

Participación del sistema renina-angiotensina en la hipertensión renovascular experimental *

F. J. Salazar, J. García-Estañ, L. F. Carbonell, J. A. Muñoz, M. Canteras ** y T. Quesada

Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Murcia

(Recibido el 29 de septiembre de 1982)

F. J. SALAZAR, J. GARCIA-ESTAÑ, L. F. CARBONELL, J. A. MUÑOZ, M. CANTERAS and T. QUESADA. *Participation of the Renin-Angiotensin System in Experimental Renovascular Hypertension*. Rev. esp. Fisiol., 39, 161-168, 1983.

Hypertension was induced in Wistar rat by means of a clip in the left renal artery. After two weeks (acute stage) and sixteen weeks (chronic stage) the animals had a significant increase in arterial pressure (AP) and plasma renin activity (PRA). At both stages, nephrectomy or revascularization of the ischemic kidney returned AP and PRA to the normal level, both in the short term (1 day) and long term (60 days).

La responsabilidad del sistema renina-angiotensina en el origen y mantenimiento de la hipertensión renovascular experimental ha sido ampliamente discutida (1, 3, 5, 7, 19, 24). La mayoría de los autores están de acuerdo en que inmediatamente después de la constricción de una arteria renal se produce, como consecuencia de la disminución del flujo renal (3, 19), un aumento en la secreción de renina, que sería la responsable de la elevación

de la presión arterial. Por otra parte, existen datos contradictorios sobre el papel que el sistema juega en el mantenimiento de la hipertensión en su fase crónica, ya que mientras unos autores encuentran normales los niveles plasmáticos de renina (5, 24), otros los encuentran significativamente elevados (1, 7).

El estudio de la reversibilidad de la hipertensión podría aportar datos de interés sobre este problema. Desde un punto de vista teórico, al restaurar la luz en la arteria estenosada o al eliminar el riñón isquémico, se inhibe la causa fundamental que estimula la secreción de renina y se puede estudiar, al realizar ambas maniobras experimentales, la evolución que sufre la presión arterial.

Los efectos de estas manipulaciones

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

** Departamento de Bioestadística, Facultad de Medicina, Murcia.

quirúrgicas parece que dependen del tiempo de evolución de la hipertensión: tanto la nefrectomía del riñón isquémico (15, 16), como el desclipado (25) en la fase aguda (1-3 semanas), dan lugar a un retorno de la presión arterial a la normalidad; sin embargo, en hipertensiones de larga duración, los resultados son contradictorios, ya que se ha descrito que la presión no vuelve a los niveles controles tras nefrectomía (12, 23) o desclipado (8), debido a las alteraciones sistémicas sufridas y, también, que existe una normalización de la presión y de la secreción de renina después de la nefrectomía (13) o el desclipado (26, 27).

En un intento de aclarar estas discrepancias, se ha diseñado el presente trabajo, en el que empleando ratas hipertensas en fase aguda (2 semanas) y crónica (16 semanas) se han estudiado los efectos que sobre la evolución de la presión arterial y secreción de renina tiene la nefrectomía del riñón isquémico y el desclipado de la arteria estenosada.

Material y métodos

Se han utilizado ratas Wistar, con libre acceso a comida y agua. Los animales fueron seleccionados con 150 g de peso y en estas condiciones se realizaron las determinaciones basales. Al alcanzar los 200 g de peso, los animales se distribuyeron en los siguientes grupos experimentales:

Grupos control: animales en los que se realiza una operación simulada y posteriormente, a las 2 semanas (grupo 1; n = 10) y 16 semanas (grupo 2; n = 9), se les practica la nefrectomía del riñón manipulado.

Grupos de hipertensión aguda: animales en los que se coloca un clip de 0,20 mm de diámetro interior en la raíz de la arteria renal izquierda, bajo ligera anestesia con éter. El riñón contralateral permanece intacto. A las 2 semanas, a los anima-

les con presión arterial superior a 150 mmHg se les retira el clip de la arteria (grupo 3; n = 10) o se les extirpa el riñón isquémico (grupo 4; n = 11).

Grupos de hipertensión crónica: animales en los que se provoca una hipertensión por el método descrito. A las 16 semanas de evolución se les quita el clip de la arteria (grupo 5; n = 10) o nefrectomiza (grupo 6; n = 9).

En todos los grupos experimentales se determinó presión arterial (PA) y actividad plasmática de renina (APR) en el período control, 7 días antes del desclipado o nefrectomía y a los 1, 15, 30 y 60 días después de estas manipulaciones.

La PA se determinó en el rabo del animal, previo calentamiento a 40° C bajo una lámpara de infrarrojos. El pulso arterial se recogió con un transductor piezo-eléctrico y la señal amplificada se registró por un sistema digital (LE 5000, LETICA).

Para la determinación de APR se obtuvo sangre por punción cardíaca, bajo ligera anestesia con éter. El plasma se almacenó congelado a -20° C. La APR se expresa como angiotensina I generada tras incubación del plasma a 37° C durante 1 h y se midió por radioinmunoensayo, empleando como inhibidores 2,3-dimercapto-propanol y 8-hidroxiquinoléina.

El análisis estadístico empleado ha sido el de un análisis de varianza doble con el fin de separar la variabilidad producida por los animales. En los casos en que no se ha podido aplicar este análisis, las comparaciones entre medias se han realizado mediante el test de Student para el caso de varianzas poblacionales iguales y la aproximación de COCHRAN cuando las varianzas son desiguales.

Resultados

Cambios en presión arterial. En los grupos controles de 2 (fig. 1) y 16 semanas de evolución (fig. 2) no se observan

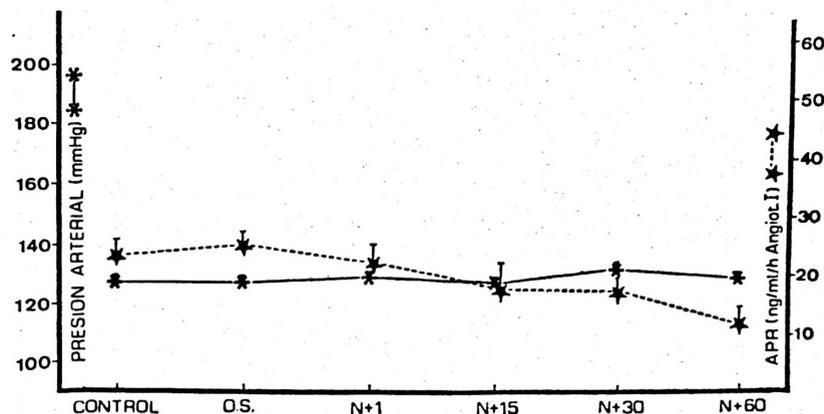


Fig. 1. Evolución de la PA y APR en animales con operación simulada (O.S.) (2 semanas) y después de 1 (N + 1), 15 (N + 15), 30 (N + 30) y 60 (N + 60) días de la nefrectomía del riñón manipulado.

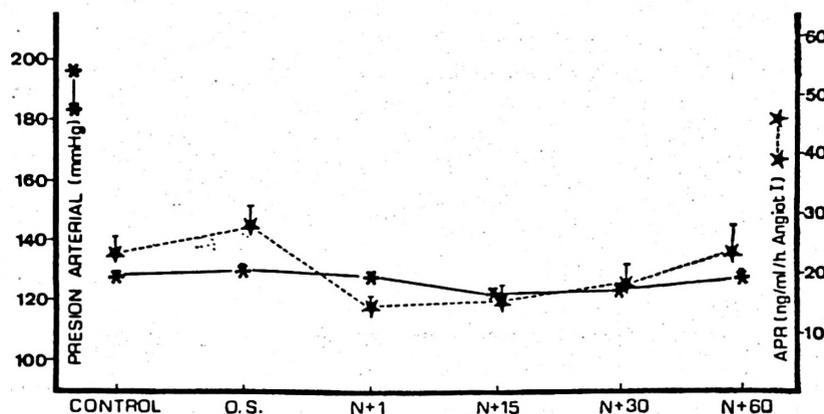


Fig. 2. Evolución de la PA y APR en animales con operación simulada (O.S.) (16 semanas) y después de 1, 15, 30 y 60 días de la nefrectomía del riñón manipulado.

variaciones significativas de la presión arterial (PA) durante todo el período de estudio.

A las 2 semanas de la colocación del clip en arteria renal, la presión arterial aumenta muy significativamente con respecto a los niveles basales (figs. 3 y 4) ($p < 0,001$). Después de la nefrectomía del riñón isquémico (fig. 3) la normalización de la PA es inmediata en el primer día ($p < 0,001$), y se mantiene normal a lo largo de toda la evolución. En esta fase, y a los 60 días de quitar el clip

(fig. 4), la PA es normal, pero esta disminución no es inmediata, ya que 1 y 30 días después del «desclipado» la PA está algo elevada en relación a sus valores basales ($p < 0,05$).

En la fase crónica de la hipertensión (16 semanas) la PA se encuentra más elevada que en la aguda ($p < 0,02$). En esta fase, la nefrectomía (fig. 5) induce una inmediata y significativa disminución de la PA ($p < 0,001$) que evoluciona de forma que a los 60 días existe una completa normalización; no obstante, 2 ani-

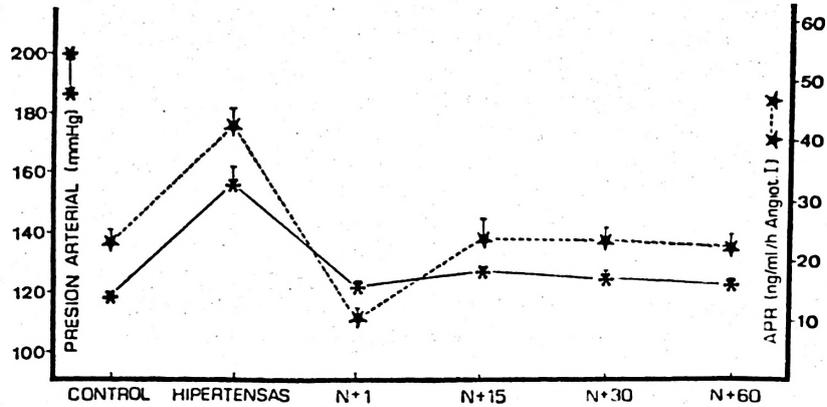


Fig. 3. Evolución de la PA y APR en animales con hipertensión aguda (2 semanas) y después de 1, 15, 30 y 60 días de la nefrectomía del riñón isquémico.

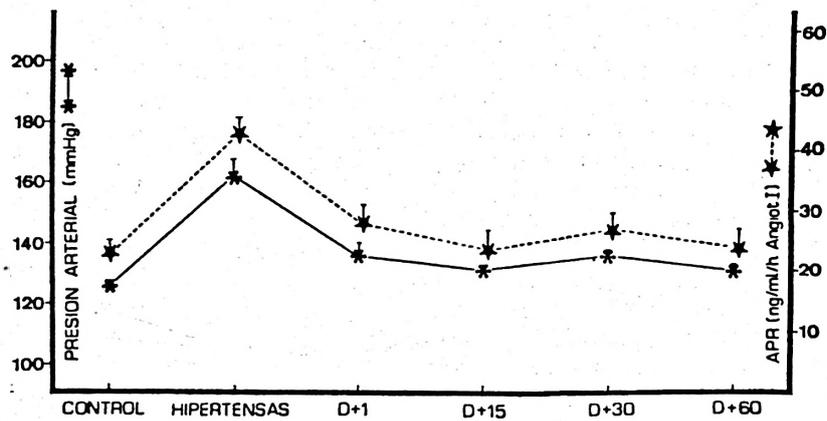


Fig. 4. Evolución de la PA y APR en animales con hipertensión aguda (2 semanas) y después de 1 (D + 1), 15 (D + 15), 30 (D + 30) y 60 (D + 60) días de la revascularización del riñón isquémico.

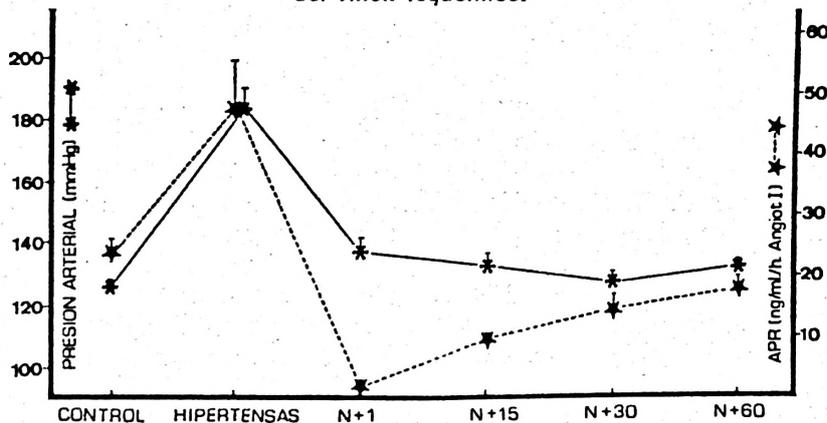


Fig. 5. Evolución de la PA y APR en animales con hipertensión crónica (16 semanas) y después de 1, 15, 30 y 60 días de la nefrectomía del riñón isquémico.

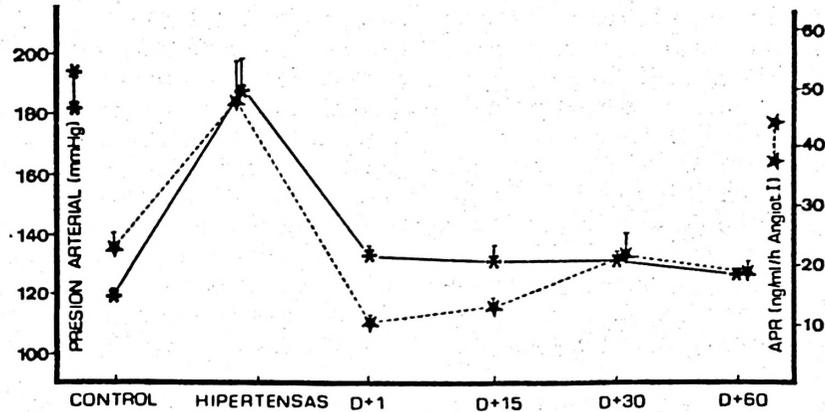


Fig. 6. Evolución de la PA y APR en animales con hipertensión crónica (16 semanas) y después de 1, 15, 30 y 60 días de la revascularización del riñón isquémico.

males de este grupo presentaban valores de PA por encima de los niveles controles.

Un día después del desclipado de la arteria renal en la fase crónica (fig. 6), la PA disminuye significativamente ($p < 0,001$), pero continúa algo elevada con respecto a los valores basales ($p < 0,05$). Posteriormente sigue disminuyendo y a los 60 días no hay diferencias significativas entre los valores basales y los experimentales.

Cambios en actividad plasmática de renina. En los grupos control no hay variación de los niveles de actividad plasmática de renina (APR) antes de la nefrectomía (figs. 1 y 2). En el grupo control de 2 semanas (fig. 1), tras realizar la nefrectomía, la APR disminuye progresivamente y a los 60 días es inferior a sus niveles basales ($p < 0,05$). Por otra parte, un día después de realizar la nefrectomía en el grupo control de 16 semanas (fig. 2) la APR disminuye ($p < 0,01$) y después va aumentando hasta ser, a los 60 días, muy semejante a sus valores basales.

En los grupos con hipertensión aguda (figs. 3 y 4) la APR está aumentada sig-

nificativamente ($p < 0,001$). Un día después de la nefrectomía (fig. 3) hay una gran disminución ($p < 0,001$), siendo los niveles de APR inferiores incluso a los basales ($p < 0,01$). A los 15, 30 y 60 días la APR vuelve a ser normal. Igualmente tras el desclipado (fig. 4) la APR disminuye ($p < 0,005$) y a los 60 días presenta valores normales.

En los grupos con hipertensión crónica la media de los valores de APR está aumentada con respecto a los controles, pero al encontrar en esta fase ratas que, a pesar de ser hipertensas, tienen valores de renina normales, su significación estadística es menor que en la fase aguda ($p < 0,02$). En esta fase, y aunque un día después de la nefrectomía la APR disminuya más que en el desclipado (fig. 6), en ambos casos el descenso es significativo ($p < 0,001$) y después va aumentando, hasta llegar a niveles normales a los 60 días.

Discusión

Se ha estudiado la evolución de la presión arterial (PA) y la actividad plasmática de renina (APR) en ratas con hipertensión aguda (2 semanas) y crónica (16

semanas) y después de la reversión de su hipertensión por revascularización o nefrectomía del riñón isquémico. El objetivo de realizar este estudio en ambas fases se debe al hecho de que algunos autores (5, 10, 24) responsabilizan al sistema renina-angiotensina del origen de la hipertensión, pero no de su mantenimiento; en éste estarían implicados otros factores, como el aumento de volumen plasmático (10), el sistema nervioso (2) o las alteraciones vasculares (8, 23). En los datos aquí presentados se observa que, en la fase aguda, los niveles de renina están significativamente aumentados ($p < 0,001$), lo que apoyaría la idea de que el sistema es el responsable del aumento de la PA en esta fase (9).

En la fase crónica (16 semanas) los valores medios de renina se encuentran también significativamente elevados coincidiendo con lo publicado previamente en animales con hipertensiones de 6 (20), 10 (18), 12 (24) y 16 (27) semanas de evolución. Esto sustentaría la hipótesis de que, en el mantenimiento de la hipertensión, el sistema renina-angiotensina podría jugar un papel importante.

Hay que señalar que dado que el éter provoca un aumento en la secreción de renina (22), su empleo como anestésico podría influir en los resultados. No obstante, como las muestras de sangre, tanto de los grupos controles como de los experimentales, se obtienen bajo la misma anestesia, los resultados de ambos grupos pueden ser comparables.

En todos los grupos de animales hipertensos, tanto la revascularización como la nefrectomía normaliza la presión arterial, independientemente de la fase en la que se encuentre la hipertensión. Sin embargo, 60 días después de la nefrectomía en la fase crónica se encuentra que de un total de 9 ratas sólo 2 presentan una presión arterial de 140 y 149 mmHg.

En la fase aguda, la normalización de la PA a la nefrectomía y al desclipado era esperada y está de acuerdo con otros

autores (23, 25). La reversión de la hipertensión en esta fase se acompaña de una disminución hasta valores controles de APR, lo que podría sugerir que el aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina es el causante de la hipertensión.

En la fase crónica, la nefrectomía del riñón isquémico causa una disminución inmediata tanto de la PA como de los niveles de APR. Estos resultados coinciden con los de otros autores (2, 13), si bien están en desacuerdo con los de otros (12, 15, 26, 27). Los dos primeros (12, 15) han señalado que, en la fase crónica, la nefrectomía no sólo no produce una disminución de la PA, sino una mayor elevación de la misma a causa de las alteraciones vasculares provocadas por la hipertensión. El tercer grupo (26, 27) ha observado que, si bien la nefrectomía se traduce en una inmediata normalización de la presión arterial, posteriormente (2 meses) existe un retorno a valores relativamente elevados. Sin embargo, estas dos hipótesis no han podido confirmarse en los resultados que aquí se discuten, ya que la PA permanece en los niveles controles hasta los 60 días después de la nefrectomía.

La respuesta de PA y APR a la revascularización durante la fase crónica coincide con la obtenida por otros autores (4, 15), aunque FLOYER (8) ha señalado que la hipertensión de larga duración (8-46 semanas) persistía a pesar de la revascularización y LUNDGREN y WEISS (17) han encontrado que si bien la PA se normaliza después de la revascularización, posteriormente aumenta un 19%. No obstante, en los presentes resultados la presión arterial permanece en los niveles controles a lo largo de todo el estudio.

Aunque se ha descrito que el desclipado (11, 26) o la nefrectomía (21) pueden inducir la secreción de sustancias vasodpressoras por el riñón y que en la fase crónica de hipertensión podrían intervenir otros factores como la hiperactividad

del sistema nervioso (1, 2, 6, 14) y la secreción de otras sustancias con capacidad presora (6), los resultados del presente trabajo sugieren que también el sistema renina-angiotensina participa de forma importante en el mantenimiento de la hipertensión.

Finalmente, no parece, en contra de lo afirmado previamente (17, 23), que las alteraciones sistémicas, secundarias a la propia hipertensión, sean determinantes para el mantenimiento de ésta, ya que, con las maniobras experimentales utilizadas en el presente estudio se obtiene una completa reversión de la hipertensión.

Resumen

Se induce en la rata Wistar una hipertensión mediante la colocación de un clip en arteria renal izquierda. A las 2 semanas (fase aguda) y a las 16 semanas (fase crónica), los animales presentan un significativo aumento de presión arterial (PA) y de actividad plasmática de renina (APR). En ambas fases, la nefrectomía o la revascularización del riñón isquémico normalizan de forma inmediata (1 día) y a largo plazo (60 días), la PA y la APR.

Bibliografía

- ANTONACCIO, M. J., FERRONE, R. A. WAUGH, M., HARRIS, D. y RUBIN, B.: *Hypertension*, 2, 723-731, 1980.
- BELLINI, G., FIORENTINI, R., FERNANDES, M., ONESTI, G., HESSAN, H., GOULD, A. B., BIANCHI, M., KIM, K. E. y SWARTZ, C.: *Clin. Sci.*, 57, 25-29, 1979.
- BENGIS, R. G. y COLEMAN, T. G.: *Clin. Sci.*, 57, 53-62, 1979.
- BING, R. F., RUSELL, G. I., SWALES, J. D. y THURSTON, H.: *J. Physiol.*, 319, 70P, 1981.
- CARRETERO, O. A. y GULATI, O. P.: *J. Lab. Clin. Med.*, 91, 264-271, 1978.
- DAVIS, J. O.: *Circ. Res.*, 40, 439-444, 1977.
- DOUGLAS, J. R., JOHNSON, E. M., Jr., HEIST, J. F., MARSHALL, G. R. y NEEDLEMAN, G. R. y NEEDLEMAN, P.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 196, 35-43, 1976.
- FLOYER, M. A.: *Clin. Sci.*, 10, 405-421, 1951.
- FREEMAN, R. H., DAVIS, J. O., STEPHENS, G. A., DE FORREST, J. M. y WATKINS, B. E.: *Physiologist*, 20, 31, 1977.
- GAVRAS, H., BRUNNER, H. R., THURSTON, H. y LARATH, J. H.: *Science*, 188, 1316-1317, 1975.
- GÖTHBERG, G., LUNDIN, S. y FOLKOW, B.: *Hypertension*, 4 (suppl. II), II-101 - II-105, 1982.
- GROLLMAN, A., HARRISON, T. R. y WILLIAMS, J. R., Jr.: *Am. J. Physiol.*, 139, 293-302, 1943.
- GROS, F.: *Ann. Internal Med.*, 75, 777-787, 1971.
- KATHOLI, R. E., WHITLOW, P. L., WINTERNITZ, S. R. y OPARIL, S.: *Hypertension*, 4 (suppl. II), II-166 - II-174, 1982.
- KOLETSKY, S. y RIVERA-VELEZ, J. M.: *J. Lab. Clin. Med.*, 76, 54-65, 1970.
- LIAR, J. F.: *Experientia*, 25, 934-942, 1969.
- LUNDGREN, Y. y WEISS, L.: *Clin. Sci.*, 57, 19-21, 1979.
- MIKSCH, L. W., MIKSCH, U. y GROSS, F.: *Circ. Res.*, 27, 973-984, 1970.
- MÖHRING, J., MÖHRING, H., PHILIPPI, A., HOMS, E., ORTH, H., DAUDA, G., KAZDA, S. y GROSS, F.: *Am. J. Physiol.*, 228, 1847-1855, 1975.
- OATES, H. F., STOKES, G. S. y STOREY, B. G.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2, 289-296, 1975.
- PAMNANI, M., SIMON, G. y OVERBECK, H. W.: *Circ. Res.*, 39, 517-523, 1976.
- PETTINGER, W. A., MARCHELLE, M. y AUGUSTO, L.: *Am. J. Physiol.*, 206, 1361-1365, 1971.
- QUEIROZ, F. P., ROJO ORTEGA, J. M. y GENEST, C. C.: *Hypertension*, 2, 765-770, 1980.
- SEN, S., SMEBY, R. R., BUMPUS, F. M., y TURCOTTE, J. G.: *Hypertension*, 1, 427-434, 1979.
- TEN BERG, R. G. M., LEENEN, F. H. M. y DE JONG, W.: *Clin. Sci.*, 57, 47-52, 1979.
- THURSTON, H., BING, R. F., MARKS, E. S. y SWALES, J. D.: *Clin. Sci.*, 58, 15-20, 1980.
- THURSTON, H., BING, R. F. y WALES, J. D.: *Hypertension*, 2, 256-265, 1980.

