

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PÁZ y F. VIVANCO  
Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVII

30 DE JUNIO DE 1955

NUMERO 6

## REVISIONES DE CONJUNTO

### EL FACTOR RENAL EN LA GENESIS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL

(Conclusión.)

R. ALCALÁ.

Clinica de la Concepción e Instituto de Investigaciones Médicas y Clínicas del Profesor Doctor JIMÉNEZ DÍAZ.

II

### MECANISMO DE INTERVENCIÓN DEL RIÑÓN EN LA GÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Que el riñón isquémico, y la falta de parénquima renal funcionante parecen desencadenar una hipertensión arterial, es un hecho fuera de dudas. Ahora bien, las dificultades empiezan, cuando se trata de concretar, a través de qué mecanismo, este riñón alterado, desencadena la hipertensión arterial. Dos son las principales teorías que en este sentido se han emitido: de una parte, las de la existencia de una sustancia presora, y de otra, la de la falta en estos animales de una sustancia depresora que normalmente fabricaría el riñón y que en los casos de déficit renal no se fabricaría. Otra posibilidad es la hipótesis sugerida por WAKERLIN<sup>1</sup>, que parece mucho menos verosímil que las dos indicadas anteriormente, de que el riñón sea la fuente de unas aminas presoras que al faltar originen la alteración hipertensora, pues se ha demostrado que la administración a los animales renoprivados de algunos de estos compuestos les normaliza sus cifras tensionales. Examinaremos sucesivamente cada una de las dos primeras hipótesis, pues la enunciada por WAKERLIN ha sido considerada como poco verosímil. Al mismo tiempo procuraremos no entrar en discusiones sobre el mecanismo a través del cual actuarian estas hipotéticas sustancias presoras o depresoras, pues es materia que nos ha ocupado ya en páginas anteriores y sería incurrir en reiteraciones.

#### 1) Existencia y naturaleza de las sustancias presoras.

Es este primer punto, de la posible existencia de sustancias presoras originadas en el riñón, materia por demás interesante y digna de ser comentada, pues a lo sugestivo de la hipótesis se une la multiplicidad de los datos que permiten confirmar la veracidad de existencia de tan importantes cuerpos.

La existencia de una sustancia renal con propiedades presoras es un hecho conocido ya desde muy antiguo, y así, a fines del siglo pasado y comienzos del actual, TIGERSTEDT y Von BERGMANN<sup>23</sup> obtuvieron un extracto renal, que denominaron "renina", y con el cual pudieron obtener efectos presores evidentes. Desde estas primeras investigaciones pasó un considerable lapso de tiempo hasta que no hace mucho años dos grupos de investigadores, en los Estados Unidos uno, el de PAGE y cols., y en la Argentina el otro, el de BRAUN MENÉNZ y su escuela, trataron de ahondar un poco más en el problema y nos han permitido llegar en la actualidad a un mejor conocimiento de esta interesante sustancia y del sistema a través del cual ejerce sus propiedades presoras. Estudiaremos, sucesivamente, la naturaleza de esta sustancia y su acción presora, incidiendo para ello en la importancia del hipertensinógeno y la hipertensina, citando, aunque sea brevemente, la pepsitensina y la antihipertensina, de tan importante acción en la actualidad, y estudiando a continuación la acción de la renina sobre la composición y el volumen de la orina, su acción proteinúrica y el lugar de producción de la renina, puntos todos ellos interesantes para poder determinar la influencia de esta sustancia en la génesis de la hipertensión arterial experimental o clínica.

#### a) Naturaleza y acción presora de la renina.

Realmente, el hablar de la renina puede parecer un poco superfluo después de las magníficas monografías de BRAUN MENÉNDZ y cols.<sup>24</sup>; pero de todas formas, creemos conveniente incluir aquí un resumen de las propiedades conocidas de la renina, in-

dispensables para conocer sus acciones presoras, y de las propiedades y trabajos últimamente aparecidos sobre tan interesante sustancia.

No se conoce con exactitud la fórmula de la renina, pero si que es una sustancia proteica bastante estable en estado seco, aunque se destruye con rapidez a temperaturas superiores a 56° C. Se prepara mediante extracción de la corteza de riñones, teniendo cuidado de separar la médula, pues ésta no solamente no contiene renina, sino que según indica WAKERLIN<sup>33</sup> contiene un principio que interfiere con la renina. La extracción se hace mediante trituración en solución de cloruro sódico y precipitación con sulfato amónico. También se puede extraer mediante alcohol o acetona, pero el rendimiento es entonces menor y la renina obtenida contiene más impurezas.

No es éste el momento de insistir sobre estos puntos, ni de describir métodicas, que nos harían salirnos del tema de nuestra revisión.

La administración de renina produce en el hombre, y en los animales de experimentación, múltiples efectos, de los cuales, en este punto, estudiaremos las acciones presoras de la renina que, por otra parte, son las más interesantes para el objeto de nuestra revisión.

La renina actúa, según indican BRAUN MENÉNDEZ y colaboradores, mediante la transformación del hipertensinógeno en hipertensina, no conociéndose en la actualidad ninguna acción de la renina que no pueda explicarse mediante la formación de hipertensina. Bueno será, pues, decir algunas palabras previas sobre estas dos sustancias antes de detenernos en las acciones presoras de la renina.

La hipertensina es el resultado de la acción del enzima renal, conocido con el nombre de "renina", sobre el polipéptido hipertensinógeno. PAGE y HELMER<sup>60</sup> la denominan angiotonina, y dicen haber obtenido derivados cristalinos de la misma en forma de pícaratos y oxalatos. Su estudio, por lo que a sus propiedades químicas respecta, está lleno de dudas, toda vez que las soluciones utilizadas son bastante impuras. De todas maneras, se puede afirmar que es muy soluble en agua, poco soluble en alcohol e insoluble en éter, y que puede separarse de sus soluciones acuosas mediante saturación con sulfato de amonio. Es muy resistente al calentamiento y se anula por incubación con pepsina, tripsina o hipertensinasa.

La acción presora de la hipertensina solamente se manifiesta por su administración intravenosa o intraarterial y aparece a los pocos segundos, teniendo una fase de ascenso muy rápida y luego una fase de descenso más lenta, sin tener efecto bifásico, como a veces se ve tras la administración de adrenalina. La infusión de hipertensina produce un aumento de la presión arterial que se mantiene mientras dura la administración. Las inyecciones reiteradas pueden en ocasiones, según indican PAGE y HELMER<sup>61</sup>, producir taquifilaxia, mientras que BRAUN MENÉNDEZ y cols. no pueden objetivar esta taquifilaxia. La acción de la hipertensina parece ser periférica, pues se sigue ejerciendo tras seccionar los vagos, el esplácnico y destruir los centros nerviosos. La hipertensina aumenta el volumen minuto, lo cual, unido a su acción vasoconstrictora, influye en la aparición de la hipertensión.

Sobre otros órganos tiene acciones menos notables e importantes, y así, sobre el riñón, tiene efectos similares a los de la renina, que estudiare-

mos luego; produce una disminución de tamaño del bazo<sup>59</sup> y produce un efecto constrictor sobre la vesícula biliar<sup>59</sup>; produce un aumento de la glucemia, que se interpreta por una descarga pequeña de adrenalina, y, finalmente, sobre los músculos lisos, produce contricción, aunque en diferente cantidad, según el músculo de que se trate.

La hipertensina es destruida por un enzima específico: la hipertensinasa. Esta hipertensinasa es probablemente de naturaleza proteica. Es termolábil y se encuentra ubicuamente distribuida por muchos tejidos.

No es sólo la hipertensina la única sustancia presora que puede derivarse del hipertensinógeno, y así citaremos, aunque sólo sea de pasada, el que los autores chilenos CROXATO y CROXATO<sup>63</sup> encuentran que la acción de la pepsina sobre el hipertensinógeno da origen a una sustancia presora que denominan pepsitensina. Estos autores estudian<sup>64</sup> la posible relación de la pepsitensina con la hipertensión arterial de origen renal y establecen<sup>65</sup> que tiene el carácter de una polipeptidasa.

BRAUN, FASCIOLI, LELOIR y cols. ven cómo el hipertensinógeno, tras dar hipertensina, no da pepsitensina si se trata con pepsina. Ven asimismo cómo la hipertensinasa procede de los glóbulos rojos de perro, que destruye rápidamente la hipertensina, no altera la pepsitensina. De sus experiencias deducen que, aun cuando la hipertensina y la pepsitensina tienen aparentemente un origen común, son dos sustancias diferentes.

Por lo que al hipertensinógeno se refiere, hemos de hacer constar que es un polipéptido de un peso molecular aproximado de 2.700, cuyo origen se encuentra verosímilmente en el hígado, que se encuentra en el plasma ligado a la fracción globulínica alfa-2, y que se precipita del mismo mediante el sulfato amónico, a una saturación de 0,30 y un pH de 6,8, o mediante cloruro sódico saturado a pH 5 y fosfato potásico 2 M. Se inactiva por un calentamiento de 100° C. a los cinco minutos y a pH 3,9 en treinta a 37° C.

Cualidad muy importante del hipertensinógeno es su especificidad. En primer término, esta especificidad se refiere a que con la excepción antes citada de la pepsina, ninguno de los demás enzimas, salvo la renina, permite obtener de él sustancias presoras. Además es específico, por lo que a la especie animal se refiere, dentro de determinados límites, y así, no solamente necesita para reaccionar renina, sino que es necesario que la renina sea de la misma especie animal, o una especie animal bastante similar, de forma que, por ejemplo, las únicas reninas capaces de actuar sobre el hipertensinógeno humano no son las de los primates; en cambio, cualquier renina de los otros mamíferos actúa sobre los sueros de las otras especies. BEAN<sup>66</sup> tiene un detenido estudio sobre tan interesante cuestión.

Después de lo hasta aquí dicho, poco es lo que deberemos añadir sobre la acción presora de la renina, puesto que, según indicamos antes, las acciones de la renina se explican a través de una formación de hipertensina. Es interesante con todo consignar que la renina tiene, diferentemente a la hipertensina, un tiempo de latencia algo más largo, de quince a veinte segundos, que también necesita la administración por vía intravenosa o intraarterial, que no tiene acción presora en ausencia de plasma, fenómeno que permitió descubrir la existencia del hipertensinógeno y su importante papel,

y, finalmente, lo que quizás es más interesante, que la renina, al revés de lo que veíamos que ocurría con la hipertensina, causa en los animales de experimentación la aparición clara del fenómeno de la taquifilaxia, de forma que cuando se hacen inyecciones repetidas con un corto intervalo de tiempo se puede observar cómo el efecto presor es cada vez menor y puede en ocasiones llegar a ser nula aun cuando se aumente la dosis inyectada.

Otro dato que diferencia la acción presora de la renina de la acción presora de la hipertensina es la forma de la curva presora, lograda mediante la administración de ambas sustancias, pues así como con la administración de hipertensina veíamos que se lograba un ascenso rápido seguido de una recuperación lenta, mediante la inyección de renina la subida de presión es quizás algo más lenta, poco en realidad, pero la diferencia principal estriba en que la presión queda elevada durante un tiempo superior al que dura el efecto de la administración de la hipertensina. El mecanismo a través del cual se origina esta diferencia es motivo de discusión.

b) *Acción sobre el volumen y composición de la orina.*

Además de la acción presora estudiada hasta ahora, la renina tiene una evidente influencia sobre el volumen y la composición de la orina. Esta acción es de suma importancia, y por ello no es de extrañar que haya sido estudiada conspicuamente por un gran número de investigadores. Así, PICKERING y PRINZMETAL<sup>67</sup>, ya observaron hace unos cuantos años que la administración de renina al conejo le produce una disminución considerable del flujo urinario, y posteriormente, si la dosis administrada es la suficiente, se produce un aumento considerable de la diuresis, de forma que la acción de la renina, cuando se administra en cantidades suficientes, tiene un claro efecto bifásico. El efecto antidiurético dura aproximadamente de diez a veinte minutos.

BRAND y GRUHN<sup>68</sup>, trabajando en conejos; MASSON y cols.<sup>69</sup>, DEANE y cols.<sup>70</sup> y SELLERS SMITH y GOODMAN<sup>71</sup>, trabajando en ratas, han podido objetivar asimismo esta acción diurética de la renina y sucesivamente han podido demostrar cómo se produce un aumento del flujo urinario y una disminución en la reabsorción tubular del sodio, del cloro y del agua. HUGHES-JONES, PICKERING y cols.<sup>72</sup>, pudieron demostrar que este efecto, que también se podía obtener por la angiotonina, era debido a una disminución de la función tubular para la reabsorción del agua, del cloro y del sodio.

MERVILL y cols. ven también la disminución del flujo renal y al mismo tiempo pueden observar el aumento del flujo urinario, e indican que si la administración de renina es suficientemente prolongada, entonces se puede objetivar un aumento de la masa de parénquima renal.

CORCORAN y PAGE ven que la renina aumenta el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular en perros, medida mediante el aclaramiento al fenol rojo y a la inulina, mientras que en sus experiencias el volumen de orina no cambia.

PICKERING y PRINZMETAL ven que la renina disminuye el flujo de orina cuando se inyecta en la fase ascendente de la diuresis acuosa, según indica WITHMEY<sup>73</sup>, mientras que según MASSON y cols.<sup>69</sup>

en estas mismas experiencias se puede también objetivar la acción antidiurética de la renina.

WITNEY, SMITH, MARMORSTON y cols.<sup>73</sup> describen recientemente el efecto antidiurético de la renina, observando cómo la administración de esta sustancia por vía intravenosa al perro hidratado produce una evidente disminución de la diuresis. Esta disminución de orina se acompaña en sus condiciones experimentales de una disminución del 33,4 por 100 de aclaramiento de la creatinina oxigena y del 40,8 por 100 del aclaramiento al ácido paraaminohipúrico.

Al mismo tiempo, tratan de ahondar en el mecanismo genético de esta acción antidiurética de la renina y pueden observar cómo en perros a los cuales les producen una diabetes insípida, mediante la exéresis quirúrgica de la hipófisis en determinadas condiciones experimentales, se puede observar que la instauración de la diabetes insípida no impide el efecto antidiurético de la inyección de renina, en lo que se refiere a su primera disminución brusca de la cantidad de orina, pero en cambio tiene una acción bastante marcada sobre la curación y la recuperación de la diuresis normal del animal de experimentación.

Concluyen de sus investigaciones que la similar respuesta observada en el animal normal, y en el animal con diabetes insípida experimental, supone que el principio antidiurético hipofisario, y el principio antidiurético de la renina son independientes, y en la disminución de la eliminación urinaria causada por la renina no interviene para nada el factor hipofisario, pero en cambio el que la recuperación sea más rápida en el animal sano que en el animal sin hipófisis, parece indicar que en la duración de la respuesta se entremezclan ambos factores.

El efecto antidiurético sería consecuencia, según estos investigadores, de una alteración del flujo renal de plasma y de una alteración en la consiguiente cantidad de filtrado glomerular.

c) *Acción proteinírica.*

Otra acción muy interesante de la renina es la de producir, por su inyección en el animal de experimentación, una proteinuria que en ocasiones es bastante marcada.

En este sentido hemos de indicar cómo BRANDT y GRUHN<sup>74</sup> de una parte, y ADDIS, BARRET y colaboradores<sup>75</sup> de otra, pudieron demostrar cómo se origina, junto a la acción sobre la diuresis de la administración de renina, la aparición de proteína por la orina, que no puede ser explicada sobre la base de una lesión renal desde el momento que no se objetiva ningún cambio estructural por la investigación anatopatológica más cuidadosa.

MASSON, CORCORAN y PAGE ven que la proteinuria se ve en animales tratados durante largos períodos de tiempo con renina, y PICKERING y PRINZMETAL observan cómo estos cambios persisten mientras se da renina aun cuando la acción presora de la citada sustancia haya dejado de tener eficacia.

ADDIS, BARRET y BOYD<sup>76</sup> indican que el depósito microscópico que aparece en los túbulos renales, y se tiñe de azul con hematoxilina-eosina y el azul de metileno, y de rojo por la coloración tricromática, está probablemente asociado con la proteinuria que aparece tras la administración de renina.

d) *Lugar de producción de la renina.*

Otro problema extraordinariamente apasionante en relación con la renina, y por consiguiente con el posible factor renal hipertensor, es el lugar de producción de la renina dentro del riñón, punto éste muy debatido, y sobre el cual hay una serie de teorías contradictorias.

De una parte, tenemos la opinión de los investigadores que, como GOORMAGHTIGH, se muestran partidarios de que el lugar de formación de la renina se encuentra en el aparato yuxtaglomerular, opinión de la que también participan, entre otros, además de GOORMAGHTIGH, apasionado como es natural por su descubrimiento, DUNIHNE<sup>76</sup> y KAUFMAN<sup>77</sup>, y que ha encontrado un gran eco recientemente, y de otra parte, tenemos la opinión sustentada por FRIEDMAN, KAPLAN y cols.<sup>78</sup> de que el lugar de formación de la sustancia presora se encuentra situado, sin género de dudas, en el epitelio de los tubos contorneados proximales.

Recientemente, los japoneses YOSHIMURA y NEGISHI<sup>79</sup>, de la Universidad de Gunna, tratan de ahondar en el problema de la localización del lugar exacto de la producción de renina y han podido observar, fundándose en el hecho de que la administración a los animales de experimentación, por vía subcutánea, de tartrato de sodio, produce una necrosis de las células epiteliales de los tubos contorneados proximales, unos resultados experimentales opuestos a los de KATO (citado por los referidos autores<sup>80</sup>), de forma que la administración de tartrato de sodio, por vía subcutánea, origina una necrosis de los epitelios de los tubos contorneados, pero en cambio esta administración no tiene ninguna acción sobre el factor presor renal.

También estudian la acción de la necrosis experimental de estas células epiteliales sobre la secreción de las sustancias depresoras renales, pero este punto lo detallaremos más adelante.

De estas investigaciones, cuidadosamente llevadas a cabo por los autores japoneses, parece deducirse que la teoría de FRIEDMAN y KAPLAN sobre el origen de la renina a partir del epitelio de los tubos contorneados no se ajusta a la realidad de los hechos, quedando por consiguiente solamente por confirmar o desechar la posibilidad de que el aparato de GOORMAGHTIGH, o yuxtaglomerular, sea el lugar de origen de la sustancia presora renal, hecho que en la actualidad parece ser la opinión más lógica.

Este sería el lugar de hablar de los hallazgos de SELYE sobre el por él llamado "riñón endocrino", pero no queremos salirnos del tema y renunciamos al estudio de estos sugestivos, aunque poco seguros hoy en día, experimentos.

e) *La antirrenina.*

Un nuevo y prometedor campo de investigaciones se abrió hace algunos años cuando WAKERLIN y JOHNSON<sup>81</sup> observaron cómo la inyección intramuscular repetida de renina heteróloga causaba en los animales de experimentación la aparición de un antisero que era capaz de neutralizar el efecto presor de la renina y que denominaron antirrenina.

En un trabajo posterior de estos mismos autores<sup>82</sup> pudieron obtener disminuciones de la hipertensión arterial, al tratar perros hipertensos, con renina de cerdo, y ven que la disminución de las

cifras de tensión es paralela al título de antirrenina del suero. Justifican las previas experiencias negativas, por ellos obtenidas, diciendo que eran debidas a una interferencia de la médula renal en el extracto presor.

BURNS y WAKERLIN<sup>82</sup> ven cómo se puede, mediante este artificio, prevenir la aparición de hipertensión maligna en perros.

Recientemente, LANFROM, HAAS y GOLDBLATT<sup>83</sup> hacen un estudio muy completo de la antirrenina y de sus principales propiedades. Estudian la aparición de antirrenina en perros, ratas, conejos y hombres. En hombres administran de 2.000 a 4.000 unidades, lo que representa la renina de tres kilogramos de riñones de cerdo, que es el animal utilizado para la extracción. La antirrenina apareció en siete de ocho enfermos tratados con este procedimiento y el título de la misma varió entre 0,4 y 37 unidades por centímetro cúbico de sangre. Todos los enfermos en los cuales hizo sus experiencias eran hipertensos y la antirrenina apareció a las cuatro semanas después de iniciadas las inyecciones, pero los títulos altos de la misma se obtuvieron a las ocho semanas de la administración continua de renina. El título de antirrenina ven que no es función del número de inyecciones, ni de la longitud del período de inmunización, ni de la cantidad total de renina administrada.

Los autores no obtuvieron ningún descenso de la cifra de presión ni aun en aquellos casos en los cuales se pudo apreciar un título alto de antirrenina, lo cual era, por otra parte, de esperar, toda vez que este tipo de antirrenina no neutraliza la renina humana ni siquiera "in vitro".

La antirrenina de algunos animales no es específica solamente para el animal en cuestión, y así tenemos, por ejemplo, que la antirrenina de perro para la renina de cerdo neutraliza al mismo tiempo la renina de otros animales; pero, desgraciadamente, la renina humana no ha podido hasta ahora ser neutralizada por ninguna renina animal, ni siquiera por la antirrenina humana, para la renina de otros animales, haciendo así muy difícil el obtener datos valorables en la clínica humana.

Las propiedades antigenéticas de la renina son enormemente interesantes desde el punto de vista de la inmunología, pero su estudio nos llevaría demasiado lejos, haciéndonos salir del tema.

La antirrenina es mucho más resistente a la desnaturalización que las otras proteínas en relación con la temperatura y con el pH, y así, no se inactiva a 0 grados, durante 17 horas, a pH 11; ni a los 0,30 minutos, a pH 1,08; ni a 60 grados, durante diez minutos, a pH 7; ni con formaldehido al 0,1 por 100, durante 17 horas, a 37 grados y a pH 8,3.

2) *Existencia y naturaleza de las sustancias depresoras.*

Que en el riñón existen sustancias que modifican la presión, en el sentido de disminuirla, es otra de las opiniones que se han emitido para explicar la intervención del riñón sobre la regulación de la presión arterial.

Los fundamentos de esta teoría se apoyan en los resultados de la nefrectomía bilateral y en otras experiencias como las de KOLFF, descritas al hablar de la hipertensión renopriva, y en los resultados de la administración de ciertos extractos renales a los enfermos hipertensos.

Respecto a los resultados de la nefrectomía bilateral, ya hemos expuesto lo suficiente anteriormente, e insistir en ella sería incurrir en reiteraciones que a toda costa queremos evitar.

Las experiencias de KOLFF<sup>46</sup>, también descritas, de incluir en el circuito de un perro renoprivo los riñones de un perro normal, observando cómo en estas condiciones se obtiene una normalización de las cifras de hipertensión, parece abonar el punto de vista de la existencia de una función renal disminuidora de la presión arterial.

Que esta función es diferente de la excretora, se demuestra por la experiencia de que<sup>45</sup> el abocamiento de los uréteres a la cava no causa hipertensión renal a pesar de que la función excretora se encuentra anulada.

En relación con estos problemas, vemos cómo MUIRHEAD<sup>84</sup> ve que el trasplante de riñones a perros hipertensos renoprvos les produce una caída de la tensión arterial.

PAGE, HELMER y cols.<sup>85</sup>, también se muestran partidarios de esta acción, y asimismo GROLLMAN y MUIRHEAD<sup>86</sup>.

La experiencia de BRAUN y EULER<sup>25</sup> de que la colocación en parabiosis de una rata con hipertensión por perinefritis, y una rata normal, basta para mejorar las cifras de tensión de la rata hipertensa, parece también deponer en este sentido.

YOSHIMURA y NEGISHI<sup>79</sup> ven la influencia de la necrosis del epitelio de los tubos contorneados proximales mediante la administración de tartrato sódico, por vía subcutánea, sobre el posible factor vasodepresor renal, y observan que tal factor se influye por la administración de tartrato en el sentido de aumentar a veces bastante. La interpretación de este fenómeno es algo oscura.

Otra razón para pensar en la posible existencia de unas sustancias renales que disminuyen la presión arterial es la de los resultados de la administración de extractos renales, y así, WAKERLIN, JOHNSON y cols. ven que en determinados extractos renales se pueden encontrar sustancias hipotensoras.

GROLLMAN<sup>47</sup> también se adscribe a la tesis de que el riñón fabrica normalmente sustancias depresoras, y se funda para ello en la experiencia por él descrita de prevenir la hipertensión por nefrectomía bilateral, mediante el trasplante al duodeno o a la cava de uno de los riñones extirpados.

### III

#### RELACIONES ENTRE LA HIPERTENSIÓN EXPERIMENTAL Y LA CLÍNICA.

Ahora bien, se plantea un problema de un hondo interés conceptual, e incluso práctico, y es el que se refiere a las posibles relaciones de identidad o simple similitud, o como han creído otros, total independencia, entre la hipertensión arterial experimental de origen renal y la hipertensión que aparece en la clínica humana.

En este sentido las opiniones son dispares, y así nos encontramos con que GROLLMAN<sup>6</sup> indica que ambas son idénticas, y aduce como principales razones el que, en primer término, los factores hemodinámicos son idénticos en ambos procesos; además, los hallazgos anatopatológicos son similares, el curso clínico es muy superponible e incluso

en ocasiones responden a igual terapéutica, aunque otras veces se necesita llegar a la dosis tóxica y ni aun así se regularizan las hipertensiones experimentales. Examinaremos sucesivamente cada uno de estos tres primeros puntos esenciales.

Los cambios hemodinámicos que principalmente pueden aducirse en este sentido son: un aumento en la cifra de presión sistólica, y sobre todo de la diastólica; un aumento de la resistencia periférica, debido a constricción arterial, y con la importante particularidad de que no está aumentado el volumen cardíaco de expulsión.

El curso ordinario de la enfermedad es similar también en ambos tipos de hipertensión, clínica y experimental, y consiste generalmente en un aumento lentamente progresivo de las cifras tensionales sin desarrollarse en las fases tempranas, alteraciones morfológicas. En otras ocasiones aparece fulminantemente un cuadro severo, que se designa con el nombre de cuadro hipertensivo maligno, y cuyos caracteres no es éste el momento de expresar. Ambas formas pueden ser reproducidas en la investigación animal, variando el grado y la intensidad de la acción sobre el riñón.

Después de exponer estas características, GROLLMAN concluye que la hipertensión experimental tiene los mismos aspectos morfológicos y similar evolución que la hipertensión clínica. En otro trabajo, dice textualmente el citado autor<sup>6</sup>: "Algunos autores se oponen a considerar la enfermedad en el hombre como una cosa similar a la inducida en el animal de experimentación. Esta aversión no está justificada, pues la enfermedad, tal como ocurre espontáneamente en el hombre, y es producida en el animal de experimentación, es idéntica, en relación con su curso clínico, sus condiciones hemodinámicas y sus características patológicas. Por consiguiente, la similitud entre las diferentes especies animales (incluyendo al hombre) son mucho más estrechas que en el caso de otras enfermedades en las cuales no se duda de esta similitud. Las características básicas del estado hipertensivo, tal como la reacción a la depleción salina, la excreción de hormona antidiurética, el aumento de líquido extracelular, y sobre todo la reacción a varios agentes terapéuticos, son idénticos en el hombre y en el animal de experimentación." En relación con la influencia de los agentes terapéuticos, hemos de hacer constar cómo en una publicación posterior no se muestra tan optimista, e indica "cómo<sup>87</sup> es interesante que ninguna droga manifiesta una poderosa disminución de la hipertensión arterial experimental, a menos que se dé a dosis que son fatales para una gran proporción de los animales".

Por lo que respecta a los hallazgos anatopatológicos, los resultados no son tan claros, y así nos encontramos con las investigaciones experimentales que intentan observar las lesiones experimentales causadas en los animales mediante la administración de renina, y así, MASSON, CORCORAN y PAGE<sup>54</sup> han podido observar cómo la administración de los extractos renales que llevan la renina a ratas hechas hipertensas, mediante la administración de DOCA, causa un síndrome similar a la eclampsia, asociado con lesiones vasculares con hemorragias viscerales, con oclusión arteriolar, degeneración glomerular renal severa y cambios tubulares.

Las lesiones glomerulares se caracterizan por acúmulo intra y extracapilar de una sustancia similar a la fibrina y causa obstrucción de estos ca-

pilares y de las arteriolas en otras partes del cuerpo.

Las lesiones no son, con todo, completamente características de las que pueden observarse en la nefroesclerosis maligna. El hecho de que se logre, por medios que dan retención de sodio, hipertensión y liberación a la sangre de proteínas de origen renal, les hace suponer a los autores que embozan directamente con problemas de la patología vascular humana.

En conclusión, subrayan cómo las lesiones, aun cuando no son exactamente idénticas a las observadas en la eclampsia humana, son bastante parecidas y se pueden reputar como similares.

Para parangonar esta similaridad de lesiones, admite GROLLMAN<sup>11</sup> que los cambios estructurales que ocurren en las arteriolas y en las arterias pequeñas, en los casos de hipertensión arterial, y son similares a los obtenidos en la hipertensión experimental, se pueden esquematizar según se indica en la figura I.

La agresión a las arteriolas, al variar en intensidad, origina tipos diferentes de cambios morfológicos designados como hiperagudos, agudos, subagudos y crónicos. Estas lesiones cambian entre sí en las direcciones indicadas por las flechas. Las flechas gruesas indican la vía ordinaria del cambio hasta llegar a la total hialinización. Las flechas fi-

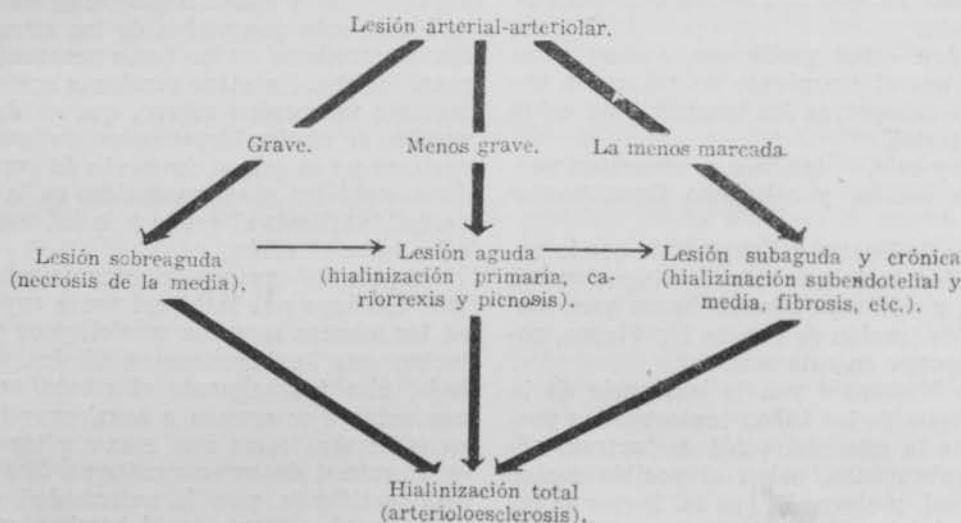


Fig. 1.

Ahora bien, el problema es más complejo de lo que a primera vista pudiera parecer. De una parte, tenemos el hecho, hasta aquí expuesto, de la aparición de lesiones vasculares en las condiciones descritas, pero de otra tenemos la observación de que la renina no causa alteración alguna en las ratas normales uninefrectomizadas.

WINTERNITZ, MYLON y cols.<sup>88</sup> ven que la destrucción bilateral en perros del riñón por ligadura de ambas arterias renales, o de los uréteres, daba una supervivencia muy pequeña, y en estas condiciones aparecían edemas generalizados, hemorragias y necrosis de los músculos, que era más notable en el corazón. Los extractos renales que contenían renina eran inocuos en animales normales, pero causaban lesiones similares a los de la ligadura renal cuando se inyectaban a perros nefrectomizados. Creen que la acción tóxica de estos extractos renales podría ser causada por una sustancia distinta que la renina.

LEITER, EICHELBERGER y cols.<sup>89</sup> observan que la inyección de extractos renales conteniendo renina causaba una necrosis notable en el miocardio y hemorragias en los animales, cuya función renal había sido muy deprimida mediante constrictión de ambas arterias renales o bien de ambos uréteres. Creen que la renina fué el agente tóxico de sus experiencias y ven que los riñones se encontraban muy atróficos.

Subrayan, tanto WINTERNITZ, como LEITER, como MASSON, la similaridad entre las imágenes anatomo-patológicas obtenidas por ellos y las que se ven en la fase maligna de la hipertensión experimental y en la nefroesclerosis maligna humana.

nas indican las otras posibilidades para llegar a este mismo fin. Se considera como hialinización total el estado en el cual está desarrollada completamente la arterioloesclerosis.

Respecto a la diferencia que pudiera existir entre las lesiones arteriales obtenidas mediante la exéresis renal bilateral o la hipertensión obtenida por isquemia renal, nos encontramos con que KOLFF, PAGE y CORCORAN indican cómo las lesiones arteriales, en los perros renoprivos se parecen mucho a las lesiones vistas en alteraciones renales, o a las vistas en hipertensiones hechas sobre la base de la isquemia renal, o en aquellos animales que se ha desarrollado a continuación de una resección parcial, como han podido comprobar en conejos.

Ahora bien, no todos los autores están conformes en atribuir una similaridad evidente a las hipertensiones experimentales, en relación con la enfermedad que se observa en la clínica humana, y así nos encontramos con que WILSON<sup>22</sup> indica que solamente en determinados casos se pueden parangonar las hipertensiones experimentales a las encontradas en clínica humana, y que no pueden gratuita y ligeramente aplicarse a ésta cualesquier conceptos patogénicos obtenidos en aquélla.

#### IV

##### LA HIPERTENSIÓN RENAL EN LA CLÍNICA.

Realmente, el problema de la existencia en la clínica de una hipertensión de génesis renal es asunto que ha suscitado las más enconadas controversias

y materia que en la actualidad se encuentra muy debatida.

Varias son las actitudes adoptadas por los investigadores a este respecto. De una parte, los de aquellos que niegan todo posible factor renal en la génesis de la hipertensión, o por lo menos la ponen muy en duda, y así tenemos cómo HOMER, GOLDRING y CHASIS<sup>90</sup> discuten la posibilidad de que el riñón intervenga en la génesis de la hipertensión arterial. Comentan que, aun cuando hay isquemia renal en muchos hipertensos, esta isquemia más bien que como causa puede considerarse como consecuencia de la hipertensión. La isquemia es reversible, mediante los agentes que causan hiperemia renal, siendo el débito sanguíneo por unidad de tejido renal funcionante, en los enfermos hipertensos, igual que en los normales. Concluyen de ello que es poco lógico el suponer que los agentes humorales producen la hipertensión a través de una isquemia de la circulación renal para luego asegurar que es esa isquemia renal la productora de los elementos humorales que engendran la hipertensión.

WILSON también pone reparos a muchos de los puntos afirmados por los mantenedores de la teoría renal en la génesis de la hipertensión arterial.

Con todo, estos mismos autores no pueden negar la evidencia de que en muchos casos de hipertensión es la enfermedad renal previa un hecho indudable y que su eliminación conlleva la curación de la hipertensión, y así, HOMER<sup>90</sup> y cols. afirman que de los 76 casos de la literatura por ellos revisados de hipertensión con nefropatía unilateral, solamente resisten la crítica la mitad y siete de ellos los consideran indudables. De 20 con procesos compresivos de la arteria renal o de la circulación intrarrenal, son cuatro indudables.

RYLAND<sup>91</sup> también se muestra partidario de que en algunos casos con hipertensión puede haber una génesis renal.

Enunciaremos a continuación algunas posibilidades de hipertensión de origen supuestamente renal.

#### a) Hipertensión con enfermedad renal unilateral.

Son múltiples las publicaciones de casos en los cuales se atribuye la hipertensión a la existencia de una previa lesión renal unilateral, preferentemente aquellos casos de alteración de la arteria renal que origina isquemia, y así nos encontramos con que BAUER y FURBER<sup>92</sup> describen cómo la obstrucción de la arteria renal puede ser la génesis de una hipertensión arterial. En su caso se asociaba una nefroesclerosis maligna del riñón opuesto, por lo cual es poco valorable.

ADAMS<sup>93</sup> por su parte, y sus colaboradores, refieren dos casos de oclusión de la arteria renal asociada con hipertensión.

BLACKMAN indica cómo la arterioesclerosis con obstrucción parcial de la arteria renal principal se acompaña de hipertensión.

De igual opinión se manifiesta BEN-ASHER<sup>106</sup> y MALISOFF<sup>107</sup>.

GRODMAN<sup>95</sup> ve la presentación de hipertensión maligna asociada con oclusión de la arteria renal unilateral.

FREEMAN y HARTLEY<sup>96</sup> indican asimismo que se puede asociar la isquemia renal, en algunos casos, con la hipertensión arterial en la clínica humana.

YUILE<sup>97</sup> discute la posible relación entre casos de

obstrucción parcial de la arteria renal e hipertensión arterial.

RIGS y cols.<sup>98</sup> ven, por su parte, la posibilidad de que la disminución de flujo renal lleve aparejada una hipertensión.

HOFFMANN<sup>99</sup> también discute la posibilidad de esta génesis en un caso con aneurisma de la aorta descendente.

BLAND, MARONS y WASSERMANN<sup>101</sup> describen un caso de hipertensión maligna secundaria a la isquemia renal.

PERERA y HAELING<sup>118</sup>, por su parte, describen recientemente las características clínicas de la hipertensión asociada con enfermedad renal unilateral.

#### b) La glomerulonefritis con esclerosis renal secundaria.

Esta afección es indudable que origina hipertensión arterial. Podrá ciertamente discutirse el mecanismo a través del cual tiene su expresión esta lesión renal, pero es una realidad tan indudable en la clínica diaria que renunciamos a revisar literatura alguna sobre el particular, pues el hacerlo sería superfluo e innecesario. El insistir sobre este punto sería tratar de demostrar un axioma de todos conocido, pues ya desde VOLHARD y FAHR es un hecho indudable la hipertensión por ellos llamada "blanca", que luego en muchas ocasiones se ha superpuesto a "maligna".

#### c) Las pielonefritis.

Han sido las pielonefritis otros procesos en los cuales se han inscrito las hipertensiones arteriales, y así, nos encontramos con que BUTLER<sup>100</sup> indica algún caso en el cual una pielonefritis fué la causa de la hipertensión, como se pudo demostrar, mediante la extirpación del riñón pielonefrítico, la cual produjo la curación de la hipertensión.

Otros procesos se han descrito también como causantes de la hipertensión de origen renal, y así nos encontramos con que además de las insuficiencias de riego, las enfermedades médicas, y las pielonefritis, que son los principales grupos, el riñón hipogenético, los hematomas perirrenales organizados y distintos procesos urológicos, pueden ser causa de hipertensión arterial de origen nefrótico.

La revisión de la literatura en estos aspectos sería, sobre poco útil, excesivamente prolífico, y la enumeración de publicaciones sería poco provechosa; pero no queremos terminar este apartado sin hacer referencia a dos aspectos en relación con este posible papel del riñón en el desencadenamiento de algunas hipertensiones arteriales. En primer término, algunos de los casos en los cuales la extirpación del riñón alterado permitió una recuperación de las cifras tensionales a sus valores normales, y en segundo término, comentar, siquiera sea brevemente, la estadística comparativa de la incidencia de hipertensión en sujetos con afecciones renales y en sujetos sin tal enfermedad.

En primer término, es interesante el considerar las estadísticas de incidencia de la hipertensión en enfermos con una afección renal de las que se han indicado que pueden originar hipertensión arterial, o mejor aún, enfermedad urológica, pues en las estadísticas también se incluyen aquellos otros casos,

con lesión urológica sin alteración primaria renal.

Entre las estadísticas que parecen indicar una mayor incidencia de la hipertensión en enfermos de este tipo nos encontramos con la de BRAASCH, WALTERS y cols.<sup>101</sup> y asimismo la de BAGGENSTOSS y BARKER.

SMITH<sup>102</sup>, por su parte, indica que en los casos de pielonefritis la estadística de mayor porcentaje de hipertensiones, en relación con los grupos controles, parece ser efectiva, y asimismo se puede ver esta diferencia en casos de atrofia renal.

Por otra parte, del estudio de la incidencia de las enfermedades urológicas en el grupo de enfermos hipertensos, tratando de ver si hay una mayor frecuencia en sanos, se deduce, según SCHROEDER y colaboradores<sup>103</sup>, estudiando 250 hipertensos, que hay un 45 por 100 de enfermedades, de las cuales el 24 por 100 son anomalías unilaterales.

RATLIFF y NESBIT<sup>104</sup> ven que el 8,9 por 100 de 2.055 hipertensos tienen alteraciones urológicas.

RATH y RUSSEK<sup>105</sup>, por su parte, ven en 6.044 hipertensos que solamente el 10,7 por 100 tienen afecciones urológicas o renales.

CHASSIS y REDISH<sup>106</sup>, por su parte, estudian la función renal separadamente, en ambos riñones, de enfermos hipertensos para ver si pueden objetivar alguna diferencia entre ellos, y ven que en 21 casos por ellos estudiados son superponibles las funciones de ambos riñones separadamente.

De lo dicho podemos deducir, siguiendo a WAYMAN y FERRIS<sup>109</sup>, de quien tomamos algunos de los datos que anteceden, previa consulta con sus referencias originales, que el 10 por 100 de los hipertensos tienen alteración urológica, cifra que no es superior a la encontrada en los otros grupos controles de enfermos.

Las estadísticas tampoco son más optimistas en lo que hace relación a una mayor incidencia de la hipertensión en enfermos renales que en enfermos de otro tipo de afecciones, y así, a pesar de las cifras optimistas citadas por BRAASCH, BAGENSTOSS y SMITH, tenemos otros autores que indican resultados más bien contrarios, y así, HYNES y LANDER refieren una estadística de 244 enfermos con enfermedad urológica e indican cómo en ellos la incidencia de la hipertensión antes y después de la primera observación de su enfermedad fué prácticamente la misma que en un grupo control de 790 enfermos sin enfermedad urológica.

GOLDRING y CHASSIS<sup>110</sup>, entre 2.928 enfermos, ven que el 26 por 100 son hipertensos, y en 433 autopsias elegidas al azar ven que la hipertensión tiene frecuencia del 26,5 por 100. En el grupo de enfermos renales citados por estos autores, que comprende un total de 585 casos con enfermedad renal unilateral, la incidencia de la hipertensión es solamente de 24,2 por 100.

PEARMAN<sup>111</sup> y cols. indican, por su parte, cómo la incidencia de la hipertensión en enfermos afectos de pielonefritis no es superior a la incidencia en enfermos corrientes sin enfermedad renal. Sus estadísticas se basan en una serie de 500 enfermos con pielonefritis uni y bilateral, en los cuales ven una incidencia de hipertensión en el 9 por 100 de los casos, y en dos grupos de 500 controles, el primero de ellos con el fin de escoger una enfermedad alejada de posible sospecha de relación genética con la hipertensión, como es la gota, sin asociarse al hipertiroidismo, observando en él una incidencia de la hipertensión en el 10 por 100 de los casos, o sea,

incluso ligeramente superior a los casos con pielonefritis. El otro grupo control, elegido también por estos autores, es el de 500 enfermos afectos de colecistopatía, y en ellos la incidencia de la hipertensión es del 7 por 100, cifra que no es estadísticamente inferior a la observada en enfermos con afección urológica.

Ahora bien, el que estadísticamente no existe en todos los casos una diferencia apreciable entre la incidencia de la hipertensión en enfermos urológicos en relación con los restantes grupos de enfermos, ni de la incidencia de las enfermedades renales y urológicas en la hipertensión en relación con los otros grupos de enfermedades, no quiere decir que la enfermedad renal no origine en algunos casos hipertensión arterial, y así nos encontramos con que además de los casos citados anteriormente y de las valiosas opiniones citadas al principio de este punto, nos encontramos con que existe un argumento decisivo para afirmar este papel genético renal en el origen de algunas hipertensiones arteriales, y es el de la prueba terapéutica, y así, si la extirpación del riñón enfermo o la corrección de la anomalía urológica bastan para curar la hipertensión, se puede sin duda alguna establecer una relación de causa a efecto.

En este sentido son bastantes las observaciones referidas, y así nos encontramos con que ALCALÁ SANTAELLA<sup>112</sup> encuentra un caso de curación de una hipertensión tras nefrectomía de un riñón hipogénético. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>113</sup> refiere dos casos, y DE MIGUEL<sup>113</sup> refiere otro, de curación de la hipertensión tras corrección del defecto renal.

HOWARD, BERTHRONG, GOULD y YENDT<sup>114</sup> ven seis casos de enfermedad renal unilateral que se mejoran grandemente, mediante la extirpación del defecto renal, hasta el punto de mejorarse grandemente en sus cifras tensionales, e incluso varios de ellos normalizarse totalmente.

RANDERATH y BOHLE<sup>115</sup> refieren dos casos de hipertensión arterial renal curada con la nefrectomía, y cita la experiencia de BORNY y SUBY de un gran porcentaje de hipertensos mediante la corrección del defecto renal, aun cuando el propio RANDERATH no se muestra tan optimista ni mucho menos.

Las comunicaciones de casos aislados son muy numerosas en la literatura y su enumeración detallada no tendría utilidad, pero queremos hacer algunas referencias en este sentido y así vemos cómo BUTLER<sup>100</sup> y ZOLLINGER refieren casos en este sentido.

WAYMAN y FERRIS<sup>109</sup> refieren cuatro casos operados, en tres de los cuales la intervención fué muy eficiente.

HOWARD, FORHES y cols.<sup>116</sup> comunican un caso de aneurisma de la arteria renal izquierda con hipertensión, curada mediante la extirpación de la malformación.

RATLIFF y NESBIT<sup>104</sup> refieren que de 49 casos con nefrectomía ven una curación de 17 de ellos, es decir, el 34,6 por 100; seis casos de resultados cuestionables y 26, es decir, el 53 por 100, fallan. Los casos referidos son ocho pielonefritis, 11 hidronefrosis y siete pionefrosis calculosas.

PERRY<sup>117</sup> indica que obtiene la curación en dos casos de hipertensión maligna extirmando un riñón con infartos y áreas de atrofia tubular.

BARKER y BRAASCH<sup>118</sup> ven 61 enfermos de hipertensión; operan un riñón enfermo, viendo resultados buenos, en lo que se refiere a la normalización

de sus cifras tensionales, en 25 casos, es decir, el 41 por 100. En 10 enfermos, es decir, el 16 por 100, los resultados son solamente regulares, y en 26, es decir, el 43 por 100, mueren los enfermos o no se producen disminución de las cifras tensionales.

SHEA y cols.<sup>119</sup> ven la curación de una hipertensión tras extirpación de un riñón con una trombosis de la arterial renal.

GUIMON<sup>120</sup> ve la curación de una hipertensión arterial por nefrectomía del riñón hidronefrótico.

VALLS SERRA<sup>121</sup> ve asimismo la curación de una hipertensión tras extirpación de un riñón con esclerosis renal.

CRONWELL<sup>122</sup> cita un caso de hipertensión por oclusión parcial de una arteria renal curada por nefrectomía y MALISOFF y cols. también refieren casos similares.

De todas estas comunicaciones y otras muchas que se pueden encontrar en la literatura, parece desprenderse la evidencia, que hoy en día no puede ser negada por nadie, de que en algunos casos, ciertamente poco frecuentes, pero no por ello menos indudables, la lesión renal puede originar una hipertensión arterial en clínica humana, y que esta hipertensión de la clínica se puede curar mediante la extirpación del riñón afecto en algunos de los casos.

Ahora bien, a través de qué mecanismo la lesión renal puede desencadenar una hipertensión arterial es materia de sumo interés, pues podría ser un camino para evitar que se instaurara en estos sujetos la enfermedad hipertensiva.

En este sentido, se sugiere que es la formación de renina, o bien la supresión de la fabricación de sustancias depresoras por el riñón, o por formación de ciertas aminas por el riñón, el mecanismo a través del cual este órgano actúa sobre la presión arterial.

En estos últimos sentidos tenemos cómo MOOS por una parte<sup>123</sup>, y GROLLMAN por otra, ven que la hipertensión experimental en perros se mejora grandemente por un principio desconocido que está presente en el hígado de ciertos peces en cantidades variables e inconstantes, y tiene la ventaja de ser activo por vía peroral con acción hipotensora en la hipertensión arterial renopriva experimental.

Asimismo ve que la paredrina, una amina presora y vasoconstrictora, administrada por boca, es también hipotensora en estos casos.

Realmente, todo esto es un poco vago y poco concreto por el momento, pero hay autores que opinan que puede existir cierta similitud, si no de identidad, entre estas sustancias y la hipotética sustancia depresora de origen renal.

La existencia en los enfermos hipertensos de un aumento de renina circulante ha sido muy investigada, y la conclusión a que parecen inclinarse en la actualidad todos los investigadores es la de que no existe un aumento ostensible de la renina.

En este sentido, DEXTER ve un aumento de renina en la vena renal de cuatro enfermos con hipertensión arterial aguda, mientras que en casos de hipertensión crónica no se ve aumento (HAYNES).

RANDERATH<sup>115</sup> revisa la literatura en este sentido e indica cómo parece que la tendencia actual de la mayoría de los investigadores es a indicar que ciertamente la renina no juega un papel importante en la génesis de la hipertensión arterial. Si acaso, según indica WILSON<sup>22</sup>, la renina tendría una cierta importancia en el desencadenamiento de la hipertensión aguda, pero en la hipertensión crónica no tiene papel alguno.

Un método que puede abrir mucho campo a las investigaciones en el sentido que nos ocupa, y que puede servir para valorar la influencia de la renina en la génesis de la hipertensión arterial, es la posibilidad, descrita por WAKERLIN y cols.<sup>82</sup>, y que ya nos ocupó páginas atrás, de utilizar las propiedades antígenicas de la renina para obtener un anticuerpo antirrenina que anulando la renina circulante en el organismo sea capaz de determinar disminuciones de la presión.

Estas experiencias, que ya referimos en detalle en su momento, se encuentran en la actualidad en plena fase inicial, sin pasar todavía de ser simples buenos deseos en la clínica de la hipertensión.

#### BIBLIOGRAFIA

58. R. TIGERSTEDT y P. E. v. BERGMANN.—Scand. Arch. Physiol., 8, 23, 1898. Cit. BORGSTRÖM, Acta Med. Scand., 148, supl. 290, 1954.
59. E. BRAUN MENÉNDEZ, J. C. FASCIOLI, L. F. LELOIR, J. M. MUÑOZ y A. C. TAQUINI.—Hipertensión arterial nefrógena, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1943.
60. I. H. PAGE y O. M. HELMER.—Jour. Am. Med. Ass., 114, 614, 1940. Cit. BRAUN.
61. I. H. PAGE y O. H. HELMER.—J. Exp. Med., 71, 495, 1940. Cit. BRAUN.
62. R. CROXATO y H. CROXATO.—Rev. Med. y Aliment. (Santiago de Chile), 5, 58, 1941-42.
63. H. CROXATO y R. CROXATO.—Rev. Med. de Chile, 69, 793, 1941.
64. R. CROXATO, H. CROXATO y L. MARTY.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 52, 64, 1943.
65. E. BRAUN MENÉNDEZ, J. C. FASCIOLI, L. F. LELOIR, J. M. MUÑOZ y A. C. TAQUINI.—Rev. Soc. Argent. Biol., 19, 304, 1943.
66. J. W. BEAN.—J. Physiol., 136, 731, 1942.
67. G. W. PICKERING y M. PRINZMETAL.—J. Physiol., 98, 314, 1940. Cit. DANIEL.
68. J. L. BRANDT y J. G. GRUHN.—Amer. J. Physiol., 153, 458, 1949. Cit. WITHNEY.
69. G. C. MASSON, A. C. CORCORAN e I. H. PAGE.—Amer. J. Physiol., 162, 378, 1950.
70. H. W. DEANE y G. C. MASSON.—J. Clin. Endocrinol., 11, 193, 1951.
71. A. L. SELLERS, S. SMITH III, H. C. GOODMAN y J. MARMORSTON.—Amer. J. Physiol., 166, 619, 1951.
72. N. C. HUGHES-JONES, G. W. PICKERING, P. H. SANDERSON, H. SCARBOROUGH y J. VANDENLEROUCHE.—J. Physiol., 109, 288, 1949. Cit. DANIEL.
73. J. WITHNEY, S. SMITH III, J. MARMORSTON, H. GOODMAN y A. SELLERS.—Amer. J. Physiol., 176, 419, 1954.
74. J. L. BRANDT y J. G. GRUER.—Amer. J. Physiol., 153, 458, 1948. Cit. MASSON.
75. T. ADDIS, E. BARRET, R. I. BOYD y H. J. GREEN.—J. Exper. Med., 89, 131, 1949.
76. F. W. DUNIHNE.—Arch. Pathol., 30, 40, 1941. Cit. YOSHIMURA.
77. F. W. KAUFMAN.—Amer. J. Pathol., 18, 783, 1942. Cit. HOWARD.
78. M. FRIEDMAN y A. KAPLAN.—J. Exper. Med., 77, 65, 1943.
79. F. YOSHIMURA y A. NEGISHI.—Amer. J. Physiol., 178, 251, 1954.
80. T. KATO.—Jap. Journ. Medical Progress, 38, 302, 1951. Cit. YOSHIMURA.
81. C. A. JOHNSON y G. E. WAKERLIN.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 44, 277, 1940. Cit. WAKERLIN.
82. R. O. BURNS y G. E. WAKERLIN.—Journ. Lab. and Clin. Med., 38, 796, 1951.
83. H. LANFRON, E. HAAS y H. GOLDBLATT.—Amer. J. Physiol., 177, 55, 1954.
84. E. E. MUIRHEAD.—Amer. J. Med., 13, 649, 1952.
85. I. H. PAGE, O. M. HELMER, K. G. KOHLSTAEDT, P. J. FOOTS y G. F. KEMPE.—J. Exper. Med., 73, 7, 1941. Cit. KOLFF.
86. A. GROLLMAN, E. E. MUIRHEAD y J. VANATTI.—Amer. J. Physiol., 157, 21, 1949. Cit. KOLFF.
87. A. GROLLMAN.—Clinical Research, Proc., 159, sept. 1954.
88. M. C. WINTERNITZ, E. MYLON, L. WATERS y R. KATZESSTEIN.—Yale Journ. of Biol. and Med., 12, 623, 1940. Cit. MASSON.
89. L. LEITER y L. EICHELBERGER.—Journ. Mount Sinai Hosp., 8, 744, 1942. Cit. MASSON.
90. W. S. HOMER, W. GOLDRING y H. CHASSIS.—Bull. New York Acad. Sci., 19, 449, 1943.
91. D. A. RYTAND.—Med. Clin. North America, 2, 535, 1945.
92. H. BAUER y G. L. FORBES.—Am. Heart J., 44, 634, 1952.

93. L. J. ADAMIS, M. NATKIN, J. I. PRITCHARD, W. H. BLAND, R. MARONS y D. M. WASSERMANN.—Annals Int. Med., 37, 179, 1952.
95. H. L. GRODMAN.—New England J. Med., 246, 28, 1952.
96. G. FREEMAN y G. HARTLEY Jr.—Journ. Am. Med. Ass., 3, 1.159, 1938. Cit. HOWARD.
97. C. L. YUILE.—Amer. J. Med. Sci., 207, 394, 1944.
98. T. F. RIGGS y R. W. SATTERTHWAITE.—J. Urol., 45, 513, 1941.
99. B. J. HOFFMAN.—Journ. Am. Med. Ass., 120, 1.028, 1942.
100. A. M. BUTLER.—J. Clin. Invest., 16, 889, 1937. Cit. RANDERATH.
101. W. F. BRAASCH, W. WALTERS y H. J. HAMMER.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 1.837, 1940.
102. H. W. SMITH.—American J. Physiol., 4, 724, 1948.
103. H. A. SCHROEDER y J. M. STEELE.—Arch. Int. Med., 68, 261, 1941.
104. R. K. RATLIFF, R. M. NESBIT, R. T. PLEUMB y W. BOHNE.—Journ. Am. Med. Ass., 133, 296, 1947.
105. M. M. RATH y H. I. RUSSEK.—Am. Heart J., 29, 516, 1945.
106. S. BEN-ASHER.—Annals Int. Med., 23, 431, 1945.
107. S. MALISOFF y M. B. MACHT.—Journ. of Urol., 65, 371, 1951.
108. H. CHASSIS y J. REDISH.—Arch. Int. Med., 70, 738, 1942.
109. T. B. WAYMAN y E. B. FERRIS.—J. Urol., 67, 37, 1952.
110. W. GOLDRING y H. CHASSIS.—Hipertensión y enfermedades hipertensivas. Symposium. New York Commonwealth Foundation, 1944. Cit. WAYMAN.
111. R. O. PEARMAN y cols.—Proc. Staff Mayo Clinic. Cit. WAYMAN.
112. R. ALCALÁ SANTAELA.—Comunicación al Congreso de Urología del Mediterráneo. Argel, 1953.
113. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Sesión clínica de 14 febrero 1955. Clínica de la Concepción.
114. E. HOWARD, M. BERTHRONG, D. M. GOULD y E. R. YENDT. Bull. John Hopkins Hosp., 94, 51, 1954.
115. E. RANDERATH y A. BOHLE.—Deutsch. Med. Wschr., 77, 517, 1952.
116. T. L. HOWARD, R. P. FORBES y W. R. LIPCOMBS.—J. Urol., 44, 808, 1940. Cit. HOWARD.
117. C. B. PERRY.—Brit. Heart J., 7, 139, 1945.
118. G. A. PERERA y D. W. HUELING.—Circulation, 6, 549, 1952.
119. J. D. SHEA, J. W. SCHWARTZ y R. E. KOLIBAK.—J. Urology, 59, 203, 1948.
120. P. M. CRONWELL.—New England J. Med., 241, 1.006, 1949.
121. W. G. MOOS y G. E. WAKERLIN.—J. Pharm. and Exp. Therap., 86, 355, 1946.
122. J. GUIMÓN.—Rev. Clin. Esp., 42, 116, 1951.
123. G. VALLS SERRA.—Anal. Med. (Barcelona), 41, 96, 1955.

## ORIGINALS

### LA GLANDULA PRESORA EN LA HIPERTENSIÓN UROLOGICA

C. JIMÉNEZ DÍAZ y M. MORALES PLEGUEZUELO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Madrid.

A pesar de los brillantes avances obtenidos en las últimas décadas acerca de la producción de renina, por el riñón, de GOLDBLATT, y el mecanismo de génesis, a expensas del mediador plasmático de la hipertensina, numerosos puntos esenciales han quedado irresueltos. Los estudios ulteriores de GROLLMAN y cols.<sup>1</sup>, así como los nuestros<sup>2</sup> y los de otros autores, indican que la extirpación bilateral de los riñones en el perro y en la rata, si los animales viven suficiente tiempo, origina una hipertensión arterial que se acompaña de importantes lesiones del corazón y las arterias. La implantación de un riñón en el círculo del animal hipertenso nefrectomizado, hecha en su sitio normal (no, en cambio, si es en la pata), hace descender de nuevo la hipertensión (KOLFF y PAGE<sup>3</sup>). Todo esto demuestra que el riñón puede liberar sustancias hipertensoras y asimismo destruir sustancias que elevan la presión. Esta actuación en ambos sentidos es un apoyo decisivo a la tesis de una intervención fundamental del riñón en la regulación de la presión arterial. Lo que no está ni mucho menos claro es hasta qué punto en las hipertensiones de la clínica humana la patogenia deriva del riñón y si se trata de una sobreproducción de renina o de un déficit de su función presolítica: todavía no ha podido demostrarse de forma inobjetable el aumento

de renina o hipertensina en la sangre de los hipertensos.

Hay, no obstante, en la práctica clínica un tipo de enfermos en los que se puede adoptar un punto de vista concreto en esta disyuntiva: cuando se presenta una hipertensión en un enfermo con lesión unilateral del riñón y la extirpación de este órgano normaliza o hace descender notablemente la hipertensión. Tales casos no son muy corrientes; con la mayor frecuencia la extirpación del riñón afecto hace descender de momento la hipertensión, pero pronto vuelve a elevarse; otras veces no tiene ni ese efecto pasajero. Esto no puede sorprendernos, porque también ocurre en el animal con pinzamiento unilateral según GOLDBLATT, en el cual, pasado cierto tiempo, la extirpación del riñón pinzado ya no suprime la elevación tensional obtenida. Asimismo, en la clínica, la extirpación de un cromafinoma ya existente desde cierto tiempo puede no suprimir la hipertensión. Se ve que cuando el estado hipertensor perdura lo bastante se hace irreversible, independientemente ya de la supresión de la lesión del órgano que actuó como "glándula presora" por la entrada en juego de otros mecanismos secundarios. Nosotros contamos con cinco casos en los que hemos obtenido la supresión de la hipertensión después de extirpar un riñón afecto (pielonefritis, hidronefrosis con nefritis intersticial, riñón hipogenético). Cuando se da un caso en el que esto ocurre, no hay duda de que el riñón se había transformado en "glándula presora"; aquí no cabe pensar que se trata del déficit de su función destructora de sustancias hipertónigenas, porque hay otro riñón normal, y por-