

LA FORMACION DEL HIPERTENSINOGENO *

por los doctores

L. F. LELOIR, J. M. MUÑOZ, A. C. TAQUINI**, E. BRAUN-MENENDEZ
y J. C. FASCIOLO**

El hipertensinógeno es el sustrato sobre el que actúa la renina (enzima de origen renal) para dar origen a la formación de la hipertensina^{1, 9, 2, 10}. Page y Helmer¹¹, han denominado al hipertensinógeno "renin - activator". Esta denominación sugiere un mecanismo distinto del que a nuestro juicio da origen a la formación de la hipertensina, por lo que consideramos que debe ser abandonada.

El hipertensinógeno es una globulina que existe en el plasma sanguíneo, del que puede obtenerse por precipitación fraccionada con sulfato de amonio. Es bastante lábil; se inactiva por calentamiento a 60°C durante 10 minutos y por acidificación a pH 3. El plasma es la única fuente de hipertensinógeno conocida; no lo hemos encontrado en los glóbulos, como afirman Page y Helmer¹¹.

La cantidad de hipertensinógeno del plasma puede valorarse por la cantidad de hipertensina a que da origen. De acuerdo a esto llamamos unidad de hipertensinógeno la cantidad que da lugar a la formación de una unidad de hipertensina¹⁰. El sitio de origen del hipertensinógeno ha sido poco estudiado. Page y col.¹², en un reciente trabajo llegan a la conclusión que se forma en el hígado y de que la hepatectomía trae aparejada la desaparición del mismo. Esto implicaría un mecanismo según el cual el hígado en condiciones normales estaría continuamente formando hipertensinógeno, el cual sufriría también una destrucción continua, algo así como sucede con la glucosa. Pero la técnica empleada ofrece puntos críticos. En efecto, los animales empleados por estos autores conservaban sus riñones in situ, lo que hace factible que haya habido una

* Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires.

** De la Fundación V. F. Grego.

liberación de renina durante y a raíz de la hepatectomía. Esta liberación de renina podría ser responsable de la disminución y aún de la desaparición del hipertensinógeno observada en los experimentos. Es por ello que ha sido realizado este trabajo, en el que se ha estudiado la formación del hipertensinógeno, tratando de eliminar las causas de error a que hemos hecho mención. Nuestros resultados, si bien confirman los resultados de Page y col. en cuanto al sitio de formación del hipertensinógeno, difieren con ellos en algunos aspectos, por lo que consideramos de interés su publicación.

MÉTODOS

Se utilizaron perros anestesiados con nembutal. La nefrectomía se realizó por vía abdominal. La hepatectomía y la evisceración total se realizaron según la técnica de Markowitz (7, 8). La evisceración abdominal dejando el hígado *in situ* irrigado por la arteria hepática, se hizo según la técnica usada en este Instituto. Se consiguieron supervivencias de 2 a 7 horas.

Para destruir el hipertensinógeno plasmático se inyectó renina por vía endovenosa. La inyección de renina produce en un perro normal una disminución pasajera del hipertensinógeno; para que vuelva al nivel normal es necesaria la presencia del órgano formador; por exclusión de diferentes órganos es posible localizar el sitio de origen.

Para la valoración del hipertensinógeno se recogió sangre de la arteria carótida en 0.1 vol. de citrato de sodio al 3.8 por ciento. Las muestras fueron enfriadas, centrifugadas, y el plasma se incubó con renina, según la técnica descrita por Muñoz y col (10). La renina en la sangre se valoró por el método directo de Leloir y col. (6).

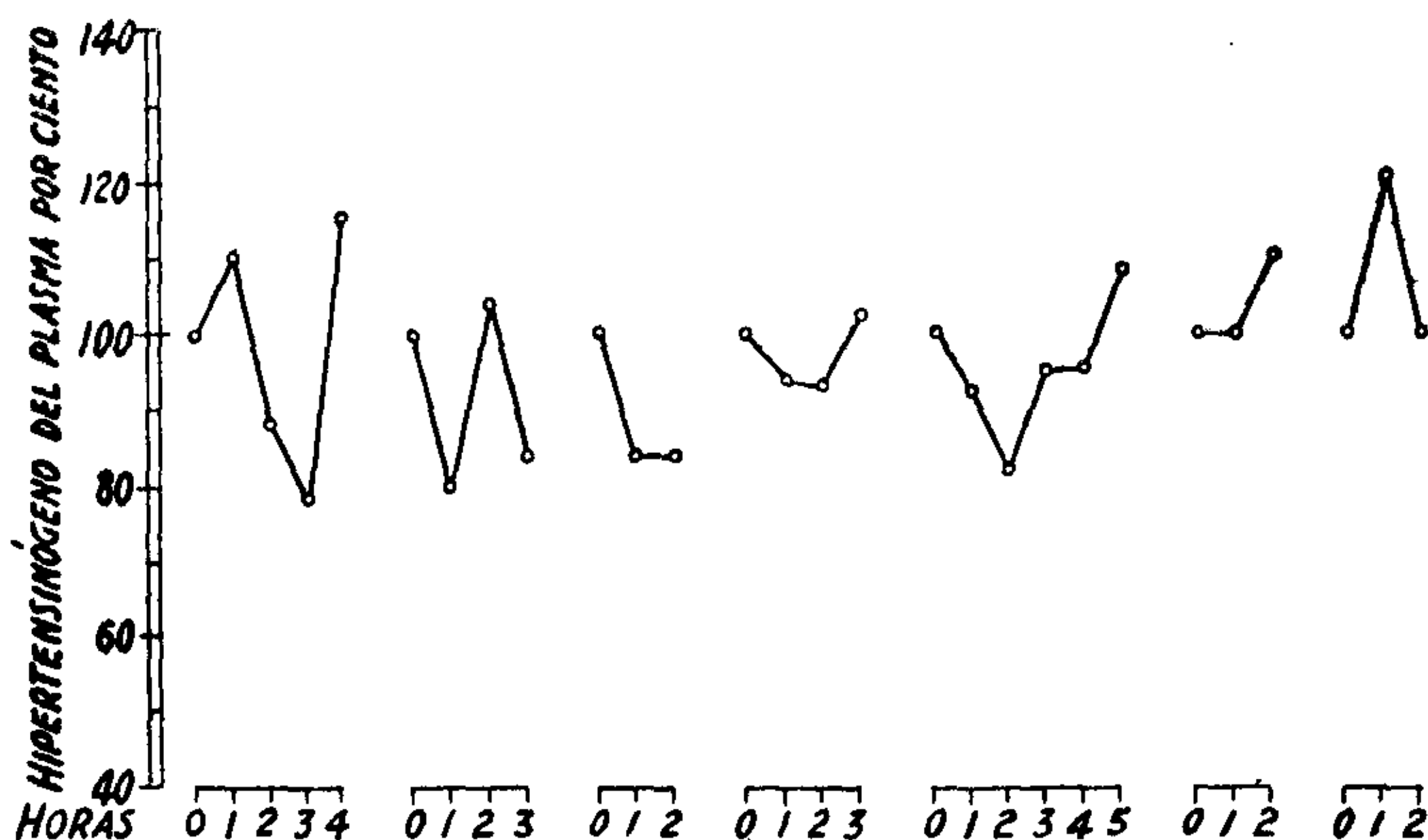
RESULTADOS

A) *Evisceración abdominal.* — En un primer grupo de 7 perros de 8 a 14 Kgs., se procedió a la determinación del hipertensinógeno del plasma antes y a intervalos variables después de la evisceración total del abdomen. Los resultados expuestos en el cuadro I revelan la ausencia de variaciones significativas en la concentración del hipertensinógeno a consecuencia de la evisceración. Debemos recalcar que la evisceración comprendió la extirpación de ambos riñones.

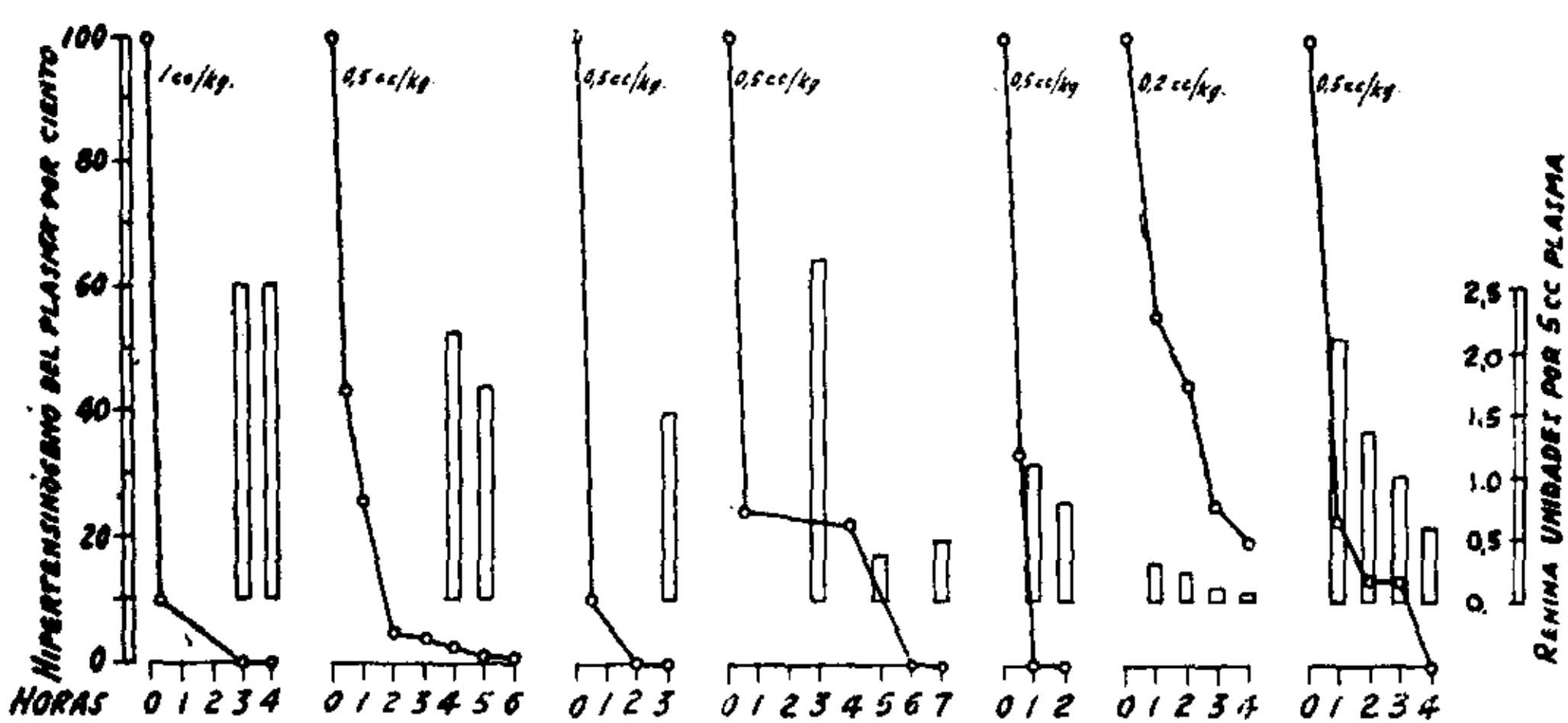
En vista de que la evisceración no producía modificaciones apreciables de la concentración del hipertensinógeno del plasma, se inyectó por vía intravenosa a 7 perros eviscerados de 9.5 a 14 kgs., de 0.2 a 1 c. c. de renina de cerdo por kg. de peso. En

LA FORMACIÓN DEL HIPERTENSINÓGENO

todos ellos la inyección de renina fué seguida de una disminución rápida del hipertensinógeno, que condujo a su desaparición (Cuadro II). Al mismo tiempo se observó que en estos animales la renina desaparece con mucha lentitud, habiendo en uno de ellos encontrado cantidades dosables aún a las 7 horas.



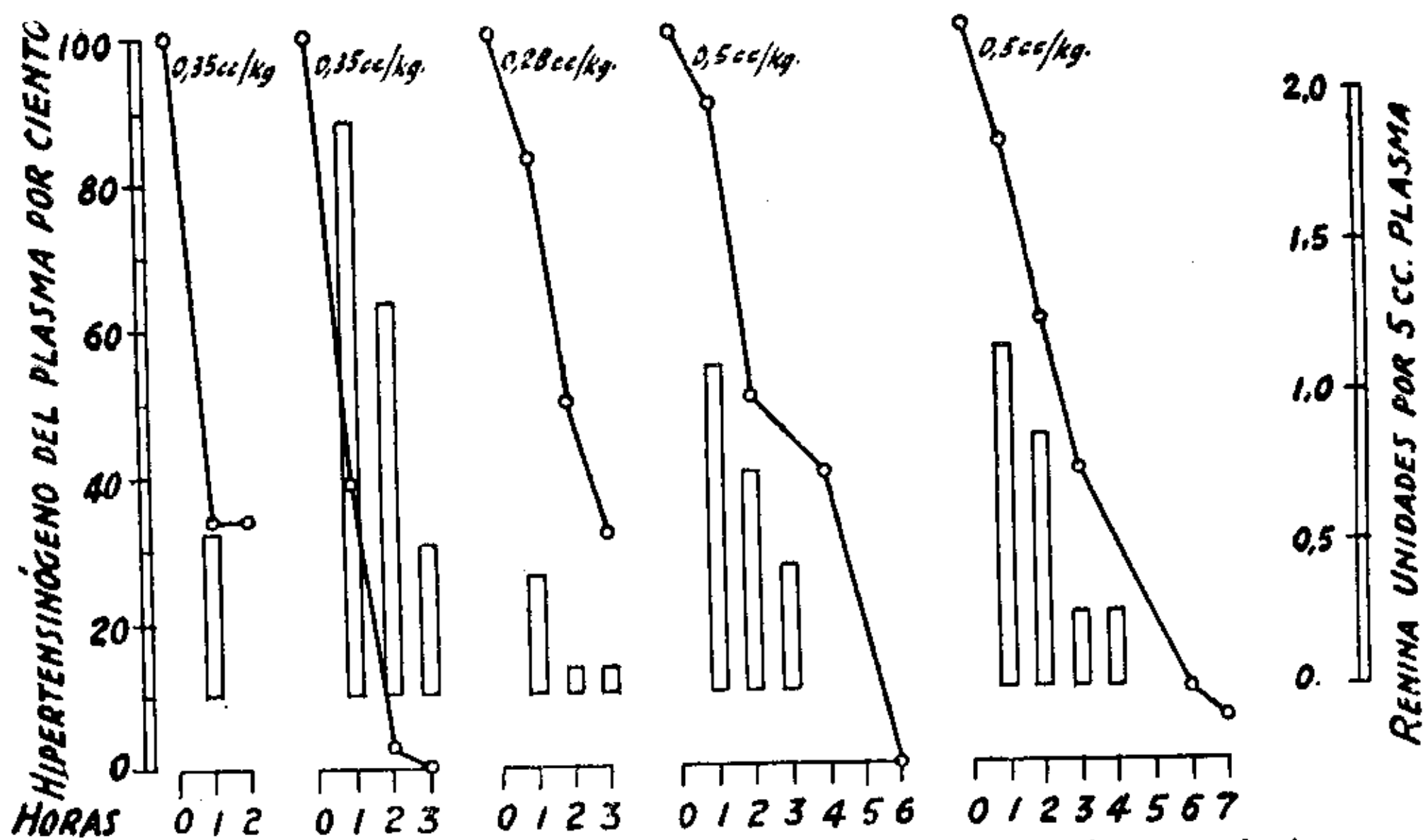
CUADRO I. — Variaciones del hipertensinógeno del plasma después de la evisceración abdominal.



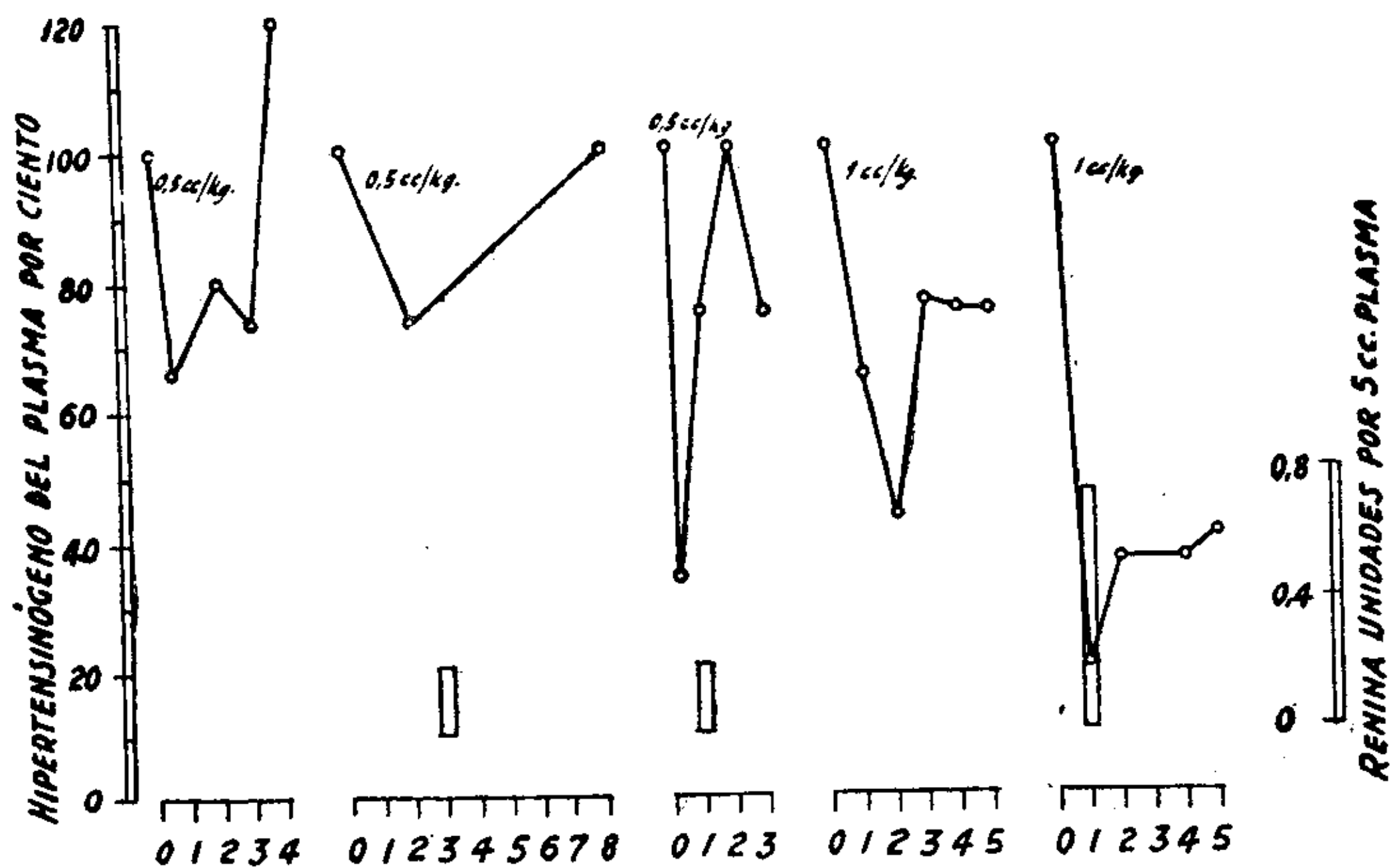
CUADRO II. — Variaciones de la concentración de hipertensinógeno y de renina en el plasma de perros eviscerados a los que se inyectó renina.

B) *Hepatectomía y nefrectomía.* — En 5 perros de 14 a 17 kgs., se extirparon ambos riñones y el hígado, dejando las demás vísceras. En estas condiciones la renina inyectada (0.28 a 0.5 c. c. por kg. de peso) desapareció con mayor rapidez de la sangre, pese a la cual el hipertensinógeno del plasma desapareció también y no se reformó (Cuadro III).

C) *Nefrectomía.* — A 5 perros nefrectomizados, de 7.5 a 10 kgs. de peso, se les inyectó de 0.5 a 1 c. c. de renina por kg. por vía endovenosa. Como puede verse en el cuadro IV, a pesar de la dosis elevada de renina, sólo se produjo una disminución



CUADRO III. — Variaciones de la concentración de hipertensinógeno y de renina en el plasma de perros hepatectomizados y nefrectomizados, a los que se inyectó renina.



CUADRO IV. — Variaciones de la concentración de hipertensinógeno y de renina en el plasma de perros nefrectomizados, a los que se inyectó renina.

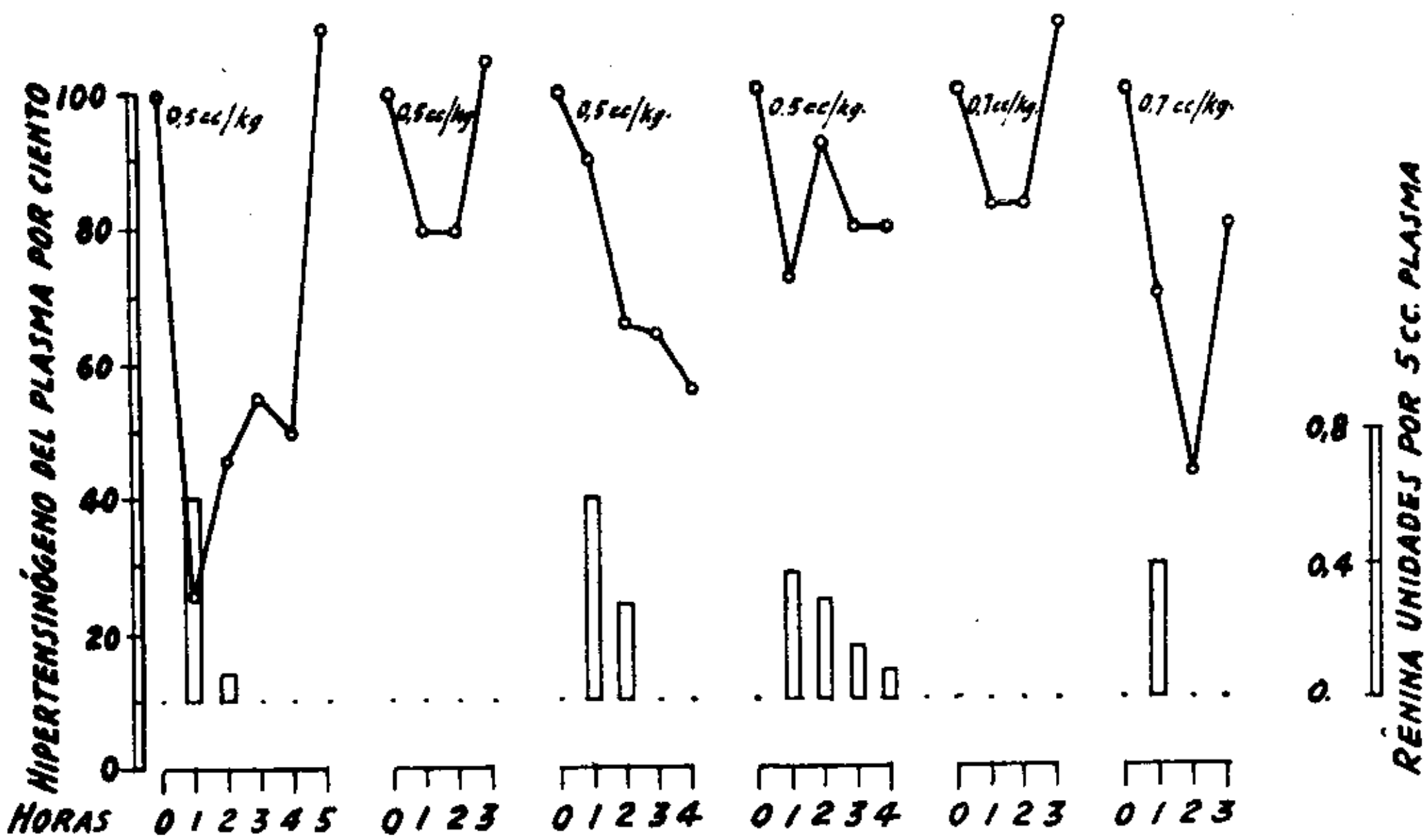
temporaria del hipertensinógeno, que en la mayoría de los casos no se prolongó más allá de la primer hora.

D) *Evisceración con hígado in situ irrigado por la arteria hepática.* — Para demostrar que el hígado es capaz de reformar

el hipertensinógeno destruido por la inyección de renina, se realizó el siguiente experimento:

A 6 perros de 8 a 12 kgs., se les extirparon todas las vísceras abdominales, dejando sólo el hígado, irrigado por la arteria hepática. Una vez terminada la operación se inyectó renina por vía endovenosa (0.5 a 0.7 c. c. por kg. de peso) y se determinaron las concentraciones de renina y de hipertensinógeno del plasma. En 5 de los 6 perros se observó que después de una disminución más o menos grande y duradera, volvía el hipertensinógeno a sus valores iniciales.

E) *Plasmaféresis.* — Con objeto de evitar la inyección de renina para destruir el hipertensinógeno, ya que esta substancia



CUADRO V. — Variaciones de la concentración de hipertensinógeno y de renina en el plasma de perros con todas las vísceras abdominales extirpadas, salvo el hígado, que se dejó in situ, irrigado por la arteria hepática, y a los que se inyectó renina.

podía influir sobre los resultados, se realizó una serie de experimentos de plasmaféresis. En un perro normal, 2 nefrectomizados y 2 eviscerados, se substituyó la sangre con una suspensión de glóbulos rojos en una solución de gelatina al 6 % en líquido de Ringer Locke.

Para ilustrar la manera de proceder relataremos uno de los experimentos: Perro de 8 kgs. Anestesia: amital. Nefrectomía bilateral. Sangre total calculada a razón de 75 c. c. por kg. de peso: 600 c. c.

Hora	Sangría c.c.	Sol. de Ringer c.c.	Inyección de volúmenes iguales de sol. de gela- tina al 6 % en Ringer y glóbulos rojos. c. c.	Solución de glucosa al 20 % c. c.
15.10	200	200		
15.12	200	200		
15.20	300		300	
15.25	220		280	20
15.35	300		300	
15.42	200		200	20

El cálculo de la sangre propia que quedó después de la plasmáfesis se realizó así: Después de la primera sangría quedaron 400 c. c.; después de la segunda, 260; de la tercera, 130; de la cuarta, 95; de la quinta, 48 y de la sexta, 32. Los 32 c. c. que le quedaron de sangre propia, representa un 5.3 % de la cantidad inicial.

Finalizada la plasmáfesis el perro quedó con buena presión arterial. Respiraba espontáneamente y persistían en él los reflejos medulares. A las dos horas se notó anemia, comenzó a disminuir la presión y la muerte se produjo al cabo de 5 horas. En los dos perros nefrectomizados, el hipertensinógeno, al cabo de dos horas había aumentado entre 100 y 200 %. En los dos perros eviscerados no se modificó en absoluto la concentración del hipertensinógeno. En un perro entero se observó la desaparición gradual del hipertensinógeno, fenómeno que atribuimos al shock que presentó el animal y a la consiguiente secreción de renina por los riñones. (Tabla I).

TABLA I
PLASMAFERESIS

Perro	Cantidad de sangre propia que quedó %	Unidades de Hipertensinógeno en 5 c.c. de plasma					
		Inmediata- mente des- pués	1 h.	2 hs.	3 hs.	4 hs.	5 hs.
Entero	7	0.14	0.04	0.02			
Nefrectom.	5.3	0.12	0.15	0.41	0.48	1.2	
"	6.7	0.18	0.28	0.33	0.43	0.49	0.65
Eviscerado	8.5	0.13	0.12	0.17			
"	11.5	0.08	0.08	0.08			

DISCUSIÓN

No hemos observado reducción del hipertensinógeno del plasma después de la extirpación del hígado junto con las demás vísceras abdominales. Los resultados obtenidos por Page y col.¹² se explican porque estos autores no tuvieron la precaución de extirpar los riñones. Huidobro y Braun-Menéndez⁵ y otros^{13, 3} demostraron que la hipotensión por hemorragia o shock provocaba la secreción de renina por el riñón in situ. La cantidad de renina segregada en esas condiciones es suficientemente grande como para reconocer su presencia en la sangre circulante. Es muy probable que en los perros hepatectomizados o con lesiones hepáticas de Page y col.¹² la presión arterial descendiese lo bastante como para provocar tal secreción renal, y ello bastaría para explicar la disminución progresiva de la concentración del hipertensinógeno por ellos observada. La situación sería semejante a la de nuestros perros eviscerados a los que inyectamos renina (Cuadro II). En ellos el hipertensinógeno disminuye rápidamente hasta desaparecer. En cambio, en los perros nefrectomizados, o en aquellos en que se extirpan todos los órganos abdominales, salvo el hígado, que queda irrigado por la arteria hepática, después de una disminución más o menos acentuada y duradera, se reforma el hipertensinógeno alcanzando pronto los valores iniciales.

Hemos mencionado, al referir nuestros resultados, que en los perros eviscerados observamos un gran retardo en la eliminación de renina en comparación con los simplemente nefrectomizados o nefrectomizados y hepatectomizados. En los experimentos de Housay, Braun-Menendez y Dexter⁴ no se observó tal diferencia, sin duda porque las dosis de renina inyectadas fueron mucho menores (0.1 a 0.2 c. c. por kg.). Se pensó que esta persistencia de la renina en la sangre podría explicar la falta de síntesis del hipertensinógeno al faltar el hígado. Pero en los perros nefrectomizados y hepatectomizados en los que la renina desaparece de la sangre con mayor rapidez, tampoco se reforma el precursor. Por otra parte, los experimentos de plasmaféresis en los cuales no se inyectó renina, demuestran que en ausencia del hígado no aumenta la concentración del hipertensinógeno de la sangre. No se puede pues atribuir a la persistencia de la renina en la sangre los resultados obtenidos.

También puede descartarse el shock operatorio como causa

de la falta de formación del hipertensinógeno. Podría argüirse, en efecto, por el shock dificultara la resíntesis de las proteínas por los tejidos. Pero el mismo grado de shock se observó en los perros eviscerados inyectados con renina como en los perros eviscerados con hígados in situ irrigados por la arteria hepática y la plasmaféresis condujo a un estado de shock, tanto a los perros eviscerados como a los nefrectomizados.

Creemos que puede concluirse de nuestros experimentos que el hígado es el principal formador de hipertensinógeno. Posiblemente cuando el hipertensinógeno alcanza cierta concentración en la sangre, el hígado deja de formarlo. Suprimido este órgano no desaparece espontáneamente el precursor. Su destrucción estaría a cargo de la renina segregada por el riñón. Se ignora aún cuáles son los materiales de que se sirve el hígado para la formación del hipertensinógeno.

RESUMEN

La evisceración abdominal en perros no influyó sobre el contenido en hipertensinógeno del plasma.

La inyección endovenosa de renina produjo en los perros nefrectomizados un descenso transitorio y poco acentuado de la concentración del hipertensinógeno. En los perros eviscerados o hepatectomizados produjo, en cambio, la desaparición rápida y definitiva del hipertensinógeno del plasma. La permanencia del hígado irrigado por la arteria hepática en los perros a los que se extirpó el resto de las vísceras abdominales, bastó para que se reformase el hipertensinógeno parcialmente destruido por una inyección de renina.

En los perros nefrectomizados se reformó rápidamente el hipertensinógeno después de la plasmaféresis, no habiéndose observado en cambio, ninguna resíntesis en los perros eviscerados.

Se llega a la conclusión de que el hígado es el órgano principal para la formación del hipertensinógeno del plasma sanguíneo.

BIBLIOGRAFIA

1. Braun-Menéndez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F., Muñoz J. M. — "Rev. Soc. Argent. Biol.", 1939, 15, 420; "C. R. Soc. Biol.", París, 1940, 133, 731.

2. Braun Menéndez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F., Muñoz J. M. — "J. Physiol.", 1940, 98, 283.
3. Hamilton A. S., Collins D. A. — "Amer. J. Physiol.", 1942, 136, 275.
4. Houssay B. A., Braun-Menéndez E., Dexter L. — "Ann. intern. Med.", 1942, 17, 461.
5. Huidobro F., Braun-Menéndez E. — "Amer. J. Physiol.", 1942, 137, 47.
6. Leloir L. F., Muñoz J. M., Braun-Menéndez E., Fasciolo J. C. — "Rev. Soc Argent. Biol.", 1940, 16, 635.
7. Markowitz J. — "Text book of experimental surgery", Baltimore, William Wood & Company, 1937, p. 491.
8. Markowitz J., Yater W. M., Burrows W. H. — "J. Lab. Clin. Med.", 1932-33, 18, 1271.
9. Muñoz J. M., Braun-Menéndez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F. — "Nature", 1939, 144, 980.
10. Muñoz J. M., Braun-Menéndez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F. — "Amer. J. med. Sci.", 1940, 200, 608.
11. Page I. H., Helmer O. M. — "J. exp. Med.", 1940, 71, 29.
12. Page I. H., Mc Swain B., Knapp G. M., Andrus W. D. — "Amer. J. Physiol.", 1941, 135, 214.
13. Sapirstein L. A., Ogden E., Southard F. — "Proc. Soc. exp. Biol.", N. Y., 1941, 48, 505.

R É S U M É

L'éviscération abdominale dans des chiens n'eut aucune influence sur le contenu d'hypertensinogène du plasma.

L'injection intraveineuse de renine produit dans les chiens néphrectomisés un abaissement transitoire et peu accentué de la concentration de l'hypertensinogène. Chez les chiens éviscérés ou hepatectomisés elle produit, par contre, la disparition rapide et définitive de l'hypertensinogène du plasma.

La permanence du foie irrigué par l'artère hépatique chez les chiens auxquels l'on extirpa le reste des viscères abdominales, suffit à la reformation de l'hypertensinogène partiellement détruit par l'injection de renine.

Chez les chiens néphrectomisés l'hypertensinogène fut rapidement réformé après la plasmaphérese, pendant que dans les chiens éviscérés ne se produisit aucune resynthèse.

L'on arrive à la conclusion que le foie est l'organe principal pour la formation de l'hypertensinogène du plasma sanguin.

S U M M A R Y

Abdominal evisceration in dogs did not produce changes in the hypertensinogen content of the blood plasma.

The intravenous injection of renin nephrectomized dogs caused only a slight and transitory decrease in the concentration of hypertensinogen. But in eviscerated or hepatectomized dogs, it was followed by the rapid and permanent disappearance of the plasma-hypertensinogen. If the liver was left in situ, irrigated by the hepatic artery, in dogs in which all the other abdominal organs had been

removed, then the injection of renin was followed by a transitory diminution of the hypertensinogen.

After plasmapheresis hypertensinogen was resynthesized rapidly in nephrectomized dogs and not at all in eviscerated dogs.

The conclusion is reached that the liver is the principal organ for the formation of the hypertensinogen of blood plasma.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Extirpation der Baueingeweide in Hunden beeinflusste nicht die Hypertensionenmenge des Plasma.

Die intravenöse Einspritzung von Rennin verursachte in den nephrektomierten Hunden eine zeitweilige und wenig bedeutende Verminderung der Hypertensinogen Konzentration. In den ausgeweideten oder hepatektomierten Hunden indessen, verursachte es das schnelle und definitive Verschwinden des Hypertensinogen im Plasma. Das Verbleiben der Leber (von der Arteria hepatica versorgt) in den Hunden, denen man den Rest der Baueingeweide extirpiert hatte, genügte zur Wiederherstellung des durch die Renninspritze teilweise zerstörten Hypertensinogens.

In den nephrektomierten Hunden stellte sich das Hypertensinogen nach der Plasmapherese schnell wieder her, indessen beobachtete man keine Resynthese in den ausgeweideten Hunden.

Man gelang zum Schluss, dass die Leber das Hauptorgan zur Bildung des Hypertensinogen im Blutplasma ist.