

TRABAJOS ORIGINALES

COMPROBACION EXPERIMENTAL DE SUBSTANCIAS PRESORAS EN LA SANGRE DE ENFERMOS CON HIPERTENSION ARTERIAL

El fenómeno de Goldblatt en patología humana*

por los doctores

A. GARRETON-SILVA, R. CROXATTO, O. FUENZALIDA y R. VIVEROS

La hipertensión arterial permanente, en el dominio experimental, ha adquirido en los últimos años gran importancia y puede estimarse que casi todas las condiciones de su desarrollo se ha logrado conocerlas en forma muy exacta. Los estudios actualmente clásicos de Goldblatt y sus colaboradores^{1 y 2} constituyen el punto de partida de esta nueva época. Debe señalarse la contribución hecha por Page^{3 y 4} y sus colaboradores, por un lado, y la del grupo de Houssay^{5 y 6}, por otro. Según los hechos ya comprobados en el orden experimental, se puede sintetizar el fenómeno de la hipertensión provocada en el animal, de la siguiente manera:

a) El riñón, al estado normal, produce una substancia de naturaleza proteica, llamada *renina*. Fué descubierta por Tigerstedt y Bergmann, en 1898⁷. La renina tal vez normalmente no pase a la sangre circulante, por lo menos en cantidades que se pueda demostrar. Considerada desde un punto de vista experimental, la renina pura y aislada, no provoca ningún fenómeno de vasoconstricción directa en la perfusión en la rana y en la oreja aislada del conejo.

b) El plasma normal contiene substancias, también de carácter proteico, que, combinadas con la renina, producen elementos activos, en el sentido de provocar reacción hipertensora. Page estima que estas substancias son dos y las denomina activadores. La renina, al contacto con el activador o el precursor correspondiente, da lugar a una substancia nueva que denomina la *angiotonina*⁸. Esta a su vez necesita ser activada por otro elemento, también de procedencia sanguínea, el activador de la angiotonina. La angiotonina activada es la substancia presora activa, es decir, la que provoca la reacción vasoconstrictora y genera por este mecanismo la hipertensión arterial.

Los investigadores de Buenos Aires han sido los primeros en

* De la I^a Sección de Medicina del Hospital San Francisco de Borja (Prof. A. Garretón-Silva), Santiago de Chile. Llegado a la Redacción el día 3 de marzo de 1941.

poner en evidencia, de una manera fehaciente, la naturaleza humoral del proceso hipertensivo experimental, por medio del injerto de un riñón a un perro receptor. Con este experimento, hoy de carácter fundamental, se demuestra que la isquemia provocada en el riñón injertado, determina en el perro receptor el estado de hipertensión arterial. También estos investigadores, estudiando las condiciones de los elementos en juego, atribuyen a la renina las cualidades de una enzima y, basándose en sus propios trabajos, estiman que este producto genuino del riñón, actúa sobre un elemento sanguíneo, una pseudo-globulina, de lo cual resulta una substancia nueva, que es la que posee propiedades vasoconstrictoras directas. A dicha substancia la han denominado *hipertensina* y han dado el nombre de *precursor* o *hipertensinógeno* al elemento sanguíneo.

En la terminología usada por los autores norteamericanos, el nombre angiotonina corresponde al de hipertensina y el de precursor, al de activador.

Como se ve, ambas concepciones coinciden en que la substancia presora activa, es el resultado de la interacción de un elemento renal con una substancia sanguínea, aun cuando el sentido de las acciones recíprocas difiera mucho en una y otra manera de apreciar los hechos. Para Page y sus colaboradores, el elemento sanguíneo es el que modifica a la renina; de aquí que le han dado el nombre de activador. Para Houssay y sus alumnos, es la renina, un fermento, quien transforma al elemento sanguíneo; por esto es que se ha llamado a este último elemento precursor o hipertensinógeno. Tenemos la impresión que esta manera de considerar el fenómeno es la que más se ajusta al estado actual de nuestros conocimientos acerca de este problema.

c) Cuando experimentalmente el riñón se somete a un estado de isquemia, ya sea por pinzamiento arterial —método de Goldblatt— o por la perinefritis —método de Page— aumenta la producción de renina y se determina su abundante paso a la sangre periférica ^{5, 10 y 11}.

d) Se ha comprobado, además, que el riñón produce otro elemento cuya acción sería antagónica de las substancias presoras (Grollman, Williams y Harrison ¹², Cruz Coke ¹³). Tal vez en el equilibrio de la tensión arterial tenga este elemento —substancia antipresora o antirrenina— un papel de importancia, aun cuando

en el estado actual de nuestros conocimientos no se tiene una idea bien precisa acerca de su papel normal o patológico. Su acción antagónica ha sido ensayada como elemento terapéutico de la hipertensión arterial experimental.

En estas condiciones, el desencadenamiento de la hipertensión experimental nace en el riñón. La disminución del débito sanguíneo de la arteria renal, —disminución de su tensión y pérdida de la pulsación, en una palabra, la isquemia— es lo que genera la sobreproducción de renina y su paso a la sangre circulante. En la sangre, la renina actuando sobre los elementos del plasma, forma la sustancia presora activa que provoca una reacción vasoconstrictora y produce la hipertensión arterial. Actualmente, se conoce mucho de las cualidades de la renina ⁴ y de la sustancia presora activa ⁸. En especial se ha demostrado su ninguna relación con la adrenalina y la tiramina. Se sabe en forma bien precisa que la sustancia presora activa provoca sólo una reacción vasoconstrictora. Pero, quedan aún muchos puntos oscuros en su explicación. Para Page la renina inactiva se transforma en activa (angiotonina) por acción de los elementos contenidos en el plasma (activadores). Para Houssay y sus colaboradores el fenómeno tendría un sentido inverso: la renina, el enzimo, actuaría sobre la globulina, el substrato, y éste de inactivo, se transformaría en la sustancia presora activa (hipertensina).

El rumbo actual de la investigación asigna una gran importancia al estudio de los elementos presentes en la sangre (activadores o globulina). Falta por conocer su estructura, sus cualidades químicas, su acción, normal y patológica, la cantidad contenida en la sangre así como en otros tejidos, etc. Creemos que en esto reside uno de los puntos más importantes del futuro de estas investigaciones.

En clínica existen diversos tipos de hipertensión arterial, los más importantes son: esencial, maligna, nefrítica, endócrina, gravídica, dependiente de trastornos de la vía urinaria, etc., etc. Diversos autores han profundizado, mediante el examen clínico completo de pacientes con hipertensión, las condiciones etiológicas, patogénicas, constitucionales, evolutivas, etc. de estos diversos cuadros de hipertensión arterial. En este sentido, es posible hacer separaciones de orden clínico de mucho interés (Volhard ¹⁵, ¹⁶ y ¹⁷, Pal ¹⁸, Williams y Harrison ¹⁹, Fishberg ²⁰, etc.).

La importancia de los fenómenos experimentales descubiertos por Goldblatt, obliga a investigar en el hombre cuál sería el papel de la isquemia renal en la génesis de los estados de hipertensión arterial humana.

Dos hechos fundamentales debemos considerar. Experimentalmente, se ve que la intensidad de la isquemia está en relación con el tipo de la hipertensión provocada (Goldblatt, Page, Houssay). O sea, un mismo mecanismo patogénico —la isquemia— es el responsable de varios tipos de hipertensión —modalidad corriente, forma prolongada y tipo grave, con retención azoada y signos de intoxicación renal: retinopatía, pericarditis, etc.

Por otro lado, los cuadros experimentales provocados por la isquemia renal son de una semejanza extraordinaria con lo que se observa en la patología humana, semejanza clínica, evolutiva, anatómo-patológica, etc.

Estas dos circunstancias anotadas, es decir, un solo mecanismo que puede provocar estados de hipertensión de evolución diferente y la identidad del fenómeno experimental con los tipos humanos más importantes, indican que es de interés investigar si en el hombre desempeña un papel el factor isquemia como generador de la hipertensión arterial.

Algunos autores (Fasciolo) han supuesto muy fundadamente que en diversos estados de la patología humana el papel de la isquemia aparece muy verosímil. Fishberg²⁰ piensa también que su importancia patogénica es grande. Otros, como Siebeck, de Berlín, no asignan una gran importancia a las sustancias presoras²¹.

Por varias vías diferentes podría llegarse a tener una idea al respecto. El estudio anatómico de las arterias renales, intra y extrarenal, así como de la aorta circunvecina, informaría acerca de si una lesión podría determinar una reducción del débito. Su interpretación es, desde el punto de vista considerado, incierta. El estudio anatómico se hace después de una evolución larga y accidentada. En el curso de la hipertensión se generan diversos grados de lesiones vasculares. Las lesiones pueden ser más bien la consecuencia de la hipertensión, en lugar de su causa.

El análisis clínico a fondo de cada caso de hipertensión podría indicar si la isquemia renal desempeña un papel. En los casos de etiología inflamatoria —glomérulo nefritis— el papel de la isque-

mia nos parece indudable. Es muy claro, asimismo, el papel de la isquemia en ciertas afecciones uni o bilaterales de las vías urinarias, especialmente, pielonefritis, que, cuando son de un solo lado su extirpación provoca una cesación de la hipertensión ^{21 a 27}. Se trata por otra parte de casos poco frecuentes. Pero, en los cuadros clínicos más importantes de la práctica diaria —la hipertensión esencial y la fase de hipertensión maligna— es difícil, desde un punto de vista clínico, indicar su origen en la isquemia renal.

El estudio del débito glomerular del riñón por medio de la inyección de diversas sustancias ha sido, también, utilizado como un indicador de la existencia de un estado de isquemia renal ^{29 y 30}. Tal vez en el futuro será éste un medio importante de investigación clínica.

El factor isquemia renal podría ser puesto en evidencia por la demostración en la sangre de las sustancias presoras activas (angiotonina activada o hipertensina) que han sido estudiadas en el animal de experimentación. La demostración, dada la calidad de las sustancias en juego, por ahora sólo puede hacerse por los métodos biológicos.

Este trabajo tiene por objeto exponer nuestra investigación al respecto.

Durante mucho tiempo se ha tratado de ver si la sangre del enfermo de hipertensión tiene una condición especial que fuera la responsable del estado de elevación tensional. Las modificaciones de la cantidad y proporción de las proteínas, los niveles de la glucosa, cloruro de sodio, colesterol, creatina, adrenalina, etc. cuyas variaciones son inconstantes, parece que son la consecuencia de la hipertensión, especialmente en algunos tipos y no su causa. Recientemente, Page ³¹ ha demostrado en algunos enfermos de hipertensión arterial, la presencia de sustancias presoras del mismo orden que las encontradas en la hipertensión provocada experimentalmente. Es ésta la primera demostración importante en este sentido. Ha utilizado Page la perfusión en la oreja del conejo.

En esta misma época, nosotros ³² hemos realizado un estudio de la misma índole, utilizando como elemento experimental la rana corriente de Chile, en la preparación de Låwen-Trendelenburg ³². Este test, con fines similares, pero en el orden sólo experimental,

ha sido empleado con buenos resultados por los autores argentinos³³ y con resultados negativos por otros^{34 y 35}.

Nuestro propósito ha sido poder determinar, por intermedio de dicho test si, en el ser humano desempeña un papel el fenómeno de la isquemia renal. Con este objeto hemos investigado en la sangre de sujetos normales o patológicos la presencia de sustancias vasoconstrictoras de naturaleza renínica.

TECNICA

Utilizamos la rana corriente de Chile (*Colistocephalus gayi*, de Dum y Bibian) en la preparación típica de Låwen-Trendelenburg. La perfusión se ha hecho de manera continua con Ringer-rana, sin calcio, a pH 7,8 con una presión constante, para lo cual hemos adoptado el dispositivo descrito por Taquini³³. El débito de la perfusión, al cabo de algunos minutos, se fija espontáneamente en una cifra de ordinario estable, existiendo sí variaciones individuales. Son frecuentes las cifras de 60 - 70 - 80 gotas por minuto. Obtenido un débito estable, las variaciones provocadas se aprecian fácilmente, aún en sus grados menores. Las reducciones del débito, que traducen la vasoconstricción, la hemos expresado en porcentaje, para que tengan valor comparativo.

Los elementos que se van a perfundir se agregan al Ringer en el interior de la cánula injertada en la aorta, mediante una pipeta. Se sigue un ritmo sincronizado al débito de la perfusión en ese momento, con el objeto de conservar la uniformidad de la presión del líquido.

En el curso de varios meses hemos realizado en condiciones regulares 128 perfusiones según la técnica ya señalada. Haremos especial referencia sólo a los hechos positivos y directamente relacionados con el tema en estudio.

Hemos ensayado plasma humano citratado al 2 % tanto de hipertensos como de normotensos, soluciones de renina extraída de la corteza del riñón de cerdo (técnica de Helmer y Page³⁶) diversos tipos de activadores o precursores^{3, 4 y 8}, mezclas de unos con otros de estos diversos elementos.

RESULTADOS OBTENIDOS

Como resultados de nuestras experiencias destacamos los siguientes hechos:

1º) La perfusión con 1 a 2 c.c. de plasma citratado de individuos normotensos y de diversos tipos de hipertensos, no provoca reacción vasoconstrictora en la rana (gráfico N° 1).

2º) La perfusión de 2 a 4 c.c. de activadores o precursores aisladamente no determina acción vasoconstrictora (gráfico N° 2).

3º) La perfusión con renina purificada, en soluciones a diferentes títulos, no modifica el débito normal de la rana (gráfico N° 3).

4º) La perfusión con renina purificada más el activador o precursor, previa incubación, da lugar a una intensa reacción de vasoconstricción (gráfico N° 3).

5º) La perfusión de ½ c.c. de plasma humano citratado de normotenso, mezclado con los activadores o precursores en la proporción de 1 × 8 a 1 × 16, previa incubación de 25° a 35°, du-

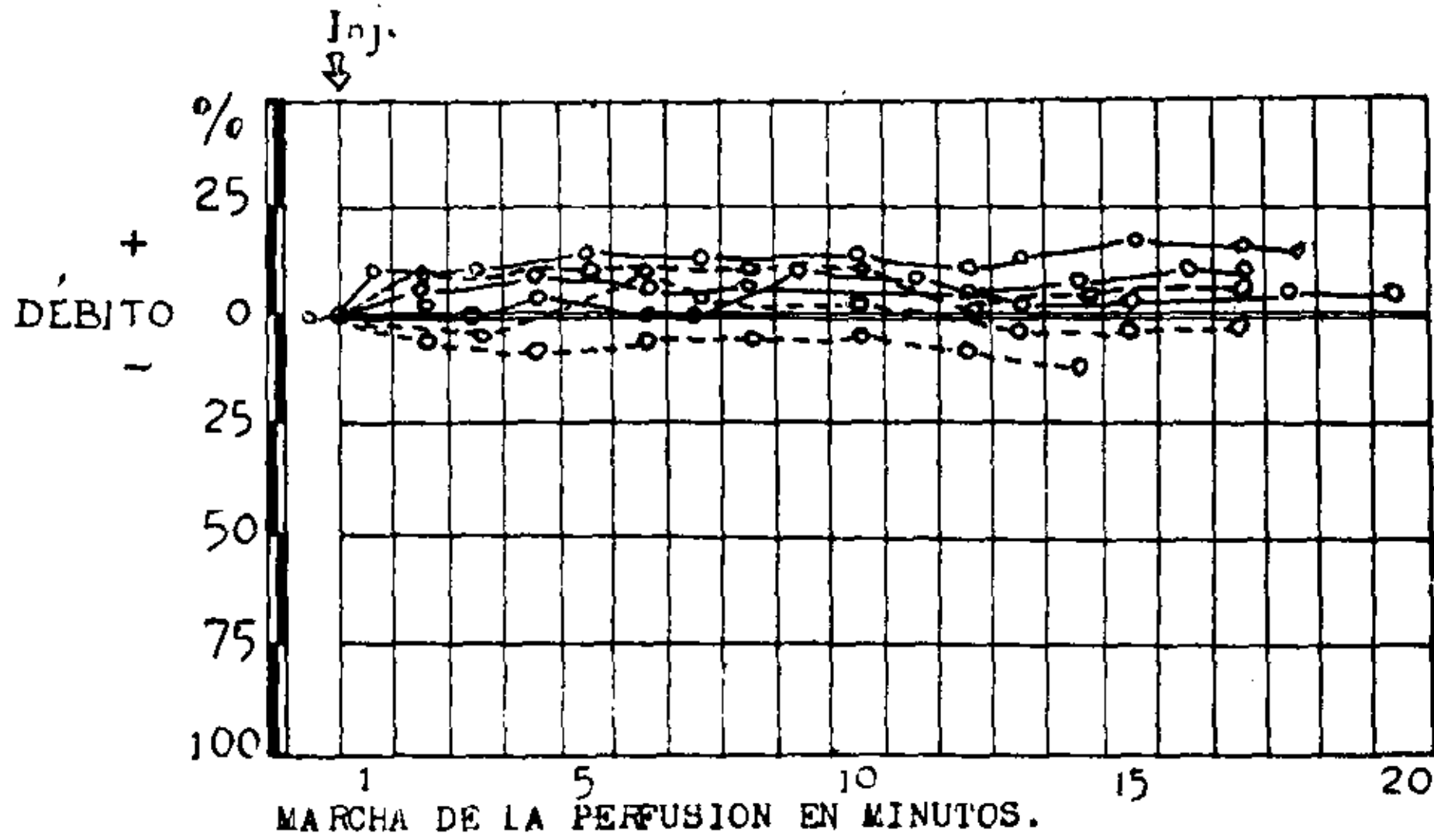


Gráfico N° 1

Perfusión de plasma de diversos tipos de hipertensión arterial (línea llena del gráfico) no determina variaciones del débito de la rana. A veces ligera tendencia a la vasodilatación (aumento del débito en un 10 a 15%). La perfusión con plasma de normotenso también es negativa. (Línea quebrada del gráfico).

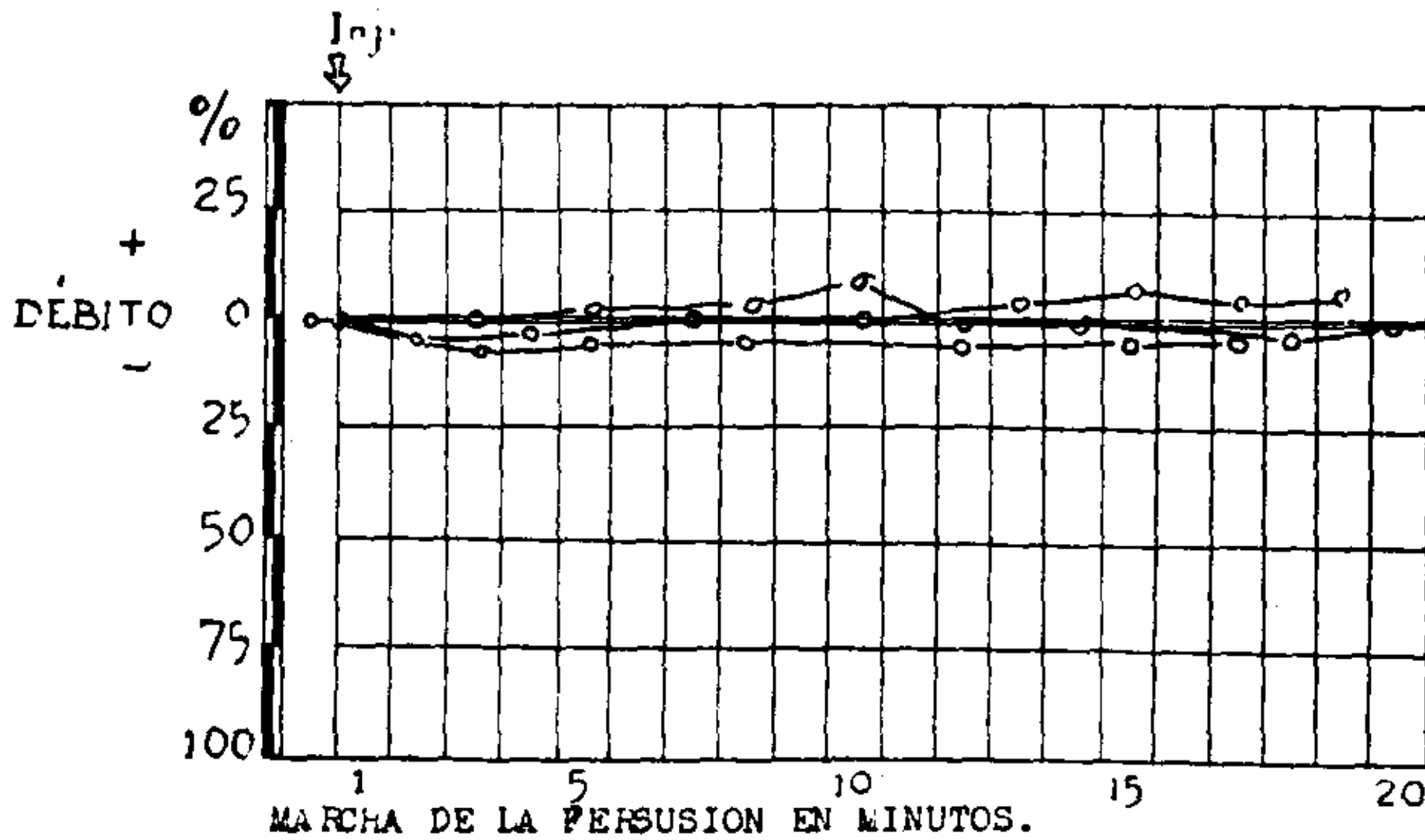


Gráfico N° 2

La perfusión de los activadores o precursores en la rana no determina ninguna variación del débito.

rante 10', no produce reacción vasoconstrictora en la rana (gráfico N° 4).

6º) La perfusión de plasma humano citratado de hipertensos, en las mismas condiciones anteriores, da lugar a una marcada vaso-

constricción en la rana, con caracteres semejantes a los obtenidos con renina activada (gráficos N° 5, 6, 7 y 8).

Deliberadamente no relatamos en este trabajo numerosas tentativas, como ser: inyecciones de sangre de hipertensos tratada de diversas maneras, agregación de plasma de perro nefrectomizado, etc.

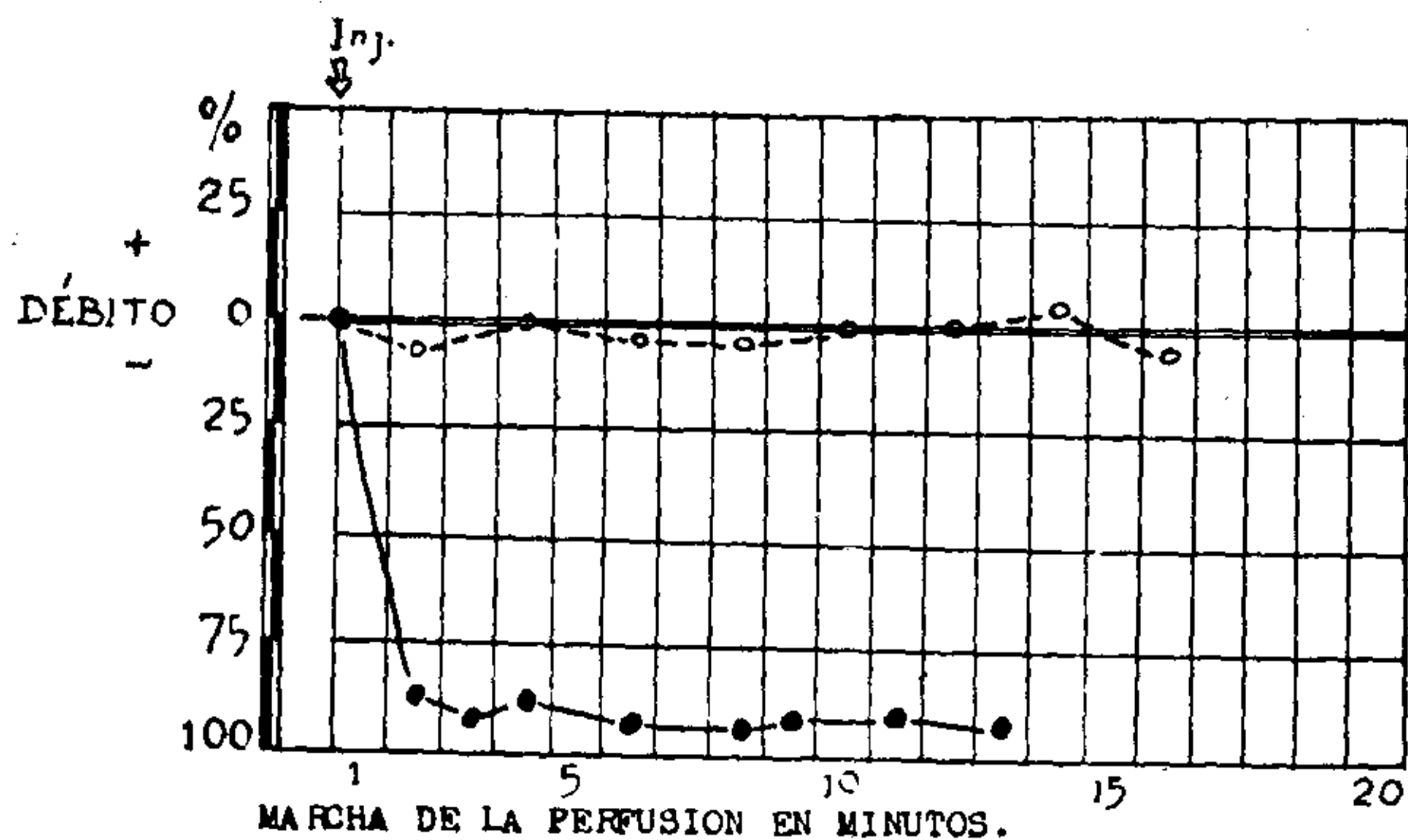


Gráfico N° 3

La perfusión de renina purificada de cerdo (línea quebrada del gráfico) no determina ninguna modificación en el débito de la rana. En cambio, la perfusión del mismo tipo de renina, más el activador o precursor correspondiente (línea continua del gráfico) provoca en la rana una intensa reacción de vasoconstricción, con disminución del débito entre el 92 y 95%

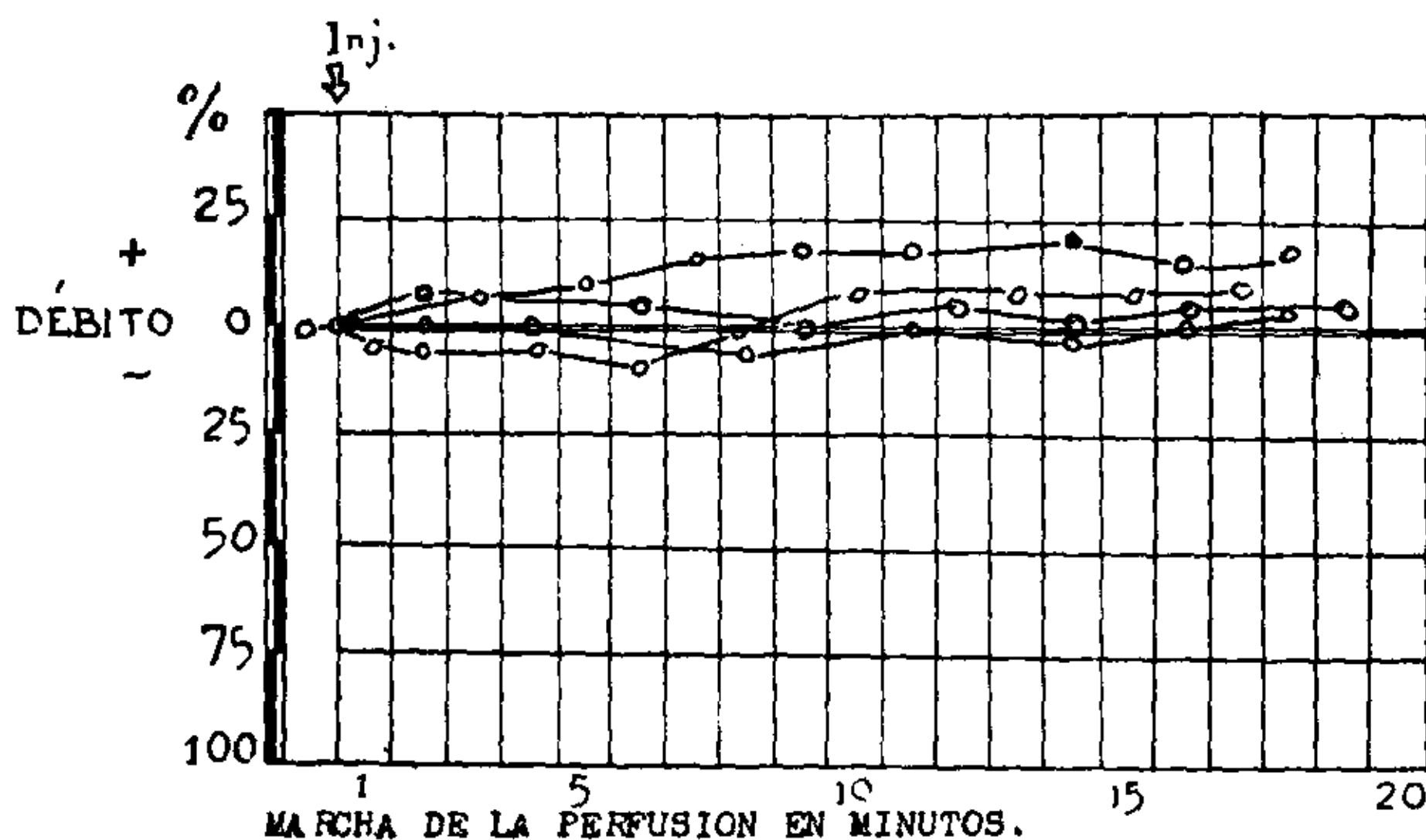


Gráfico N° 4

La perfusión de plasma de sujetos normotensos, mezclado con activadores o precursores no determina ninguna variación en el débito.

En todas estas fases de la experimentación no se obtuvo ningún resultado claro.

Hemos ensayado el plasma de 28 enfermos de hipertensión arterial. Se escogieron para estas pruebas estados de hipertensión

franca, perfectamente constituídas. Del total, 22 casos eran mujeres. Las edades fluctuaban entre 30 y 70 años. En la mayoría de los casos de hipertensión esencial y maligna la edad era de 40 a 60 años.

Los diagnósticos clínicos fueron: hipertensión esencial: 13, hipertensión maligna: 5, glomérulo nefritis aguda: 2, glomérulo

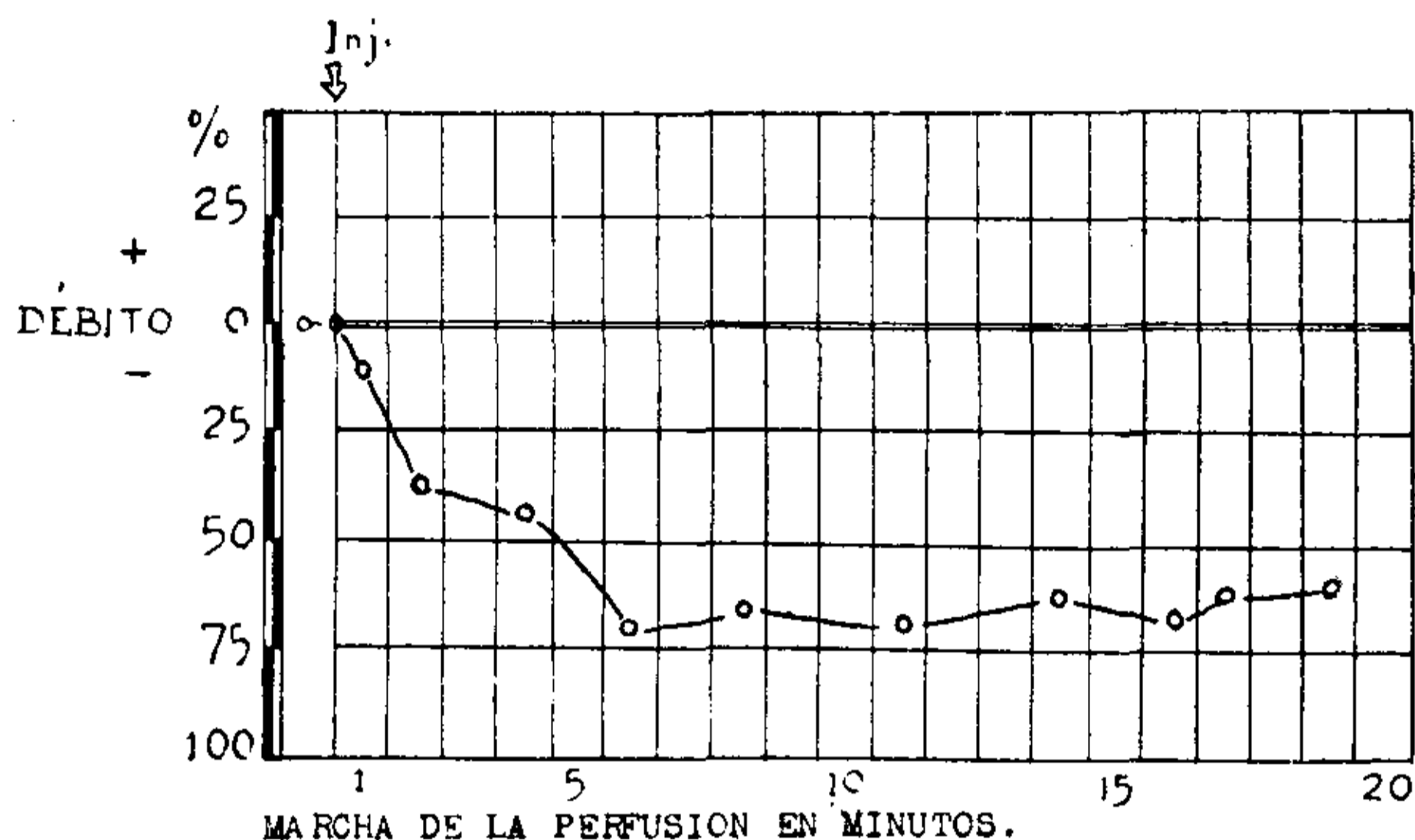


Gráfico N° 5

Obs. N° 6, enfermo de hipertensión arterial de tipo corriente, 52 años. La perfusión de plasma, mezclado con activador o precursor determina una reducción del débito de un 73.4% a los 6 minutos. la que se mantiene durante largo rato.

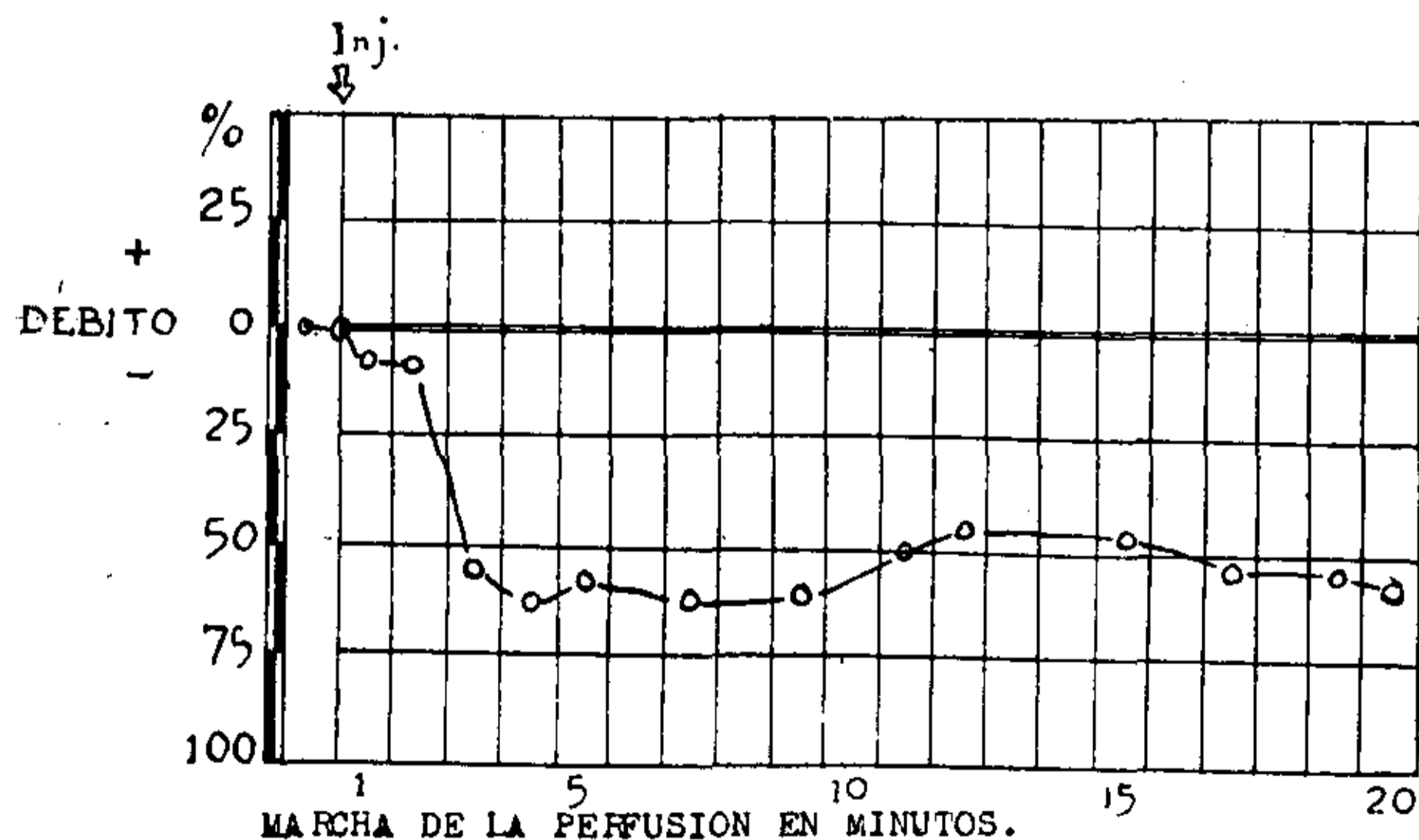


Gráfico N° 6

Obs. N° 16, enferma de hipertensión arterial de tipo maligno, de 43 años. La perfusión de plasma, mezclado con el activador o precursor determina una reducción del débito de 64.4% en 4 minutos. la que se mantiene por largo rato.

nefritis crónica: 6, hipertensión gravídica: 1 e hipertensión endócrina: 1.

Los tipos de hipertensión esencial eran algunos sin ninguna

lesión vascular demostrable (aorta, coronarias, fondo de ojo, arterias periféricas) en cambio, en otros, existían dichas lesiones más o menos intensas. Se consideró como hipertensión de tipo maligno cuando había fuerte estado de hipertensión, encefalopatía hipertensiva, retinopatía, signos de retención azoada, etc. Los casos de glo-

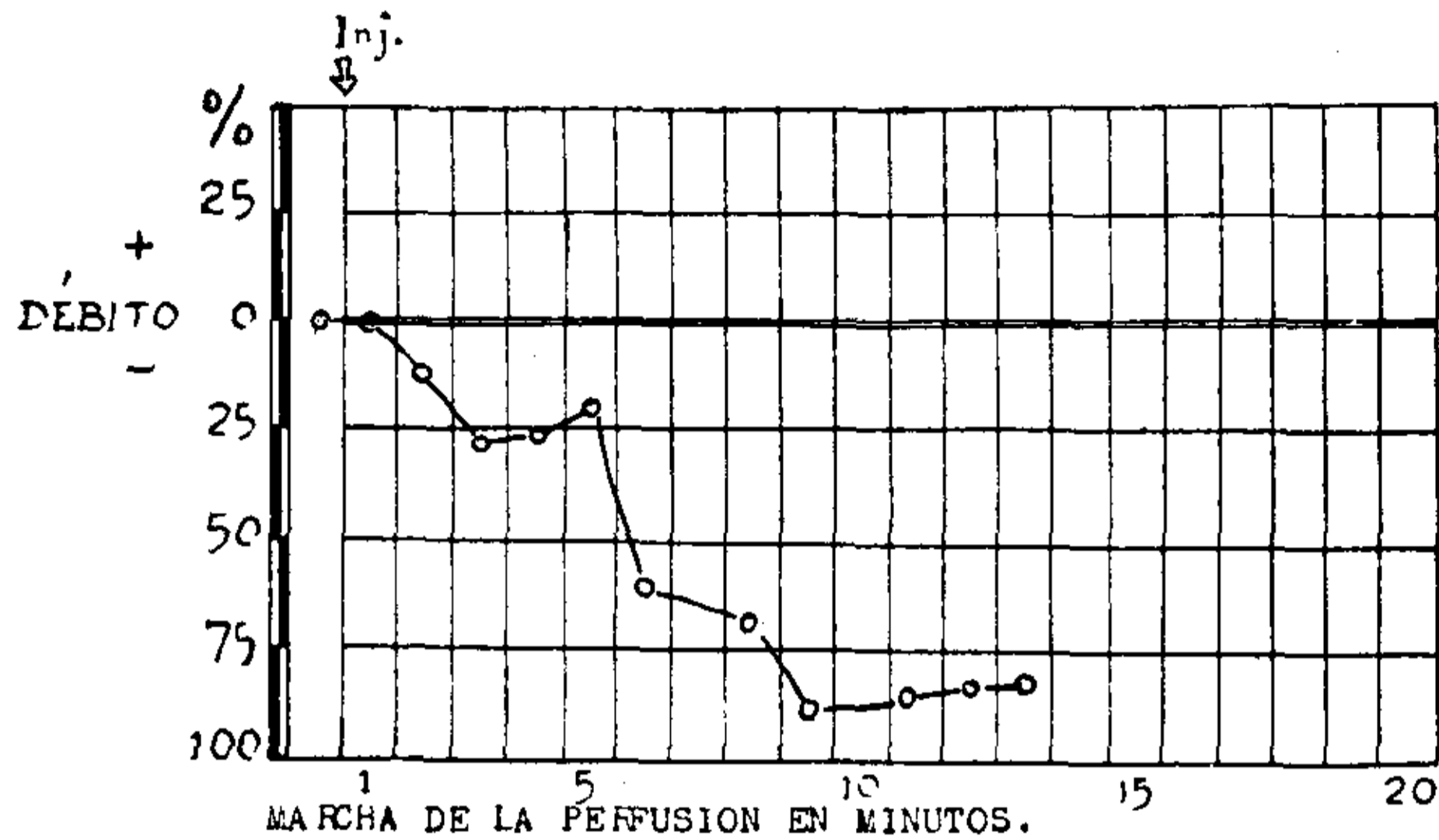


Gráfico N° 7

Obs. N° 25, enferma de glomérulonefritis crónica, forma hipertensiva, de 44 años. La perfusión con plasma, mezclada con el activador o precursor, determina una fuerte reacción de vasoconstricción, con una reducción del débito de 82,8% en 9 minutos.

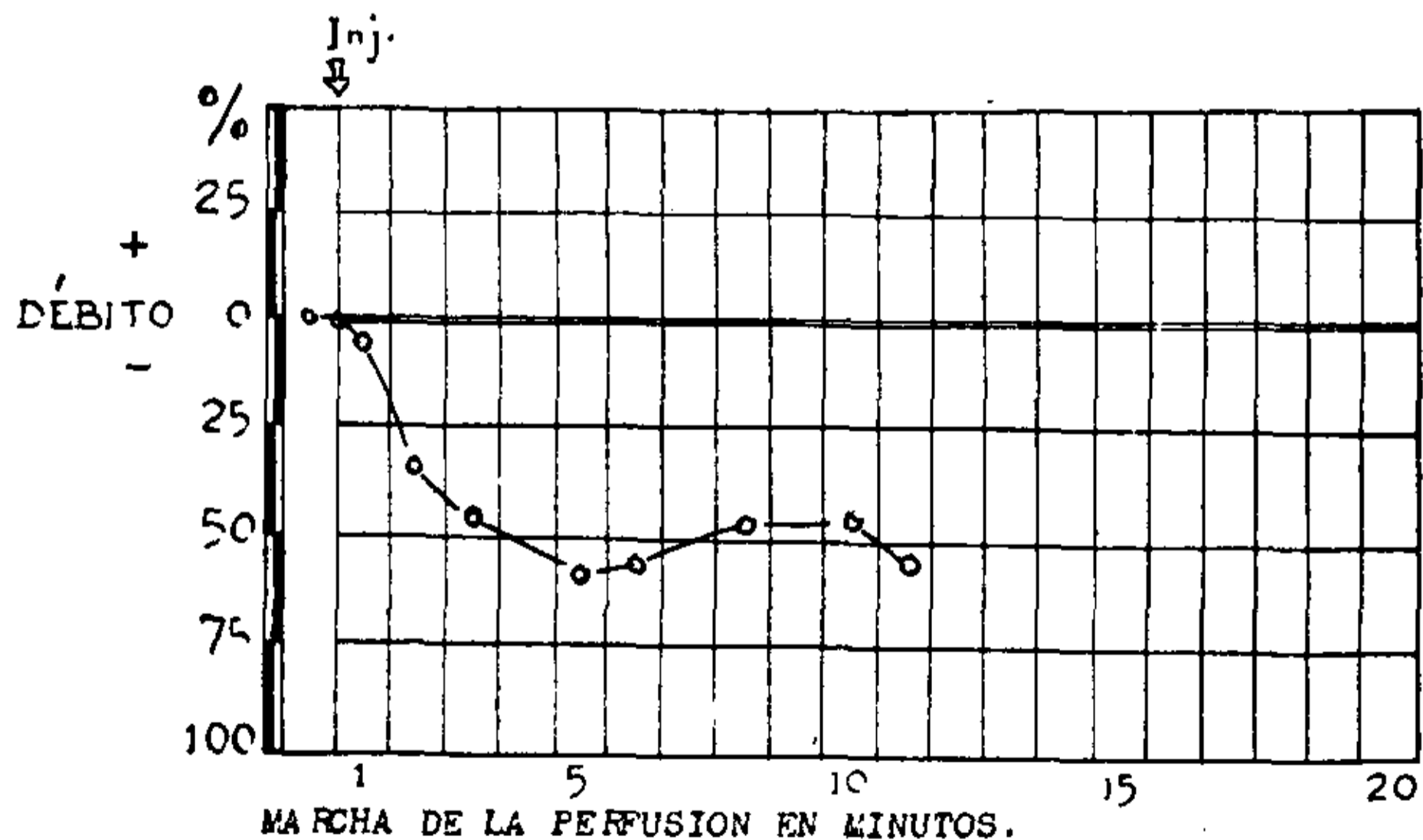


Gráfico N° 8

Obs. N° 27, enferma de hipertensión gravídica, posiblemente una glomérulonefritis oculta agravada por el embarazo, con fenómenos de eclampsia, 33 años. Reducción del débito en la perfusión de plasma, mezclado con el activador o precursor, en un 51,5% en 5 minutos.

mérulo nefritis eran procesos absolutamente típicos, con su característica reacción hipertensiva. La hipertensión gravídica era un cuadro de eclampsismo con reacción cardiovascular, talvez una nefritis

oculta agravada con el embarazo. La hipertensión endócrina era una enfermedad de Cushing.

En el cuadro siguiente se resumen los porcentajes de reducción del débito y el tiempo en que se alcanzó la cifra máxima.

% de reducción del débito		Tiempo de la reducción máxima	% de reducción del débito		Tiempo de la reducción máxima
I <i>Hipertensión esencial</i>			Nº 17	47,5	22'
Nº 1	37,5	21'	Nº 18	59	7'
Nº 2	29	7'	III <i>Glomérulo-nefritis difusa aguda</i>		
Nº 3	44,9	16'	Nº 19	57,5	21'
Nº 4	56	8'	Nº 20	57,4	15'
Nº 5	60	5'	IV <i>Glomérulo-nefritis difusa crónica</i>		
Nº 6	73,4	6'	Nº 21	55	16'
Nº 7	25	4'	Nº 22	52	17'
Nº 8	56	4'	Nº 23	60	14'
Nº 9	37,5	3'	Nº 24	39,5	20'
Nº 10	53	8'	Nº 25	82,8	9'
Nº 11	33	8'	Nº 26	33,5	6'
Nº 12	75	3'	V <i>Hipertensión gravídica</i>		
Nº 13	50	3'	Nº 27	51,5	5'
II <i>Hipertensión maligna</i>			VI <i>Hipertensión endocrina</i>		
Nº 14	22,4	10'	Nº 28	27,5	3'
Nº 15	71,9	10'			
Nº 16	64,4	4'			

Promedio de la reducción del débito	51,1 %
Promedio del tiempo de la reducción máxima	9,7 seg.
Las reducciones mayores	82,8 % — 75 %
Las reducciones menores	22,4 % — 25 %
El tiempo más breve	3'
El tiempo más largo	22'

De una manera general, se puede decir que la reducción vasoconstrictora en la rana en las condiciones antedichas se efectúa de un modo muy semejante en todos los casos. Las variaciones son más bien de intensidad que de tipo. La reacción vasoconstrictora tiene los siguientes caracteres: es precoz, aparece en los primeros minutos que siguen a la inyección en la cánula; es rápida, en poco tiempo alcanza su máximo; es intensa, el porcentaje de reducción del débito de la perfusión es siempre una cifra importante, 40 — 70 % y, finalmente, es prolongada, dura a veces una hora, en ciertos casos más aún.

El fenómeno es funcional, espontáneamente desaparece el efecto vasoconstrictor si se deja la perfusión un tiempo largo. También en algunos casos cesa la acción vasoconstrictora si se agrega a la perfusión plasma citratado de normotensos. En todos estos casos la recu-

peración de débito se hace totalmente; el ritmo vuelve a su nivel primitivo (gráfico N° 9), dentro de pocos minutos.

Destacamos que para estos estudios, es decir, comprobación en la sangre humana de sustancias vasoconstrictoras, la rana resulta un elemento excelente, de manejo fácil, de resultados evidentes y posible de hacer en un número importante de enfermos.

Según lo que hemos observado la reacción vasoconstrictora provocada en la rana aparece sólo en el estado de hipertensión arterial. Comparativamente, en sujetos con presiones normales o en pacientes con diversas afecciones agudas o crónicas, pero sin hipertensión, la vasoconstricción no ha aparecido.

Parece que la calidad clínica de la hipertensión —esencial, endócrina, maligna, nefrítica, etc.— no guarda relación con la reacción

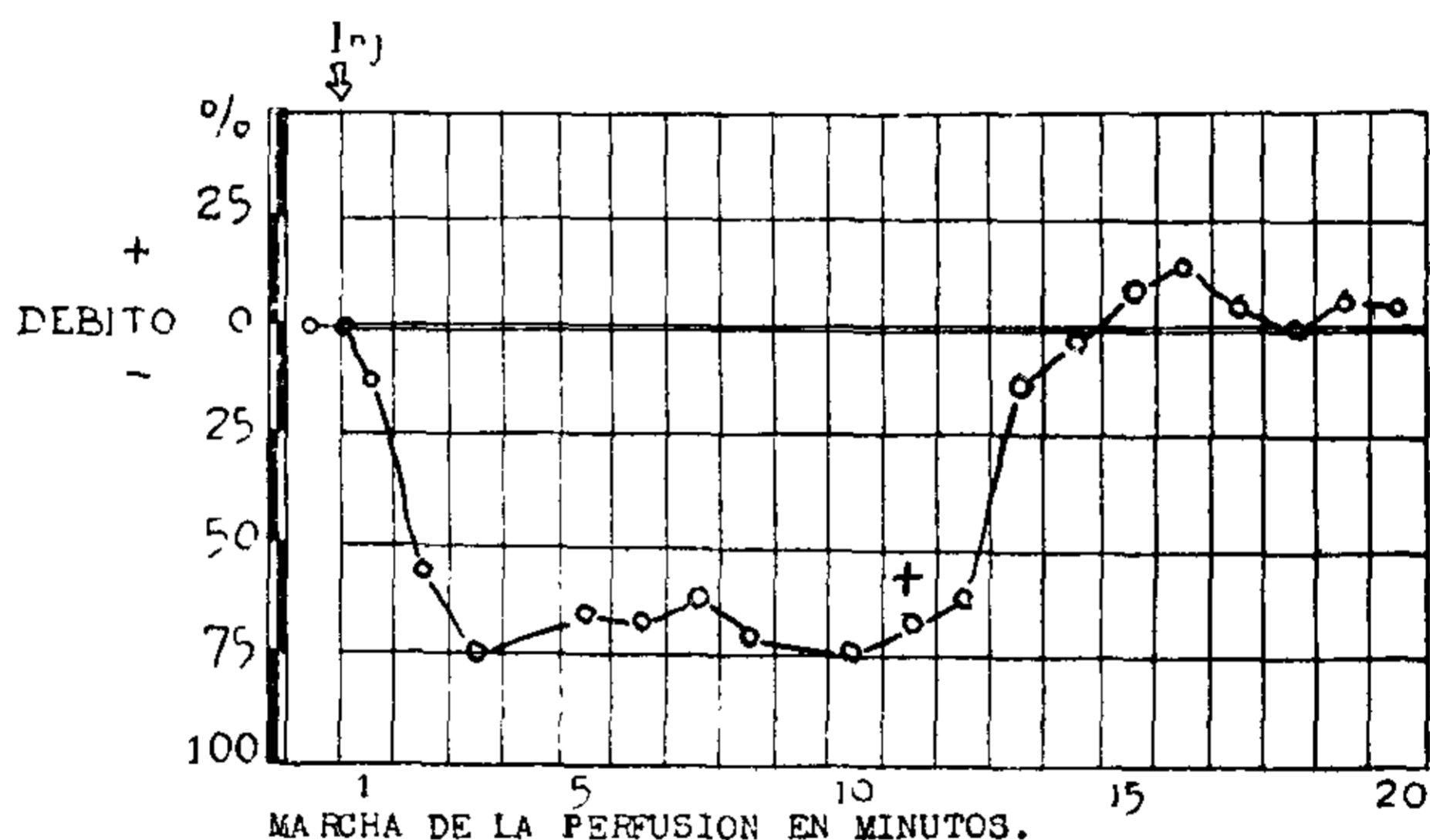


Gráfico N° 9

Recuperación del débito provocada por la agregación de plasma de un sujeto normotenso. Obs. N° 12, enfermo de hipertensión arterial de tipo corriente, de 54 años, determina la perfusión de plasma, mezclado con el activador o perfusor, una reducción del débito de 75% a los 3 minutos. A los 11 minutos de hecha la inyección, se agrega a la perfusión plasma de normotenso (marcado con una cruz en el gráfico) y se observa la anulación de la vasoconstricción; el débito toma el ritmo primitivo.

en la rana. El fenómeno aparece con los mismos caracteres en los diversos tipos de hipertensión.

En el curso de nuestras experiencias no identificamos la presencia de renina en el plasma humano por los medios indirectos más importantes de los conocidos hasta ahora, como ser su destrucción por calentamiento, la ineficacia del 933 F como inhibidor, la acción de la cocaína, etc. Sin embargo, en los hechos observados existen a nuestro juicio numerosos elementos que nos permiten sostener que

los fenómenos de vasoconstricción categórica obtenida con el plasma de individuos hipertensos, obedecen a la presencia en dichos plasmas, de sustancias de naturaleza renínica. Estos elementos de juicio son los siguientes:

1º) La perfusión con plasma de hipertensos o con renina purificada no provoca fenómenos vasoconstrictores.

2º) La mezcla de activadores al plasma de hipertensos, así como a la renina purificada, determina en la perfusión una reacción vasoconstrictora categórica, constante y con caracteres muy semejantes en ambos casos.

3º) En cambio, el plasma de individuos normotensos, con o sin el agregado de los activadores no modifica el débito de la perfusión en la rana.

Por estas razones estimamos que los enfermos con hipertensión arterial presentan en la sangre circulante elementos vasoconstrictores de naturaleza renínica, es decir, sustancias presoras activas. La presencia en la sangre de dichas sustancias en cantidades importantes pone en relación este hecho con fenómenos renales de orden isquémico. En otras palabras, por medio de esta reacción vasoconstrictora nos informamos acerca de la existencia del fenómeno de Goldblatt en el hombre hipertenso.

La concepción de la hipertensión experimental tiene, entonces, una repercusión clínica de extraordinaria importancia.

La interpretación del fenómeno experimental que se detalla en este trabajo es, por ahora, difícil e incierta. Sin embargo, con los hechos hasta ahora comprobados, es posible intentar una explicación, por lo menos de carácter provisorio. Previamente, es necesario fijar la atención sobre algunos puntos.

En el dominio de la patología humana, el plasma de un sujeto con hipertensión arterial es activo, en el sentido que, en el hombre, determina una reacción vasoconstrictora, de la cual nace la hipertensión de que padece. Este mismo plasma, solo, sin adición alguna, obtenido de la sangre periférica del paciente, resulta sin propiedades vasoconstrictoras para el animal de experimentación, en las condiciones regulares de la perfusión. En otras palabras, el plasma, que es activo para el hombre, no lo es para la rana. Tal vez este hecho sea relativo, si se toma en cuenta las cantidades de los elementos puestos en juego. Sin embargo, en diversos experimentos hemos

aumentado la cantidad del plasma perfundido, hasta treinta veces más, sin que aparezcan las propiedades vasoconstrictoras. Para que la reacción se haga evidente es necesario agregar a la perfusión un activador o precursor extraído de la sangre del buey. En las experiencias de Page se ha utilizado la oreja aislada del conejo y ha servido de activador el plasma de perro nefrectomizado. Por medio de este artificio se pone en evidencia la presencia de sustancias presoras activas en la sangre de los enfermos de hipertensión arterial. Este fenómeno es exclusivo de este estado de hipertensión. Resalta, pues, la falta de paralelismo entre el fenómeno humano y el test experimental: el plasma del hombre hipertenso es activo para sí mismo y no lo es para la rana o el conejo, por lo menos en las proporciones ya señaladas.

Muñoz, Braun Menéndez, Fasciolo y Leloir⁹ han demostrado que la formación de hipertensina depende de la cantidad de precursor en juego. La cuantía del producto formado parece que no guarda relación directa con la cantidad de renina que actúa. La renina sería, entonces, una enzima de gran poder. Esta concepción nos parece uno de los hechos más importantes del mecanismo humoral íntimo del proceso hipertensivo.

Ahora bien, siendo efectivo que la hipertensina es el resultado de la acción de una enzima, la renina, sobre una o varias pseudoglobulinas, lo que constituye el precursor, y dependiendo el producto de la cantidad de este precursor y del tiempo que están en contacto, es lógico suponer que si existe renina libre en el plasma que se ensaya en la perfusión, aun en muy pequeña cantidad, en presencia de grandes proporciones del precursor, se logrará, por este medio, dar lugar a la formación de nuevas cantidades de hipertensina. Tal vez sea éste el mecanismo del test utilizado.

En la hipertensión humana debe haber una continua producción de renina y de precursor; lo primero, como consecuencia de la isquemia renal y lo segundo por razones que aun se ignoran. Si, teóricamente, suponemos que se agota totalmente el precursor, necesariamente deberá desaparecer la hipertensión, pues no se producirá la sustancia presora activa o hipertensina. La clínica demuestra que la hipertensión arterial humana, en sus tipos corrientes —esencial y maligna— son procesos permanentes y progresivos. Es posible que el mantenimiento de la hipertensión se deba a las cantidades de

precursor disponibles en la sangre circulante. Por otra parte, es posible que en la sangre periférica exista renina libre, sin haber actuado en la formación de hipertensina. Quizás esta porción del elemento renal sea lo que, en presencia del activador o precursor que se agrega a la perfusión, origine la reacción experimental de vasoconstricción.

Resalta, en el juego de los elementos generadores de la hipertensión, el papel preponderante del precursor. En el curso de nuestras experiencias hemos visto que su calidad es decisiva para el éxito de la reacción. No ha tenido influencia en nuestros resultados el tiempo que media entre la extracción de sangre del paciente y el instante en que se hace la perfusión. Numerosas veces hemos visto que un mismo plasma produce idéntico resultado experimental a los 10 minutos de extraído, como a las 8 horas después.

Por último, no podemos desconocer que la cantidad en sí de los elementos que entran en juego y su proporción al tamaño del animal, pueda desempeñar un papel en la determinación de la reacción vasoconstrictora; pero, dentro de lo que es materialmente posible en la realización de la perfusión en la rana, esta suposición es difícil de probarla.

Todos estos hechos dejan ver claramente que el fenómeno íntimo de la hipertensión arterial entra en una fase de estudios bioquímicos y nuevas investigaciones vendrán a esclarecer las numerosas incógnitas que existen.

Con los hechos ya comprobados se tiene una idea muy clara acerca de la hipertensión provocada experimentalmente; todo hace suponer que en el cuadro de la hipertensión humana el fenómeno sea del mismo orden, por lo menos en su aspecto humoral. En cambio, la reacción experimental de vasoconstricción es un proceso enteramente artificial, es sólo un test biológico, o sea un procedimiento adecuado para poner de manifiesto la sustancia presora activa en la sangre de los enfermos de hipertensión.

Como en años atrás (Traube, en Alemania; Widál, en Francia) en la concepción general de la patogenia de la hipertensión arterial vuelve a ser considerado el riñón como un elemento de primer plano, el sitio donde nace el proceso. Pero ahora, el trastorno renal se sabe que es de un orden diverso. No se trata ni de infla-

mación, ni de esclerosis, ni de atrofia; es un trastorno de otra naturaleza. La circulación intrarrenal perturbada modifica la función renínica del riñón. La isquemia es el estímulo específico para que se desencadene el desorden de esta función renal.

Gran adelanto significan estos nuevos conocimientos. Pero, colocándonos en el plano de la patología humana, y, tomando en cuenta los elementos que se conocen, surgen algunas incógnitas. En primer lugar, es importante precisar cuáles son, en el hombre, el o los factores que determinan la isquemia renal. En el caso de la inflamación (glomérulo nefritis, ciertas pielonefritis), en algunos tipos de esclerosis, no cabe duda, la perturbación inicial de la circulación del riñón, o sea la isquemia, aparece clara. Pero, en el resto de los cuadros de hipertensión, precisamente en los más frecuentes, como ser la hipertensión esencial, y ya fase maligna, no se tiene una comprobación al respecto.

En segundo lugar, cabe preguntarse si los diversos tipos de hipertensión tendrían un elemento patogénico común, la isquemia renal.

Las reacciones hipertensivas del aparato circulatorio consideradas desde un punto de vista fisiopatológico tienen pocas variaciones de un tipo a otro. Ciertos elementos que integran el cuadro clínico —lesiones vasculares, viscerales, trastornos tóxicos, fenómenos endócrinos, constitución, etc.— contribuyen a dar los caracteres clínicos del proceso. Los hechos comprobados en el curso de este trabajo llevarían a considerar el estado hipertensivo en un sentido unitario, es decir, dependiendo del trastorno de la función renínica del riñón.

En la sucesión cronológica de todos los fenómenos que caracterizan la hipertensión arterial conocemos las diversas fases clínicas del proceso, desde el momento en que es sólo latente, hasta que después de años se acompaña de trastornos vasculares, viscerales y generales. Antes de esta etapa clínica se habría producido el fenómeno de Goldblatt inicial, después permanente y quizás si progresivo. Pero, ¿cuáles son los factores que determinan la isquemia? Tal vez desempeñan un papel lesiones vasculares iniciales de la aorta abdominal, infecciones locales o a distancia, elementos psíquicos, endócrinos, fenómenos reflejos, trastornos silenciosos de las vías urinarias, etc.

He aquí algunos de los puntos todavía oscuros que aparecen rodeados de gran interés en el nuevo concepto del mecanismo generador de la hipertensión arterial.

Conclusiones estables sólo podrán obtenerse cuando este tipo de estudios se haga más ampliamente, ya sea abarcando un gran número de pacientes de diversos tipos y en distintos grados de evolución de su enfermedad, así como en controles sucesivos, durante períodos variables en cada caso. Esto permitirá ver más exactamente la extensión del fenómeno.

SUMARIO

Por medio de la preparación de Låwen-Trendelenburg se ha comprobado en la sangre de enfermos de hipertensión arterial la existencia de sustancias vasoconstrictoras de naturaleza renínica.

Es necesario para poner en evidencia dichas sustancias (angiotonina de Page o hipertensina de Houssay) agregar al plasma del hipertenso el activador correspondiente.

Los diversos tipos de hipertensión humana estudiados provocaron en la rana reacciones vasoconstrictoras del mismo orden.

El fenómeno aparece sólo en el estado hipertensivo. En sujetos normotensos o en procesos patológicos sin hipertensión el plasma con o sin el activador no provoca en la rana ninguna modificación del débito de la perfusión.

En 28 pacientes adultos con hipertensiones arteriales de diversos tipos clínicos, la reacción experimental de vasoconstricción ha sido constantemente positiva.

La presencia de sustancias presoras activas de naturaleza renínica en los pacientes de hipertensión arterial indicaría que en ellos existe un estado de isquemia renal, o sea, el fenómeno de Goldblatt sería uno de los elementos en juego en tales casos.

Los hechos que se da cuenta demuestran que en el mecanismo generador de la hipertensión entran en juego elementos de origen renal y elementos de origen sanguíneo. No se conocen en detalle las acciones recíprocas de cada uno de estos elementos. Se confirma que aisladamente son inactivos y que de su unión resulta un elemento activo.

La preparación de Låwen-Trendelenburg es un test muy útil para esta clase de estudios.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldblatt, H. Lynch, J., Hanzal, R. F. and Summerville, W. W. — *J. Exp. Med.* 1934, 59, 347.
2. Goldblatt, Harry. — Harvey Lecture, May, 1938, en *Bull. New York Ac. of Med.*, 1938, 14, 532.
3. Page, I. H. — *J. A. M. A.*, 1939, 113, 2046.
4. Page, I. H. and Helmer, O. M. — *J. Exp. Med.*, 1940, 71, 29.
5. Houssay, B. A., Fasciolo, J. C. y Taquini, A. C. — *Rev. Arg. de Card.*, 1938, 5, 291.
6. Fasciolo, J. C. — *Hipertensión arterial nefrógena*, Buenos Aires, 1939.
7. Tigerstedt, R. und Bergmann, P. G. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1898, 123, 364.
8. Page I. H. and Helmer, O. M. — *J. Exp. Med.*, 1940, 71, 495.
9. Muñoz, J. M., Braun Menéndez, E., Fasciolo, J. C. y Leloir, L. F. — *Am. J. Med. Sc.*, 1940, 200, 608.
10. Kohlstaedt, K. G. and Page, I. H. — *J. Exp. Med.*, 1940, 72, 201.
11. Prinzmetal, M., Harvey, A. and Sidney, L. — *J. Exp. Med.* 1940, 72, 763.
12. Grollman, A., Williams, J. R. and Harrison, T. R. — *J. A. M. A.*, 1940, 115, 1169. Com. personal de uno de los autores (T. R. H.) a uno de nosotros (A. G. S.).
13. Cruz-Coke, E. — *Com. Soc. Med. de Chile*, Nov., 1940.
14. Page, I. H. — *J. Exp. Med.*, 1939, 70, 521.
15. Volhard, Fr. — *En Trat. Med. Int. de Mohr y Staehelin*. Edit. Callejas, Madrid, 1932.
16. — *En Trat. Com. Cl. Mod.* Edit. M. Marin. Barcelona, 1935.
17. — *En The Kidney in Health and in Disease*. Edit. by H. Berglung et all. Lea y Febiger. Phil. 1935.
18. Pal, J. — *Enf. del tono card. y vasc.* Edit. Pubul. Barcelona, 1937.
19. Williams, J. R. and Harrison, H. R. — *Ant. Int. Med.*, 1939, 13, 650.
20. Fishberg, A. M. — *Hypertension and Nephritis*. Lea y Febiger, Phil. 1939.
21. Siebeck, R. — *Schweiz. Med. Woch.* 1940, 70, 589.
22. Mulholland, A. E. — *J. Urol.*, 1939, 42, 957.
23. Bothe, A. E. — *J. Urol.* 1939, 42, 968.
24. Nesbit, R. M. and Ratliff, R. K. — *J. Urol.* 1940, 43, 427.
25. Saphir, O. and Ballinger, J. — *Arch. Int. Med.*, 1940, 66, 541.
26. Braasch, W. J., Walters, W. and Hammser, H. J. — *J. A. M. A.*, 1940, 115, 1837.
27. Crabtree, E. G. and Chaset, N. — *J. A. M. A.*, 1940, 115, 1842.
28. Smith, H. W. — *The Physiology of the Kidney*. Oxford Univ. Pr., New York, 1937.
29. Mc. Cann, W. S. and Romansky, M. J. — *J. A. M. A.*, 1940, 115, 573.
30. Smith, H. W., Goldring, W. and Chasis, H. — *J. Clin. Invest.*, 1938, 17, 263.
31. Page, I. H. — *J. Exp. Med.*, 1940, 72, 301.

32. *Garretón-Silva, A., Croxatto, R., Fuenzalida, O. y Viveros, R.* — Com. Soc. Med. de Chile, Dic. 1940.
33. *Taquini, A. C.* — Rev. Soc. Arg. de Biol., 1938, 14, 422. Am. Heart J., 1940, 19, 513.
34. *Friedman, B. and Prinzmetal, M.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1936, 35, 543.
35. *Mason, M. T. and Rozzell, J. D.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1939, 42, 142.
36. *Helmer, O. M. and Page, I. H.* — J. Biol. Chem., 1939, 128, 757.

RÉSUMÉ

L'on pérfusa le train posterieur de la grenouille Chilienne (méthode de Låwen-Trendelenburg) avec du plasma citraté du sang arteriel ou veineux de l'homme.

Le plasme de 28 malades adultes avec differents types d'hypertension, une fois mélangé avec l'activateur de Page (précurseur de l'hypertensine), c'est révélé dans tous les cas fortement vasoconstricteur. Le plasme des hypertendus ou l'activateur, quand perfusés seuls, furent inactifs, et la perfusion du plasme normal seul ou avec l'activateur donna le même resulta négatif.

La présence de substances vasoconstrictives relationnées a la renine (angiotonine ou hypertensine) dans le sang des sujets hypertendus paraît indiquer que le phénomène de Goldblatt (ischémie rénale) joue un rôle dans la pathogenèse de cette hypertension.

SUMMARY

Citrated plasma from human arterial or venous blood was perfused through a Låwen-Trendelenburg preparation using the Chilean frog.

The plasma from 28 adult patients with different types of hypertension, when mixed with Page's renin activator (hypertensin precursor) produced in all cases a vasoconstrictor action. Hypertensive's plasma or activator were inactive when perfused alone and normal plasma alone or mixed with activator, showed also no vasoconstrictor action.

The presence of vasoconstrictor substances related to renin (angiotonin or hypertensin) in the blood of hypertensive subjects seems to indicate that Goldblatt's phenomenon (renal ischemia) plays a rôle in the pathogenesis of those cases.

ZUSAMMENFASSUNG

Man duchstroemte ein Laewen-Trendelenburg Praeparat, wozu man einen chilenischen Frosch gebrauchte, mit zitratieten Plasma, dass man aus venoesen und arteriellen Menschenblut gewann.

Das Plasma von 28 erwachsenen Patienten, die verschiedene Typen von Hochdruck hatten, gemischt mit dem Aktivator von Pag's Renin (Vorgaenger von Typertensin) verursachte in allen Faellen eine vasokonstriktorische Wirkung. Das Plasma von Personen mit Hypertension oder der Aktivator zeigten sich

unwirksam wenn man sie einzeln durchstroemte: es wurde auch keine vasokonstriktorische Wirkung festgestellt wenn man Plasma von normalen Menschen gebrauchte, sei es alleine oder mit Aktivator gemischt.

Das Vorhandensein vasokonstriktierender Stoffe, die mit dem Renin in Verbindung sind (Angiotonin oder Hypertensin) im Blute von Patienten mit Hochdruck, scheint daraufhinzuweisen, dass das Phaenomen von Goldblatt (Nierenischaemie) eine Rolle in der Pathogenie dieser Faelle spielt.