



TRABAJOS ORIGINALES

EL PAPEL DE LA RENINA CIRCULANTE EN LA HIPERTENSION ARTERIAL *

por los doctores

ALBERTO C. TAQUINI y JUAN CARLOS FASCIOLO

La investigación de la renina en la sangre de los seres humanos o de los perros con hipertensión arterial de cierta data ha resultado negativa hasta el presente (Dell'Oro y Braun Menéndez, 1942; Dexter y Haynes, 1944; Taquini y Fasciolo, 1946).

No obstante hasta ahora no podía negarse que la hipertensión pudiese tener como causa la presencia de esta substancia en la sangre ya que teóricamente para mantener elevada la presión arterial se necesitan cantidades por debajo de la reconocida por los métodos disponibles hasta ese momento.

En el presente trabajo presentamos los resultados obtenidos en sujetos y perros normales e hipertensos con un método nuevo que es más sensible que los empleados hasta la fecha.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en 33 hombres y 10 perros.

Los sujetos concurrían al laboratorio por la mañana en ayunas y permanecían en reposo en una camilla durante un período de 20-30 minutos. Después de este período se extraía sangre de la vena del codo, empleándose citrato de sodio como anticoagulante. De los 33 sujetos estudiados, 19 eran hipertensos y 14 normotensos. El diagnóstico de los enfermos con hipertensión arterial, grado de la misma así como la cifra de presión arterial figuran en el cuadro.

De los perros, 7 eran normotensos y 3 hipertensos. La hipertensión había sido provocada en estos últimos por la isquemia del riñón izquierdo después de la extirpación del derecho. En todos la hipertensión tenía muchos meses de establecida.

Para la investigación de la renina se empleó el método de Fasciolo y Taquini (1947), consistente en medir la acción vasoconstrictora de la hipertensina formada por la incubación del plasma sanguíneo previa destrucción de la hipertensinasa sobre el sistema vascular del sapo. Los ensayos en el sapo fueron hechos por duplicado y los resultados promediados. En cada caso se dejó una muestra del plasma sin incubar en la heladera, que sirvió como testigo de las muestras incubadas.

* Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Centro de Investigaciones Cardiológicas. Fund. Virginio F. Grego.

PERROS NORMALES

CUADRO 1

Acción vasomotora del plasma acidificado. Las cifras representan la variación en el número de gotas producidas en la preparación vascular del sapo por la muestra ensayada.

Nº	BLANCO	INCUB.	Δ
1	+ 12	— 2	— 14
A	+ 2	— 13	— 15
2	+ 2	— 6	— 8
	— 8	— 23	— 15
	+ 8	— 4	— 12
3	— 8	— 14	— 6
	— 11	— 11	0
	— 6	— 6	0
71	+ 5	— 10	— 15
74	— 6	— 20	— 14
68	+ 2	— 22	— 20
75	+ 3	— 4	— 7
76	0	— 4	— 4
	0	— 2	— 2
	+ 12	— 3	— 15

RESULTADOS

Perros normales: (Cuadro N° 1). Los resultados aparecen en el cuadro 1. El testigo (conservado en la heladera) produjo vasodilatación o no produjo cambios en diez de las determinaciones y vasoconstricción en los cinco restantes. El plasma incubado a 37° produjo vasoconstricción en todos los casos. La diferencia (incubado-control) representa la acción vascular generada por la incubación y que debe atribuirse en su mayor parte a la renina presente

RENINA CIRCULANTE EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

en la sangre (Fasciolo y Taquini, 1947). La cantidad de renina es sumamente pequeña y en algunos casos, como en el 3º, no se la pudo demostrar en dos ocasiones.

Comparando estos resultados con los obtenidos in vitro es posible calcular que la cantidad de renina presente en la sangre de los perros normales está entre 5×10^{-4} y 1×10^{-3} unidades de renina por cc. de plasma.

Para aclarar si la excitación nerviosa es capaz de aumentar el contenido de renina de la sangre, por vasoconstricción renal, por ejemplo, en dos ocasiones se midió la renina en perros antes y después de inyectar una solución de adrenalina.

En un primer caso se inyectaron 0,001 g. de adrenalina por vía endovenosa y se sacó sangre 5 minutos después; en otro, la inyección fué hecha por vía intramuscular, sacándose la sangre a los 15 minutos. En ambos casos no se observaron diferencias significativas en el contenido de renina de las muestras.

PERROS HIPERTENSOS

CUADRO 2

PRESION ARTERIAL	BLANCO	INCUB.	△
210	+ 4	+ 3	— 1
	+ 8	+ 8	0
	+ 24	+ 5	— 19
200	+ 10	— 4	— 14
	+ 32	+ 6	— 26
230	— 6	— 10	— 4
	+ 6	— 19	— 25

Acción vasomotora del plasma acidificado. Las cifras representan la variación en el número de gotas producidas en la preparación vascular del sapo por la muestra ensayada.

Perros hipertensos: (Cuadro 2). Las determinaciones fueron realizadas en 3 animales solamente y los resultados aparecen en el cuadro 2. En los tres casos los valores obtenidos no difieren significativamente de los del grupo de normales.

NORMALES

FICHA	Plasma tal cual	Blanco	Incubado	Δ
J. C. F.	+ 18 + 9 + 4 + 4 + 7	- 6 + 2 + 21 + 14 + 15	- 39 - 4 + 5 + 6 + 16	- 33 - 6 - 16 - 5 + 1
J. R. S.	+ 5 + 7	+ 4 - 4	- 3 0	- 7 + 4
B. B.	- 0 + 22	+ 1 + 4 + 11	- 13 + 4 + 7	- 14 0 - 4
C. A.	- + 5	+ 1 + 5	- 15 + 1	- 16 - 4
J. V. E.	+ 3	+ 11	- 4	- 15
C. Ch.	+ 17	+ 6	0	- 6
M. I. C.	+ 1	+ 9	- 5	- 14
M. C. Ch.	- 17	- 5	- 30	- 25
B. I.	+ 7	+ 9	- 2	- 11
R. M.	0	+ 10	+ 1	- 9
J. C.	- 1	+ 28	+ 29	+ 1
W. 2061	-	+ 16	+ 6	- 10
M. 2059	6	+ 13	+ 6	- 7
E. 2071	-	+ 5	+ 4	- 1
PROM	+ 6.1	+ 7.6	- 1.4	- 9.0

CUADRO 3

Acción vasomotora del plasma sobre el preparado vascular del sapo. Las cifras expresan la variación absoluta del número de gotas.

RENINA CIRCULANTE EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

FICHA	Diagnóstico	Presión arterial	Variación del número de gotas del preparado			
			Plasma tal cual	Blanco	Incu-bado	△
J. G. G. 476	Hipert. Es.	230	0	+ 7	— 3	+ 10
	Grupo III	150	— 2	+ 16	+ 5	— 11
C. T. F. 1398	Hipert. Es.	240	+ 2	— 4	— 7	— 3
	Grupo II	100	+ 3	+ 18	+ 5	— 13
C. R. R. 1453	Hipert. Es.	230	+ 2	+ 13	+ 5	— 8
	Grupo II	120				
E. P. B. 1489	Hipert. Es.	180	+ 2	+ 11	+ 3	— 8
	Grupo II	118				
J. T. 180	Glomerulone- frit. crónica	280	+ 4	+ 22	+ 12	— 10
		160				
E. L. 1502	Hipert. Es.	240	+ 8	+ 21	+ 26	+ 5
	Grupo III	150				
S. C. 1497	Hipert. Es.	210	+ 3	+ 16	+ 4	— 12
	Grupo II	130				
E. G. 1507	Hipert. Es.	180	+ 5	+ 16	+ 5	— 11
	Grupo III	110				
D. V. 1504	Hipert. Es.	180	+ 3	+ 14	+ 11	— 3
	Grupo I	100				
A. F. 1513	Hipert. Es.	205	+ 6	+ 49	+ 30	— 19
	Grupo II	135				
L. S. 1498	Hipert. Es.	230	+ 5	+ 6	+ 3	— 3
	Grupo II	140				
E. F. 1533	Hipert. Es.	160	+ 4	+ 10	— 9	— 19
	Grupo III	95				
J. T. 1546	Hipert. Es.		+ 8	+ 19	+ 27	+ 8
	Grupo I	110				
M. 2059	Hipert. Es.	190	—	+ 12	+ 4	— 6
	Grupo I	80				
A. 2049	Hipert. Es.	200	—	+ 16	+ 5	— 11
	Grupo II	80				
V. 1971	Hipert. Es.	235	—	+ 16	+ 3	— 13
	Grupo III	140				
F. 2067	Hipert. Es.	210	—	+ 22	+ 6	— 16
	Grupo III	135				
P. 2027	Hipert. Es.	230	—	+ 9	+ 1	— 8
	Grupo III	110				
R. N. 412	Coart.	210	—	+ 15	+ 2	— 13
	Aórtica	120				
PROME- DIO.			+ 3.4	+ 15.5	+ 6.6	— 8.9

CUADRO 4

Acción vasomotora del plasma sobre el preparado vascular del sapo. Las cifras expresan la variación absoluta del número de gotas.

Sujetos normales: (Cuadro 3). El plasma citratado tal cual, es decir, sin acidificar, tuvo en la gran mayoría de los casos acción vasodilatadora. El promedio, 6 gotas de aumento, es casi igual al obtenido por el plasma acidificado conservado a 0°. El plasma incubado produjo vasoconstricción en la mitad de los casos y en el resto produjo vasodilatación o no tuvo efecto.

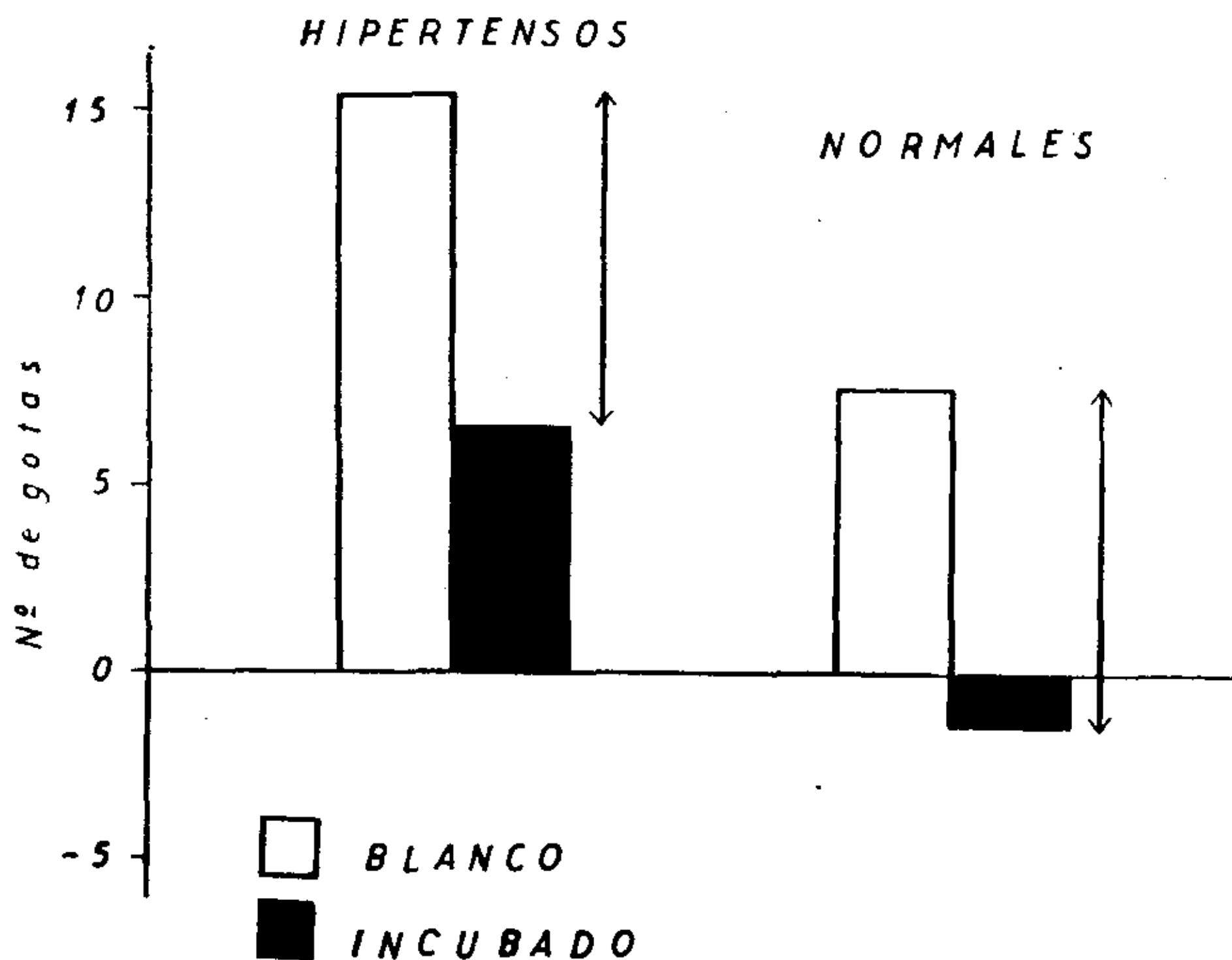


FIG. Nº 1. — La columna representa la variación del número de gotas del preparado vascular. La blanca del plasma acidificado conservado a 0° y la negra del plasma incubado a 37°C, según se describe en el texto. La flecha representa la acción generada por incubación y que es atribuible a la renina presente.

La diferencia entre incubado y control resultó negativa en la mayoría, indicando la existencia de pequeñas cantidades de renina, aproximadamente la misma cantidad que en el perro (5×10^{-4} a 1×10^{-3}).

En dos sujetos normales se estudió el efecto del ejercicio muscular sobre el contenido de renina de la sangre. Esta se extraía de la vena del codo en condiciones básicas e inmediatamente después de un ejercicio exhaustivo en el treadmill. En ambos sujetos no se observaron diferencias significativas, con las obtenidas antes del ejercicio.

A NUESTROS SUSCRIPTORES

Los sucesivos aumentos en los precios del papel, clisés e impresión sufridos en los últimos tiempos, han encarecido notablemente el costo de las publicaciones en el país.

Para hacer frente a tal situación y con el firme propósito de no disminuir sino en lo posible aumentar el material de lectura de nuestra Revista, esta Administración se ve en la imperiosa necesidad de comunicar a sus suscriptores que, a partir de este número, los actualmente muy bajos precios de la suscripción anual serán elevados a \$ 8.— para la capital e interior y \$ 10.— para el exterior del país.

Al mismo tiempo se complace en comunicar a sus lectores que en el término del corriente año se editarán los seis números correspondientes al tomo XIV, de tal manera que a partir del tomo XV, el N° 1 corresponderá a enero-febrero en lugar de marzo-abril, como sucede actualmente.



SOTAL

GRAMON

DIURETICO * VASO - DILATADOR CORONARIO



FORMULA

Teobromina 0,10 grs.; Dimetil-amino-antipirina 0,035 grs.; Teofilina 0,05 grs.; Fosfato Disódico 0,15 grs.; Recubrimiento: Glúten, Azúcar, Almidón, Talco, Gelatina, Goma y Colorante Vegetal q. s. ad 0,74 grs.

En frascos de 40 grageas glutinadas

LABORATORIOS GERARDO RAMON & CIA.
Soc. de Resp. Ltda. - Capital \$ 100.000.- m/n.

476-MEDRANO-478

BUENOS AIRES

Sujetos hipertensos: (Cuadro 4). El plasma tal cual produjo término medio una vasodilatación de 3.4 gotas comparada con 6.1 gotas de los sujetos normales. La diferencia 2.7 no es estadísticamente significativa.

El plasma de los hipertensos acidificado, conservado en la heladera, produjo acción vasolidatadora superior a la obtenida con el plasma acidificado de los normales. El aumento promedio del número de gotas de los primeros fué de 15.5 y de los segundos de 7.6. La diferencia $7,9 \pm 2,8$ hallada entre uno y otro grupo no es estadísticamente significativa.

La actividad vasoconstrictora generada por la incubación I-B fué prácticamente igual que en los normales (8.9 gotas contra 9 de éstos). Esto indicaría que no existe aumento de la renina en el plasma de los sujetos hipertensos. (Fig. N° 1).

DISCUSIÓN

Las investigaciones realizadas muestran que la renina se halla presente con frecuencia en cantidades pequeñas tanto en la sangre de sujetos y perros normotensos como en la de hipertensos, no siendo las diferencias halladas en uno y otro grupo significativas. Estos resultados descartan, pues, que la vasoconstricción de los hipertensos se deba al aumento de la renina circulante.

Frente a este hecho surgen dos preguntas fundamentales: 1° si ellos invalidan el posible origen renal de la hipertensión arterial, y 2° si ellos invalidan en forma absoluta que la renina sea el mediador químico de la hipertensión arterial nefrógica.

Los argumentos experimentales y clínicos que apoyan la participación renal en el origen de la hipertensión (Braun Menéndez y col., 1943), son independientes de la posible participación de la renina en el mecanismo íntimo de su producción. Por otra parte, la similitud de los resultados obtenidos en el hombre hipertenso y en el animal con hipertensión experimental de origen renal en lo que a la presencia de renina en la sangre se refiere, lejos de ser un argumento en contra del origen nefrónico de la hipertensión humana representa un argumento más en su favor. En efecto, tanto en el animal con hipertensión nefrónica o experimental como en el hombre hipertenso, las investigaciones han demostrado la pre-

sencia de francas cantidades de renina en las fases agudas de la hipertensión y la ausencia o falta de aumento de la misma en las etapas crónicas (Dell'Oro y Braun Menéndez, Dexter y Haynes, Taquini y Fasciolo).

En cuanto a la posible participación de la renina en la producción de la hipertensión, nuestros resultados indudablemente invalidan la posibilidad de que la vasoconstricción de los hipertensos se deba al aumento de la renina circulante. No obstante, ellos no descartan en forma definitiva que la reacción renina-hipertensinógeno-hipertensina pueda estar en juego. En efecto, existen aún tres posibilidades: 1º, que los perros o sujetos hipertensos sean más sensibles a la hipertensina que los normales, hecho que se vería apoyado por algunas comprobaciones experimentales (Leiter y Eichelberger, 1939-1943; Page y Helmer, 1940 b; Kapp Friedland y Landis, 1941; Page, 1941); 2º, que la renina se fije rápidamente a los efectores vasculares y que sea liberada intermitentemente, en cuyo caso sólo dosages repetidos en sangre arterial podrían llegar a demostrarla; 3º, que la renina actúe directamente en el riñón y que lo que esté aumentado y pase a la sangre en mayor cantidad en los hipertensos sea hipertensino y no renina como se ha creído hasta el momento. Esta posibilidad, que de acuerdo a nuestros resultados sería la que cuenta en estos momentos con más probabilidades de las tres, tiene en su contra el hecho de que en los animales con hipertensión crónica, la presión arterial se mantiene elevada algunas horas después de la extirpación del riñón isquemiado (Goldblarr, Lynch, Hanzal y Summerville, 1934; Houssay y Fasciolo, 1937 b; Blalock y Levy, 1937; Rodbard y Katz, 1939; Verney y Vogt, 1938-1943), lo que está en desacuerdo con la rápida desaparición del efecto presor de la hipertensina. Sin embargo, cabe la posibilidad de que la adaptación circulatoria a un nivel de presión elevado haga entrar en juego, al eliminar el riñón y con ello la hipertensina, otros mecanismos presorreguladores que mantengan los niveles elevados por un tiempo más largo que el que es dable esperar si la elevación de presión se debe a la hipertensina circulante. Sólo la demostración de la presencia o ausencia de hipertensina en la sangre de los hipertensos podrá resolver este punto. Desgraciadamente la investigación de esta substancia en la sangre ofrece hasta el momento serias dificultades técnicas aún no sobrepasadas.

CONCLUSIONES

Se investigó la presencia de renina en la sangre de perros normales y con hipertensión experimental nefrógica crónica y en la de sujetos normales y con hipertensión arterial de diversos orígenes, empleando un método nuevo que permite medir cantidades de hasta 5×10^{-4} unidades de renina por cm^3 de plasma.

Los resultados obtenidos permiten concluir:

- a) Que tanto los perros normales como los hipertensos tienen en la sangre pequeñas cantidades de renina.
- b) Que igual cosa se encuentra en los sujetos normales e hipertensos.
- c) Que las cantidades de renina halladas son semejantes en ambos grupos de ambas especies.
- d) Que las cantidades de renina presentes en la sangre oscilan en el orden de 5×10^{-4} y 1×10^{-3} .
- e) Que los resultados previamente expuestos descartan que la vasoconstricción de los hipertensos se deba a un aumento de la renina circulante.

BIBLIOGRAFIA

1. *Dell Oro R. y Braun Menéndez E.* — Dosaje de renina en la sangre de perros hipertensos por isquemia renal. "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1942, 18, 65.
2. *Dexter L. y Haynes F. W.* — Relation of renin to human hypertension with particular reference to eclampsia, preeclampsia and acute glomerulonephritis. "Proc. Soc. Exper. Biol. Med.", 1944, 55, 288.
3. *Taquini A. C. y Fasciolo J. C.* — Renin in essential hypertension. "Amer. Heart J.", 1946, 32, 357.
4. *Fasciolo J. C. y Taquini A. C.* — Método para el reconocimiento de pequeñas cantidades de renina. (En publicación).
5. *Braun Menéndez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F., Muñoz J. M. y Taquini A. C.* — Hipertensión arterial nefrógica. El Ateneo, 1943.
6. *Leiter L. y Eichelberger L.* — The relative hypertensive effects of renin on dogs with normal and abnormal renal circulation. "J. clin. Invest.", 1939, 18, 477.
7. *Leiter L. y Eichelberger L.* — Studies on renin: the duration of the pressor effect of large doses in conscious normal and renally abnormal dogs. Observations on anesthetized and uremic dogs, and the anaphylactic and pathological effects of pig renin. "J. clin. Invest.", 1943, 22, 11.

8. Page I. H. y Helmer O. M. — Angiotonic activator, renin and angiotonin inhibitor, and the mechanism of angiotonin tachyphylaxis in normal, hypertensive and nephrectomized animals. "J. exp. Med.", 1940, 71, 495.
9. Kapp F., Fireland C. K. y Landis E. M. — The skin temperature of hypertensive rabbits and the pressor effects of heated kidney extracts. "Amer. J. Physiol.", 1941, 131, 710.
10. Page I. H. — The pressor response of normal and hypertensive dogs to renin and angiotonin. "Amer. J. Physiol.", 1941, 134, 789.
11. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R. F. y Summerville W. — Studies on experimental hypertension: I: Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. "J. exp. Med.", 1934, 59, 347.
12. Houssay B. A. y Fasciolo J. C. — Secreción hipertensora del riñón isquemiado. "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1937 b, 13, 284. Sécrétion hypertensive du rein ischémié. "C. R. Soc. Biol.", Paris, 1938, 127, 147.
13. Blalock A. y Levy S. E. — Studies on the etiology of renal hypertension. "Ann. Surg.", 1937, 106, 826.
14. Rodbard S. y Katz L. N. — Elimination of the effect of the chemical mediator of renal hypertension. "Amer. J. med. Sci.", 1939, 198, 602.
15. Verney E. B. y Vogt M. — An experimental investigation into hypertension of renal origin, with some observations on convulsive "uraemia". "Quart. J. exp. Physiol.", 1938, 28, 253.
16. Verney E. B. y Vogt M. — Observations on the effects of renal ischemia upon arterial pressure and urine flow in the dog. "Quart. J. exp. Physiol.", 1943, 32, 35.

RÉSUMÉ

On fit une investigation sur la présence de rénine dans le sang de chiens normaux et avec hypertension expérimentelle nephrogène chronique, et dans de sujets normaux ou avec hypertension artérielle, employant une méthode nouvelle qui permet de mesurer des quantités jusqu'à 5×10^{-4} unités de rénine par cm^3 de plasme. Les résultats obtenus permirent d'arriver aux conclusions suivantes:

a) que tant les chiens normaux comme les hypertendus ont dans le sang des petites quantités de rénine,

b) qu'on trouve la même chose dans les sujets normaux et hypertendus,

c) que les quantités de rénine trouvées sont semblables chez les deux groupes des deux espèces,

d) que les quantités de rénine présentes dans le sang oscillent entre 5×10^{-4} et 1×10^{-4} ,

e) que les résultats exposés écartent que la vasoconstriction des hypertendus est due à l'augmentation de la rénine circulante.

SUMMARY

A new method which is capable of detecting very small amounts of renin (up to 5×10^4 units of renin per cc. of plasma) was used for the estimation of renin in the blood of normal dogs, dogs with chronic experimental renal hypertension, normal subjects and patients with arterial hypertension of different types.

The results obtained show that:

- a) small amounts of renin can be detected in the blood of normal and hypertensive dogs and of normal or hypertensive subjects.
- b) the amount of renin is of the same order in normal or hypertensive subjects and dogs (from 5×10^4 to 1×10^3 units of renin per cc. of plasma).
- c) these results prove that the vasoconstriction in hypertension is not due to an increase of renin in the circulating blood.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei normalen Hunden und solchen mit experimentellem nephrogenen chronischen Hochdruck, sowie bei normalen Personen und solchen mit Hochdruck verschiedenen Ursprungs, wurde der Reningehalt im Blute festgestellt, vermittels einer neuen Methode, die es gestattet, Mengen bis zu 5×10^{-4} Renin Einheiten pro cc. Plasma zu messen.

Die Ergebnisse gestatten folgende Schlussfolgerungen:

1. Dass sowohl die normalen Hunde wie auch die mit Hochdruck kleine Mengen von Renin im Blut haben.
2. Dass ein Gleiches für die normalen Personen un Hypertonikern gilt.
3. Dass die gefundenen Reninmengen bei den beiden Gruppen, sowohl beim Menschen wie beim Tier, ähnlich sind.
4. Die Reninmengen schwanken zwischen 5×10^{-4} und 1×10^{-3} .
5. Die vorausgehenden Ergebnisse schliessen eine Erhöhung des zirkulierenden Renins bei der Gefässkontraktion der Hypertoniker aus.