

## Cambios hemodinámicos en la fase aguda de la hipertensión experimental \*

L. F. Carbonell, J. Salazar, J. García-Estañ, J. L. Jiménez y T. Quesada

Departamento de Fisiología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Murcia

(Recibido el 30 de junio de 1982)

L. F. CARBONELL, J. SALAZAR, J. GARCIA-ESTAN, J. L. JIMENEZ and T. QUESADA. *Hemodynamic Changes in the Acute Stage of Experimental Hypertension*. Rev. esp. Fisiol., 39, 155-160. 1983.

The arterial pressure, heart rate, cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance and plasma angiotensin II were measured in Wistar rats and 24 hours after arterial renal constriction by a clip (0.20 mm d.i.). The results were compared with those obtained in a sham operated group. The experimental group showed an increase in arterial pressure and total peripheral resistance without changes in heart rate, cardiac output and stroke volume. In hypertensive animals there was a greater level of plasma angiotensin II than in control group. These studies have demonstrated that 24 hours after renal arterial stenosis the increase in arterial pressure can be mediated by an increased activity of the renin-angiotensin system.

La teoría de la autorregulación circulatoria propuesta por LEDINGHAM (14) y desarrollada posteriormente por GUYTON y su equipo (8, 10), pretende explicar los mecanismos hemodinámicos que se encuentran en el origen y en el mantenimiento de algunos tipos de hipertensión experimental. Así, en la hipertensión vascularrenal por pinzamiento parcial de una de las arterias renales y en la hipertensión secundaria a la pielonefritis por ce-

lofán, se ha demostrado (4, 11) que en su origen, la elevación en la presión arterial podría producirse por un aumento en el gasto cardíaco. Este incremento del gasto provocaría una mayor perfusión de los tejidos y éstos responderían a la hiperperfusión con un aumento en la resistencia vascular, que explicaría, cómo en fase posterior, la hipertensión es mantenida por un aumento en la resistencia periférica total (4, 7, 8, 11, 15). Sin embargo, trabajos anteriores (9, 18) y publicaciones recientes (12, 21) en varias especies animales parecen no confirmar los resultados anteriores, pues demuestran que, en la fase más precoz de la hipertensión, se produce un aumento muy sig-

\* Este trabajo ha sido realizado con una ayuda (578/82) de la «Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica. Ministerio de Educación y Ciencia».

nificativo de la resistencia sin cambios en el gasto cardíaco. Estas discrepancias y la circunstancia de ser actualmente la rata un animal muy empleado en diferentes modelos de hipertensión y la existencia de pocos estudios hemodinámicos realizados en la misma, llevaron al planteamiento del presente trabajo, en el que se estudian los cambios hemodinámicos agudos que se producen en la rata hecha hipertensa por constricción de una de sus arterias renales.

### Material y métodos

*Animales.* Se han empleado ratas Wistar de 250 g de peso, con acceso libre a comida y agua. Los animales se distribuyen en los siguientes grupos experimentales: Grupo C. *Ratas controles:* compuesto por 19 animales sin ningún tipo de manipulación experimental, de los que 14 se emplearon para las determinaciones hemodinámicas y 5 para la valoración de la angiotensina II. Grupo O.S. *Ratas con operación simulada:* compuesto por 20 animales. En todos se simula la producción de una hipertensión. Posteriormente, 15 se emplean para el estudio hemodinámico y 5 para la medida de angiotensina II. Grupo H. *Ratas hipertensas:* compuesto por 20 animales. En todos se produce una hipertensión. Comprobada ésta a las 24 horas, 15 se emplean para el estudio hemodinámico y 5 para la determinación de angiotensina II.

*Producción de la hipertensión.* Los animales se anestesian ligeramente con éter. Se realiza una incisión longitudinal de 4 cm en la zona lumbar izquierda y, localizado el riñón izquierdo, se aísla el paquete vascular, disecándose la arteria renal izquierda a su salida de la aorta. En el grupo H se coloca de forma permanente y alrededor de la arteria un clip de plata de 0,20 mm de diámetro interior. En el grupo O.S. se coloca un clip de

iguales características, pero se retira antes de la sutura.

En los animales que en cada grupo se van a emplear para la determinación de angiotensina II, además de las maniobras descritas, se les coloca un catéter de polietileno en carótida izquierda para una extracción posterior de sangre.

*Medida de los parámetros hemodinámicos.* A las 24 horas de la colocación del clip, los animales de los tres grupos experimentales que van a emplearse para el estudio hemodinámico se anestesian con uretano (0,5 ml al 50%) y se intuban, previa traqueotomía. A continuación, se canula la arteria carótida derecha, controlándose la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC) (transductor 1280, amplificadores 8805A y 8812A de Hewlett-Packard). Se conecta la cánula traqueal a un respirador automático y se realiza una toracotomía bilateral. Se disecciona la aorta y en su raíz se coloca un transductor electromagnético de flujo (4 mm de circunferencia) conectado a un fluxímetro digital (modelo 501D, Carolina Medical Electronic Inc.) previamente calibrado. El flujo en aorta (ml/min) se considera igual al gasto cardíaco (GC). Obtenido este valor, el volumen sistólico ventricular (VSV) (ml) se calcula a partir de la ecuación  $VSV = GC \times FC^{-1}$ . La resistencia periférica total (RPT) se obtiene a partir de la ecuación  $RPT = GC \times PA^{-1}$  (mm Hg  $\times$  min/cm<sup>3</sup>).

*Medida de angiotensina II.* Para la medida de la angiotensina II se emplea un grupo de animales pertenecientes a cada grupo experimental, en los que no se realiza el estudio hemodinámico, para evitar interferencias de una metodología en otra. Se procede del siguiente modo: una vez determinada (mmHg) con el animal despierto, la presión arterial (Grupo C:  $110 \pm 8,9$ ; Grupo O.S.:  $113 \pm 6$ ; Grupo H:  $140,4 \pm 10$ ), se toma de la cánula arterial 1 ml de sangre en jeringa

con 0,1 ml de inhibidores de las angiotensinas (EDTA y ortofenantrolina). Se centrifuga en frío y la angiotensina del plasma se extrae con Dowex. Se lava la resina con metanol y se separa la angiotensina con una mezcla de amoníaco/metanol. El extracto se evapora y se congela a  $-20^{\circ}$ . La angiotensina II contenida en el extracto se mide por radioinmunoensayo. El antisuero fue obtenido de C.I.S. con una titulación original de 1:45.000 y la angiotensina II marcada se realizó en nuestro laboratorio por el método de la Cloramina T (13). La curva estándar contiene siete puntos comprendidos entre 3,12 y 200 pg. La recuperación del método de extracción fue de un valor medio del 70%.

**Análisis estadísticos.** Los resultados se expresan como medias y errores estándar de las medias. El contraste entre medias se hizo mediante la distribución de la t-Student y por análisis de la varianza simple.

### Resultados

**Cambios en presión arterial y frecuencia cardíaca** (fig. 1). No existen, entre el grupo control y el de operación simulada, cambios significativos en presión ni en frecuencia. Sin embargo, a las 24 horas de la colocación del clip en la arteria renal se produce en este grupo de animales una elevación en la presión arterial que es significativo con respecto a los grupos controles. Este aumento no se acompaña de ningún cambio en la frecuencia. Por el contrario, la toracotomía induce un significativo descenso en la presión arterial en todos los grupos estudiados, acompañada de una clara disminución en la frecuencia cardíaca. Pese a los cambios hemodinámicos que induce la toracotomía, los animales hipertensos mantienen su presión arterial más elevada que los controles.

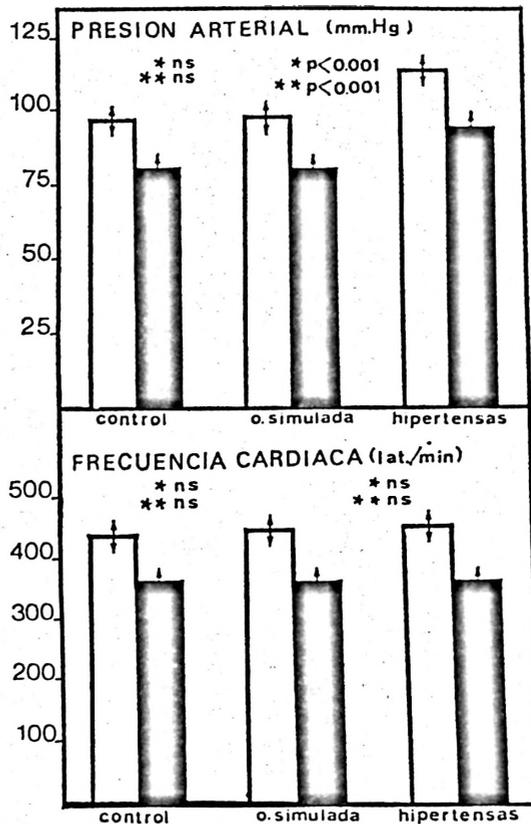


Fig. 1. Cambios de presión arterial y frecuencia cardíaca en los grupos experimentales. Columnas en blanco, valores pre-toracotomía; columnas en negro, valores post-toracotomía. Significaciones: \* comparación entre medias pre-toracotomía; \*\* comparación entre medias post-toracotomía.

**Cambios en gasto cardíaco, volumen sistólico y resistencia periférica** (fig. 2). No existen diferencias significativas de estas tres variables entre el grupo control y el de operación simulada. En el grupo de ratas hipertensas, tanto el gasto cardíaco como el volumen sistólico ventricular se mantienen dentro de los límites de los grupos controles, mientras que se encuentra un aumento en la resistencia periférica total que es altamente significativo.

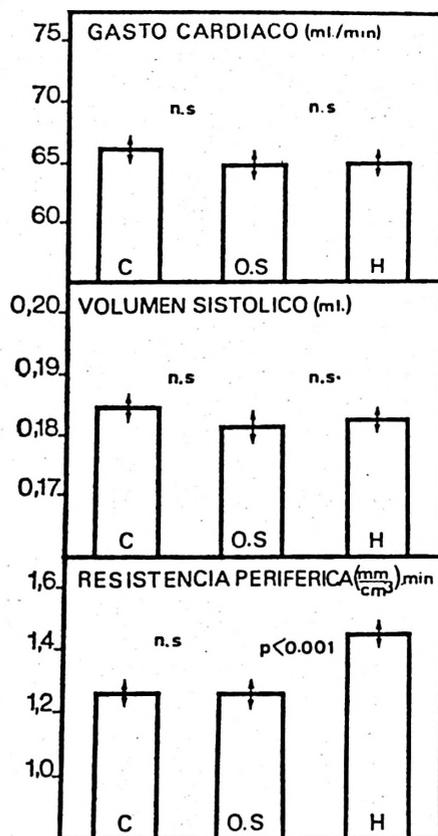


Fig. 2. Cambios en gasto cardíaco, volumen sistólico y resistencia periférica total en los grupos experimentales.

Grupo control, C; grupo de operación simulada, O.S., y grupo de animales hipertensos, H.

*Cambios en la angiotensina II* (fig. 3). No existen diferencias significativas en los niveles circulantes de angiotensina II entre el grupo control y el de operación simulada. Sin embargo, los valores de esta variable en el grupo de ratas hipertensas se encuentra muy por encima de los valores controles.

### Discusión

La utilización de un grupo control y otro con operación simulada se justifica

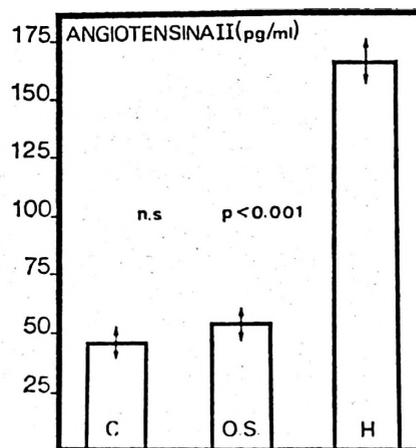


Fig. 3. Cambios en angiotensina II plasmática en los grupos experimentales.

Grupo control, C; grupo de operación simulada, O.S., y grupo de animales hipertensos, H.

en trabajos publicados previamente (2) y en los que se afirma que la simple manipulación experimental causa, en el animal, transitorias alteraciones metabólicas, hemodinámicas y endocrinas. Aunque aquí no se ha realizado el estudio metabólico de los resultados obtenidos, parece deducirse que entre ambos grupos experimentales no existen variaciones ni en los parámetros hemodinámicos ni en los niveles circulantes de angiotensina II.

En el grupo de ratas hipertensas llama la atención el que la frecuencia cardíaca se mantenga en los límites de los grupos controles, ya que por el reflejo barorreceptor el aumento de presión debería estar asociado a una disminución de la frecuencia. Aunque en la metodología ya se ha señalado que las determinaciones de presión y frecuencia se realizaron por canulación de una de las carótidas y esta maniobra podría afectar el reflejo, no parece ser el caso en los presentes resultados, dado que los valores de frecuencia están dentro de los límites considerados normales por otros autores (19), para animales anestesiados. Resulta más lógico

pensar que la aparente contradicción entre los resultados obtenidos y la falta de respuesta de los barorreceptores podría quizás explicarse en base a la rapidez de adaptación de los propios receptores y en los posibles efectos cardíacos de la angiotensina II. Con respecto a la primera hipótesis varios autores (5, 20) han señalado que, después de una estimulación, los barorreceptores responden de forma inmediata con una gran descarga, pero que en el primer segundo ya existe una adaptación del 30 %, la cual es completa a las pocas horas de comenzado el estímulo. No obstante, como los resultados que aquí se discuten fueron obtenidos a las 24 horas, no se puede conocer si en las primeras horas una bradicardia acompaña al aumento de presión. Respecto a la segunda hipótesis, se ha demostrado que la angiotensina II tiene efecto cronotrope positivo (17) y, por tanto, no se descarta que este efecto pueda enmascarar parcial o totalmente los cambios de frecuencia cardíaca debidos al reflejo barorreceptor.

La toracotomía que se realiza en todos los grupos experimentales para la implantación del transductor electromagnético de flujo, provoca una hipotensión acompañada de bradicardia. Posiblemente, esta situación sea debida a una dificultad del retorno venoso que se produce en el área cardiopulmonar por el aumento de presión positiva. El retorno venoso disminuido pondría en marcha el reflejo cardiopulmonar descrito por MANCIA (16) y disminuiría la frecuencia, el gasto y la presión arterial. Sin embargo, esta circunstancia se dio en todos los grupos experimentales y a pesar de ello, el grupo de ratas hipertensas sigue presentando, en relación a los grupos controles, unos valores elevados de presión y resistencia, lo que hace suponer que en este grupo la presión es mantenida por el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II.

La elevación de la presión arterial que presenta el grupo de animales hiperten-

sos es debida al aumento en la resistencia periférica total. Posiblemente, ello es secundario a los altos niveles de angiotensina II circulantes (10), que hemos demostrado existen ya a las 24 horas del pinzamiento de la arteria renal. Este incremento de angiotensina II se produce, como ha sido previamente demostrado (1, 3, 6), por un aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina, probablemente a causa de la baja perfusión del aparato yuxtaglomerular (22, 23) por efecto del estrechamiento de la luz de la arteria renal.

Los resultados del presente trabajo no coinciden con los publicados previamente por FERRARIO (11), quien emplea, en el animal no anestesiado, la fluximetría electromagnética para la determinación del gasto. Sin embargo, dicho autor demuestra un aumento de volumen plasmático y no determina ninguno de los componentes del sistema renina-angiotensina, lo que podría explicar que en sus experimentos encuentre un aumento del gasto, sin cambios en la resistencia. No obstante, y aunque en la literatura existen pocos datos sobre estudios hemodinámicos realizados en ratas en fase aguda de la hipertensión, varios autores (8, 12, 18, 21), trabajando en otras especies animales y con un modelo experimental semejante (tipo Goldblatt, un riñón), han demostrado que, pese a existir un aumento de volumen plasmático (8), la hipertensión, en su origen, es secundaria al aumento en la resistencia periférica causada por los altos niveles de angiotensina II. Todo ello hace pensar que en el comienzo de la hipertensión experimental, si no existen modificaciones del gasto, la presencia de un vasoconstrictor como la angiotensina II no permite la aplicación de la teoría de la autorregulación.

### Resumen

En ratas Wistar, 24 horas después de la constricción de una arteria renal por un clip (d.i. =

0,20 mm), se miden presión arterial, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, volumen sistólico, resistencia periférica total y angiotensina II plasmática. Los resultados se comparan con los obtenidos en un grupo de animales con operación simulada. El grupo experimental presenta un aumento de la presión arterial y de la resistencia periférica total, sin cambios en frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y volumen sistólico. En los animales hipertensos, los niveles de angiotensina II en plasma están elevados con respecto al grupo control. Todos estos resultados demuestran que a las 24 horas de la estenosis de la arteria renal el aumento en la presión arterial puede ser mediado por un incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina.

### Bibliografía

1. ANTONACCIO, M. J. FERRONE, R. A., WAUGH, M., HARRIS, D. y RUBIN, B.: *Hypertension*, 2, 723-731, 1980.
2. BARRACLOUGH, M. A.: *Am. J. Med.*, 40, 265-272, 1966.
3. BENGIS, R. G. y COLEMAN, T. G.: *Clin. Sci.*, 57, 53-62, 1979.
4. BIANCHI, G., TILDE TENCONI, L. y LUCCA, R.: *Clin. Sci.*, 38, 741-746, 1970.
5. BRONNS, A. M., SAUM, W. R. y YASUI, S.: *Circ. Res.*, 42, 694-699, 1978.
6. CARRETERO, O. A. y GULATI, O. P.: *J. Lab. Clin. Med.*, 91, 264-271, 1978.
7. COLEMAN, T. G. y GUYTON, A. C.: *Circ. Res.*, 25, 153-160, 1969.
8. COLEMAN, T. G., GRANGER, H. J. y GUYTON, A. C.: *Circ. Res.*, Suppl. II, 29, 76-87, 1971.
9. CONWAY, J.: *Circ. Res.*, 22, 763-767, 1968.
10. COWLEY, A. W. y GUYTON, A. C.: *Circ. Res.*, 30, 557-562, 1971.
11. FERRARIO, C. M.: *Am. J. Physiol.*, 226, 711-717, 1974.
12. FLETCHER, P. J., KORNER, P. I., ANGUS, J. A. y OLIVER, J. R.: *Circ. Res.*, 39, 633-639, 1976.
13. GREENWOOD, F. C., HUNTER, W. M. y GLOVER, J. S.: *Biochem.*, 89, 114-117, 1963.
14. LEDINGHAM, J. M.: En «Hypotensive drugs», Pergamon Press Inc. London, 1956, p. 183.
15. LEDINGHAM, J. M. y COHEN, R. D.: *Lancet*, 2, 979-981, 1963.
16. MANCIA, G., DONALD, D. E. y SHEPHERD, J. T.: *Circ. Res.*, 33, 713-721, 1973.
17. NISHITH, S. D., DAVIS, L. D. y YOUMANS, W. B.: *Amer. J. Physiol.*, 202, 237-240, 1962.
18. OLMSTED, F. y PAGE, I. H.: *Circ. Res.*, 16, 134-139, 1965.
19. RODIONOV, I. M., KOSHELEV, V. B., MUKHAMMEDOV, A., VINOGRADOVA, O. L., SUCHKOV, V. V., MEDVEDEV, O. S. y BARANOV, V. S.: *Pflügers Arch.*, 391, 324-326, 1981.
20. SALGADO, H. C. y KRIEGER, E. M.: *Clin. Sci. Mol. Med.*, 45, 1235, 1973.
21. SIRIPAISARNPIPAT, S., JOHNSON, J. A. KURZ, K. D., FOWLER, W. L. y PAYNE, C. G.: *Am. J. Physiol.*, 240, H-2-H-9, 1981.
22. TOBIAN, L., TOMBOULIAN, A. y JANECEK, J.: *Clin. Invest.*, 38, 605-610, 1959.
23. VANDER, A. J. y LUCIANO, J. R.: *Circ. Res. Suppl. II*, 20, 69-77, 1967.