores, tales como BARCLAY<sup>68</sup>, MOYER<sup>69</sup>, KOZA<sup>70</sup>, SMYTHE<sup>71</sup> y otros; las excesivas descargas de adrenalina y noradrenalina en feocromocitomas van a menudo seguidas por severos trastornos renales transitorios y aun uremia; SARRE<sup>72</sup> y KOTTKE<sup>73</sup> han producido elevaciones experimentales de la presión arterial a través de la estimulación eléctrica de los nervios renales que reducen el flujo sanguíneo renal.

b) Una isquemia renal más duradera se desarrolla después de la administración prolongada de adrenalina o en casos avanzados de feocromocitoma, a través de lesiones estructurales morfológicas y estrechamiento de los vasos renales, probablemente debido a efectos hipoxiantes locales de las catecolaminas sobre las paredes arteriales renales. Por medio de determinaciones colcrimétricas hemos encontrado<sup>74</sup> que el contenido total de catecolaminas en riñones humanos aumenta con la edad.

c) Lesiones vasculares renales similares a las de la nefrosclerosis maligna han sido producidas experimentalmente por SELYE<sup>75</sup> y otros a través de la administración de DOCA, y en casos clínicos de hiperfunción córticoadrenal, alteraciones escleróticas vasculares en los riñones e hipertensión son hechos comunes.

d) En casos de insuficiencia renal avanzada hemos encontrado<sup>11</sup> regularmente una excesiva acumulación de catecolaminas en la sangre. Aunque es posible que algunos de estos compuestos catecólicos sean menos eficaces en cuanto a su actividad presora que la adrenalina y noradrenalina, parecen contribuir en el mantenimiento de niveles hipertensivos, de acuerdo con las falsas reacciones positivas para feocromocitoma observadas por EMMET<sup>76</sup>, GOLDBERG<sup>77</sup>, nosotros<sup>10</sup> y otros en pacientes urémicos. El Benzodioxano y la Regitina disminuyeron marcadamente la presión arterial en esos casos, en ausencia de feocromocitoma, con el cual sólo tenían en común la hipercatecolemia. Ella es probablemente debida a una excreción renal inadecuada de catecolaminas, puesto que hemos encontrado<sup>7</sup> disminuido el contenido total de catecoles en orina en casos con severa insuficiencia renal.

### Consideraciones terapéuticas.

Los esfuerzos para disminuir las cifras tensionales en casos de hipertensión arterial por medio de procedimientos quirúrgicos, medicamentosos y dietéticos han sido en general más afortunados que lo que uno podía haber anticipado quince años atrás. No obstante, no existe un procedimiento único que resulte invariablemente eficaz. Ello es fácil de entender, si se tiene en cuenta la complejidad y variabilidad de los mecanismos implicados, no sólo en diferentes individuos, sino aun en el mismo paciente en diferentes oportunidades.

No he de discutir aquí en detalle los diversos métodos terapéuticos y sus virtudes; en cambio, trataré de destacar muy someramente aquéllos que están dirigidos contra los factores hormonales y nerviosos, que constituyen el motivo de nuestra discusión:

La simpatectomía reduce o elimina el aporte neurogénico de noradrenalina en amplias secciones del árbol vascular. La suprarrenalectomía elimina los corticoides adrenales, y en consecuencia, sus efectos de retención de sodio y de sensibilización vascular. Los bloqueadores ganglionares, tales como el hexametonio, actúan interrumpiendo a nivel de las sinapsis de los ganglios los estímulos nerviosos centrales, que de otra manera determinarían descargas de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas de las paredes vasculares. Los alcaloides dehidrogenados del cornezuelo de centeno, tales como la hidergina, suprimen estímulos simpáticos vasoconstrictores, probablemente en el propio sistema nervioso central. La L-hidrazinofthalazina (apresolona) parece combinar un efecto inhibitorio central con una acción de bloqueo ganglionar y mejora la circulación renal. La rauwolfia parece ejercer también una acción inhibitoria central. Los alcaloides del veratrum producen un efecto reflejo vagal antagonista del tono simpático presor. Agentes estrictamente simpaticolíticos, tales como la dibenamina, priscolina y regitina, son más bien ineficaces en los casos habituales de hipertensión arterial, porque inactivan únicamente las catecolaminas circulantes, pero no las que son directamente descargadas en las paredes arteriales. La restricción dietética del sodio elimina el material por medio del cual los corticoides adrenales parecen determinar y mantener una exagerada capacidad de respuesta constrictora de las células vasculares a las catecolaminas adrenosimpatogénicas intrínsecas.

Pocos de estos procedimientos están libres de efectos desagradables e inclusive perniciosos; ninguno es ideal. Sin embargo, los progresos hechos en apenas unos pocos años son tan espectaculares y promisorios, que cabe esperar aún más eficaces y menos peligrosos procedimientos en un futuro inmediato, especialmente si los mecanismos patogénicos que originan la hipertensión en cada paciente son reconocidos en forma más adecuada, como una base necesaria para un tratamiento individual y, si es posible, una acción profiláctica.

### BIBLIOGRAFIA

1. SCHMITTERLÖW, C. G.—Acta Physiol. Scandinav., 16, suppl. 56, 1948.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C., DE LA BARREDA, P. y DE MOLINA, A. F.—Rev. Clin. Esp., 24, 417, 1947.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C., DE LA BARREDA, P., DE MOLINA, A. F. y ALCALÁ, R.—Circulation, 9, 903, 1954.
4. DE LA BARREDA, P., JIMÉNEZ DÍAZ, C. y DE MOLINA, A. F.—Rev. Esp. de Cardiol., 1, 1, 1947.

5. RAAB, W. y GIGEE, W.—Hallazgos no publicados.
6. HOLTZ, P. y colab.—Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 204, 288, 1947.
7. RAAB, W. y GIGEE, W.—Circulation, 9, 592, 1954.
8. GOLDENBERG, M. y RAPPORT, M. M.—J. Clin. Investig., 30, 641, 1951.
9. NUZUM, F. R. y BISCHOFF, F.—Circulation, 7, 96, 1953.
10. RAAB, W.—Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders, Williams and Wilkins, Baltimore, 1953.
11. RAAB, W.—J. Lab. and Clin. Med., 29, 714, 1944.
12. RAAB, W.—Ztschr. f. d. Ges. Exp. Med., 68, 337, 1929.
13. SMITHWICK, R. H.—Comunicación personal.
14. LAMPEN, H. y colab.—Ztschr. f. Kreislaufforschg., 38, 577, 1949.
15. HAUSS, W. H. y colab.—Ztschr. f. Kreislaufforschg., 38, 31, 1949.
16. HEYMANS, C.—III Congreso Internacional de Medicina Interna, Estocolmo, septiembre 1954.
17. VOLHARD, F.—Schweiz. Med. Wschr., 78, 1.189, 1948.
18. RAAB, W.—Am. Heart J., 37, 237, 1949.
19. FOLKOW, B. y UVNÄS, B.—Acta. Physiol. Scandinav., 20, 329, 1950.
20. RUSKIN, A. y colab.—Am. J. Med., 4, 228, 1948.
21. MEDOFF, H. S. y BONGIOVANNI, A. M.—Am. J. Physiol., 143, 300, 1945.
22. ROTHLIN, E.—III Congreso Internacional de Medicina Interna, Sept. 1954.
23. HEYMANS, C. y colab.—Compt. Rend. Soc. de Biol. Paris, 117, 248, 1934. New England J. Med., 219, 154, 1938.
24. GELLHORN, E. y LAMBERT, E. H.—The Vasomotor System in Anoxia and Asphyxia, Univ. of Illinois Press, Urbana, Illinois, 1939.
25. RAAB, W.—Arch. Int. Med., 47, 727, 1931.
26. NOWAK, J. C. y WALKER, J. J.—New Engl. J. Med., 220, 269, 1939.
27. FISHBACK, H. R. y colab.—J. Lab. and Clin. Med., 28, 1.187, 1943.
28. SCANTLEBURY, R. E.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 7, 108, 1948.
29. SCHEINBERG, P.—Am. J. Med., 8, 139, 1950.
30. KETY, S. S. y SCHMIDT, C. S.—Am. J. Med. Sci., 212, 124, 1946.
31. RAAB, W.—Ztschr. f. Klin. Med., 115, 577, 1931.
32. GREEN, D. M. y colab.—Am. J. Physiol., 170, 94, 1952.
33. GUILLEMIN, R.—Hypertension expérimentale par la dés-oxy corticosterone. Tesis. Universidad de Montreal, nov. 1952.
34. RAAB, W.—Am. Heart J., 24, 365, 1942.
35. RAAB, W. y colab.—J. Clin. Investig., 29, 1.397, 1950.
36. SARRE, H.—Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 192, 167, 1944.
37. KURLAND, G. S. y FREEDBERG, A. S.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 18, 28, 1951.
38. FRITZ, J. y LEVINE, R.—Am. J. Physiol., 165, 456, 1951.
39. SHORR, E.—Am. J. Med., 4, 120, 1948.
40. VEGA DÍAZ, F.—Síndromes cardiovasculares de origen suprarrenal. Capítulo del libro Fisiopatología y clínica de las glándulas suprarrenales. Paz Montalvo, Madrid, 1951.
41. FORBES, A. B. y colab.—J. Clin. Endocrinol., 10, 230, 1950.
42. TALBOT, N. B. y colab.—J. Clin. Endocrinol., 11, 1.224, 1951.
43. VENNING, E. y BROWNE, J. S. L.—J. Clin. Endocrinol., 7, 79, 1947.
44. TOBIAN, L., Jr.—J. Clin. Endocrinol., 9, 319, 1949.
45. RAAB, W.—Hallazgos no publicados.
46. SCHROEDER, H. A. y DAVIES, D. F.—Ann. Int. Med., 40, 516, 1954.
47. JEFFERS, W. A. y colab.—Ann. Int. Med., 39, 254, 1953.
48. GREEN, D. M. y colab.—Am. J. Physiol., 154, 465, 1948.
49. HARKNESS, D. M. y colab.—J. Lab. and Clin. Med., 28, 307, 1942.
50. WOODBURY, D. M.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 10, 149, 1951.
51. DARROW, D. C.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 55, 12, 1944.
52. ROBERTSON, W. v. B. y DUNIHUE, F. W.—Am. J. Physiol., 177, 292, 1954.
53. TOBIAN, L., Jr. y BINION, J.; (a) Am. Soc. Study of Arterioscl., 6, assemblies, nov. 1952, p. 469; (b) Circulation, 5, 754, 1952.
54. RAAB, W. y colab.—Circulation, 6, 373, 1952.
55. FLECKENSTEIN, A. y colab.—Pfl. Arch. f. d. Ges. Physiol., 253, 38, 1950.
56. LENZI, F. y CANIGLIA, A.—Acta. Med. Scandinav., 146, 300, 1953.
57. FREED, S. C. y colab.—Ann. New York Acad. of Sciences, 56, 637, 1953.
58. PERERA, G. A.—J. Clin. Investig., 32, 633, 1953.
59. LOEB, R. F.—The Adrenal Cortex and Electrolyte Behavior, Harvey Lecture, 116, 1941.
60. FLOYER, M. A.—Clin. Science, 10, 405, 1951.
61. HADJU, S. y SZENT GYÖRGYI, A.—Am. J. Physiol., 168, 159, 1952.
62. VANATTA, J. C. y colab.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 13, 1, 1954.
63. SAPIRSTEIN, L. A. y GREENE, R.—Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol., 11, 137, 1952.
64. PAGE, I. H.—Transact. New York Acad. of Sciences, 9-10 febrero 1945.
65. BRAUN-MENÉNDEZ, E.—Renal Hypertension, C. C. Thomas, Springfield, Illinois, 1946.
66. SCHROEDER, H. A.—Am. J. Med. Sci., 10, 189, 1951.
67. ENGER, R. y JELLINGHOFF, A.—Ztschr. f. Klin. Med., 139, 572, 1941.
68. BARCLAY, J. A. y colab.—Am. J. Physiol., 151, 621, 1947.
69. MOYER, J. H. y HANDLEY, C. A.—Circulation, 5, 91, 1952.
70. KOZA, D. W. y colab.—J. Applied Physiol., 3, 610, 1951.
71. SMYTHE, C. M. y colab.—J. Clin. Investig., 31, 499, 1952.
72. SARRE, H. y MOENCH, A.—Ztschr. f. d. Ges. Med., 117, 49, 1951.
73. KOTKE, F. J. y colab.—Am. J. Physiol., 145, 38, 1945.
74. RAAB, W.—Arch. Path., 35, 836, 1943.
75. SELYE, H. Canad. Med. Ass'n. J., 47, 515, 1942.
76. EMLET, J. R. y colab.—J. Am. Med. Ass'n., 146, 1.383, 1951.
77. GOLDENBERG, M.—Am. J. Med., 10, 627, 1951.

## ORIGINALES

### EL DIAGNOSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Prof. NANA SVARTZ.

Del Instituto de Investigaciones Rey Gustavo V y el  
Departamento de Medicina del Karolinska Hospital.  
Estocolmo, Suecia.

Como regla general, el diagnóstico de la artritis reumatoide avanzada no ofrece serias dificultades. En este período avanzado, los pacientes muestran, generalmente, alteraciones articulares simétricas que son especialmente intensas en manos y pies. Las articulaciones metacarpo-falángicas segunda y tercera son las que con mayor frecuencia están más afectas. Usualmente hay desviación en ráfaga de los dedos.

La extensión del proceso a mayores articulaciones varía considerablemente. A continuación de las metacarpo-falángicas y falángicas son las de la mano, pie, rodilla y codo las que más se afectan, siendo la afectación de las rotulianas la más marcada, con una gran tendencia a la exudación.

La velocidad de sedimentación es, en la mayoría de los casos alta, generalmente entre 50 y 100 mm/hora. Pero es un hecho bien conocido la existencia de casos en que esta elevación no se presenta y permanecen con sólo una subida insignificante aun después de largos períodos de enfermedad.

Los síntomas iniciales se suelen presentar insidiosamente y no es infrecuente que vayan precedidos de una infección del tracto respiratorio superior. En la gran mayoría de los casos la