

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**El sistema renina angiotensina en la hipertensión arterial
esencial : sus relaciones con diferentes parámetros
electrocardiográficos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Gabriel Hergueta García de Guadiana

DIRECTOR:

Francisco Javier Rodríguez Rodríguez

Madrid, 2015

TP
1982
082

Gabriel Hergueta García de Guadiana



* 5 3 0 9 8 5 8 2 2 X *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-83-001271-11

**EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.
SUS RELACIONES CON DIFERENTES PARAMETROS ELECTROCARDIOGRAFICOS.**

Departamento de Radiología y Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1982



BIBLIOTECA

© Gabriel Hergueta García de Guadiana
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1981
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-1894-1982

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA HIPERTENSION

ARTERIAL ESENCIAL. SUS RELACIONES CON DIFERENTES

PARAMETROS ELECTROCARDIOGRAFICOS

Tesis presentada para optar
al grado de Doctor en Medi-
cina por el licenciado

GABRIEL HERGUETA G^a DE GUADIANA

PROFESOR A. ORIOL BOSCH
CATEDRA DE ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL
FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID-3

FRANCISCO JAVIER RODRIGUEZ RODRIGUEZ, Profesor
Adjunto Numerario de Endocrinología Experimental de
la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense
de M a d r i d

C e r t i f i c a: Que el trabajo presentado por D.
Gabriel Herqueta García de Guadia
na titulado "El sistema renina an
giotensina en la hipertensión ar
terial esencial. Sus relaciones con
diferentes parámetros electrocardio
gráficos" realizado bajo mi direc
ción, reúne todos y cada uno de los
requisitos para ser presentado como
Tesis Doctoral.

Y para que conste a los efectos oportunos, expido
la presente en Madrid a ventisiete de Marzo de mil nove
cientos ochenta y uno.

vº Bº



A. Oriol Bosch
Catedrático de Endocrinología
Experimental.

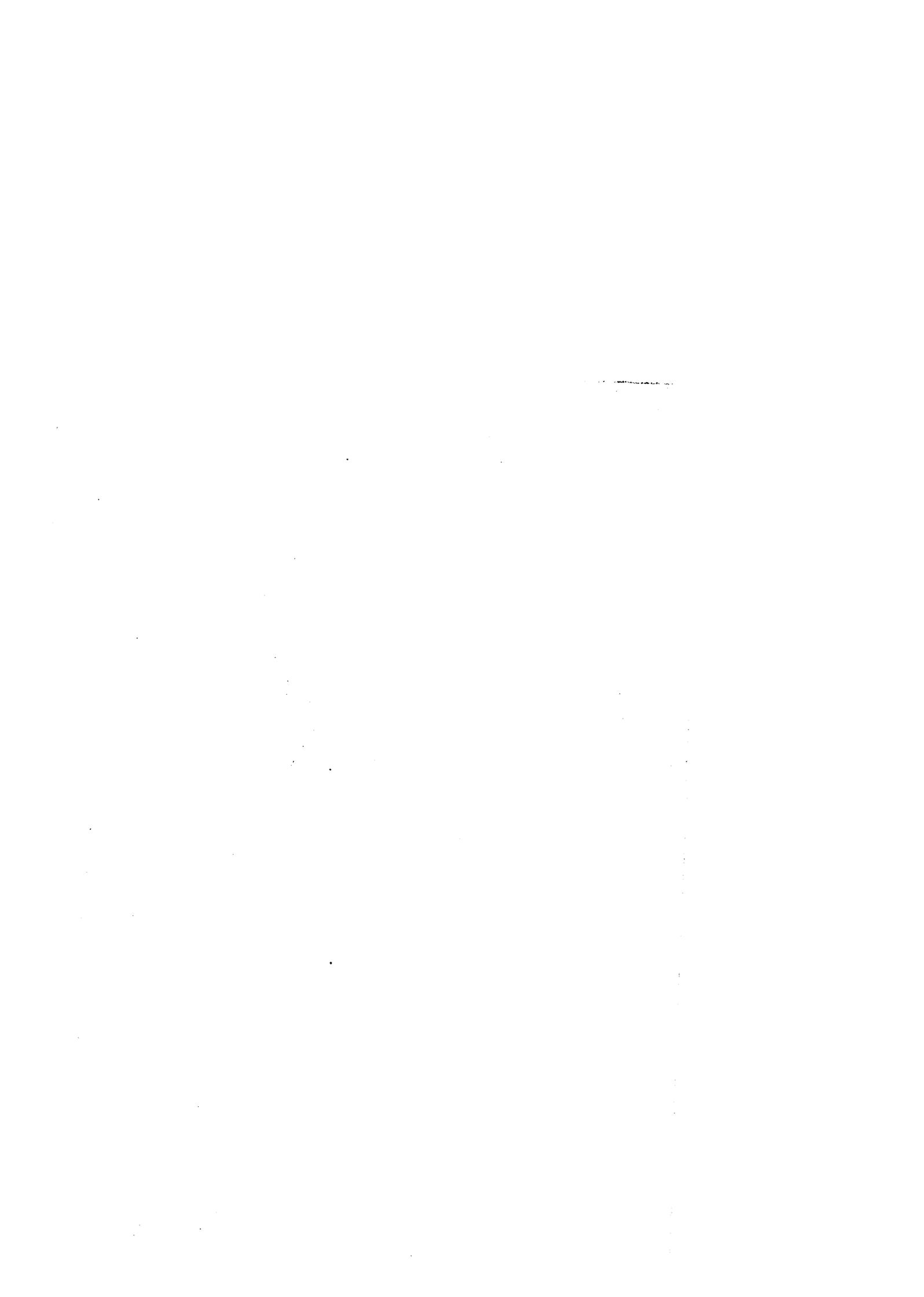


DEDICATORIA

A mi padre, mi primer maestro en
la medicina "in memoriam".
A mis hijos

"La electrocardiografía constituye un método
de investigación cuya alta posición jerár-
quica viene manteniéndose a través de los -
años....."

Decourt



AGRADECIMIENTOS

Esta tesis se llevó a cabo en la Unidad de Hipertensión del Hospital Provincial de Madrid, bajo la dirección conjunta del Prof. A. Oriol Bosch y del Dr. F.J. Rodríguez Rodríguez. A los cuales quiero expresar mi agradecimiento por su constante estímulo y ayuda.

Al Dr. E. López Vidriero, médico de la Unidad de Hipertensión por su colaboración y al Dr. A. Poumard por su ayuda en los trabajos estadísticos.

Al Dr. Ortiz quien realizó a mi lado y de una manera efectiva la confección de paneles de datos.

A mis secretarias Juana Gallego y Carmen Izquierdo.

A todo el personal de la Unidad de Hipertensión del Hospital Provincial por las molestias causadas.

Agradezco a todos en general su inapreciable colaboración, sin la cual no hubiese sido posible dar fin a este trabajo.

A manera de prologo

Las más de las veces nos es muy difícil explicar de modo convincente porque nos damos al estudio de una cierta - disciplina con preferencia sobre tantas otras: y por que nos entregamos con fruición a su estudio.

En algunas ocasiones es el influjo o el consejo de los maestros, o la impresión fuerte de una lectura profesional o los propios compañeros escolares.

En otras el deseo de continuación del trabajo iniciado por otra persona familiar muy allegada a uno mismo.

Y por último la mera y simple casualidad que se manifiesta como chispa luminosa y que brota inesperadamente en nuestro cerebro sabiendo el porque de nuestra preferencia sin que a veces acertemos a explicarnoslo.

Mi vocación fué de trayectoria familiar de generaciones. Mi abuelo el insigne clínico D. Simón Hergueta y Martín del Hospital General y su hijo y padre mio el Dr. Gabriel Hergueta Vidal, quien parece que hasta en los genes transmitieron mi amor a la medicina.

Me causa satisfacción de espíritu el poder ser en lo más pequeño de mi cultura científica el continuador de la estirpe de la medicina en mi familia. Y seguir los pasos en el mismo Hospital de Santa Isabel donde debí aprender hasta de las propias paredes lo que en su día D. Simón enseñara a sus discipulos y colaboradores.

Tuve una gran suerte en mis maestros hospitalarios: D. Gregorio Mara^ñón, D. Baudilio Lopez Duran y D. Gonzalo - Fernandez Garcia me llevaron de la mano en la clinica de la Medicina General, y de la especialidad Cardiológica, y en - cuyas fuentes bebí las exploraciones complementarias de la electrocardiografia cuando en nuestra patria se encontraba en pañales.

Me enseñaron a ser medico de enfermos, a ser persona, a buscar la inquietud espiritual que es el ansia irrefrenable de saber curar y de no conformarse ante ningun momento crítico. A tener afan de mejorar y superarse en el conoci- - miento humano.

I N D I C E

	PAGINA
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
A MANERA DE PROLOGO	IV
INDICE	VI
 PARTE I Revisión del Tema	
Capitulo I Perspectivas historicas de la Hipertensión arterial. Clasificación segun etiologia	1
Ia.- Las etapas pretensionales	2
Ib.- Los laboratorios de fisiologia	7
Ic.- La medida de la presión de la sangre	9
Id.- La hipertensión arterial como enfermedad del siglo XX	13
Epidemiologia de la hipertensión arterial	14
La hipertensión arterial como factor de riesgo	17
Factores predisponentes o etiologicos ...	19
Sal	20
Potasio	21
Prostaglandinas	22
Sistema Kalicreina-Kinina	23
Sistema nervioso	26
Clasificaciones de la hipertensión arterial	28
A- A nivel de la presión	28
B- Sobre la importancia de las lesiones organicas	30
C- Segun su etiologia	33
D- Oftalmologica	34

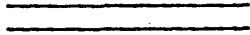
	PAGINA
Capitulo II El sistema Renina-Angiotensina en la hipertensión arterial esencial ..	38
IIa.- Descripción del sistema Renina-Angiotensina	39
IIb.- Control de la secreción de renina ..	44
1).- Pruebas a favor de un receptor vascular que modifica la secreción de renina	45
2).- Pruebas a favor de un receptor en la macula densa que modifica la secreción de renina	47
3).- Pruebas a favor de que el sistema nervioso modifica la secreción de renina	48
4).- Pruebas a favor de que agentes humorales modifican la secreción de renina	49
IIc.- Metodos de estudio del sistema Renina-Angiotensina	49
1).- Índice de granularidad yuxtaglomerular	50
2).- Índice de la actividad enzimática de la mácula densa	51
3).- Actividad de renina plasmática	53
4).- Concentración renal de renina .	55
5).- Enzima de conversión	55
6).- Angiotensina II	55
II d.- Sistema Renina-Angiotensina e hipertensión esencial	56
1).- Contribución del sistema Renina Angiotensina a la regulación fisiológica de la presión arterial	56

	PAGINA
2).- El sistema Renina-Angiotensina en la hipertensión esencial ..	57
Capitulo III Valor del electrocardiograma en el estudio de la hipertensión arte- rial esencial	61
IIIa.- Recuerdo historico-evolutivo elec- trocardiográfico	62
IIIb.- Alteraciones electrocardiográficas en la hipertensión arterial esen- cial	67
1).-Crecimiento auricular	70
2).- Complejo QRS-T	76
2a- Hipertrofia ventricular izquierda	78
2b- Trastornos de conducción	92
2c- Alteraciones secundarias electrocardioliticas	98
2d- Alteraciones secundarias a trastornos de miocardio	98
PARTE II Objetivo del trabajo y experimentación .	105
Capitulo IV Objetivo del trabajo	106
Resultados a obtener	107
Capitulo V Materiales y Metodos	109
1).- Selección de sujetos controles	110
2).- Selección de hipertensos	111
3).- Medida de la A.R.P.	113
4).- Protocolo de estudio del siste- ma renina-angiotensina	114
5).- Registros electrocardiográfi- cos y parametros generales a valorar	116
6).- Valoración de la repercusión organica en los enfermos hiper- tensos	118

	PAGINA
7).- Analisis estadístico	121
Capitulo VI Resultados	122
Via.- Características generales de los pacientes	123
1).- Sexo	123
2).- Tratados	123
3).- Radiología toracica	123
4).- Fondo de ojo	123
5).- Raza	123
6).- Función renal	123
7).- Edad	123
8).- Evolución	127
9).- Repercusión orgánica	127
10).- A.R.P.	127
11).- Relación entre los valores de A.R.P. y el grado de repercu- sión orgánica	127
Vib.- Validación del estudio del sistema Renina-Angiotensina	133
1).- Relación entre la natriuresis y la A.R.P. en sujetos contro- les	135
2).- Relación entre la natriuresis y la A.R.P. en sujetos hiper- tensos esenciales	135
Vic.- Alteraciones electrocardiográficas	139
1).- Alteraciones de la onda P	139
2).- Alteraciones del segmento PQ .	139
3).- Alteraciones del eje QRS	139
4).- Alteraciones del intervalo QT	144
5).- Hipertrofia y sobrecarga ven- tricular izquierda	144
6).- Trastornos de conducción	144
7).- Trastornos de la repolariza- ción	153

	PAGINA
VId.- Alteraciones de fondo de ojo	153
Vie.- Alteraciones de la radiología de to rax	154
VIf.- Relación entre los valores de A.R.P. sexo y años de evolución	154
Vig.- Relación entre la instauración de tratamientos previos o no con el gra do de repercusión de su hipertensión	160
Capitulo VII.- Discusión y conclusiones	161
- Características generales de los pacientes	162
- Relación entre los valores de A.R.P. y el grado de repercusión organica	163
- Validación del estudio Renina-An giotensina	164
- Alteraciones electrocardiográfi cas en la hipertensión arterial esencial	164
1).- Alteraciones de la onda P ..	166
2).- Alteraciones del segmento PQ	166
3).- Alteraciones del QRS	167
4).- Hipertrofia ventricular iz quierda y sobrecarga	168
5).- Trastornos de conducción ...	169
6).- Trastornos de la repolariza ción	170
- Alteraciones del fondo de ojo ...	170
- Alteraciones radiológicas	171
- Relación entre los valores de A.R.P. sexo y años de evolución .	171
Conclusiones	172
BIBLIOGRAFIA.....	175

INDICE DE CUADROS	235
INDICE DE FIGURAS	237



PARTE I

REVISION DEL TEMA

CAPITULO I

PERSPECTIVAS HISTORICAS DE LA HIPERTENSION ARTERIAL
CLASIFICACION SEGUN ETIOLOGIA

La hipertensión arterial constituye en la actualidad uno de los capítulos más interesantes en la patología cardiovascular, por dos importantes aspectos, uno la morbilidad y otro la mortalidad a que conducen sus complicaciones. Se puede considerar el factor de riesgo de mayor importancia dentro de los mismos y está considerada como una de las plagas de nuestro tiempo. (1)

Es sorprendente sin embargo, que sus antecedentes que tienen bases muy antiguas, solo esté en la mente del médico apenas hace un siglo; y no solo eso, sino que la introducción del propio concepto como entidad nosológica tuviera lugar en este siglo y la posibilidad de sus conocimientos fisiopatológicos y terapéuticos se consiguieran en estos últimos veinticinco años.

Ia.- La etapa pretensional.

Podemos asignar este nombre a la época anterior, al conocimiento de que existiera una tensión arterial medible. Se conocía que la sangre circulaba con cierta fuerza y sin que se llegara a un significado completo sobre lo que era la tensión arterial, se mantenía una cierta relación con algunos hechos.

Uno de ellos, fue el estudio del pulso y sus variedades. Otro la doctrina de los temperamentos y dos fundamentales y más directos como eran la clínica, con la demostración de la apoplejía y la terapéutica, con el uso y abuso de la sangría.

Las manifestaciones sobre el estudio de la doctrina de los temperamentos hace su referencia ya en la antigua medicina griega, en la obra hipocrática, que data de casi dos milenios y medio en sus famosos "Aforismos". En ellos manifiesta como la apoplejía sucede desde los cuarenta a los sesenta años en el hom

bre y siguiendo la doctrina humoral indica que el temperamento que con mayor frecuencia se afecta es el melancólico o atabiliar por aglomeración de los humores, se relaciona con la pleto-
ra. (2)

Llama la atención sobre un dato clínico de observación y con rigor y exactitud, cuando al hablar de los melancólicos manifiesta: "Si la lengua se queda sin movimiento de repente o alguna otra parte del cuerpo se paraliza, es un sintoma atabiliar". (2).

La sangría tiene un lugar importante en la terapéutica. Se piensa en ella hasta de una forma preventiva para aquellos hombres robustos que se ocupan en ejercicios violentos. Es curioso con que perfección de ideas se mantiene la temática: las enfermedades que proceden de replección se curan por medio de evacuaciones; las que nacen de evacuación por el de replección. A veces llegan a temas e ideas más concretos: "En los dolores de la parte posterior de la cabeza es buena la sangría de la vena recta de la frente". (3,4)

Desde Hipócrates a Galeno las ideas sobre la doctrina humoral dominan el concepto sobre la enfermedad. La explicación de todas ellas residía en las detecciones de los cuatro humores.

No obstante la máxima relación se encuentra en el estudio de los pulsos sin que exista ninguna referencia a la presión "per se". Uno de los grandes estudiosos de esta doctrina fué el español que ejerció en Antequera, Francisco Solano de Luque (1.684 - 1.738) quien ha quedado con el nombre de "el pulsista" escribiendo un libro "Lapis lydos apollinis" basándose en grandes observaciones personales y que tuvo gran influencia por su difusión europea. (5). En él se analizan las

diversas formas del pulso con bastante calidad.

Con el renacimiento aparece un nuevo camino por cambios de metodos que nos van a marcar tres lineas importantes en los progresos sobre las ideas de la circulación sanguínea:

a.- Los trabajos de Colombo, Cesalpino y Servet, (6) que demuestran el mejor conocimiento de los mecanismos de la circulación, a mediados del siglo XVI y los de Harvey y Malpighi en la centuria siguiente (2).

Uno de los puntos básicos es el conocimiento del mecanismo concreto de la circulación sanguínea en el organismo, que no llega hasta su descripción por William Harvey en 1.628 en uno de los diez libros más importantes de la historia de la medicina "Exercitatio anatomica de motu et sanguinis in animalibus", impreso en Frankfurt (7).

Otro descubrimiento importante corre de manos de Marcelo Malpighi, con el descubrimiento de los capilares (8).

En la centuria siguiente, el abate italiano Lazaro Spallanzani, logra comprobar visualmente en embriones de pollo el recorrido de la sangre y sus estudios a cerca de la elasticidad de la pared de las arterias y la velocidad con que corre la sangre en las mismas (9).

b.- La influencia en la medicina del cambio de punto de vista de la física, con la introducción de técnicas precisas y la mentalización para utilizarlas y sacarlas provecho.

Este desarrollo del pensamiento de la física que tendrá sus nombres culminantes en Galileo y Newton, ya que el

primero ideó y creó un instrumento para medir un pulso y un discípulo suyo Torricelli, encontró por primera vez el modo de medir instrumentalmente la presión del aire mediante un aparato de mercurio, técnica que después utilizarían los fisiólogos. (10)

Este desarrollo de la física dará pie a la creación de una doctrina de muy amplia repercusión, la iatrofísica o iatromecánica. Esta, junto a la iatroquímica llenaron una etapa aunque corta, de muy densa influencia en la historia de la medicina.

Una figura de gran relieve fué Giovanni Alfonso Borelli: además de estudiar el movimiento de los seres vivos con mayor dedicación a los músculos del esqueleto, estudio también la circulación desde un punto de vista hidrodinámico considerando al corazón como un pistón y calculando la fuerza que desarrollaba. (11)

Otra figura a tener en cuenta por lo que aquí nos interesa fue Santorio ideador de nuevos instrumentos, sobre todo de uno llamado "pulsilogio", que permitía valorar las irregularidades y alteraciones del pulso. (12)

Ya en el siglo XVIII figuran, las primeras nociones objetivas sobre el control de la actividad cardio-circulatoria de origen nervioso, sobre todo la disminución del ritmo cardíaco por la acción del vago que dió lugar al concepto de "encantamiento del corazón" en los trabajos de Luigi Galvani.

c.- Las observaciones clínicas de interés que llamaron la atención junto a las lesiones del cadáver, en una palabra, el inicio del desarrollo anatomoclínico que dará su fruto en el siglo XIX.

También es en el siglo XVIII, cuando los médicos italianos, Lancisi y Albertini, iniciando el método anatomoclínico estudiaron detalladamente las enfermedades cardiovasculares. Se deben destacar asimismo los estudios del Thomas Willis descubridor de la distribución vascular, (polígono que lleva su nombre) en la base del cerebro permitiendo un mejor conocimiento de los aneurismas y a posteriori de la circulación cerebral. (2)

No podemos terminar esta etapa pretensional sin destacar la figura de Newton, cuando anteriormente le cité por considerarlo el cerebro que propició la formación de un ambiente favorable al estudio de su país. Así mismo a la trascendencia que se asiste justo a posteriori o casi contemporáneos del descubrimiento de Stephen Hales, al cambio de conciencia que transforma el simple hallazgo de la autopsia al hecho correlativo entre el padecimiento de la vida y las lesiones encontradas en la investigación postmortal, para finalmente llegar a la obra magna de Morgagni, impulsor máximo del desarrollo de una anatomía patológica moderna. (2)

La demostración concreta de que la sangre circula a una cierta presión y la introducción de una técnica que permitiera medirla cuantitativamente se debe a un clérigo británico que ejercía su ministerio en una parroquia cercana a Londres, Stephen Hales, que nació en 1.677. (2)

Además de trabajos sobre temas de fisiología vegetal, lo que nos importa destacar y considerar son los estudios en relación con la circulación de la sangre, convirtiéndole en uno de los pioneros de la historia de la fisiología. A él se debe el primer conocimiento objetivo y mensurable de que la sangre circula por el interior de las arterias a una cierta presión. (13)

Desde los trabajos de Harvey, hace más de un siglo se puede considerar la aportación más importante dentro de la fisiología de la circulación, dándole un giro original o una nueva visión desde un aspecto dinámico del proceso.

Sus experimentos consisten en conectar directamente un vaso del cuello de un caballo (la carótida) a un tubo de vidrio y medir la altura a que llega la sangre en el interior del tubo. Se le puede considerar por los estudios complejos en caballos, vacas, ovejas, perros etc..., estudiando la frecuencia del pulso la cantidad de sangre impulsada por el corazón, la presión, la resistencia de las paredes etc..., como uno de los fundadores de la hemodinámica. (13)

Tenemos que considerar que la obra de Stephen Hales, ocupa por derecho propio, un lugar principal en el estudio de la fisiología y patología de la presión arterial. A partir de 1733 se sabe que la fuerza con que corre la sangre dentro de las arterias puede medirse de modo objetivo. Debería pasar más de un siglo para que este invento pudiera ser de utilidad práctica en los enfermos.

Ib.- Los laboratorios de fisiología.

En la primera mitad del siglo XIX, se realiza el paso siguiente al estudio y conocimiento relacionado con la presión arterial. Destacan dos grandes grupos: La escuela francesa capitaneada por Magendie, y la escuela alemana con Carl Ludwig. (14)

La obra cumbre y el desarrollo extraordinario de la fisiología en el siglo XIX en Francia acaece con la obra de Claude Bernard. Las bases para la obra fueron colocadas en gran parte por Francois Magendie, quien realizó una labor de pionero junto a Legallois y Poiseuille. (15)

Otro miembro destacado de la escuela de fisiología francesa fué Jules Jean Cesar Legallois, su aportación más destacada en este campo está en intentar establecer las relaciones existentes de dependencia entre la actividad del corazón y los mecanismos de control de origen neurológico. Con ello sentaba una de las bases de la teoría neurogena de la actividad cardíaca, que durante largo tiempo se ha opuesto como en una especie de dualismo a la doctrina miogena. (16)

También perteneciente a la escuela francesa se encuentra Jean Marie Leonard Poiseuille, parisino al que se le debe reconocer ser el instrumento o eslabón de unión entre las obras de Hales y Ludwig. Se le puede considerar también como un pionero de la hemodinámica. Intento sustituir el tubo de Hales por un manómetro de mercurio. (2)

La modificación del primitivo artilugio de Hales marca un camino. Se le denominó "hemodinamómetro", que consistía en tubo de plomo con carbonato potásico para impedir la coagulación de la sangre. Mediante su aparato consiguió demostrar las relaciones entre la presión de la sangre y el ritmo respiratorio y como aquella aumenta durante la espiración. También pudo medir la dilatación del diámetro de las arterias en cada latido.

Fuó Poiseuille quien encontró las relaciones entre la velocidad del flujo y la viscosidad el grado de presión y el área de sección del tubo obteniendo de esta forma el llamado "coeficiente de viscosidad" y conocido con el nombre de Ley de Poiseuille, que se ha revelado como de extraordinaria utilidad. Entre otros instrumentos introdujo un modelo de viscosímetro.

De forma analoga a la de Magendie en Francia, surgió la escuela alemana de fisiología en la persona de Johannes Mü-

ller, que ha dejado una huella profunda en la historia de la -- fisiología. Su libro de texto "Handbuch der Physiologie des - Menschen" es uno de los grandes clásicos de la disciplina. Así como sus trabajos fueron importantes no menos fué su influencia personal formando a un gran número de fisiólogos que realizaron despues una importante obra propia. Los estudios acerca de la dinámica de la circulación de la sangre se desarrollaron - principalmente a cargo de los hermanos Ernst y Edward Weber y la actividad de mucho mayor alcance de Karl Ludwig.

Uno de los trabajos de mayor importancia de Ernst Heinrich Weber sobre la fisiología de la circulación, fué la - demostración de acción inhibitoria del vago sobre la actividad cardiaca. (1.845). (2)

La obra más interesante realizada por la escuela - alemana de Leipzig se debe a Karl Ludwig, nacido en 1.816. Se llegó a decir de él que fué el mejor profesor de fisiología - que haya existido nunca.

Entre sus breves estudios, uno de los que mayor -- importancia adquirió es el que dedicó a la presión de la sangre. Su labor fué más de creador de escuela y formador de discipulos, que la de escritor de abundantes monografías. Introdujo - en 1.874 el quimografo, justo un siglo después de que Hales - (1.733) demostrara la fuerza con que corre la sangre por las - arterias, entre otros de sus múltiples trabajos que son extraor^{di} dinarios en número y calidad. (16)

Ic.- La medida de la presión de la sangre.

Esta medida se inicia en realidad con el trabajo de Stephen Hales. (13) Demostró el hecho y lo hizo mediante un pro cedimiento sencillo y claro pero no concluyente, ya que la -- sangre subia por el tubo conectado a la arteria y se perdía y

el animal moría desangrado o por anemia aguda.

Un aparato relativamente sencillo, que tiene el mérito de ser uno de los precursores de la larga vía, es el de J. Herisson en 1.834. En realidad lo que medía era la amplitud de la onda pulsátil. Consistía en una semiesfera de metal que posee en su parte inferior una membrana, la semiesfera contiene mercurio; en su parte alta sale un tubo capilar y se coloca la membrana sobre la arteria radial captando las variaciones que experimenta el pulso y transmitiéndolas al mercurio que asciende por la columna. (17)

El primero que logró dar una idea útil de lo que debía ser un aparato para medir la presión en el hombre fue el alemán Karl von Vierordt, se le consideró como uno de los que contribuyeron con mayor eficacia al desarrollo de la fisiología experimental moderna. (18)

Tres aspectos fundamentales y heterogéneos llenaron su vida: 1º.- El perfeccionamiento de las técnicas de registro de la actividad de la pared de las arterias ideando los primeros esfigmomanómetros de uso útil. 2º.- Los análisis de la sangre porque quizás fué el primer investigador que logró contar los corpusculos sanguíneos y 3º.- Fué uno de los iniciadores del estudio de la fisiología infantil con carácter propio.

Quizás el perfeccionador de estos aparatos fué otro francés, Marey cuyo mérito fué el de comprimir una extremidad (y con ella la arteria) y suponer que la presión necesaria para comprimirla, impidiendo la transmisión de la onda del pulso era la equivalente de la presión arterial. (19)

Los primeros modelos de su esfigmomanómetro se basaron en la acción de un resorte. Uno de los méritos de Marey

fué el de no dejar relegado su aparato al laboratorio, sino -
llevarlo a la clínica.

Como fruto de sus estudios debemos mencionar sus trabajos globales sobre la circulación de la sangre. También -
destacó en la descripción de las relaciones entre la frecuen-
cia del latido cardiaco y la tensión arterial observando que -
el ritmo se hace más lento a medida que la presión sube e in-
versamente. El hecho se conoce con el nombre de Ley de Marey.
(19)

Después de varios modelos de esfigmomanómetro con
diversas peculiaridades llegamos al último tercio del siglo -
XIX en plena época victoriana y con el imperio alemán como pri-
mera potencia en el continente. Es entonces cuando empieza a
introducirse la medición de la presión arterial como prác-
tica más o menos habitual en exploración clínica.

Quizás el primero en realizar la medición de la -
presión arterial de modo habitual en la clínica fué un médico
británico de ascendencia hindú, Frederick Akhbar Mahomed, cuya
vida y obra fueron truncadas precozmente. Estudió la hiperten-
sión a través del prisma de la patología renal. Es importante
su observación de la hipertensión en la enfermedad de Bright,
e incluso en la que entonces se denominó etapa prealbuminú-
rica. (20,21)

En Francia la introducción de esta práctica en la
clínica se debe a la conjunción Marey-Potain. Este último es -
una de las grandes figuras de la medicina práctica francesa -
del último tercio del siglo XIX, fué jefe de clínica de Boui-
llaud, llegando a la cátedra de clínica médica, falleciendo en
París en 1.901. (19)

Con los años se fueron modificando los instrumen-

tos, hasta llegar a una observación interesante, como la que ha constituido el estudio del momento en que la pared de la arteria comprimida es más amplia. El método fué particularmente valorado por el cardiólogo francés Michel Victor Pachon (1.867 - 1.938) introduciendo un instrumento adecuado y el concepto de oscilometría (1.909). (22)

Así mismo los aparatos que utilizaban una columna de mercurio (como el primitivo de Herrison en 1.834) se hicieron de nuevo útiles por las modificaciones de tipo técnico introducidas por Heinrich von Recklinghausen. (1.901).

Un adelanto muy importante se logró con la introducción del empleo del brazalete, por el patólogo italiano Scipione Riva-Rocci (1.867 - 1.937) en el año 1.896. (24) La técnica se basa en un principio utilizado hoy día : se coloca un brazalete conteniendo aire en el brazo; se insufla hasta conseguir el paso de sangre en la arteria, interrumpiendo al mismo tiempo la percepción del pulso en la muñeca. El brazalete de Riva-Rocci era muy estrecho y solo medía 5 cm. Recklinghausen introdujo una modificación muy útil al recomendar un brazalete más ancho de 10 a 15 cm.

Otra aportación importante al estudio de la medición de la presión arterial es la del patólogo ruso Korotkoff quien introdujo la técnica de determinar la presión de la sangre mediante la auscultación. Apuntó así mismo que los ruidos que se percibían permitían conocer el valor de las presiones sistólicas y diastólicas (1.905). (25)

Con estos últimos adelantos tenemos ya la base de los instrumentos que se utilizan hoy en día en la clínica habitualmente. No obstante ante la necesidad de mediciones muy precisas se han introducido nuevas técnicas, como las que a continuación detallamos:

- Tonooscilometro de Flesch (1.930).
- Manometro piezoelectrico de Langevin y Gómez (1.933). (27)
- El basado en principios fotoelectricos de Rein (1.940). (28)
- El manometro condensador de Hansen y Warburg (1.947). (29)

Hasta llegar a las técnicas de esfignomanometria - automática por mecanismos electronicos. (manómetros digitales). (30)

Id.- La Hipertensión Arterial como enfermedad del siglo XX.

Fué Thomas Clifford Allbut en 1.915 quien derrumbó la doctrina renal señalando el papel principal del aumento de tensión "per se" elaborando el concepto de hipertensión arterial esencial.

En un principio la patologia de la hipertensión arterial es considerada desde el punto de vista organico-lesional: cardiopatas descompensadas, arteriosclerosis generalizadas etc... todo ello debido a las publicaciones de Cohnheim que escribe que las alteraciones de la hipertensión dependerian de la actividad cardiaca, siendo como dijo Muller el patrón de medida de la capacidad funcional del corazón. Sahli habló de hipertensión de estasis y Geisböck puso de relieve la arteriosclerosis que se acompañan de fuertes hipertensiones.

En 1.931 publica Volhard, Suter y Fahr su famoso libro sobre la patologia de los riñones encarandose con el problema de la hipertrofia cardiaca en la enfermedad renal y la hipertensión pasa de efectos a causa, de sintoma en entidad no-

sologica. Se trató de dar con la patogenia de la hipertensión que exhibian ciertas enfermedades renales y el resultado final fue localizar el origen, en un aumento de las resistencias del árbol vascular periférico. La estrechez espástica de la arteriolas y su manifestación más sensible, la hipertonía sería obra de ciertas sustancias presoras que se engendrarían en los riñones llegando de esta forma al aislamiento de la renina por Bingel y Strauss. En 1.937 el sueco Kylin asegura que no es una enfermedad sino solamente un sintoma y posteriormente von Bergmann con su patologia funcional aduce que la estrechez de la sección terminal de las vias circulatorias es lo que debe llamarse "enfermedad de la hipertensión arterial". Por lo tanto hay dos caminos, el organicista de Kylin o el funcional de von Bergmann. (31)

En esta dismantelación de la hipertensión se ha ido despejando del tronco de la hipertensión arterial esencial una serie de formas clinicas bien conocidas: el feocromocitoma y la enfermedad de Cushing de origen endocrino, las nefropatias, la coartación de aorta, las originadas por estenosis arteriales, renacen segun su causa y como siempre llegamos a un grupo en las que el estudio más minucioso no permite darnos ninguna alteración morfologica o funcional que explique sus cifras tensionales elevadas y llegamos a pesar del dismantelamiento a que la hipertensión arterial esencial sigue en pie; aunque en la actualidad el perimetro se encuentra reducido.

Epidemiologia de la hipertensión arterial

La enfermedad hipertensiva como tal en el momento actual, hay que considerarla como una enfermedad que crea un problema sanitario de masas. Uno de los principales logros de la epidemiologia cardiovascular en estos últimos años es la acumulación de datos sobre poblaciones. La hipertensión es una afección de las más frecuentes e importantes que producen mor-

bilidad, incapacidad y muerte prematura en nuestra población -
adulta. Datos recogidos en una muestra elegida al azar en los -
E.E.U.U. entre la población adulta y en edades comprendidas en
tre dieciocho y setenta y nueve años, indica que alrededor del
15% de los blancos y el 28% de los negros presentan hiperten-
sión arterial, en los criterios de la Organización Mundial de -
la Salud (sistolica 160 mm. de Hg. y/o diastolica 95 mm. de -
Hg.). Lo que supondría que de veinte a veinticinco millones de
americanos presentan hipertensión arterial y aproximadamente -
doble número de negros que de blancos.

En nuestro país el número de hipertensos existente
no está determinado por un estudio lo suficientemente amplio y
detenido, pero llegamos a la aproximación de cinco millones de
personas. (32). Esta cifra nos da idea de la enorme importan-
cia que supone por la cantidad tan elevada de personas que la -
padecen, ya que si pensamos en que estos enfermos sin tratar -
disminuyen su vida en diez años por lo elevado e importante de
sus complicaciones, creo que debemos pararnos a meditar sobre
el asunto.

No hay que pensar que es una enfermedad que solo -
ataca a las personas de edad avanzada sino también a los jóve-
nes y a los adultos de edad media, ascendiendo la incidencia -
bruscamente con la edad.

La hipertensión ha evolucionado sobre todo en estos
veinte últimos años de una manera tan alarmante, que se la pue-
de considerar en el campo de la salud como una endemia que --
afecta a millones de seres. (33)

Es un hecho alarmante pensar que en el mundo la -
cuarta parte de los seres que lo habitan de más de cincuenta -
años es hipertenso. Hunt, prestigioso hipertensista, llega aún
a más, aclara que una de cada seis personas de más de treinta

años lo es también y en una de cada ocho personas de más de dieciseis la padecen. (33)

En líneas generales podemos aseverar y estimar que el 20% de la población adulta sufre hipertensión.

Pareson notifica que un hombre de cuarenta y cinco años con hipertensión de 150/100 disminuye su esperanza de vida en once años con relación a la de una persona normotensa y con relación a los años de vida de un hipertenso tratado correctamente, es idéntica a la de un individuo normotenso.

Para no alargar más este punto y sabiendo la importancia y relevancia en la epidemiología de otros datos como son la dieta, el sexo etc... vamos a enunciar los trabajos más importantes realizados en estos últimos años y que haría interminable el desarrollo de los mismos.

Quizas el más extenso de estos estudios epidemiológicos fué el "Estudio sobre la complexión y la presión arterial" efectuado por la Society of Actuaries de Chicago en 1.959 que abarca los datos hallados en cerca de cuatro millones de hombres y mujeres estudiados durante un periodo de veinte años; también debemos citar el efectuado en 1.958 a mil seiscientos hombres de cuarenta a cincuenta y nueve años de edad. (34) Otro de los estudios epidemiológicos que demostraron la correlación entre la elevación de la presión arterial y el aumento de la morbilidad fue el conocido estudio de Framingham en el que se estudiaron a más de cinco mil personas de Massachusetts, hombres y mujeres de treinta a sesenta y dos años de edad. Este estudio demostró también el papel de la hipertensión como frecuente y activo precursor del infarto cerebral aterotrombótico y como coadyuvante importante de los accidentes cerebrovasculares en general. (35, 36, 37, 38). Por último, Paul presentó hace unos años los resultados acumulados de seis estudios epidemiológicos

directos. (39)

La Hipertensión como factor de riesgo.

El concepto de factor de riesgo se estableció cuando quedó claro que podía preverse el ataque cardiaco con un grado de probabilidad en individuos clinicamente sanos, a partir de variables tales como el colesterol, la presión arterial y el tabaco. Un factor de riesgo es un factor asociado con el desarrollo de la enfermedad. Este concepto no implica necesariamente que su eliminación sea capaz de reducir el riesgo de enfermedad. No obstante existe una relación de causa-efecto entre factores de riesgo y enfermedad. (40)

Un estudio sobre la evolución de la enfermedad llevado a cabo durante veinte años en la ciudad de Framingham en un número elevado de individuos, cinco mil doscientos nueve, sobre su presión sanguínea, nos da el resultado de que esta enfermedad trasluce que es el factor de riesgo más importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y este riesgo aumenta en proporción a la elevación de la presión sanguínea.

Abordar el problema reflexionando sobre la hipertensión en cuanto a enfermedad o factor de riesgo nos llevaría muy lejos, pero si creemos que en este par de coordenadas se constituyen dos perspectivas diferentes desde las que se puede enfocar el problema. En términos matemáticos diremos que forman entre si una intersección de conjuntos con elementos comunes.

Las personas con hipertensión presentan un mayor riesgo de experimentar problemas cardiovasculares patológicos como complicaciones que se ven reflejadas en repercusiones viscerales susceptibles de provocar la muerte o reducir la esperanza de vida. Estas complicaciones son entre otras: encefalopatías, renouropatías, cardiopatías y accidentes cerebrovascu-

lares.

Desde un punto de vista sociológico la importancia de detectar, prevenir y controlar la hipertensión estriba precisamente en el factor de riesgo que la misma supone. En los adultos jóvenes y de edad mediana con hipertensión, presentan un riesgo notablemente aumentada de morir prematuramente por dichas complicaciones. (32)

Los términos hipertensión leve y benigna inducen a error y a una inapropiada comprensión del problema por la sociedad, más entre el público general como entre los profesionales de la medicina.

En unos estudios recientes sobre esta calidad de pacientes se observó que la mortalidad durante los diez años siguientes al ataque cardiaco, incluyendo muerte súbita fue dos veces más elevada en el grupo con la llamada hipertensión leve (niveles diastólicos de 95/104 mm. Hg) en comparación con aquellos que presentaban presiones diastólicas normales. (33)

Al seguir comparando estos enfermos con la población normal, la incidencia de enfermedad cardiovascular se desarrolla cuatro veces más, fallo congestivo tres veces más, enfermedades coronarias supera siete veces la cifra de A.C.V.A. y duplica como mínimo la incidencia de enfermedad arterial periférica oclusiva. Relacionándolo de forma más directa con la enfermedad coronaria se ha podido comprobar que alrededor del 60% de los casos diagnosticados de infarto de miocardio, existía historia clara de hipertensión. La hipertensión, no solo hace mayor el riesgo de aparición de infarto de miocardio sino que también eleva la mortalidad post-infarto inmediata y a largo plazo e inclusive favorece la incidencia de las grandes complicaciones. (32) Los hipertensos tratados tienen un significativo descenso de la mortalidad total con relación a los

enfermos que no fueron tratados con tensión diastólica de 115.

Cuando la hipertensión coexiste con otros factores de riesgo (tabaco, hipercolesterolemia etc...) los riesgos se suman. Varones observados por primera vez en los que la hipertensión era el único factor de riesgo, experimentaron una tasa de mortalidad dos veces más elevada durante los siguientes diez años que los varones sin factores de riesgo. Cuando se asoció a la hipertensión el hábito de fumar o el colesterol elevado, el riesgo a morir resultó ser más que triplicado y cuando se asoció a los dos juntos la mortalidad fue cinco veces mayor. Las personas con presión sanguínea elevada y que presenten signos de cardiopatía hipertensiva los riesgos de mortalidad y morbilidad son especialmente altos.

El aumento de mortalidad no constituye el único -- problema siendo este de vital importancia pero tal como los -- datos demuestran existe una proporción muy considerable de casos de incapacidad a nivel laboral debido a la enfermedad hipertensiva constituyendo un gran costo económico para la sociedad. (32)

Para concluir diremos que como factor de riesgo la presión sistólica parece poseer por lo menos tanto valor predictivo como la presión diastólica en ambos sexos y en todas las edades. El tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de padecer las complicaciones importantes y solo por esta -- razón se debe justificar sin pérdida de tiempo dejar de efectuar el tratamiento de la hipertensión arterial.

Factores predisponentes o etiológicos.

Estos influyen o bien en la patología o en el mantenimiento de la hipertensión, entre ellos encontramos los siguientes:

Sal.(41) Es de todos conocido hechos como que algunas razas indias americanas, los esquimales y los masai en Africa (2,3) apenas padecen hipertensión y consumen poca sal. Las dietas carentes de sal han sugerido que un elevado consumo de la misma produciria hipertensión y tambien se ha comprobado sin embargo que grandes consumidores de sal no presentan hipertensión.

En la terapeutica tambien hemos comprobado la relacion que pudiera existir entre el sodio y la hipertensión ante el empleo de diureticos.

Dos parecen ser los mecanismos a través de los cuales el sodio puede inferir sobre la tensión arterial: uno aumentando las resistencias periféricas, al actuar sobre la pared de las arteriolas ocasionando hipertensión vasoconstrictora y dos aumentando el volumen plasmático circulante produciendo hipertensión de volumen.

Son clasicos los trabajos de Tobian y Biuron (44) demostrando la mayor cantidad de sodio en las paredes arteriales renales en relación con sanos. Dicho aumento de las resistencias periféricas podria ser debido al aumento de grosor de la pared arterial, disminuyendo su luz y reduciendo la elasticidad parietal. Tambien puede elevar el tono del musculo liso arteriolar y estimular su contracción. Aunque existen varios factores más, como facilitar la liberación de iones, calcio, el aumento de la actividad simpatica y adrenal con el consiguiente aumento de liberación de catecolaminas. Los trabajos de Mendlowitz (45) y últimamente los de Brunner (46), son los de mayor relevancia en la primera

cuestión (47). La relación del referido mecanismo - sobre el volumen plasmático circulante, es señalado por Guyton (48) al demostrar como la eliminación - urinaria de sodio y agua por los hipertensos es - igual a la de los normales, cuando debiera ser mayor y que cabría la posibilidad de que la retención sodica con el consiguiente aumento de volumen fuera sólo durante la primera etapa de la enfermedad como mecanismo inicial o disparador y posteriormente el aumento de las resistencias periféricas mantendrían de forma duradera y estable la hipertensión.

Potasio: Juega un papel clave como el sodio y más directamente relacionado con los minerales-corticoides y su disminución en sangre; es guía diagnóstica de un tipo de hipertensión.

Parece ser que intervendría a través de tres mecanismos: 1º regulando la síntesis de aldosterona. 2º participando en la secreción de renina. 3º por su efecto vasodilatador.

Trabajos experimentales han demostrado el incremento de liberación de aldosterona al perfundir potasio y en el hombre son analogos según Cannon. El mecanismo ha sido parcialmente descubierto. Stoerk -- (51) ha comprobado una relación directa entre la - kaliemia y la anchura de la zona glomerulosa y Muller (52) evidencio una acción directa del potasio sobre la 11-beta y 18 hidroxilasa adrenal. Brow -- (52) en cortes de capsulas adrenales ha visto tambien como el potasio produce aumento de la conversión del colesterol a pregnenolona asi como aumento de la desoxicorticosterona. (52)

Con relación a la renina ya se sabe que los incrementos de la potasemia producen un descenso de los niveles de renina y al revés.

Y por último las investigaciones de Overbeck (53) han comprobado la acción vasodilatadora local sobre el árbol vascular. El efecto es inhibido por ouabaina y así mismo ha señalado también la atenuación de este efecto vasodilatador, en diversas formas de hipertensión, esencial y renal en el hombre y animales de experimentación.

Prostaglandinas: Son sustancias ubicuitarias (54) y están presentes en todas nuestras células, siendo responsables de unas funciones fisiológicas de una diversidad desconcertante. Todo comenzó en 1.935 cuando von Euler (55) aisló de la próstata y del plasma seminal del hombre y de ciertos animales una sustancia desconocida y con características variables así como sus acciones, entre las que destaca los efectos hipotensores y estimulantes sobre ciertos músculos lisos aislados. Estas prostaglandinas eran ácidos grasos no saturados de los átomos de carbono. (56) El mismo año Goldblatt constata hechos similares (57) y Bergström y cols. descubren su estructura (58,59) ya en el año 1.960, aislando alguna de estas moléculas y determinando su identidad, fecha que debe considerarse, el comienzo del verdadero período de investigación.

Existen cuatro grupos de PG que se designan con las letras E, F, A, y B según la composición del anillo cíclico y el sufijo numérico que les añade 1, 2, ó 3 indica el número de dobles enlaces que

ten en sus cadenas (61)

De entre las múltiples acciones sistémicas de las PG, son de destacar tres funciones principales que justifican su importancia en la patología hipertensiva. Estas son:

- 1º .- Autorregular la irrigación renal (62).
- 2º .- Favorecen la eliminación del sodio y potasio. (50)
- 3º .- Función hipotensora (dilatación directa de las arteriolas periféricas, aunque se desconoce el mecanismo).

Recientemente Moncada (63) ha descubierto una nueva PG en la pared vascular, denominandola prostaciclina, PG 12 muy inestable. Se le adjudica un papel muy importante como antiagregante plaquetario en la trombosis arterial y venosa.

Merced a las acciones hipotensoras en general, las PGA son las más específicas en su acción sobre la musculatura lisa vascular y juegan un papel importante en el control de la presión arterial. Por estas acciones se piensa que ciertas formas de hipertensión podrían deberse a un déficit de la producción de las mismas. (50)

La relación PG eje renina es reciproca, pues a través de la deplección sodica y de la volemia que producen, estimularian el eje-renina-aldosterona.

Sistema Kalikreina-Kinina: No hay duda que junto a las PG forman una barrera hipotensora opuesta a -

otros agentes presores.

Las Kalikreinas son unas enzimas proteolíticas, - que liberarian a partir de sustratos específicos - kininas de potente acción vasodilatadora y natriu- retica. Existen diversos tipos de kininas y la bra- dikinina puede servir como prototipo: está compues- ta por nueve aminoácidos.

Tras su hallazgo, una serie de implicaciones en la fenomenología hipertensiva han sido descubiertas.

La fundamental participación del sistema kininas es la siguiente:

- 1º .- Mantenimiento del balance electrolítico (65)
- 2º .- Relaciones kalikreinas-mineral-corticoi- des. (65)
- 3º .- Hipoexcreción de kalikreinas urinarias, como causa de la hipertensión. (50,67)
- 4º .- Interrelación kalikreina-prostaglandinas. (65,66).

La secreción de kalikreina está en relación direc- ta con el balance del sodio tanto en condiciones de normo como de hipertensión. Las kalikreinas rena- les se comportan como una hormona natriu- retica -- renal, demostrado por los trabajos de Ivor (68) y que existe una relación directa entre la presión - de la arteria renal y la excreción de kalikreina, comportandose pues en forma contrarias a la renina (68,69)

Es conocida la supresión de kalikreinas urinarias -

tras adrenalectomia y el aumento de su excreción -
tras un tratamiento de doca (67). Del mismo modo se
han encontrado aumentos de la eliminación urinaria
de kalikreina en el hiperaldosteronismo primario.
(67)

Es pues interesante hacer notar que la retención -
sódica inducida por la aldosterona y otros mineral-
corticoides, estimularia la producción renal de ki-
ninas y seria un sistema que atenuaria los efectos
del sistema renina-aldosterona. (68)

Numerosos autores de diversos trabajos han relacio-
nado a las kalikreinas y a las prostaglandinas lle-
gando a conclusiones de que forman un sistema vaso-
dilatador y excretor de agua y sal con propiedades
hipotensoras obvias. Su comportamiento se opondría
al otro sistema ya conocido, renina A.II-aldoste-
rona, de efectos contrarios vasoconstrictores y re-
tenedores de agua y sal.

Conocidas las propiedades de las kalikreinas se ha
llegado a pensar en atribuirles un papel en la -
etiopatogenia de la hipertensión. Se ha comprobado
que los hipertensos esenciales eliminan por orina
menos cantidad de kalikreinas que sujetos normales
o normotensos. Estos datos son más ostensibles en
hipertensos moderados o severos y menos en los la-
biles. Igual sucede en los hipertensos secundarios.
De todos los datos citados se puede concluir que -
un defecto en el sistema kinina contribuye a la -
patogenia de algunas formas de hipertensión. (70)

Sistema Nervioso: El papel del sistema nervioso es regular en condiciones normales las cifras de la tensión arterial a las necesidades que el organismo precisa en cada momento. Las áreas barorreceptoras y quimiorreceptoras del seno carotideo y del arco aortico envian por medios aferentes los estímulos al sistema nervioso central que actúan como centros autónomos cardiovasculares. También a estos centros llegan influencias de otros centros nerviosos como el hipotálamo, y de la integración de estas acciones es como se está reajustando constantemente el tono del sistema cardiovascular para mantener como es natural la presión arterial dentro de los límites normales lo cual tiene lugar también a través de vías eferentes, simpáticas y parasimpáticas. La actividad simpática eleva la presión arterial por varios mecanismos, uno de ellos es aumentando las resistencias periféricas por vasoconstricción; otro es aumentando el gasto cardíaco y el tercero produciendo o promoviendo una hipersecreción de renina.

(72) A pesar de los muchos fundamentos fisiológicos que se estudian para buscar la base patológica de la hipertensión esencial es a última hora la alteración de este sistema nervioso simpático en el que se piensa que es la base de la patología. También se basan estos fundamentos en el tratamiento de esta hipertensión ya que existen una serie de fármacos que actúan interfiriendo la actividad de dicho sistema. Y por si fuera poco para acumular esta teoría se ha logrado experimentalmente una hipertensión activando el sistema simpático mediante denervación del seno carotideo o produciendo lesiones en el hipotálamo anterior. El no tener en nuestras manos técnicas apropiadas y seguras para poder cuantificar la actividad simpática ha hecho que hasta el

momento se pudieran conseguir pruebas exactas y demostrativas de que tal mecanismo sea el idoneo. Las determinaciones de ciertas hormonas como veremos - posteriormente (catecolaminas) ha llegado a proporcionarnos un indice de la actividad simpatica pero sin embargo los resultados no han sido concordantes y menos seguros ya que no sabemos hasta que punto - esta hiperactividad simpatica es la iniciadora de - la hipertensión o solamente uno de los mecanismos que la mantienen. Una de las características de la hipertensión es precisamente la falta de su sintomatología en sus estados iniciales y es ahí, en estos estados iniciales donde sería preciso estudiar el mecanismo de puesta en marcha.

Las influencias humorales neurogenicas utilizando este término con referencia a los aspectos centrales y perifericos del sistema adrenal se centralizan fundamentalmente en el estudio de las hormonas neurogenicas: adrenalina, noradrenalina, metabolitos de la noradrenalina, y dopamina-beta-hidroxilasa. El papel de las catecolaminas en la hipertensión dista de estar aclarado a pesar de que existen potentes drogas hipotensoras que interfieren el sistema simpatico.

En un esfuerzo general para poder conseguir cualquiera que sea la definición, la hipertensión arterial es un factor habitual muy importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Pocas afecciones existen que representando una amenaza para la salud sean tan faciles de detectar precozmente y de controlar tan sencillamente. Con ello llegamos a la - esencia misma de lo que podriamos denominar el - enigma de la hipertensión. Estas consecuencias y la

incidencia de la misma constituyen el centro de -
nuestras preocupaciones sobre la enfermedad obligan
donos a sentirnos más conscientes de la necesidad
de acosar de forma impecable e intentar eliminar es-
te gran azote de la humanidad.

El gran epidemiologo Stamler asegura que la hiper-
tensión no es diagnosticada en la mitad de los ca-
sos. Entre los casos de hipertensión detectados so-
lo la mitad son objeto de vigilancia y entre los su-
jetos tratados solo el 50% lo son de modo satisfac-
torio.

Clasificaciones de la hipertensión arterial

La clasificación de la hipertensión tiene por obje-
to facilitar un metodo para caracterizar a cada paciente, deter-
minando ademas la gravedad del mal por referencias a datos --
epidemiologicos y evolutivos. (74)

Siguiendo el informe de un comité de espertos de la
Organización Mundial de la Salud (1) la hipertensión arterial se
puede clasificar de tres modos distintos: por el nivel de la -
presión sanguínea, por la importancia de las lesiones organi-
cas y por la etiología.

A.- Clasificación segun el nivel de la presión arte- rial.

Hay que destacar que no existe una clara frontera
entre la presión arterial normal y la hipertensión. En lineas
generales, cuando se realizan estudios epidemiologicos se hacen
por curvas de distribución y promedio por edades. Para poder -
efectuar la clasificación correctamente se recomienda tomar por
lo menos tres lecturas en dos ocasiones como minimo aunque a -

veces por otros motivos por una lectura ocasional puede adquirir valor pronostico y siempre en las condiciones precisas.

La presión normal de un adulto se debe considerar a la de 140 mm. Hg. o inferior de sistólica junto con una presión diastólica (5ª fase de Korotkoff) igual o inferior a 90 mm. Hg.

La hipertensión como se ha señalado anteriormente es igual o superior en la sistólica a 160 mm. Hg. y a 95 mm. Hg. en la diastólica o superior (5ª fase). (75)

CUADRO 1

Limites normales de los valores de presión arterial

A U T O R

120/80	S. C. Robin y M. Brucer
130/70	F. J. Browne
140/90	G. A. Perera
140/80	D. Ayman
150/90	C. B. Thomas
160/100	P. Bechgaard
180/100	A.M. Burgess
180/110	W. Evans
160/95	O. M. S.

El término "hipertensión limite" se aplica para aquellos enfermos cuyos valores oscilan entre los normales y los hipertensos, y los términos de "ligera o leve", "moderada" y "grave" solo se utilizan con carácter descriptivo.

En estos tres grupos en los que se clasifica la hipertensión por su magnitud, se basa en la cifra diastólica encontrada: Leve o ligera con presión diastólica de 90 a 110.
Moderada: Entre 111 y 130
Y grave: más de 130.

Hay que señalar a nuestro modo de ver, que el caracterizarla con los apellidos de leve o moderada no tiene mucha calidad e importancia sino más bien de poca transcendencia y la enfermedad en si la tiene y mucha como dice Alcocer (34), ya que su característica predominante con relación a su evolución y complicaciones es la reducción de la esperanza de vida de los enfermos que la padecen.

En el caso de los niños las cifras que se pueden -- considerar de hipertensión varían con la edad y sus valores están todavía siendo objeto de estudio aunque si se consideran -- más bajas que en los adultos. (76)

B.- Clasificación según la importancia de las lesiones orgánicas.

A partir de una reunión del comité de Expertos en Hipertensión de la O.M.S. desde 1.962 (272) ha sido considerado mejor el dividir a los hipertensos en estadios o grados con -- arreglo a su repercusión. Así proponen que la hipertensión esencial se clasifique en:

Grado I: Hipertensión sin evidencia de alteraciones orgánicas en el sistema cardiovascular.

Grado II: Hipertensión con hipertrofia cardíaca sin otra evidencia de lesión orgánica.

Grado III: Hipertensión con evidencia de daño orgánico atribuible a la enfermedad hipertensiva.

La identificación de los diferentes grados anteriormente expuestos se basa, por un lado en la cifra de la presión arterial y por otro en las lesiones orgánicas, que se deben evaluar por separado ya que puede ocurrir que se den casos de elevada presión con alto riesgo y sin lesiones orgánicas y, a la inversa, estas lesiones pueden aparecer con un aumento solo moderado de la presión arterial.

Grado I: No se aprecian signos objetivos de alteraciones orgánicas. Pueden presentar los enfermos un grado de ansiedad mayor o menor y estar en relación con la elevación de la presión arterial. Cuadro 2

Grado II: Aparece, por lo menos, uno de los siguientes signos de afección orgánica. Estos signos aparecen en el cuadro 2

1) Hipertrofia del ventrículo izquierdo detectada por el examen físico, la exploración torácica con rayos X, la electrocardiografía, la ecocardiografía, etc.

2) Estrechez focal y generalizada de las arterias retinianas.

3) Proteinuria y ligero aumento de la concentración de creatinina en el plasma, o en uno de los dos.

Grado III: Aparecen síntomas y signos de lesión de distintos órganos a causa de la hipertensión, en particular los siguientes:

1) Corazón: insuficiencia del ventrículo izquierdo.

2) Encéfalo: hemorragia cerebral, cerebelar o del tallo encefálico: encefalopatía hipertensiva.

3) Fondo de ojo: hemorragias y exudados retinianos con o sin edema papilar. Estos signos son patognomónicos de la fase malignas (acelerada) Cuadro 3

Otros cuadros frecuentes del grado III pero no tan claramente derivados de manera directa de la hipertensión, son:

- 1) Corazón: angina pectoris; infarto de miocardio.
- 2) Encefalo: trombosis arterial intracraneana.
- 3) Vasos sanguíneos: aneurisma disecante; arteriopatía oclusiva.
- 4) Riñón: insuficiencia renal.

La valoración del enfermo hipertenso tiene interés porque es la única forma que tenemos de saber la gravedad renal del enfermo y de valorar su evolución en respuesta de la terapéutica, ya que de nada nos servirá el dar un hipotensor a un enfermo hipertenso si sus lesiones orgánicas no las mejoramos con la terapéutica utilizada.

C U A D R O 2

Grado I: No se objetiva alteración alguna, solo ansiedad debido probablemente a su hipertensión.

Grado II: Hipertrofia cardiovascular:

- 1) Clínica
- 2) Rx.: a) Hipert. V. izquierdo.
b) Aumento de la convexidad borde inf. izd. con la ant. posterior.
- 3) E.C.G.: Hipert. V. izd. (RV₅ 6 RV₆ 35 mm.)
- 4) Fondo de ojo: Tortuosidad y compresión arteriovenosa.

Grados I y II de la clasificación de la O.M.S.

C U A D R O 3Grado III: 1) Cardiaco:

- a) Clinicá: Síntomas de fallo cardíaco, angor, desplazamiento del apex fuera de la línea media clavicular, disnea, etc...
Disnea paroxística.
- b) Rx. de torax con aumento del arco del ventrículo izquierdo. Congestión pulmonar.

2) Cerebro:

ACV.
Disturbios sensoriales
Convulsiones

3) Fondo de ojo:

Exudado.
Edema retiniano
Hemorragia. SINTOMA INEQUIVOCO
Trombosis

4) Riñón:

Difícil de distinguir de la lesión primaria renal
Evolución rápida
Proteinuria pequeña

Grado III de la clasificación de la O.M.S.

C.- Clasificación según la etiología.

- Hipertensión esencial o primaria

Esta fase se define como presión arterial elevada sin causa orgánica evidente.

- Hipertensión secundaria

Esta es la que tiene causa identificable como

por ejemplo:

1) Administración de medicamentos:

- a) contraceptivos hormonales
- b) regaliz y carbenoxolona
- c) ACTH y corticosteroides
- d) otros

2) Embarazo

3) Enfermedad organica:

- a) coartación de aorta
- b) enfermedades renales (estenosis de la arteria renal; glomerulonefritis; pielonefritis, nefritis por radiaciones, tuberculosis renal, hidronefrosis; tumores renales, en particular los secretores de renina; insuficiencia renal);
- c) enfermedades de la corteza suprarrenal (hiperaldosteronismo primario; síndrome de Cushing, tumores con hipersecreción de otros corticosteroides, por ejemplo, corticosterona y desoxicortona; defectos congénitos de biosíntesis de corticosteroides);
- d) enfermedad de la médula suprarrenal (feocromocitoma).

D.- Clasificación oftalmológica.

La clasificación según los hallazgos oftalmológicos encontrados en el estudio del fondo de ojo en los enfermos hipertensos, parece ser que pueda tener alguna correlación aproximada con el nivel de la presión arterial diastólica y las complicaciones vasculares. Este examen de fondo de ojo es sumamente importante y muy útil ya que dio lugar a la clasificación de Keith, Wagener y Barker. (77)

E.- Clasificación por causa fisiopatológica: Tenemos que pensar que la hipertensión arterial esencial no representa una entidad única, sino un trastorno multiforme con un curso y pronóstico variable, en una palabra, un concepto multifacto-

rial. No es ninguna novedad el invocar mecanismos reguladores - alterados en la hipertensión pero que tan solo en estos últimos años se ha podido progresar en la identificación y caracterización de estos sistemas implicados.

Laragh y cols. señalaron como los más importantes factores patogenéticos de la hipertensión esencial el exceso de volumen circulante y el aumento de tono vascular inducido por - la angiotensina II. De esta forma clasifican a los hipertensos según sus cifras de renina manifestando al mismo tiempo que la actividad de renina plasmática (ARP) podría tener implicaciones con relación al pronóstico y a la terapéutica a seguir. (79,80)

Este enfoque supone que la misma renina-angiotensina regula la presión determinando componentes de volumen y vasoconstricción. La clasificación pues, con relación a la fisiopatología y el sistema renina-angiotensina se basa en tres apartados fundamentales: renina baja, renina normal, y renina elevada. A medida que se han ido realizando más estudios sobre este asunto se han podido aclarar algunos rasgos bioquímicos de estos subgrupos de la renina y entre ellos resalta la de los pacientes con renina baja que no aparecen homogéneos fisiológicamente aunque parece que tienen un componente de volumen y que responden por completo a los diuréticos mientras que los pacientes con renina elevada y normal responden solo a terapéutica con propranolol. (288, 248). Cuadros IV y V.

Renina elevada

- Vasoconstricción
- Elevadas
- Elevada
- Bajo
- Bajo
- Elevado
- Elevada
- Elevada
- Baja
- Si

- Arteriolas
- Resistencias periféricas
- Aldosterona
- Volumen plasma
- Gasto cardiaco
- Hematocrito
- Urea sangre
- Viscosidad sangre
- Perfusion tisular
- Hipotensión postural

Renina baja

- Vasodilatación
- Elevadas
- Baja o elevada
- Elevado
- Elevado
- Bajo
- Baja
- Baja
- Elevada
- No

Cuadro 4.- Mecanismos de hipertensión arterial. Datos predominantes.

Renina elevada

- Hipertensión arterial esencial con renina elevada
- Hipertensión renovascular y maligna

Renina baja

- Hipertensión arterial esencial con renina baja
- Aldosteronismo primario

SECUELAS VASCULARES

(+)	Accidentes cerebrovasculares	(-)
(+)	Ataques cardíacos	(-)
(+)	Daño renal	(-)
(+)	Retinopatía-encefalopatía	(-)

TRATAMIENTOS

No	Diuréticos	Si
Si	Drogas antirenina	No
Si	Vasodilatadores	?
Si	Bloqueadores adrenérgicos	?

Cuadro 5.- Mecanismos de hipertensión arterial, ejemplos clínicos.

C A P I T U L O I I

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN LA FISIOPATOLOGIA

DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

Ila.- Descripción del sistema renina-angiotensina.

En el año 1.898, Tigerstedt y Bergman (81) observaron que cuando inyectaban extractos salinos de riñón de conejo a animales de experimentación, producían un aumento de la presión arterial por lo que sugerían la existencia de una sustancia de acción presora en el riñón que denominaron renina. Con este descubrimiento abrieron camino a una serie de investigaciones que abocaron a la identificación de la renina como una enzima carente de actividad presora por si misma. (82, 83).

En el año 1.939, Goormaghtigh, decía que la renina era elaborada y almacenada en el aparato yuxtglomerular, que es una estructura compleja situada a la entrada de los glomérulos renales y formada por las siguientes estructuras: a) arteriola aferente con sus células mioepiteloides granulosas, (84, 85) b) arteriola eferente, exenta de células mioepiteloides granulosas, pero que en condiciones fisiopatológicas pueden observarse. (86) c) mácula densa. (87) y d) células de la cis. (88).

Hoy día existen pruebas suficientes para admitir que la renina es producida y secretada por las células mioepiteloides del aparato yuxtglomerular (89, 90), y se ha descrito un método para medir la actividad de renina en un solo aparato yuxtglomerular (90). La localización de la renina dentro de la célula parece ser la somática (91, 92).

El riñón parece ser la fuente más importante de pro-

ducción de renina (89, 90), aunque también ha sido descrita su presencia en la placenta de gata (93), de coneja (94) y de cerda (95), y en útero de coneja (94), de cerda (93), y de perra (95), donde se ha detectado una renina semejante a la renina renal, pero capaz de utilizar un sustrato diferente, y se ha señalado la posibilidad de que haya dos tipos diferentes de renina en el útero (96). Una enzima semejante a la renina se ha descrito en la glándula submaxilar del ratón (97); en diferentes territorios vasculares (93, 95, 98, 99); en el hígado (93, 98, 99); en el músculo estriado (93, 98), y en el miocardio (98). Más recientemente se ha encontrado renina en el cerebro (100).

La renina se ha obtenido de extractos crudos de riñón de gran número de especies (101), y varios grupos (102, 103, 104, 105) han logrado la purificación de renina humana. Su peso molecular es de 42.000, determinado por filtración en gel; el punto isoeléctrico es de 5,25 y el pH óptimo de reacción con sustrato homólogo es de 5,5 (106).

La presencia de renina en la circulación sistémica se debe a su secreción directa en el torrente circulatorio, a través de las venas renales, aunque una fracción parece secretarse a través de la linfa (107, 108, 109, 110). Su vida media aproximadamente es de 30 min. (111, 112, 113).

El hígado desempeña un papel importante en la desaparición de la enzima de la sangre (99, 114). Su excreción se ha demostrado en la orina (115, 116) y en la bilis (99).

Una vez en la circulación sistémica la renina actúa sobre una globulina α_2 , el angiotensinogeno, que es un sustrato, liberándose un decapeptido, la angiotensina I (fig. 1)

El sustrato de renina o angiotensinogeno se ha encon-

ANGIOTENSINOGENO
 α_2 -GLOBULINA



RENINA

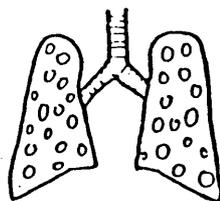


ANGIOTENSINA I

A	A	V	T	I	H	P	F	H	L
S	R	A	I	S	I	R	A	I	E
P	G	L	R	S	O	A	S	U	



ENZIMA DE
 CONVERSION



ANGIOTENSINA II

A	A	V	T	I	H	P	F	H L	
S	R	A	I	S	I	R	A	I E	
P	G	L	R	S	O	A		S U	

FIGURA 1: REPRESENTACION GRAFICA DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

trado en la fracción globulina α_2 del plasma (117); en la linfa de rata hemos tenido ocasión de observarlo en las mismas concentraciones que en el plasma (110). Los niveles de angiotensinógeno en el suero humano normal es de 600-900 $\mu\text{g/ml}$ (118), y en el cerebro se han descrito cantidades más pequeñas (100). Desde hace varias décadas hay pruebas de que el hígado es la principal fuente de sustrato de renina (119), pruebas que se han confirmado posteriormente al demostrarse la síntesis de sustrato en el hígado aislado y perfundido de rata (120). La inhibición de la síntesis del sustrato con puromicina es prueba de que al menos una gran parte del sustrato sintetizado se hace de nuevo, y de esta forma es vertido a la sangre y probablemente a la linfa, donde será atacado por la renina (120).

El sustrato o angiotensinógeno se ha logrado purificar en plasma de cerdo (121), y el producto final purificado tiene un peso molecular aproximado de 58.000, determinado por ultracentrifugación. Se han separado varios tipos de sustrato por electroforesis, pero todos se mueven junto a las globulinas (12). Del plasma de caballo se obtiene un sustrato que puede degradarse con tripsina, obteniéndose un tetradecapéptido con toda la actividad del sustrato (122). La purificación del sustrato humano solo se ha logrado parcialmente (123).

La renina al actuar sobre el angiotensinógeno, produce su escisión, liberándose un decapeptido, la angiotensina I, cuya secuencia de aminoácidos ha sido perfectamente identificada (124, 83, 126) (fig. 1). Este decapeptido no es activo por sí mismo desde el punto de vista presor (124, 83, 126), pero por la acción de una enzima, llamada de conversión se transforma en un octapeptido: la angiotensina II (fig. 1)

La conversión de angiotensina I en angiotensina II - NG y Vane (127, 128) demostraron que se realizaba a través de

la circulación pulmonar, aunque no descartaban que no pudiese realizarse en otros lugares. Actividad de enzima de conversión había sido previamente aislada por Skeggs y cols. (129) en el plasma de caballo y después ha podido demostrarse en el plasma de diferentes especies, incluido el hombre (130, 135). De los diferentes tejidos estudiados, los más ricos en enzimas de conversión son el pulmón (127, 128, 136, 137), las venas periféricas (127, 138) el intestino (139, 140) la glándula suprarrenal (135) y el riñón (137, 139, 140, 141), y se ha sugerido una conversión intrarrenal de angiotensina (142, 143, 144).

El peso molecular de la enzima de conversión es de 480.000 daltons (145), y es estable por encima de 60 C; el pH óptimo de actividad es de 6,5-8 (130, 131, 132, 146). La enzima de conversión actúa sobre una gran variedad de péptidos, separando un dipeptido, comenzando por el terminal C (147) y en posición L (137); para que actúe la enzima se requiere la presencia de aniones cloro (130, 131, 132), pero también es necesario que haya algunos cationes, como cobalto (131), aunque se pierde actividad cuando se halla en presencia de níquel y zinc.

Se han descrito varios inhibidores de la enzima de conversión; EDTA (129) ha sido el primero en describirse. También son inhibidores el 2-mercaptoetanol y la hidroxiquinoleína (130, 131, 132).

Se ha descrito que algunos péptidos inhiben la acción de la enzima de conversión, por ejemplo, un pentapéptido obtenido del veneno de una serpiente: la Botrops jaracaca (133). La bradicinina y la insulina también inhiben la actividad de la enzima (134).

La acción de la enzima de conversión sobre la angiotensina I hace que se separe el péptido I-histil-leucina, pro-

duciendo angiotensina II (fig. 1) que es un octopéptido de potente acción presora (148, 149). La angiotensina II ha sido aislada, y perfectamente conocida la secuencia de sus aminoácidos (fig. 1) (150, 151). La vida media de la angiotensina II en la sangre es muy corta (10-20 seg.) (152), y las peptidasas del plasma desempeñan un papel menor en este proceso (153, 154); la mayor parte de su inactivación se debe a las angiotensinasas existentes en el lecho vascular de los tejidos, hígado, riñón y corazón (153, 154, 155).

Este sistema enzimático descrito anteriormente se conoce con el nombre de sistema renina-angiotensina, y desempeña un papel de primer orden en el control de la secreción de aldosterona, como demostraron Genest (156) y Laragh (157), lo que ha sido confirmado histológicamente (158), y bioquímicamente (159), del control del balance hidromineral y de la presión arterial (156, 157, 159, 160, 161, 162).

IIb.- Control de la secreción de renina

Muchos son los factores conocidos capaces de modificar la secreción de renina, sin embargo, muy poco es conocido sobre el mecanismo de acción de estos factores. Se admiten cuatro teorías para explicarnos este mecanismo de acción, a saber:

- 1)- Teoría del barorreceptor
- 2)- Teoría de la mácula densa.
- 3)- Teoría nerviosa
- 4)- Teoría hormonal

Aparecen cada vez más pruebas de que en muchas ocasiones, las modificaciones de los valores de secreción de renina se ven influenciados por los cambios simultáneos que se producen en diversas variables que actúan a través de uno o

más de los cuatro grupos ó tipos de mecanismos capaces de modificar la secreción de renina. Estos cuatro grupos incluyen:

(a) dos receptores intrarrenales de vascular y el de la macula densa, (b) los nervios renales y los receptores adrenérgicos y (c) un número de agentes humorales que incluyen la epinefrina, norepinefrina, sodio, potasio, angiotensina II, hormona antidiurética, estrógenos y esteroides adrenales.

1).- Pruebas a favor de un receptor vascular que modifica la secreción de renina.

La presión arterial media de perfusión renal es importante para regular la secreción de renina. Ya en 1.959, Tobian y cols. (163) observaron que los aumentos de la presión de perfusión renal, se acompañaban de disminución del número de granos de secreción de las células mioepitelioides del aparato yuxtaglomerular; esto les hizo sugerir que las células mioepitelioides de la arteriola aferente de los glomérulos renales, actuarían como un receptor de presión que modificarían la secreción de renina con relación al grado de presión ejercida. A mayor presión menor secreción de renina y viceversa. Sin embargo Tobian ya sugería que cambios secundarios a las modificaciones a la presión renal de perfusión, como podrían ser el flujo renal ó la filtración glomerular, podían ser los responsables de los datos que observó.

Una de las dificultades encontradas en los primeros experimentos, era la incapacidad de controlar otros factores que podían modificar la secreción de renina durante la maniobra experimental.

Reconociendo estas limitaciones Blaine y cols. (164, 165) hicieron un nuevo modelo experimental que consistía en emular el papel que pudiera jugar el receptor de la mácula densa por la obtención de un riñón no filtrante en el perro. Observa-

ron que tanto la disminución de la presión de perfusión renal por hemorragia, como por constricción activa se acompañaban de aumentos de la secreción de renina. Lo que venia a demostrar que las células yuxtaglomerulares eran capaces de liberar renina en ausencia de cambios de la llegada de sodio a la mácula densa.

El mismo grupo (164, 166, 165) observó una respuesta similar si el riñón era denervado y adrenalectomizado previamente el anicon lo cual dejaba aclarado lo que las variaciones de la presión de perfusión renal eran capaces de modificar la secreción de renina en ausencia del receptor de la mácula densa, de inervación y de catecolaminas adrenales.

Estos trabajos permitieron llegar a la conclusión de que la disminución de la presión en el receptor aumentaba la secreción de renina.

Para confirmar esto Witt y cols (167, 168) infundieron papaverina directamente en la arteria renal, en un intento de bloquear la respuesta de la secreción de renina a varios estímulos. Viendo que la infusión bloqueaba la respuesta a la hemorragia (167) y constricción de la cava (168).

Se cree que este receptor se encuentra localizado en la arteriola aferente. Este receptor respondería a los siguientes estímulos (169): a) cambios en la presión intravascular en la célula yuxtaglomerular, b) cambios en la presión transmural a través de la pared de la arteriola aferente y c) cambios de tensión dentro de la arteriola.

Ha sido estudiada la interrelación entre el receptor vascular renal, cambios en el diámetro arteriolar y secreción de renina (170).

2).- Pruebas a favor de un receptor en la mácula densa que modifica la secreción de renina.

Ya había sido postulado por Goormageigh (171) la estrecha relación que debía de existir entre la mácula densa y las células mioepitelioides del aparato yuxtaglomerular. Estos estudios eran también confirmados por otros grupos (172, 173).

A pesar de estas observaciones anatómicas no fué hasta 1.964 cuando se emitió la hipótesis de la mácula densa. Vander y Miller (174) demostraron, que los diuréticos bloqueaban la hipersecreción de renina que normalmente produce la constricción de la aorta por encima de las arterias renales. Interpretaron estos resultados en el sentido de que los aumentos de sodio a nivel de la mácula densa bloqueaban la secreción de renina.

En contraposición con esta hipótesis Thureau y cols. (175, 176) mantienen que la secreción de renina se relaciona de forma positiva con los valores de la concentración intraluminal de sodio a nivel de la mácula densa. Basan su hipótesis en estudios con microfunción en ratas en las que veían que -- inyecciones retrógradas de soluciones salinas isotónicas e hipertónicas en el tubulo distal producían un colapso del túbulo probablemente por una disminución de la filtración glomerular.

Sobre esta base proponían la siguiente secuencia de acontecimientos: a) aumento de la liberación de renina secundaria a un aumento del sodio a nivel de la mácula densa, b) generación local de angiotensina II, c) constricción de la arteriola aferente y d) disminución de la filtración glomerular -- con lo que se producía el colapso. Otros estudios (177, 178) -- apoyan el concepto de que el aumento de la secreción de renina se relaciona positivamente con la concentración de sodio a nivel de la mácula densa.

Como acabamos de ver, existen datos que sugieren que la mácula densa detecta señales de líquido tubular y así altera la secreción de renina.

3).- Pruebas a favor de que el sistema nervioso modifica la secreción de renina.

Ya hemos visto como el sistema nervioso inerva el aparato yuxtglomerular (179, 180, 181).

La estimulación eléctrica de los nervios renales aumenta la tasa de secreción de renina (182, 183). Este efecto no es bloqueado por la administración de papaverina (184) lo que va en favor de una acción directa sobre el aparato yuxtglomerular.

Gran número de maniobras como son el ortostatismo, ejercicio, inclinación, frío etc..., estimulan el sistema nervioso y aumentan la secreción de renina (185, 186, 187, 188, 189, 190).

La denervación renal produce una disminución de la granularidad yuxtglomerular (191) y de la respuesta de la secreción de renina a varios estímulos (192). También se encontró que pacientes con trasplante renal, cuyo riñón está denervado, responden normalmente a la deplección salina (189).

La estimulación eléctrica del sistema nervioso central también produce un aumento de la secreción de renina (193, 194, 195).

También se acepta generalmente que la epinefrina, norepinefrina y dopamina aumentan los valores de secreción de renina (196, 197, 198, 199).

Para mediar esta acción parece ser que existe un receptor beta-adrenérgico en el riñón (200) ya que se inhiben - las respuestas de la secreción de renina a varios estímulos - por la administración de propanolol.

4).- Pruebas a favor de que agentes humorales modifican la secreción de renina.

Otros agentes humorales, distintos de la catecolaminas son capaces de modificar la secreción de renina.

La angiotensina II y la hormona antidiurética inhiben la secreción de renina (201, 202, 203, 204).

Los cambios en el sodio y potasio plasmático modifican la secreción de renina (205, 206, 207, 208, 209).

Los estrógenos producen aumento de la concentración de sustrato (210). El embarazo y la fase luteal del ciclo - menstrual se acompaña de aumento de secreción de renina (211, 212).

Los contraceptivos orales también modifican la secreción de renina (213, 214).

Los esteroides adrenales pueden modificar los valores de actividad de renina plasmática (215, 216, 217).

IIc.- Métodos de estudio del sistema renina-angiotensina.

El sistema renina-angiotensina que acabamos de describir puede ser estudiado de distinta forma, y existen parámetros que solo pueden aplicarse a la experimentación y otros

a la clinica humana. Entre los parámetros que cabe estudiar - están:

1).- Índice de granularidad yuxtaglomerular.

Según hemos descrito, la renina es producida y secretada, por las células mioepitelioides del aparato yuxtaglomerular (89, 90). Estas células presentan unos gránulos, que se pueden poner de manifiesto en diferentes coloraciones histológicas, aunque el método de elección es el de Bowie, como demostrara Rojo-Ortega (218). Los tejidos deben de ser fijados previamente en líquido de Helly (2/3 Zenker, sin ácido acético, y 1/3 de formalina al 10%), con un tiempo de fijación de 16-18 horas. A continuación los tejidos siguen el tratamiento habitual de los laboratorios; una vez cortados se desparafinan y se colorean con el líquido de Bowie.

La evaluación de la granularidad yuxtaglomerular se ha descrito con el índice descrito por Hartroft y Hartroft - (157). Para ello el área cortical ha de ser contada con detalle, al menos en dos secciones de cada riñón, con un aumento aproximado de 250 diámetros. Todos los glomerulos son contados, y la granularidad de sus unidades, clasificadas al mismo tiempo con arreglo a las siguientes normas:

Tipo I : Células con pocos gránulos colocados principalmente alrededor del núcleo.

Tipo II: Unas cuantas células (una a tres) con un número de granulos mayor que el tipo I, los cuales son repartidos por el citoplasma pero sin llegar a la célula.

Tipo III: Unas cuantas células (una a tres) con una

cantidad de granulos que hacen el citoplasma más oscuro, o una unidad compuesta por más de tres células con granularidad tipo II.

Tipo IV: Más de tres células de tipo III.

La unidad yuxtaglomerular se define como el compuesto de células yuxtaglomerulares encontradas en una misma arteriola. El total de unidades de los tipos I, II, III y IV se multiplica respectivamente por 1, 2, 4 y 8 y su granularidad se expresa por 100 glomerulos.

Este indice parece tener una buena correlación con el contenido renal de renina (219, 220), pero no parece ser cierto en todas las ocasiones (218).

Este parámetro, hoy día poco utilizado, podría aplicarse al estudio experimental en pequeños animales que permita incluir todo el riñón en el corte pues de lo contrario los errores son muy grandes. En clínica humana no se ha descrito ninguna utilidad.

2) Indice de la actividad enzimática de la mácula densa.

El estado enzimático de la mácula densa nos informa sobre el estado morfodinámico de este segmento tubular, implicado por algunos autores en la secreción de renina (221, 222). Es un método histoquímico: los tejidos obtenidos "in vivo" se fijan rápidamente por congelación, que se cortan con criomicotomo, a unas 8 de espesor. La reacción que hay que estudiar requiere una preparación previa de los reactivos adecuados de los que se añaden 0,2 ml al tejido y se pone a incubar a 37 C durante 30 min; se lavan con ClNa 0,9% y se fijan con formalina

al 10% durante no menos de 3 min. vuelven a lavarse con ClNa 0,9% y son desecados con alcohol al 20%, y se montan sobre el portaobjetos con glicerina.

La evaluación de la actividad se hará por el índice descrito por Rojo-Ortega (218) que en resumen es como sigue: toda la superficie cortical del riñón es observada cuidadosamente al microscopio de luz con 250 aumentos; se cuentan todos los glomerulos y se clasifican sus unidades de mácula densa con relación al grado de depósito de sales de formazan, de la manera siguiente:

Tipo I: De una a cuatro células con un ligero depósito de sales de formazán, generalmente alrededor del núcleo.

Tipo II: De una a cuatro células con un depósito mayor de sales, distribuido por el citoplasma, pero sin llenar la célula.

Tipo III: De una a cuatro células con abundante depósito de sales de formazan, en las que el núcleo aparece desplazado.

Tipo IV: Más de cuatro células de tipo III.

El total de los tipos I, II, III y IV se multiplican por 1, 2, 4 y 8 respectivamente y su actividad se expresa por 100 glomérulos.

De igual manera se puede proceder para otras enzimas del ciclo del monofosfato de hexosa, que suelen encontrarse en cantidades considerables en las células de la mácula densa. Existen algunos trabajos que relacionan este índice con el de

granularidad yuxtglomerular y la secreción de renina (218, 223, 224, 225). Se ha utilizado poco en la experimentación animal y no tiene utilidad clínica.

3)- Actividad de renina plasmática

Hasta el momento presente, no se ha logrado medir directamente la renina, y los métodos existentes, ya sean biológicos (225, 226) o de radioinmunoanálisis (227-226), lo que miden es actividad enzimática de la renina.

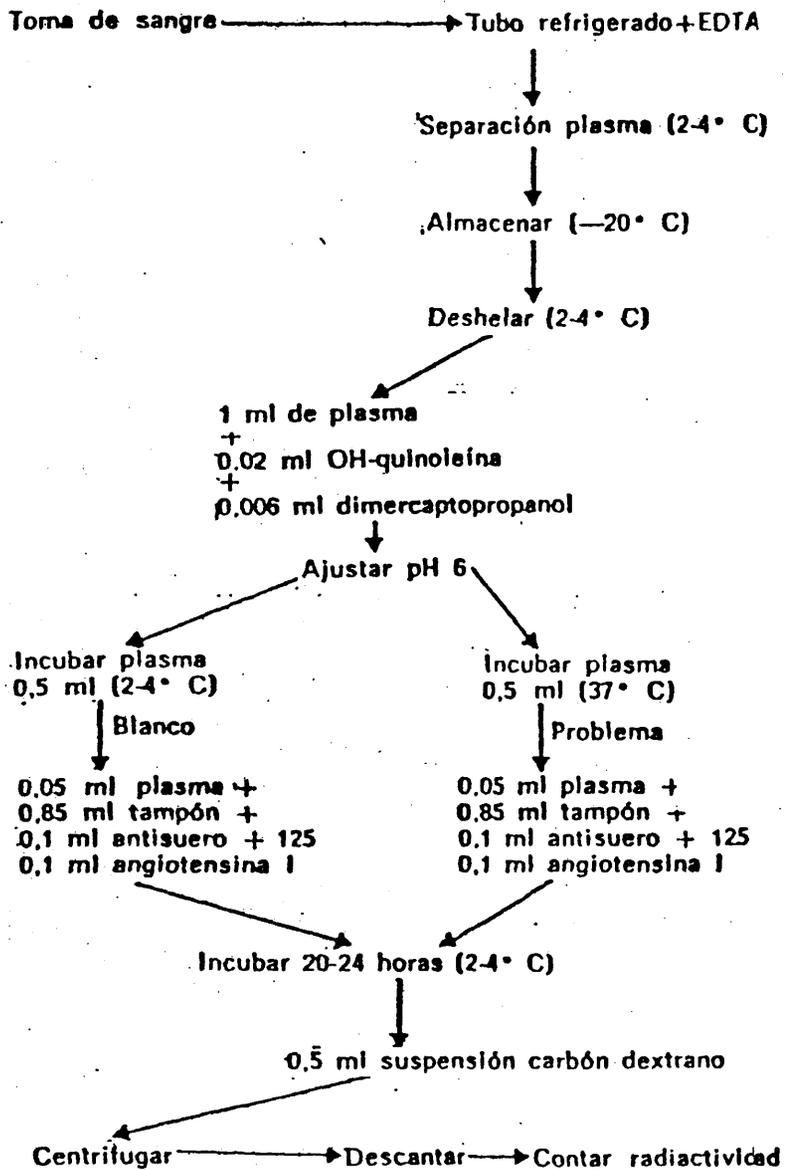
La actividad enzimática lo que mide es la tasa de transformación del sustrato midiendo el producto final de la reacción o el decremento del sustrato.

Para medir renina hay que medir su actividad enzimática y en general se utiliza la medida de generación de angiotensina I producto final de la reacción renina-sustrato, cuando se incubaba en condiciones controladas de pH, temperatura e iones. Los resultados se expresan en ng angiotensina I/ml/ tiempo de incubación.

El procedimiento es similar para los métodos biológicos y de radioinmunoanálisis y comporta los siguientes pasos:

- Ajuste de pH.
- Incubación.
- Medida por ensayo biológico o de radioinmunoanálisis.

En el cuadro 6 se resume el procedimiento para medir la actividad de renina plasmática que se utilizó en nuestro laboratorio (228) y que es similar al utilizado por Haber y cols. (226).



Cuadro 6.- Procedimiento para medir la actividad de renina plasmática.

4)- Concentración renal de renina.

No es frecuente medir la concentración intrarenal de renina; para ello se incubó plasma de rata binefrectomizada - con homogeneizado del tejido renal.

Para medir concentración de renina renal se han descrito métodos biológicos (230); nosotros hemos adaptado el radioinmunoanálisis para medir concentración renal de renina en rata (231). La medida de este parámetro no tiene aplicación clínica pero es útil para la investigación biológica.

5)- Enzima de conversión.

Se han descrito varios métodos para medir la enzima de conversión; unos son biológicos (232, 233) y utilizan la - angiotensina I como sustrato, midiendo la capacidad general de angiotensina II; otros métodos son fisicoquímicos (234).

Los estudios clínicos en los que se ha medido enzima de conversión no han aclarado nada, ya que los valores no son distintos de los encontrados en sujetos normales (235, 236).

6)- Angiotensina II

La medida de angiotensina II, que es el producto activo del sistema renina-angiotensina, parece más racional para su aplicación clínica que la medida de actividad de renina plasmática, sin embargo, su uso ha sido menor a pesar de que hace tiempo que se describieron métodos de medida biológica - (230, 237, 238) y más tarde se han puesto a punto métodos de - radioinmunoanálisis para medida de angiotensina II (239, 240, 241).

Los valores normales obtenidos son de 10-100 pg/ml. Las cifras de angiotensina pueden estar elevadas en las hipertensiones malignas y en la estenosis de la arteria renal (242, 243). En el síndrome de Conn, los valores aparecen bajos (243). No obstante, probablemente su uso es escaso porque existe una buena correlación entre los valores de actividad de renina plasmática y angiotensina II en plasma (243).

IIId.- Sistema renina angiotensina e hipertensión esencial.

Se viene aceptando que el riñón se encuentra implicado en la regulación de la presión arterial sistémica (290) Ya hemos visto como en 1.898 Tigerstedt y Bergman (81) identificaron una sustancia presora renal que denominaron renina. Además el riñón puede producir otras sustancias vasopresoras o vasodilatadoras. Estas sustancias no han sido estudiadas tan extensivamente como la renina y su papel en la patogénesis de la hipertensión no ha sido claramente definido.

1).- Contribución del sistema renina angiotensina a la regulación fisiológica de la presión arterial.

Los resultados de estudios de varias poblaciones - han demostrado una correlación inversa entre la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de renina, sugiriendo la posibilidad de que la supresión del eje renina angiotensina sea una respuesta normal a las subidas de la presión arterial (291, 292). Los valores de actividad de renina plasmática y presión arterial están también inversamente relacionados en pacientes con hipertensión esencial y función renal normal (293, 294, 295, 296). Resultados parecidos han sido descritos en ratas normales y espontáneamente hipertensas (297).

El empleo de pruebas farmacológicas así como inhibidoras de la enzima de conversión y antagonistas de la angiotensina II, se han utilizado para clarificar la contribución del sistema renina angiotensina a la regulación normal de la presión arterial. En sujetos normotensos o en animales de experimentación sometidos a dieta normal en sodio, estas drogas tienen poco o ningún efecto sobre la presión arterial tanto en presión suprimida como ortostática (298, 299, 300, 301, - 302). Estos agentes inducen una pequeña reducción en la presión arterial después de la deprecitación sodica y en ortostatismo potencian la respuesta hipotensiva, sugiriendo un papel del sistema renina angiotensina en el mantenimiento de la presión arterial en situaciones de deplección sodica. En sujetos normales la renina plasmática se incrementa a los 5 min. de ortostatismo pero no aumenta en pacientes con síncope vaso-vagal, sugiriendo que un cambio agudo en la producción de angiotensina puede contribuir a la regulación de la presión arterial durante el ortostatismo (303). En otras situaciones asociadas actividad del eje renina angiotensina y presión arterial normal o reducida, el empleo de estos agentes farmacológicos también produce una respuesta hipotensora (304, 305, - 306). La respuesta de la presión arterial durante el ejercicio también es amortiguada por el bloqueo de la angiotensina II (307).

En algunas enfermedades hipotensivas, se puede aceptar como veremos más adelante que el sistema renina angiotensina contribuye a la hipertensión.

2).- El Sistema renina angiotensina en la hipertensión esencial.

La función del sistema renina angiotensina se ha estudiado con profundidad en pacientes con hipertensión esencial y se han sacado varias conclusiones. Cuando se han utilizado técnicas convencionales para valorar el sistema renina an-

giotensina, incluyendo la medida de actividad de renina plasmática con relación a la natriuresis o tras la estandarización de un estímulo de la renina así como la furosemida y ortostatismo, aproximadamente 10-15% de los pacientes con hipertensión esencial tienen elevados los valores de actividad de renina plasmática (308, 309, 310, 311 312). Por otra parte, aproximadamente 25% de pacientes tienen suprimidos los valores de actividad de renina plasmática. La mayoría de los pacientes con hipertensión esencial tienen niveles normales de actividad de renina plasmática. Sin embargo estudios dinámicos y el empleo de pruebas farmacológicas han revelado que una buena proporción de estos pacientes denominados hipertensos esenciales con renina normal, de hecho, tienen una respuesta anormal del sistema renina angiotensina a las maniobras estimuladoras o supresoras y algunas tienen una hipertensión que al menos, parcialmente depende de la renina. Aunque estas designaciones de renina puedan tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas, es posible que la renina tenga otro significado fisiopatológico, por ejemplo actividad del sistema nervioso simpático. (313, 314)

La hipertensión de pacientes con actividad de renina plasmática elevada, es parcialmente sensible al propanolol, inhibidores de las enzimas de conversión y antagonistas de la angiotensina II, lo que sugiere que la hipertensión es mediada por la angiotensina II (315, 316, 317). Sin embargo la respuesta hipotensora a los bloqueadores beta-adrenergicos puede no estar específicamente relacionada a la inhibición de renina (318, 319, 320). La actividad del sistema nervioso simpático está también aumentada en pacientes con hipertensión esencial con renina elevada, y la presión arterial responde al bloqueo autonómico con atropina propanolol y fentolemina, señalando la posibilidad de un origen nemogénico para el aumento de la presión arterial (321). Así pacientes con hipertensión aparentemente dependiente del sistema renina angiotensina, pueden no serlo. Hollenberg y cols. (322) han señalado --

utilizando lavado con xenón que la isquemia renocortical es - frecuente en un elevado porcentaje de pacientes con hipertensión y valores elevados de renina, aunque no se encontraban lesiones arteriográficas , sugiriendo una forma de lesión renal primaria.

Varios mecanismos han sido propuestos para la supresión de renina en la hipertensión esencial con renina suprimida por lo que puede no ser una entidad única. La hipertensión de mineralocorticoides, diferente de la aldosterona por la corteza adrenal, con la consecuente retención crónica de sodio, aumento del volumen plasmático y supresión consecuente de los valores de renina es una hipótesis mantenida por varios grupos (311, 312, 323). Varios niños con hipertensión e hipokalemia se ha descrito que parecen segregar un mineralcorticoide en exceso, (324) y varias mujeres adultas se han descrito con actividad de renina suprimida, aldosterona suprimida e hipertensión moderada quienes se normalizaban durante la administración crónica con dosis pequeñas de dexametasona - (325). A pesar de estas evidencias de disfunción adrenal primaria en algunos pacientes con hipertensión esencial con renina baja, no se ha podido identificar el mineralcorticoide responsable de la hipertensión.

El aclaramiento metabólico de la aldosterona es - normal en pacientes con hipertensión esencial y renina suprimida y la tasa de producción de aldosterona es normal o disminuida (326). También se ha sugerido que la producción normal de aldosterona es inapropiada y puede corresponder a la fase inicial de desarrollo de un aldosteronismo primario (327). Otros factores implicados en la patogenesis de estos pacientes hipertensos con renina suprimida incluye actividad o respuesta disminuida del sistema nervioso simpático, aumento de la concentración de inhibidores de renina circulante y una dificultad del riñón para liberar renina como consecuencia de la nefrosclerosis (311, 312, 328, 329). También la supresión

de renina puede ser una respuesta normal a la elevación de la presión arterial (291, 292, 293, 294, 295, 296). El mecanismo de la hipertensión de los pacientes con renina baja se cree que es mediado por un aumento del volumen circulante ya que responde a la aminoglutamida, espirolactona y diuréticos tiazídicos (311, 312). Los inhibidores farmacológicos del sistema renina angiotensina tienen poco efecto hipotensor, y se pueden observar respuestas presoras con la infusión de saralasin por falta de una actividad antagonista (330, 331). Pacientes con hipertensión con renina baja, después de tratamiento con diuréticos y estimulación del sistema renina angiotensina la presión arterial puede ser sensible a la saralasin, sugiriendo que el balance de sodio determine el papel de la angiotensina en la hipertensión (332, 333).

Existen pruebas adicionales que sugieren que la respuesta de la renina está alterada en muchos pacientes con hipertensión esencial, aunque la relación de estas alteraciones no se han establecido. Pacientes con hipertensión esencial y renina baja tienen respuesta exagerada de la hipertensión y aldosterona a la angiotensina II (334, 335, 336). Este efecto también se ha demostrado en pacientes con renina normal (337), sugiriendo una mayor afinidad de los receptores vasculares y adrenales para la angiotensina II. El síndrome de hipertensión maligna, normalmente se asocia con un aldosteronismo secundario (338).

La hipótesis de que las complicaciones cardiovasculares ocurren menos frecuentemente en pacientes con hipertensión esencial con renina baja (339) no ha recibido confirmación. (340)

C A P I T U L O I I I

VALOR DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN EL ESTUDIO DE LA
HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

IIIa.- Recuerdo histórico-evolutivo electro-cardio lógico

En el año 1.791 Luis Galvani, (273) profesor de anatomía en Bolonia creó la doctrina de la "electricidad -- animal" y con ella se puede considerar el primer paso en la historia que dió la electrocardiografía. Su experimento demostró que al contraerse el tejido muscular se origina una fuerza electromotriz que al conectarse con un circuito conductor -nervio- determina el paso de una corriente eléctrica.

Pasaron más de cincuenta años para que se comprobara y demostrara la existencia de esta fuerza electromotriz con lo que quedó sabido que el tejido muscular posee la facultad inherente de producir y presentir corriente -- eléctrica.

Trece años más tarde en el 1.856 fueron Kölliker y Müller (276) los que comprobaron la presencia de corrientes de acción relacionadas con el latido cardiaco, al provocar la preparación de un musculo y nervio de rana en contacto con un corazón que latía, demostrando sacudidas del musculo de la rana con cada contracción del ventriculo.

De esta manera se comprueba que en la contracción del corazón se origina una corriente y de que el fenómeno -- eléctrico es anterior al mecánico. También descubrieron que se producian dos contracciones, una mayor al comienzo de la sistole y otra menor al comienzo de la diastole.

En 1.873 Lippmann (277) descubre un electrometro capilar de mejor sensibilidad que los hasta entonces conocidos y con el que Marey estudia los fenómenos del corazón de

la rana y la tortuga. (278)

En 1.887 Waller y Ludwig (279) utilizando este electrometro capilar demuestran una cantidad de corriente mensurable en el cuerpo humano, que guardaba relación con la contracción cardiaca, determinando en la superficie del cuerpo unos potenciales eléctricos que se registran por el electrometro -- creando por primera vez derivaciones indirectas distales. Al confeccionar su "campo electrocardiaco" y debido a la gran -- inercia del aparato y su relativa sensibilidad, optan por una sola derivación "pecho-espalda" obteniendo de esta forma el -- primer electrocardiograma del hombre.

En 1.901 Einthoven logra registrar de manera exacta y cuantitativa, la corriente producida por el latido cardiaco humano al introducir un nuevo instrumento, el galvanometro de cuerda (280) al añadir un microscopio de proyección al de -- Ader creando de esta forma el primer aparato clínico de electrocardiografía que le valdria el Premio Nobel de Medicina en el año 1.924. Seleccionó las tres derivaciones bipolares que llevan su nombre y que se siguen estudiando de forma sistemática y obligada. Se le puede considerar pues como el verdadero fundador de la electrocardiografía.

Los progresos importantes en el campo de la electrocardiografía, han sido ayudados y apoyados por las investigaciones de Sir Thomas Lewis (281) durante los veinticinco primeros años del siglo XX. Por el año 1.933, Wilson y Cols, con siguen su famosa central terminal creando un electrocardiograma unipolar que unos años más tarde modificaria Goldberger, -- suprimiendo la conexión con el miembro explorado.

No podriamos eludir varios nombres como los de Craib Wenckebach, Smith, Pardee, Herrick, Parkinson, Master, Donzelot, Prinzmetal y otros tantos pioneros de los estudios de la

electrocardiografía que haría interminable esta lista en el estudio de este bosquejo histórico hasta llegar a nuestros días con la figura del maestro Sodi Pallares y su escuela, colaboradores del Instituto Nacional de Cardiología de México al introducir otro punto de vista, al enfocar la interpretación de la electrocardiografía de forma deductiva y poliparamétrica (265, 284). El electrocardiograma no sólo nos da información del proceso eléctrico de activación sino de cualquier situación relacionada con el y no sólo de la enfermedad cardíaca sino de cualquiera otra disfunción extracardíaca que representa sobre la célula miocárdica (285).

Pasamos posteriormente a las pruebas electrocardiográficas de tolerancia al esfuerzo con el fin de descubrir precozmente la cardiopatía coronaria y cualquier otra clase de alteraciones que registre el electrocardiograma con el ejercicio. Su sensibilidad en general depende de su intensidad y de todas las pruebas de tolerancia utilizadas (ejercicio, hipoxemia, ingestión de alimentos, administración de glucosa, fármacos, aplicación local de frío, etc.) la prueba del ejercicio es con mucho la más frecuentemente utilizada desde Master para pasar posteriormente a la cinta sin fin o la bicicleta ergométrica.

Como continuación a esta electrocardiografía dinámica aparece posteriormente el Holter y una serie de adelantos de hoy día como son las computadoras la electrocardiografía telefónica, etc...

Las enfermedades cardiovasculares constituyen en la actualidad un problema a escala mundial y ya no se considera válida la opinión de que estas enfermedades son en su mayoría de carácter degenerativo y se manifiestan como consecuencia inevitable del envejecimiento. Por el contra-

rio algunas tienen su origen durante la niñez o bien se manifiestan en periodos críticos de la vida, aumentando su frecuencia con la edad.

Desde 1.950 en que tuvo lugar el primer congreso de cardiología en la Sorbona de Paris, hasta nuestros días, la cardiología ha recorrido un gran camino. El electrocardiograma es todavía el mejor método para detectar alteraciones cardiacas congénitas y adquiridas desde el punto de vista diagnóstico.

Se necesita pues cada vez más, que aumente la cantidad de personal preocupadas por los problemas cardiológicos.

La Cardiología es la rama de la Medicina dedicada al estudio del corazón en sus vertientes clínica, fisiológica y patológica, adquiriendo una importancia progresiva por la perfección y adelantos en diversas superespecializaciones como la propia Electrocardiografía, en cuanto a técnica clínica y diagnóstica que interesa a médicos generales y especialistas. No es una disciplina cómoda porque se funda en -- la ciencias exactas y estas repugnan un tanto al comienzo de nuestra profesión. Puede en un alto conocimiento considerarse como una especialización en la especialidad. Puede ser -- considerada superespecialidad, pero contemplada como rama de un tronco que es la Cardiología y esta a su vez de otro tronco principal que es la Medicina Interna.

El futuro de la Cardiología se presenta diáfana y -- con gran trabajo por delante. Requiere fundamentalmente cada vez mayores investigaciones y nuevos métodos de aplicación, así como perfeccionamiento y desarrollo de otros que se encuentran en su inicio. Fomentar la profilaxis en general de

las enfermedades cardiovasculares.

La electrocardiografía es la ciencia que se ocupa -- del registro e interpretación de las corrientes eléctricas -- que se producen en el corazón. Esta intensa investigación que se ha realizado durante el último cuarto de siglo, ha determinado que la electrocardiografía se eleve a la jerarquía de -- ciencia racional, en lugar de simple conocimiento empírico, -- como obligación al crecimiento que ha experimentado la cardiología en nuestros días.

Es ineludible que para alcanzar el diagnóstico de -- una enfermedad, el clínico tiene que realizar un estudio so- bre el enfermo, a veces una buena exploración clínica no lle- ga a conformarnos y menos a confirmar un diagnóstico defini- tivo y precisamos de las pruebas complementarias, que como -- la electrocardiografía constituye una ayuda y un pilar valio- so sobre todo, por ejemplo en el terreno de las arritmias y de la cardiopatía isquémica, así como de la hipertrofias, so brecargas, lesiones vasculares, etc... y llegará un día en -- que todo médico se familiarice con ella aceptándola como una rutina de sus exploraciones habituales.

Al confirmar a la electrocardiografía como una -- prueba diagnóstica, sencilla útil y práctica, deberá inter- pretarse a la luz del cuadro clínico global. Esta ciencia ha llegado a una etapa en donde se diagnostican hipertrofias lo calizadas en regiones específicas de las cavidades cardíacas y hasta modificaciones hemodinámicas.

El músculo cardíaco es el único entre los músculos del cuerpo humano que posee la cualidad de contraerse en for ma automática y rítmica. Desde el advenimiento de la electrocardiografía estas alteraciones que pueden producirse en es-

te músculo cardiaco, tan noble y sensible, ha aumentado de manera importante. Es por ello por lo que el electrocardiograma debe interpretarse siempre junto a los hallazgos clínicos: Es un método de laboratorio y no un recurso sin el cual no puede llegarse al diagnóstico de una cardiopatía.

Los problemas de la medicina moderna y los progresos de la técnica exigen una revisión constante de los modos de utilización y del valor de todos los métodos diagnósticos. Esto es válida para todas las técnicas de examen que se utilizan de una manera rutinaria y cuya interpretación fuera predominantemente empírica como la electrocardiografía.

IIIb.- Alteraciones electrocardiográficas en la Hipertensión Arterial Esencial

Consideramos al electrocardiograma como el registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón. Tres informaciones importantes nos da el electrocardiograma: 1º -- formación del estímulo, 2º conducción del mismo y 3º sobre la repolarización ventricular. Se utiliza de forma indirecta para valorar el crecimiento de las cavidades cardiacas y hace pensar en trastornos metabólicos determinados (258).

El electrocardiograma sigue ocupando un lugar preferente en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del corazón. Por ello su conocimiento es indispensable no solo dentro de la especialidad sino para internistas y médicos generales. Sigue considerándose como dice Lenegre como una "gran extraña", para cualquier clínico (259).

Las enfermedades del corazón no siempre modifican los trazos eléctricos que pueden mantenerse normales y lo -

mismo un trazado anormal, puede corresponder rigurosamente a una alteración cardiaca.

La electrocardiografía como una rama más de la medicina se dedica a recoger una serie de datos "signos" que a veces, solos carecen de especificidad y que su interpretación se consigue en dos fases o tiempos: primero de diagnóstico - electrocardiografico y un segundo global que llega con la -- confrontación clínica y datos de exploraciones complementarias.

No obstante la hipertensión arterial se beneficia extraordinariamente de la exploración electrocardiografica - dándonos una serie de datos patognomonicos que vamos a desarrollar a continuación y que son base de diagnóstico, evolución y tratamiento de la enfermedad. El problema fundamental de la hipertensión arterial es el de la determinación de la causa y ahí, en el balance etiológico, el electrocardiograma no desempeña un papel importante, más que en el caso de que haya datos de una hipopotasemia indicadora de un hiperaldosteronismo. En cambio el trazo en si no tiene igual, para juzgar la repercusión cardiaca y podemos casi aseverar que sus anomalías preceden muchas veces a las clínicas y radiológicas.

En la hipertensión arterial (261), las alteraciones que vamos a encontrar, no son más que las secundarias a la elevación de las resistencias periféricas, lo que hace - manifestar un aumento de trabajo del ventriculo izquierdo - que desarrollará en primer lugar una hipertrofia y poste -- posteriormente una sobrecarga al mismo tiempo que una afectación auricular consecuente.

Todas estas alteraciones no van más que a demostrar que el corazón es una victima en los casos de hiper-

tensión. Pero existen otros aspectos cardiacos en la hipertensión a tener en cuenta, como es el papel importante que puede jugar en su iniciación, influir en sus características y sufrir sus consecuencias. Diversos estudios sobre la heterogeneidad hemodinámica de la hipertensión, han acentuado el interés sobre el posible papel que jugaría el corazón en la hipertensión precoz.

Los estudios clínicos han demostrado la gravedad de los efectos cardiacos de la hipertensión: de los 9.585 casos de muerte cardiaca revisados por Clawson (263), procedentes de 50.730 autopsias, 5,935 (62%) padecían hipertensión.

En el estudio de Framingham, (264) apareció descompensación cardiaca con una frecuencia seis veces mayor entre los individuos hipertensos que entre los normotensos. La hipertensión arterial fue el precursor más común (75%) de insuficiencia cardiaca congestiva, en el grupo de edad de 30 a 62 años.

Según Jiménez Casado y Rapado (261) se pueden deducir cuatro tipos de patrones electrocardiográficos en la hipertensión:

- a) Alteraciones secundarias a la función dinámica alterada.
- b) Imágenes secundarias a alteraciones electrolíticas.
- c) Alteraciones secundarias al aumento de catecolaminas.
- d) Alteraciones secundarias a trastornos del miocardio.

1.- Crecimiento Auricular

La despolarización o activación de las aurículas originan la onda P del electrocardiograma. Esta onda P normal es positiva en I y II, dura 0,08 segundos y no sobrepasa una altura de 2,5 mm. El impulso originado en el Nodo SA se propaga por las aurículas (fig. 2, 3) hacia el Nodo AV - con una dirección normal (260).

Cuando en D₁ aparece una onda P invertida (si es - que no están mal colocados los cables), implica una dextrocardia con imagen eléctrica en espejo (fig. 4).

Al crecer la aurícula izquierda, la onda P es de mayor duración (superior a 0,11) y bimodal: la primera parte corresponde a la aurícula derecha y la segunda a la izquierda (fig. 5). Este detalle se recoge mejor en V₁ (fig. 6), en donde se aprecia el aumento de P en cuanto a extensión y a dilatación.

La causa primordial de la P mitrale es:

- 1- dilatación auricular izquierda.
- 2- valvulopatía mitral.
- 3- insuficiencia ventricular izquierda.
- 4- hipertensión arterial.

Cuando el crecimiento auricular izquierdo se acompaña de hipertrofia de la pared, puede aumentar el voltaje del segundo modo a pico (265) y aparecer muescas, seguido de bloqueo intraauricular.

En la figura 7 se representa esquemáticamente las

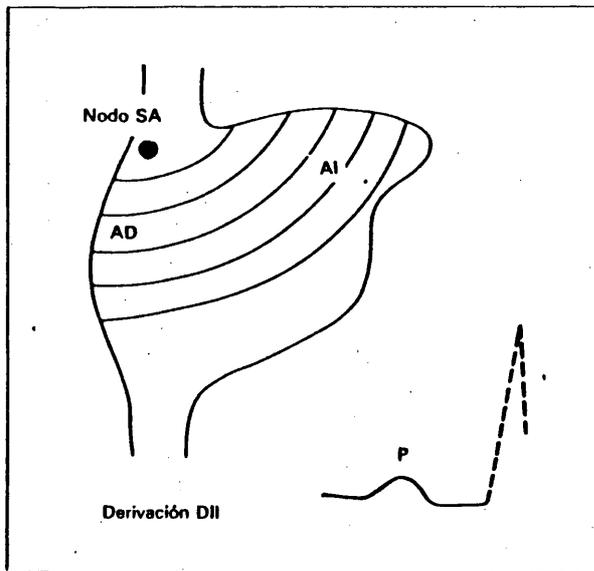


Figura 2.- Onda P normal. Activación auricular

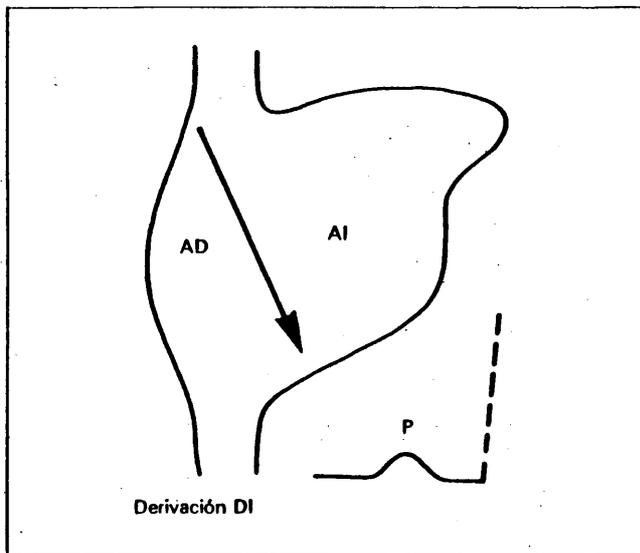


Figura 3.- Dirección del estímulo de SA a AV.

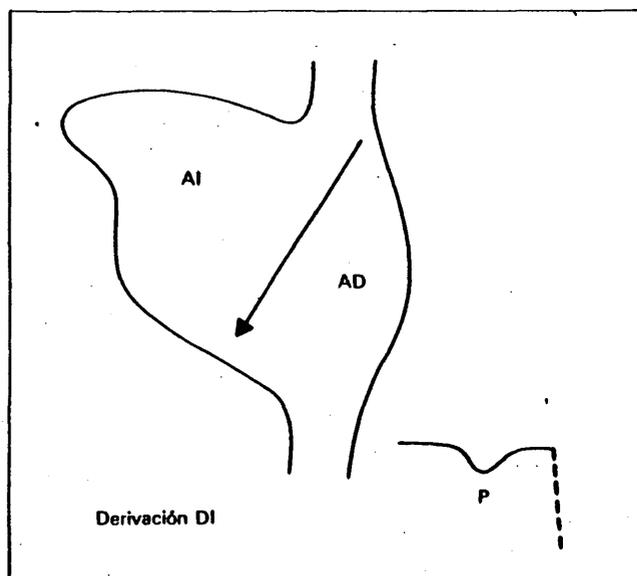


Figura 4.- Dextrocardia.

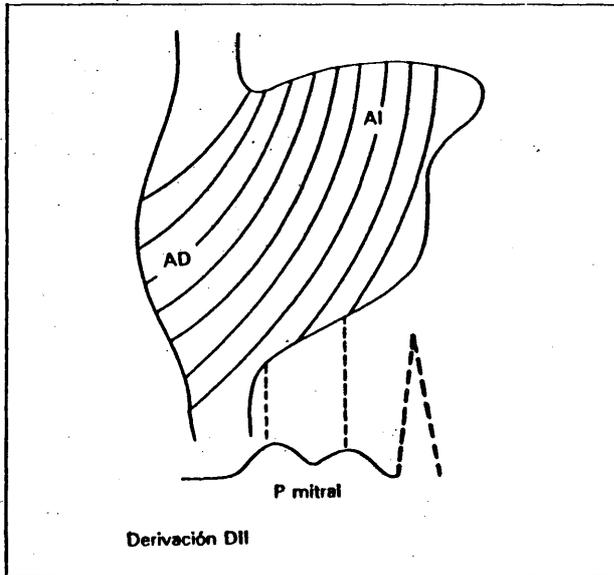


Figura 5.- Onda P mitrale de dilatación auricular izquierda.

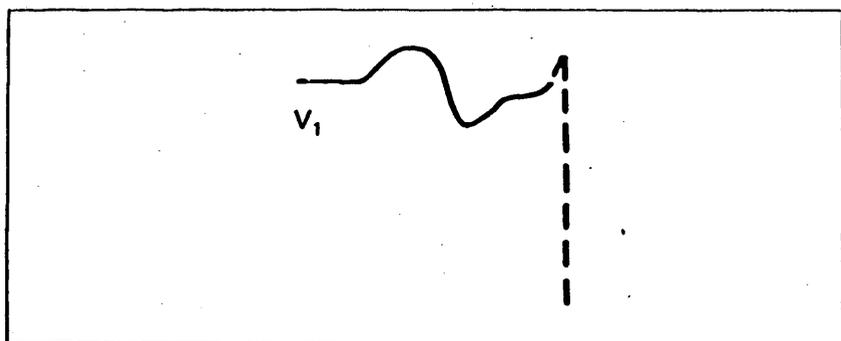


Figura 6.- Onda P mitrale en derivación V₁.

activaciones auriculares con los crecimientos.

En los crecimientos importantes de aurícula izquierda, la onda P bimodal aparece en V_1 y V_2 y a veces - hasta en V_3 .

Las alteraciones electrocardiográficas auriculares (262) puede ser uno de los hallazgos más precoces y - pueden preceder al agrandamiento cardiaco y a veces coinciden con un cuarto ruido auricular, como consecuencia de afectación primaria del ventrículo izquierdo, por disminución ejecutoria ventricular.

Resumiendo con Lian aseguramos que en ausencia de enfermedad mitral, la onda P alterada, es signo de primera categoría para diagnosticar una hipertensión (266).

Parece ser que el feocromocitoma, Jiménez Casado y Cols, en su vasta experiencia (261) han demostrado - la existencia de P pulmonale, junto a un alargamiento del espacio QT (270). La expresión de esta P pulmonar viene a mostrar aumento de la presión en la arteria pulmonar por las catecolaminas.

2.- El complejo QRS-T

El complejo QRS-T se puede considerar como la mayor y más importante deflexión del electrocardiograma. Las alteraciones del mismo producen una información de gran valor clínico, como las hipertrofias ventriculares, que son consecuencia tanto del crecimiento de la masa ventricular como de los cambios en la posición anatómica del corazón.

Estos dos factores no pueden desligarse, como di

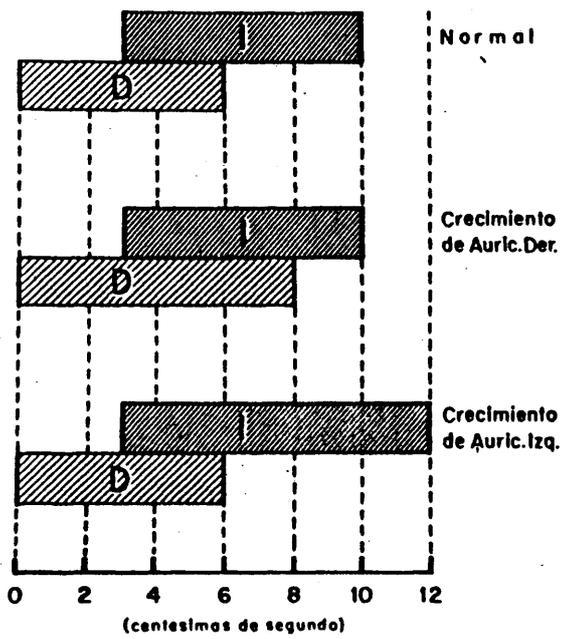


Figura 7.-Crecimientos auriculares.

ce muy bien Sodi Pallares (265); en la mayoría de los casos y ya veremos como en la hipertrofia ventricular izquierda - existe una rotación antihoraria sobre el eje longitudinal y horizontalización del mismo, en relación con su eje antero-posterior.

El complejo QRS normal, se inscribe cuando la onda de despolarización (fig. 8), se prolonga a lo largo de los ventriculos y el proceso de despolarización ventricular comienza siempre en el tabique interventricular por su cara izquierda y extendiéndose a la derecha como muestra la flecha 1 (fig 9) (260). Las flechas 2, 3, 4 y 5 indican el sentido de la onda de despolarización ventricular en distintos momentos de la activación, reflejándose la morfología en el electrocardiograma concretamente en las derivaciones V_1 y V_5 (fig. 10).

El eje de QRS normal en el adulto está entre -30 y $+90$ grados y cuyo método de determinación no explicamos - por estar en la mente de todos.

2a.- Hipertrofia ventricular izquierda

La Hipertrofia ventricular izquierda consta de:

- 1- Aumento del voltaje de QRS.
- 2- Retardo de la deflexión intrinsecoide.
- 3- Desviación del eje de QRS a la izquierda.
- 4- Plano transición a la derecha.
- 5- Indices.
- 6- Cambios en el segmento RS-T y en la onda T.

La masa está aumentada en el tabique y en la pa-

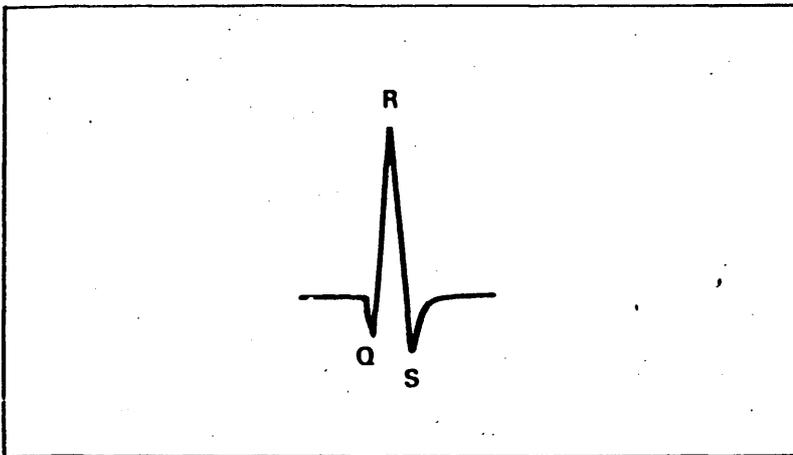


Figura 8.- Complejo QRS

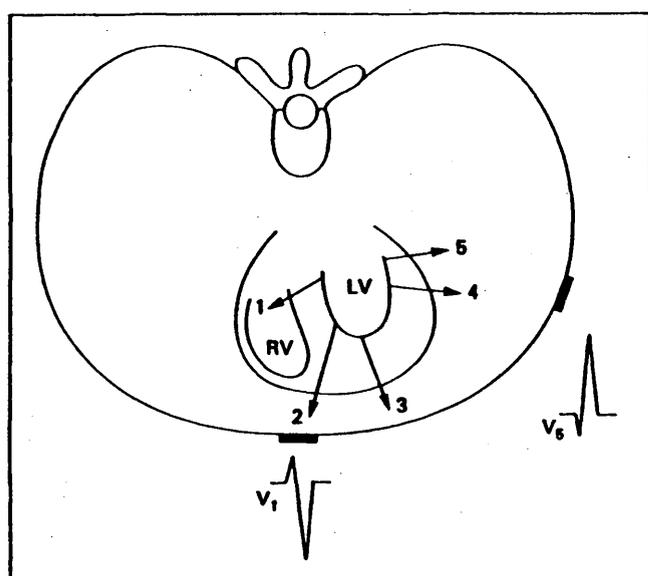


Figura 9.- Proceso de despolarización ventricular.

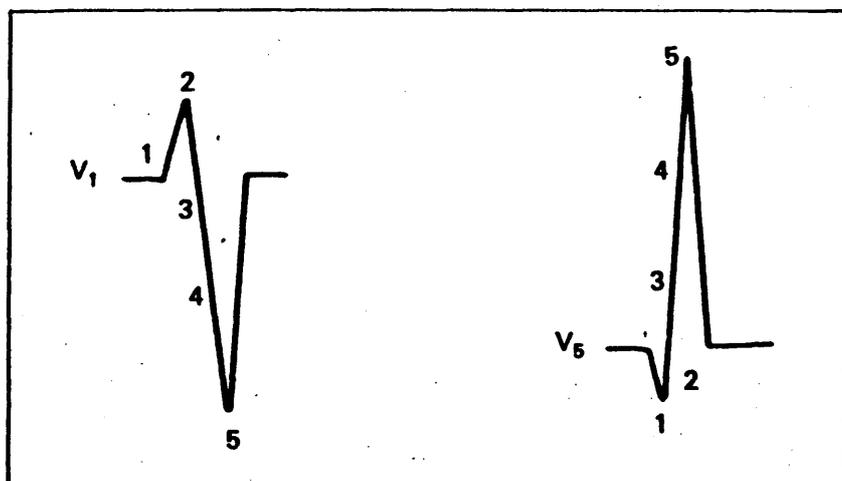


Figura 10.- Morfología de las derivaciones V_1 y V_5 .

red libre del ventriculo izquierdo que es mayor que la del ventriculo derecho. El músculo hipertrofiado produce una onda mayor de despolarización de lo normal, luego se registrará un QRS de mayor amplitud.

Aunque seguimos unos criterios propios para el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda y conocidos, mantenidos y respetados por la cardiología internacional como son los propugnados en el Instituto Nacional de Cardiología, existen otros que varios autores aceptan con pequeñas variantes como son entre otros los de Romhilt, Ester y McPhie (267, 268).

Siempre hemos pensado que en lineas generales debe prevalecer el aumento de la onda R en las derivaciones que ven el ventriculo hipertrofiado y aumento de las ondas S en las derivaciones que ven al otro ventriculo (fig. 11) (258) con aumento del tiempo de excitación (deflexión intrinsecoide) en las derivaciones que están sobre el músculo afectado.

Si la deflexión intrinsecoide se inscribe en un tiempo mayor, es un signo de gran valor en el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda (fig. 12).

La desviación de QRS hacia la izquierda por la presencia de $(Q_1 - S_3)$ ó $(D_1$ y D_{11} positiva y D_{111} negativa), la rotación antihoraria y la deflexión intrinsecoide en V_6 , más de un cuadro pequeño junto a los voltajes hacen las tres características más definidas de esta hipertrofia (fig. 13).

En la figura 14 podemos ver los tres grados de hipertrofia ventricular izquierda: en el primero destaca

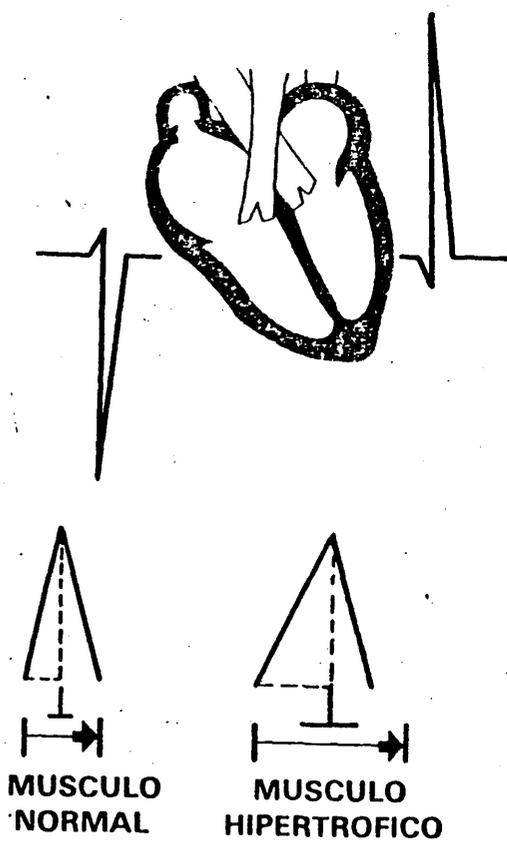


Figura 11.- Hipertrofia

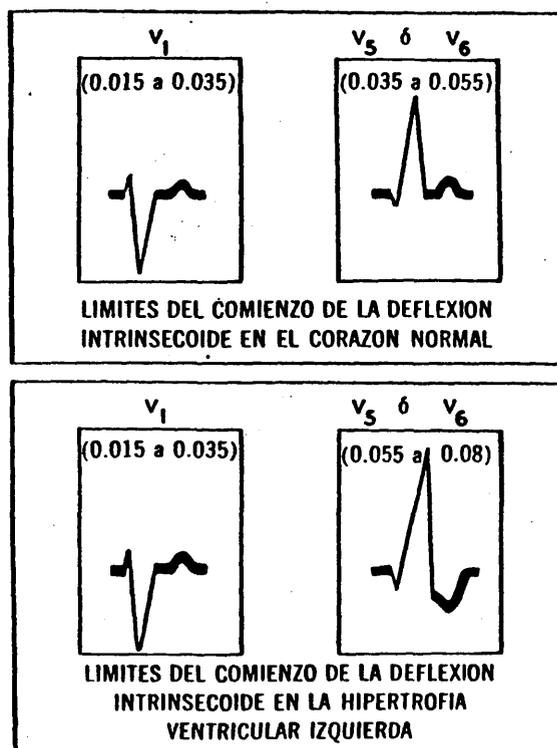


Figura 12.- Deflexión intrinsecoides: en corazón normal y en hipertrofia ventricular izquierda.

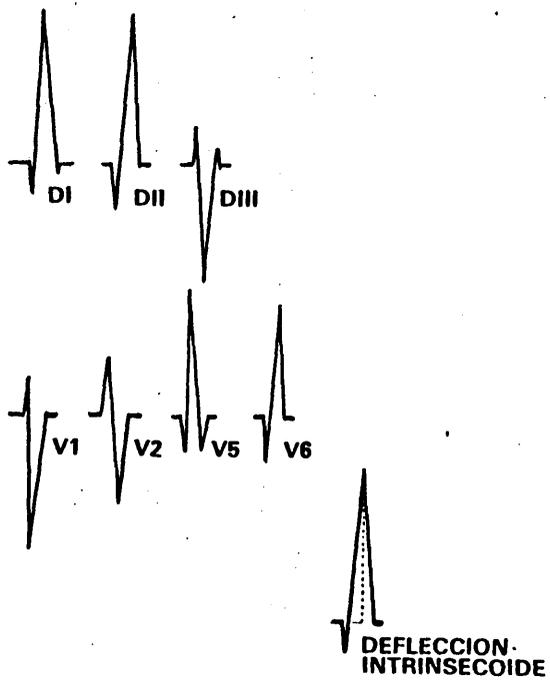


Figura 13 a.- Hipertrofia ventricular izquierda.

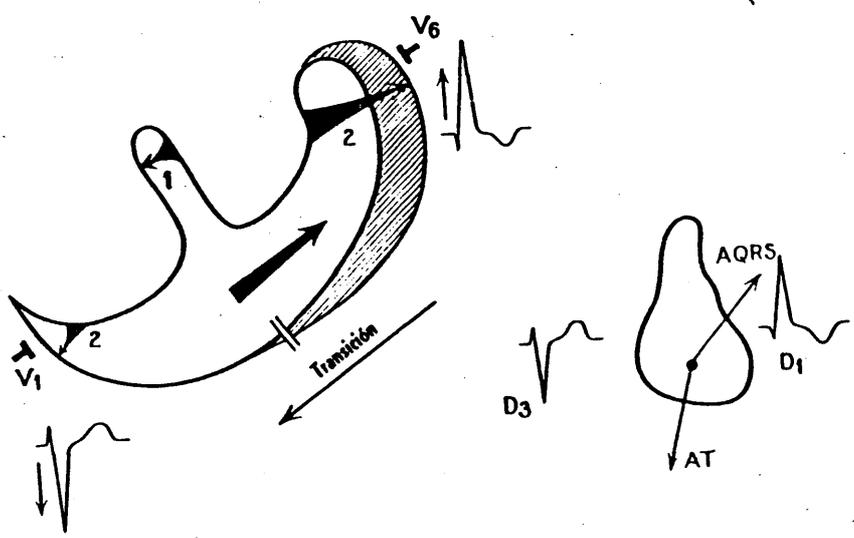
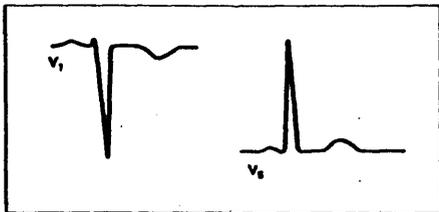
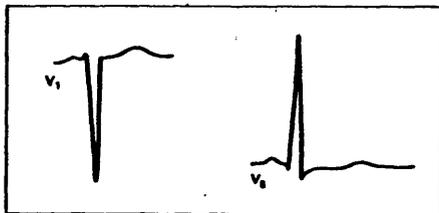


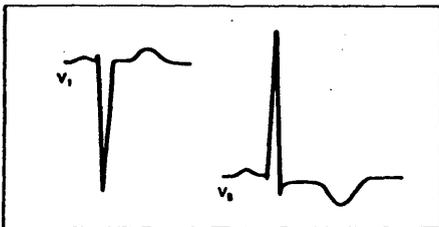
Figura 13 b.- Hipertrofia ventricular izquierda.



G.1



G.2



G.3

Figura 14.- Grados de hipertrofia ventricular izquierda.

R alta y suma de S_1 y V_5 superior a 35 mm., en el grado segundo además del voltaje aumentado, ligera depresión de ST y onda T disminuida de amplitud en V_5 y en el grado tercero o severa el QRS es de gran voltaje, depresión de ST en V_5 y -- profunda inversión de la onda T en V_5 .

El paso siguiente en las alteraciones electrocardiográficas con relación al ventriculo son las sobrecargas aunque la sistólica sea la que más afecta a la hipertensión. Se llama también sobrecarga de barrera y sucede cuando existe una dificultad al vaciamiento del ventriculo izquierdo - (fig. 15).

En la sobrecarga sistólica que se observa en V_5 y V_6 hay primero un desnivel del segmento ST, negativo descendente y convexo hacia arriba y segundo una T negativa de ramas asimétricas. La sobrecarga diastólica se caracteriza -- por onda Q profunda, segmento ST recto y T positiva alta y picuda (acuminada). Se llama también sobrecarga de volumen y suele suceder cuando el ventriculo maneja un volumen mayor al normal. Existen índices valorables como anteriormente expuse pero que en la actualidad se utilizan muy poco como el de Lewis, Sokoloff y Macruz para las aurículas.

El de Lewis se expresa en la siguiente ecuación:
 $(R_1+S_3)-(R_3+S_1)$ = magnitud en milímetros. Los valores normales están entre +17 y - 14.

El de Sokoloff y Lión se calcula por la formula -
 $IS = S_2 + R_5$ = magnitud en milímetros. Los valores por encima de 35 son sugestivos de sobrecarga ventricular izquierda.

El de Macruz para las sobrecargas auriculares, se base en la duración de P y del segmento PR: I de M = $\frac{P}{PRS}$ =

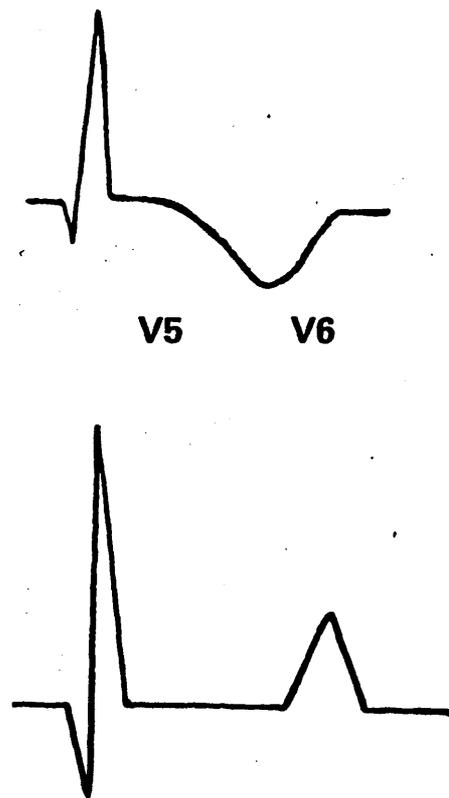


Figura 15.- arriba: sobrecarga sistólica
abajo: sobrecarga diastólica

= de 1,0 a 1,7. En casos de sobrecarga de la aurícula derecha será menor de la unidad 1 y en la de la izquierda mayor de 1,7.

En la figura 16, los diferentes arcos representan las localizaciones más frecuentes del eje de QRS en diferentes cardiopatías que reproducen sobrecarga ventricular izquierda.

- 1- Insuficiencia mitral.
- 2- Persistencia del canal arterial sin hipertensión pulmonar.
- 3- Insuficiencia aortica.
- 4- Hipertensión arterial.
- 5- Miocardiosclerosis.
- 6- Miocardiosclerosis más enfisema pulmonar.

El índice de oxigenación es una correlación entre la oferta de O_2 a la fibra miocárdica y su consumo.

En la hipertensión arterial las presiones aumentadas que causan la hipertrofia del ventrículo izquierdo, también están presentes en la aorta. De esta forma a medida que la presión intraventricular sistémica exige mayor consumo de O_2 por el miocardio, proporciona también mayor presión de perfusión en las coronarias, modificando el flujo sanguíneo en ocasiones. Sólo cuando falla ese mecanismo se alterará el índice de oxigenación. Por ello encontramos electrocardiogramas normales en presencia de dicha patología, mientras que las alteraciones aparecen cuando esta se complica con arterosclerosis coronaria o defectos de las sigmoideas aorticas capaces de disminuir el flujo a través

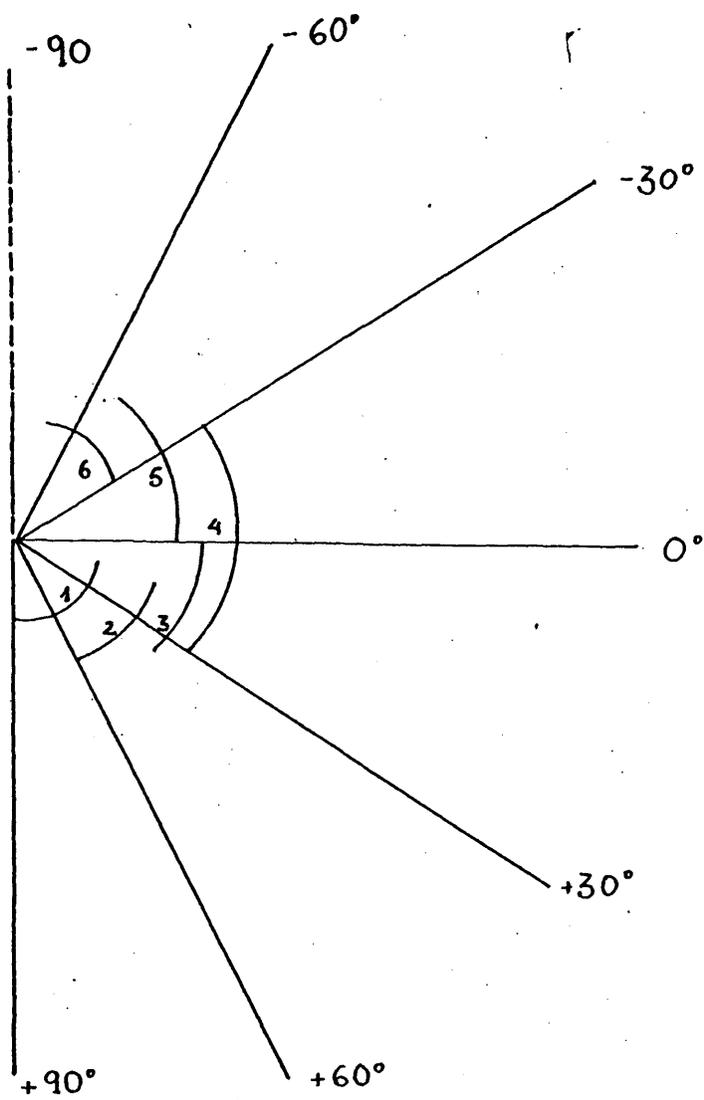


Figura 16.- Representación de localización más frecuente del eje de QRS en diferentes cardiopatías

de las coronarias.

En ese momento, cuando el índice de oxigenación cae, es cuando surgen los primeros signos electrocardiográficos de la sobrecarga que se representan por perturbaciones de la repolarización.

Y esto quiere decir que la sobrecarga hemodinámica se manifiesta electrocardiográficamente cuando existe -- "isquemia miocárdica".

Índice de oxigenación.

$$I_o = \frac{\text{Oferta de O}}{\text{Consumo de O}} = \frac{\text{Flujo coronario}}{\text{Consumo de O}}$$

$$I_o = \frac{\text{Presión media en aorta} - \text{presión med. auri. dech.}}{\text{Presión sistólica del vent.} \times \text{frecuencia cardíaca}}$$

Para Macruz, los patrones de sobrecarga no representan más que grados diferentes de alteraciones del índice de oxigenación y encontraremos pequeños grados de hipoxia - que se traducirán electrocardiográficamente por isquemias - subendocárdicas las diastólicas y subepicárdicas y lesión - las sistólicas.

2b.- Trastornos de conducción

Existen tres ramas del Haz de His que llevan la actividad a los ventrículos.

- a- La rama derecha.
- b- El fascículo anterior de la rama izquierda.
- c- El fascículo posterior de la rama izquierda.

En este momento sólo nos interesa los bloqueos de rama izquierda completos e incompletos, así como los hemibloqueos y los bifasciculares.

El bloqueo de rama izquierda determina anomalías de la despolarización y de la repolarización del ventrículo izquierdo como se aprecia en la figura 17 (259). La activación del ventrículo se retrasa, lo que provoca que el eje eléctrico se desvie a la izquierda. El retraso en la activación provoca ensanchamiento del QRS (0,10 y 0,12) para el incompleto (mayor de 0,12) para el completo. Las precordiales muestran ensanchamiento y muescas en la onda S en V_1 y V_2 y de R en V_5 y V_6 .

Las ondas T se alteran, especialmente en el complejo, haciéndose negativas de ramas asimétricas en derivaciones izquierdas y muy positiva en las derivaciones derechas.

Existen otros signos electrocardiográficos que -- ocasionalmente acompañan a la hipertrofia ventricular izquierda como el eje desviado a más de -30 a la izquierda y es debido a que la onda de despolarización sigue un camino anormal y por lo general se asocia a fibrosis del músculo ventricular y al hemibloqueo anterior izquierdo (figs. 19 y 20).

Una de las causas del bloqueo de rama izquierda -- que no debemos olvidar y muy grafica y característica en su trazo, es cuando se produce la interrupción por una placa de fibrosis y que se puede acompañar de hipertensión (fig. 21). El electrocardiograma es indistinguible del de cualquier otra causa de bloqueo.

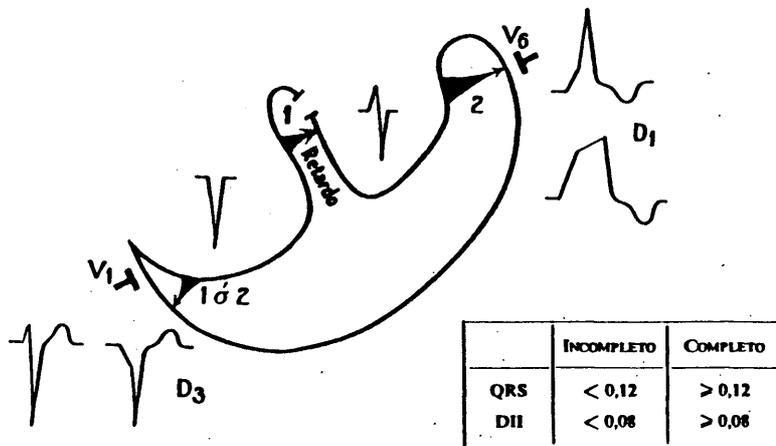


Figura 17.- Bloqueo de rama izquierda

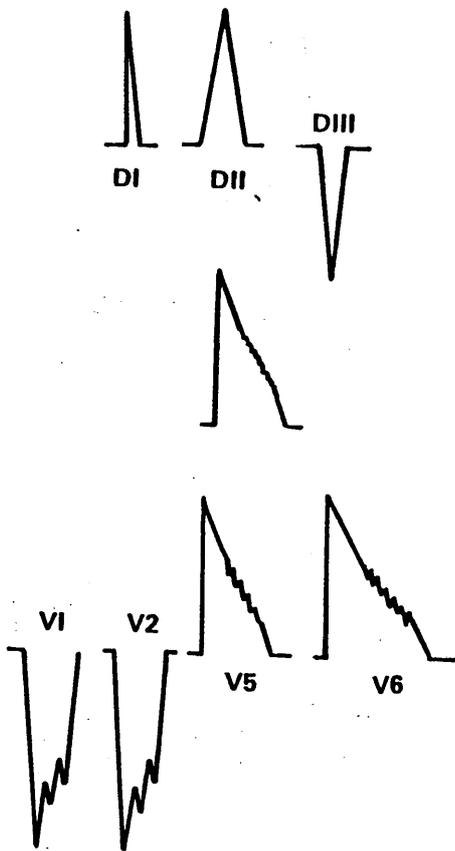


Figura 18a.- H.V.I. Eje electrico desviado a la izquierda. Retraso en la activación mostrando esanchamiento y muescas.

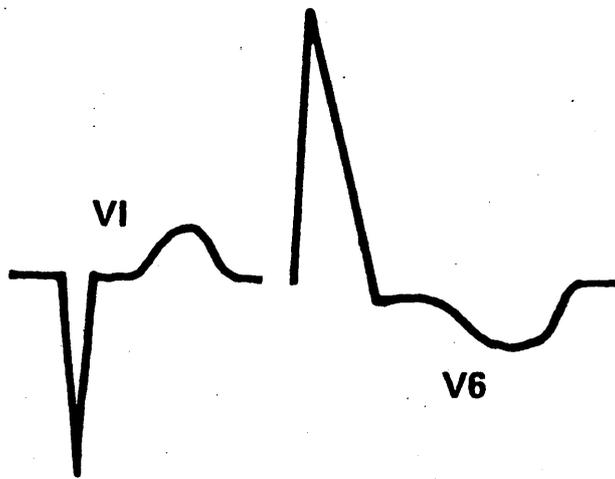


Figura 18b.- H.V.I.



Figura 19.- Desviación del eje eléctrico a más de -30° .

La P mitrales de la que hablamos al inicio, es también característica en la hipertrofia ventricular izquierda indicando que la aurícula está agrandada, no siendo en estos casos indicadora de valvulopatía mitral (figs. 5 y 6).

Los hemibloqueos anterior izquierdo (HBAI) y posterior (HBPI) (figs. 20 y 22) a veces se presentan solos o -- acompañados de bloqueo de rama derecha, formando los bifasciculares y sus características se definen principalmente por los ejes: el izquierdo a más de -45 grados y el derecho a $-- +110$ (260, 258).

2c.- Alteraciones secundarias electrolíticas

De estas alteraciones llama la atención fundamentalmente las que se producen por alteraciones de potasio -- (fig. 24): 3

- 1- Cuando el potasio sérico es normal de 4 - 5,5.
- 2- Hipopotasemia discreta (3,5 - 2,5) (la onda T se aplana y aparece onda U, el segmento ST se deprime).
- 3- Hipopotasemia severa (2,5 ó menor) (se alarga el Pr. ST deprimido y onda U más prominente).
- 4- Si el potasio se eleva entre 6 y 7 (la onda P se hace ancha y plana, el QRS se ensancha y -- la onda T se acumina).
- 5- En la hiperpotasemia de más de 7 (la onda P -- desaparece, QRS muy ensanchado y onda T más -- alta) (258).

2d.- Alteraciones secundarias a trastornos del miocardio

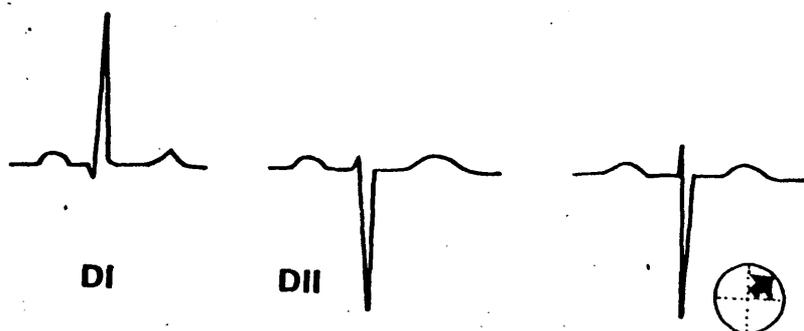


Figura 20.- Hemibloqueo anterior izquierdo

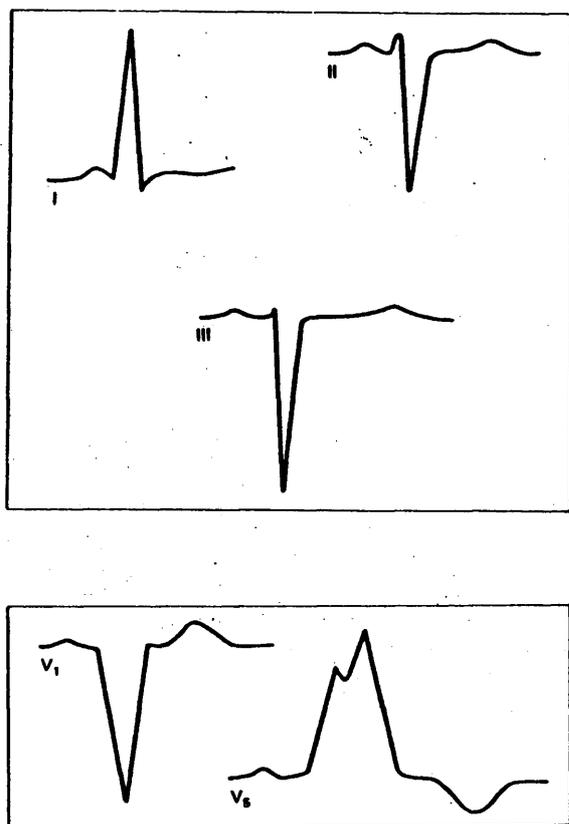


Figura 21.- Hipertensión. Bloqueo de rama izquierda. Fibrosis

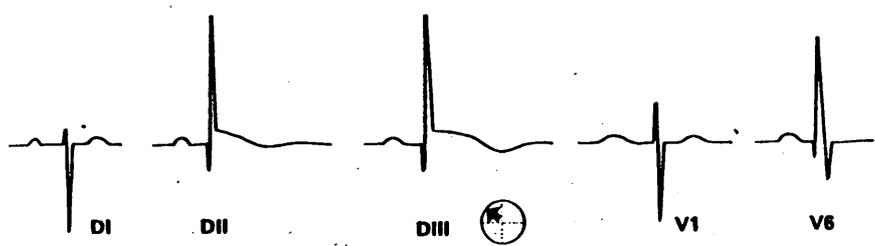


Figura 22.- Hemibloqueo posterior izquierdo

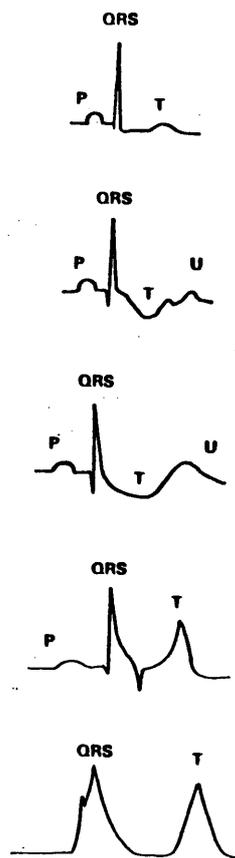


Figura 23.- Alteraciones del potasio

Isquemia-lesión subepicárdica			Isquemia-lesión subendocárdica
Isquemia subepicárdica			Isquemia subendocárdica
Isquemia subepicárdica menor			Lesión subendocárdica menor
Pericarditis aguda (estado I')			Isquemia llamada secundaria (hipertrofia, bloqueo)
Isquemia secundaria Isquemia primaria subepicárdica			Isquemia secundaria Isquemia primaria subendocárdica
Hipokalemia			Hiperkalemia
Cúpula digitalica			Cubeta quinidina

Figura 24.- Alteraciones de la repolarización

Finalmente en los hipertensos es frecuente ver - signos de anoxia miocardica y lesiones antiguas o recientes de infarto de miocardio con su tres patrones típicos:

- 1- Necrosis, ondas Q patológicas.
- 2- Isquemia, ondas T simétricas invertidas.
- 3- Lesión o injuria, desplazamientos de ST.

Un resumen completo de todas estas alteraciones - lo encontramos en el cuadro de la figura 24 junto con lesiones pericardicas, ionicas y tóxicas (259, 261).

P A R T E I I

OBJETIVO DEL TRABAJO Y EXPERIMENTACION

C A P I T U L O I V

OBJETIVO DEL TRABAJO

Ya hemos visto anteriormente que el Sistema Renina-Angiotensina juega un papel vital en la regulación de la homeostasis electrolítica (270, 271, 272) y de la presión arterial en el hombre (273).

El sistema renina-angiotensina parece regular el balance de sodio, el volumen de líquidos y la presión sanguínea de la manera siguiente: cuando se produce una caída de la presión arterial, el aparato yuxtglomerular se estimula y produce renina, con lo que se pone en marcha un sistema enzimático que termina con la producción de angiotensina II (fig. 1), a su vez la angiotensina II produce una vasoconstricción y un estímulo para la producción de aldosterona, que actuando sobre el tubulo conturnado distal de las nefronas renales, aumenta la reabsorción de sodio. De esta forma se dispone de un doble sistema de regulación de la presión arterial; por un lado la vasoconstricción y por otro el aumento de volumen circulante secundario de la reabsorción renal del sodio.

Se ha descrito por Laragh y cols (288) que existe una relación entre los valores de actividad de renina plasmática y el pronóstico y repercusión orgánica de la hipertensión arterial esencial. De forma y manera que los hipertensos hiporeninémicos tendrían cierto grado de inmunidad contra las complicaciones cardio-vasculares de la hipertensión.(289)

Por otra parte es conocido que la angiotensina, tiene acciones fisiológicas sobre la fibra miocárdica.

Las cifras de enfermos hipertensos es variable de un país a otro (274), cifrandose en los E.E.U.U. en el 9% de la población adulta (274) y de este porcentaje, el 82% son hipertensos esenciales (275). En España no disponemos de un estudio estadístico amplio, cifrandolo Rapado (274), que es quien ha es-

tudiado el problema en nuestro país, en un 10% de la población - lo que quiere decir que aproximadamente en España existen más de cuatro millones de personas que sufren la enfermedad, de los que si aplicamos el 82% de hipertensos esenciales, más de tres millones doscientos cincuenta mil españoles serán hipertensos esenciales.

Uno de los órganos sobre los que se refleja la repercusión orgánica de la hipertensión arterial es el corazón (1), - siendo un parametro de valoración de la mencionada repercusión, el electrocardiograma que nos dará información de alteraciones - de la conducción eléctrica y a su vez de las alteraciones de la misma y por que se produce la patología cardiaca.

He considerado de interes estudiar electrocardiográficamente a un grupo de enfermos hipertensos esenciales y ver si existe una correlación entre sus valores de actividad de renina plasmática y las alteraciones cardiologicas medidas por el estudio electrocardiográfico de estos pacientes.

Resultados a obtener

- 1.- Clasificar los hipertensos esenciales de acuerdo a los valores de actividad de renina plasmática.
- 2.- Clasificar los hipertensos esenciales de acuerdo con su repercusión organica o visceral.
- 3.- Comprobar si los valores de actividad de renina plasmatica, tienen valor a la hora de predecir la gravedad de la hipertensión.
- 4.- Estudiar y descubrir las alteraciones electrocardiográficas y la frecuencia de las mismas en una población de hipertensos esenciales.

- 5.- Establecer si se encuentra alguna correlación entre la — existencia de alteraciones electrocardiográficas y los valores de actividad de renina en el plasma.

CAPITULO V

MATERIALES Y METODOS

1.- Selección de sujetos controles.

Todos los sujetos que se han seleccionado como control, previamente han sido interrogados para descartar enfermedad orgánica o síquica asociada, se les ha practicado un electrocardiograma, un análisis de sangre, orina y aclaramiento de creatinina. Todos tenían un aclaramiento de creatina por encima de 90 ml/min.

Se han controlado un total de 102 sujetos voluntarios normales de los que 48 eran varones y 54 hembras, cuyas edades oscilaron entre 18 y 76 años.

2.-Selección de hipertensos.

Solamente se incluyen en este estudio enfermos hipertensos esenciales, para ello una vez que se les ha comprobado por registro de la presión arterial en tres días diferentes, que son hipertensos (valores límites 160/95 mm. de Hg) se les practican los siguientes estudios:

- Historia clínica y exploración.
- Análisis de orina.
- Análisis de sangre
- Aclaramiento de creatinina
- Autoanализador. (12 parámetros de rutina clínica)
- Ionograma y reserva alcalina
- Colesterol, triglicéridos y lípidos totales.
- Proteínas totales y espectro electroforético.
- Ácido úrico.
- Electrocardiograma.
- Estudio radiológico del tórax
- Urografías minutadas
- Fondo de ojo
- Ácido vanil-mandélico.

Si todos estos parámetros son normales se les diagnostica de hipertensión esencial, y se le suspende la medicación durante 15 días previos a la realización del protocolo de estudio del sistema renina-angiotensina.

Las medidas de presión arterial se realizan con un esfigmomanómetro de mercurio después de 10 min. de posición supina y de 3 min. de ortostatismo respectivamente.

La presión arterial se ha determinado mediante la auscultación de los ruidos de Korotkoff (1ª y 5ª fase).

Es curioso como en la mayoría de los libros que



dedican a esta disciplina, casi en ninguno de ellos ni se describen los ruidos ni se aprecian las alteraciones ofrecidas por la información de los mismos (25). Para no caer en este fallo vamos a describir las cinco fases que comprenden los ruidos de Korotkoff:

Estos ruidos hay que escucharlos sobre una arteria que se encuentre situada por debajo del manguito que está siendo deshinflado lentamente. El inicio de ruido que aumenta de tono e intensidad es lo que representa la primera fase. A continuación comienza la segunda que consiste en un soplo: es fácil que en un sujeto normal esta segunda fase comience 10 ó 15 mmHg por debajo de donde se inició la primera. La tercera fase consiste en un sonido que se hace más claro y fuerte, como si fuera un chasquido terminando cuando el toque cambia a un tono bajo, perdiendo intensidad. Este ruido de toque bajo o amortiguado es lo que constituye la cuarta fase y la desaparición del ruido por completo es la quinta fase.

Para considerar el valor diagnóstico de los ruidos de Korotkoff hay varias formas en las que las alteraciones del aparato cardiovascular pueden afectarlos. Uno de los ejemplos importantes a describir es la ausencia de la quinta fase, como sucede en la insuficiencia aortica, en el sistema cardiovascular hipercinetico, en la anemia grave, en la tirotoxicosis y en los niños. En muchas personas se aprecian variaciones respiratorias como sucede en la presión sanguínea que es superior en la espiración y menor en la inspiración: la elasticidad de los pulmones se reduce generalmente a causa de enfermedades como el enfisema, la fibrosis pulmonar y la insuficiencia cardiaca congestiva, exagerando entonces la variación respiratoria. También se observa esta alteración en la pericarditis constrictiva (pulso paradójico). La reducción del flujo sanguíneo y la vasoconstricción disminuyen la intensidad del ruido de toque y especialmente la duración del soplo.

3.- Medida de la Actividad de Renina Plasmática.

Se efectua la toma de sangre, utilizando una jeringa de plastico refrigerada, se trasvasa a un tubo refrigerado que contine EDTA disodico, para evitar la coagulaci3n y la acci3n de las angiotensinasas calcio-dependientes. A continuaci3n se centrifuga a 2-4 C durante 10 minutos a 3.000 g. Se separa el plasma y si no va a ser cuantificado inmediatamente se almacena a -20 C (cuando se descongela la muestra, hay que tener cuidado de no sobrepasar los 2-4 C).

A ml. de plasma se le a~aden inhibidores de la enzima de conversi3n y se ajusta el pH a 6. A continuaci3n se hacen dos alfcuotas de 0,5 ml. y una se incuba a 37 C durante 3 horas y la otra a 2-4 C durante tres horas. A continuaci3n se les a~ade el antisuero y la angiotensina I marcada con I y se incuban de 20-24 horas a 2-4 C. Seguidamente se le a~ade carb3n de extrano y se centrifuga a 2-4 C a 3.000 g. durante 10 minutos. Se decanta el sobrenadante y se cuenta la radioactividad. (228, 226) (cuadro I).

4.- Protocolo de estudio del Sistema renina-angiotensina.

Una vez seleccionados tanto lo sujetos de control como los hipertensos, se les somete al siguiente protocolo:

- Dia 1.- Dieta libre. Recogida de orina de 24 horas, y toma de sangre entre 11 y 12 de la mañana.
- Dia 2.- Dieta libre. Finalizar la recogida de orina de 24 horas iniciada el dia anterior.
- Dia 3.- Dieta pobre en sal. Se administra un comprimido de furosemida (40 mgr) por la mañana y otro por la tarde.
- Dia 4.- Dieta pobre en sal. Recogida de orina de 24 horas y toma de sangre entre 11 y 12 de la mañana.
- Dia 5.- Dieta pobre en sal. Finalizar la recogida de orina de 24 horas iniciada el dia anterior.

Las tomas de sangre, se realizan en una vena del antebrazo, con jeringa de plastico previamente refrigerada, son de 15 ml, de los cuales 3 ml. se echan en un tubo refrigerado con EDTA- Na_2 y 12 ml. se echan en otro tubo con Heparina. A continuación se centrifugan en una centrifuga Sorvall refrigerada (2-4 C) durante 10 minutos a 3.000 g. y el plasma se decanta.

El plasma con EDTA- Na_2 se utiliza para medir actividad de renina plasmatica y el recogido con heparina se utiliza para medir Na, K y creatinina.

El plasma con heparina se cuantifica inmediatamente y el EDTA- Na_2 se congela a -20 C hasta el momento de la cuantificación.

La orina se utiliza para medir diuresis, Na, K, y -
creatinina.

La cuantificación de Na y K se realiza con un fotó-
metro de llama EEL.

La creatinina en plasma y orina se cuantifica por -
colorimetría, utilizando un fotocolorímetro Spectronic 20.

La cuantificación de actividad de renina plasmática,
se realiza por radioinmunoanálisis utilizando kit comerciales
y cuyo método hemos descrito previamente (228).

Los valores de renina plasmática de los controles
de hipertensos, se expresan en relación con la fracción de Na
excretada y con la natriuresis respectivamente.

Esta fracción excretada de sodio la hemos calculado
por el índice glomerulo/tubular que calculamos de la siguien-
te manera:

$$\frac{\text{Excreción urinaria de Na (mEq/24 h)}}{\text{Excreción urinaria de creatinina (mg/24 h)}}$$

5.- Registros electrocardiograficos y parametros generales a valorar.

Aunque el tema de esta tesis es ver las relaciones - que existen entre el sistema renina-angiotensina en la hipertensión arterial esencial con diferentes parametros electrocardiograficos ha habido que introducir junto a estos dos puntos esenciales objetos del trabajo una serie de datos adjuntos - que interfieren, definen, implican, el diagnostico y la evolución de estos enfermos que son el objeto de este trabajo de investigación.

Sin ellos el fin de este estudio no se lograría dentro de los resultados a obtener.

Los registros electrocardiograficos efectuados a - todos nuestros enfermos del protocolo descrito se han efectuado con un aparato de la Casa Hellige modelo Multiscryptor EK 26 de 3 canales e inscripción directa que satisfizo en todo - momento las exigencias de diagnostico cardiologico en todas - sus dimensiones.

Se han efectuado las tres derivaciones estandar, las tres monopulares de miembros y las seis derivaciones precordiales. El registro de estas 12 derivaciones que incluyen las clásicas de Einthoven, las modificadas de Goldberger y las torácicas de Wilson marcan la pauta de todo electrocardiograma estandar de superficie del que se obtiene la información para el estudio de estos enfermos.

Entre los datos epidemiologicos hemos podido encasillar los siguientes puntos:

- Edad
- Sexo

- Raza
- Años de evolución
- Grado de hipertensión

Desde el punto de vista de exploraciones complementarias hemos estudiado el fondo de ojo y el estudio radiológico del torax.

En el laboratorio hemos realizado un morfologico de sangre, urea, creatinina e iones. Orina completa.

Dos puntos importantes marcan los parametros que a continuación vamos a desarrollar: la actividad de renina plasmatICA y las alteraciones del electrocardiograma.

El electrocardiograma ha sido estudiado desde los siguientes puntos de vista:

- Activación auricular
- Conducción auriculo-ventricular
- Crecimientos ventriculares
- Trastornos de la conducción
- Trastornos de la repolarización

6.- Valoración de la repercusión organica en los enfermos hipertensos.

Una vez que hemos estudiado todos los datos clínicos y de laboratorio, estamos en condiciones de poder clasificar a los hipertensos con arreglo a su grado de repercusión orgánica.

Durante mucho tiempo la O.M.S. ha venido dividiendo las hipertensiones esenciales en dos grupos: complicadas y no complicadas. Pero a partir de una reunión del Comité de Expertos en Hipertensión de la O.M.S., desde 1.962 (272) ha sido considerado mejor, el que teniendo en cuenta la historia de aparición de la enfermedad, el dividir a los hipertensos en etapas o grados con arreglo a su repercusión. Así proponían que la hipertensión esencial puede ser clasificada en:

- Grado I : Hipertensión sin evidencia de alteraciones orgánicas en el sistema cardiovascular.
- Grado II : Hipertensión con hipertrofia cardiaca sin otra evidencia de lesión orgánica.
- Grado III: Hipertensión con evidencia de daño orgánico atribuible a la enfermedad hipertensiva.

Es obvio que esta graduación puede ser aplicada a todas las formas de hipertensión.

¿Cómo se identifican los diferentes grados?.

Grado I

Este estadio se caracteriza por no objetivarse signos cardiovasculares o alteraciones orgánicas. Puede existir un grado de ansiedad mayor y se consideran hipertensos dentro

de este grupo aquellos cuyas cifras tensionales se encuentren por encima de 160/95 mm. de Hg. debiendo considerarse sospechoso o límites aquellos que tengan cifras por encima de 140/90.

Grado II

La identificación de este estadio está basada en los signos subjetivos de hipertrofia cardiovascular que se pueden establecer por:

a)- Examen físico, - El principal signo es el desplazamiento del latido de la punta de su lugar habitual.

b)- Datos radiológicos, - La silueta cardiaca puede aparecer normal aun cuando exista una hipertrofia considerable. Otras veces no es así y es muy sugestiva la imagen del aumento de la convexidad en la parte más baja del borde en la proyección posteroanterior. Cuando existe ensanchamiento del corazón indica que la dilatación está apareciendo junto a la hipertrofia y estos pacientes entran pronto en el estadio siguiente.

c)- Electrocardiograma, - Es el que suministra mayor información sobre la hipertrofia ventricular izquierda. La presencia de R en V_5 y V_6 y la S en V_1 son datos significativos y la suma de R más S mayor o igual a 35 mm. son datos razonables.

d)- Fondo de ojo, - La información sobre la hipertrofia vascular se puede obtener del examen de los vasos del fondo del ojo siendo características y típicas en este estadio la tortuosidad y la compresión arteriovenosa.

Grado III

Los datos más característicos de este estadio son:

a)- Corazón, - Aparecen en este estadio síntomas de insuficiencia cardiaca e isquemia coronaria. El latido de la

punta fuera de la línea media clavicular. Ensanchamiento marcado de la sombra cardiovascular en radiología con signos de congestión pulmonar. Se puede llegar a ataques de disnea paroxística nocturna y de fracaso cardíaco.

b) Cerebro, - Se manifiestan accidentes cerebrovasculares. Parálisis espontáneas, o encefalopatía hipertensiva.

c) Fondo de ojo, - Aparecen exudados, edema retiniano, hemorragias y trombosis vascular. Cuando se adiciona el edema de papila bilateral indica el desarrollo de una fase maligna.

d) Riñón, - Es difícil de distinguir la lesión renal de la hipertensión esencial de la enfermedad renal primaria. En algunos casos de hipertensión esencial la lesión renal no es muy grande pero puede dar síntomas como proteinuria y alteraciones de la función renal.

La valoración del enfermo hipertenso tiene interés por que es la única forma que tenemos de saber la gravedad real del enfermo que tenemos delante de nosotros y de valorar su evolución en respuesta de la terapéutica, ya que de nada nos servirá el dar un hipotensor a un enfermo hipertenso si sus lesiones orgánicas no las mejoramos con la terapéutica utilizada.

7.- Análisis Estadístico.

El estudio estadístico se realizó estudiando las diferencias entre los grupos por la aplicación del Test de la χ^2 de Pearson. Aquellos grupos que mostraron diferencias significativas se compararon utilizando la T de Student.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Via.- Características generales de los pacientes

Hemos estudiado 302 pacientes hipertensos esenciales con función renal normal; las características generales de los mismos aparecen resumidas en los cuadros siguientes.

En el cuadro nº 7 expresamos los porcentajes con relación al sexo, al tratamiento, la radiología torácica, el fondo de ojo, la raza y su función renal.

1- Sexo: 162 pacientes eran varones (53%) y 140 hembras (47%). No se observan diferencias significativas.

2- Tratados: Al acudir a nuestra consulta hemos comprobado que el 79,8% habían sido previamente tratados y el 20,2%, no.

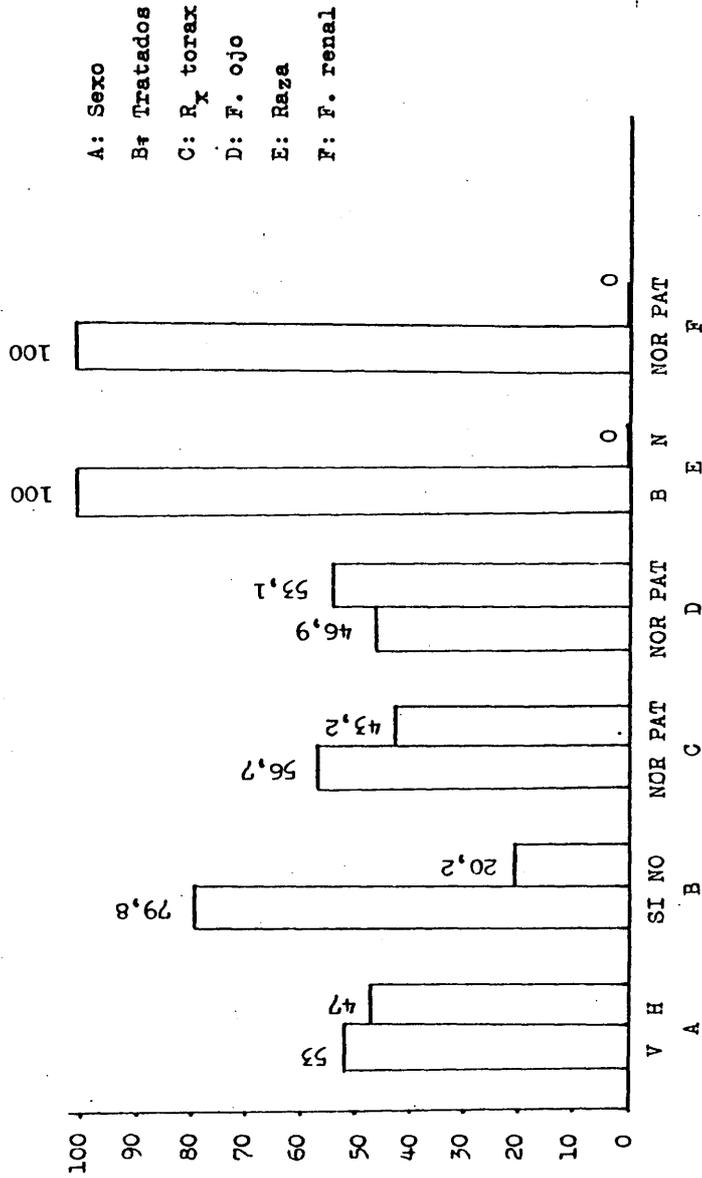
3- Radiología torácica: El porcentaje de enfermos con radiología de torax normal (56,7%) es ligeramente superior al número de pacientes con radiografía patológica (43,2%).

4- Fondo de ojo: La cifra de los patológicos (53,1%) es ligeramente superior a los normales (46,9%).

5- Raza: El cien por cien correspondía a la raza blanca.

6- Función renal: Como hemos anotado al principio todos los pacientes tenían la función renal normal. (Aclaramiento de creatinina 90 ml/min.)

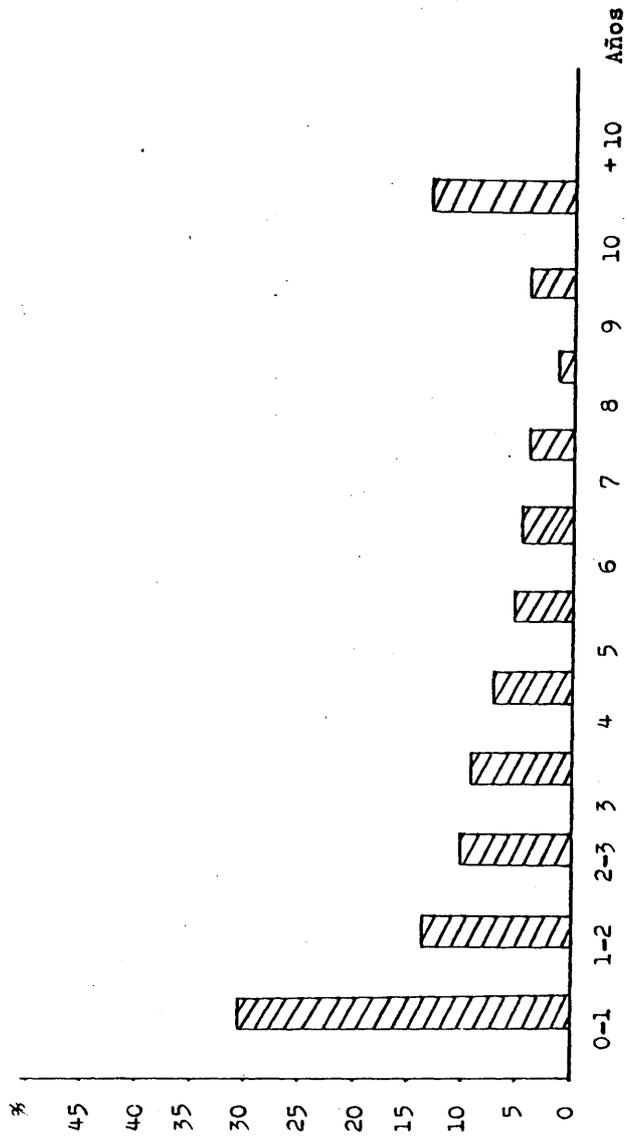
7- Edad: En el cuadro nº 8 observamos que el número de pacientes menores de 45 años eran 77 (25,4%) de los que 31 (39,3%) eran hembras y 46 (59,7%) varones. Mayores de 45 años eran 225 (74,6%) de los cuales 114 (50,7%) eran hembras



Cuadro 7.- Características generales de enfermos estudiados.

AÑOS	Nº ENFERMOS			%		
	TOTAL	V	H	TOTAL	V	H
<45	77	46	31	25,4	59,7	39,3
>45	225	111	114	74,6	49,3	50,7

Cuadro 8.- Nº de enfermos relacionados edad y sexo.



Cuadro 9.- Años de evolución de su hipertensión.

y 111 (49,3%) varones. No hemos encontrado variación significativa del sexo con relación a la edad pero si son más frecuentes las hipertensiones en enfermos de más de 45 años.

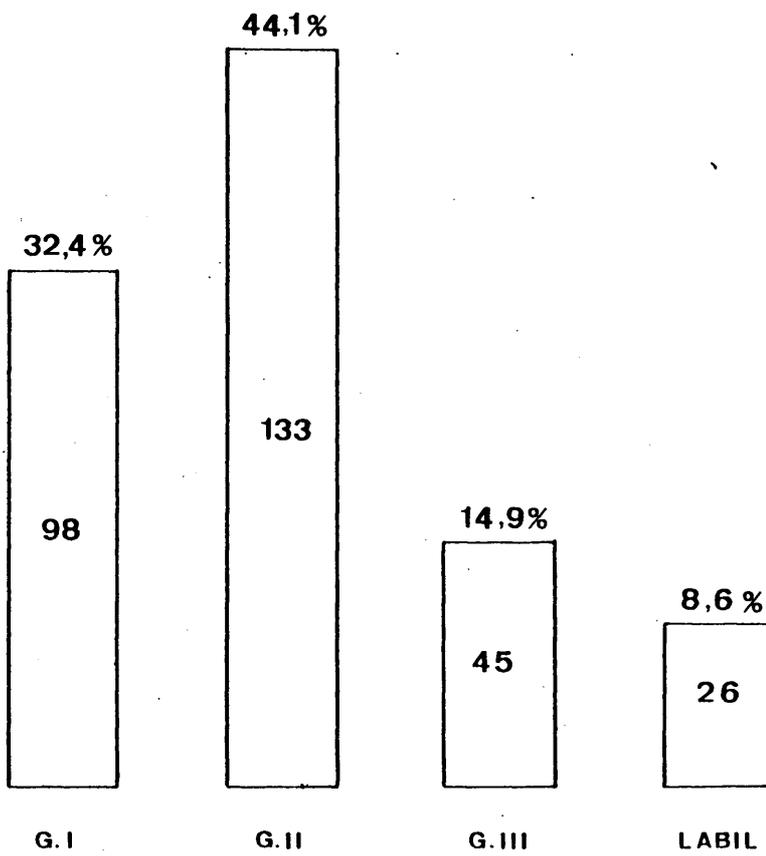
8- Evolución: En el cuadro nº 9 se reflejan los años de evolución de su hipertensión observando que los porcentajes maximos corresponden a enfermos de más de 10 años de evolución y los diagnosticados más recientemente solo tienen dos años

9- Repercusión organica: En el cuadro nº 10 aparecen los resultados que hemos obtenido y donde podemos ver que 98 enfermos (32,4%) pertenecen al grado I, 133 (44%) pertenecen al grado II y 45 (14,9%) pertenecen al grado III; 26 enfermos (8,7%) son hipertensos labiles. Llama la atención que el grado II reúne casi el 50% de todos los enfermos estudiados, siendo la de menor cuantía la hipertensión labil.

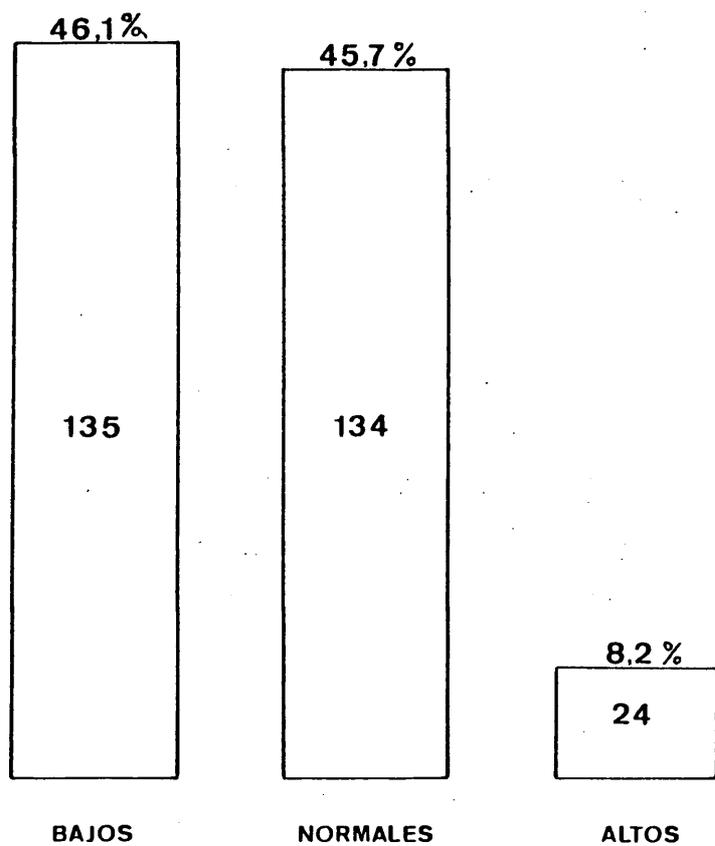
10- Actividad de renina plasmática: En el cuadro nº 11 aparecen representados los valores de distribución de los hipertensos estudiados con arreglo a sus valores de actividad de renina plasmática. Podemos ver que 135 enfermos (46,1%) tienen valores suprimidos o bajos, 134 (45,7%) tienen valores normales y 24 (8,2%) tienen valores elevados.

11- Relación entre los valores de actividad de renina plasmática y el grado de repercusión orgánica: Hemos intentado establecer una relación entre la ARP y el grado de repercusión organica. En el cuadro 12 aparecen las distribuciones de los valores de ARP en los hipertensos esenciales de grado I; el 30,7% tenían valores suprimidos, el 49,6% tenían valores normales y el 19,7% tenían valores elevados: el total de pacientes de este grupo fue 97.

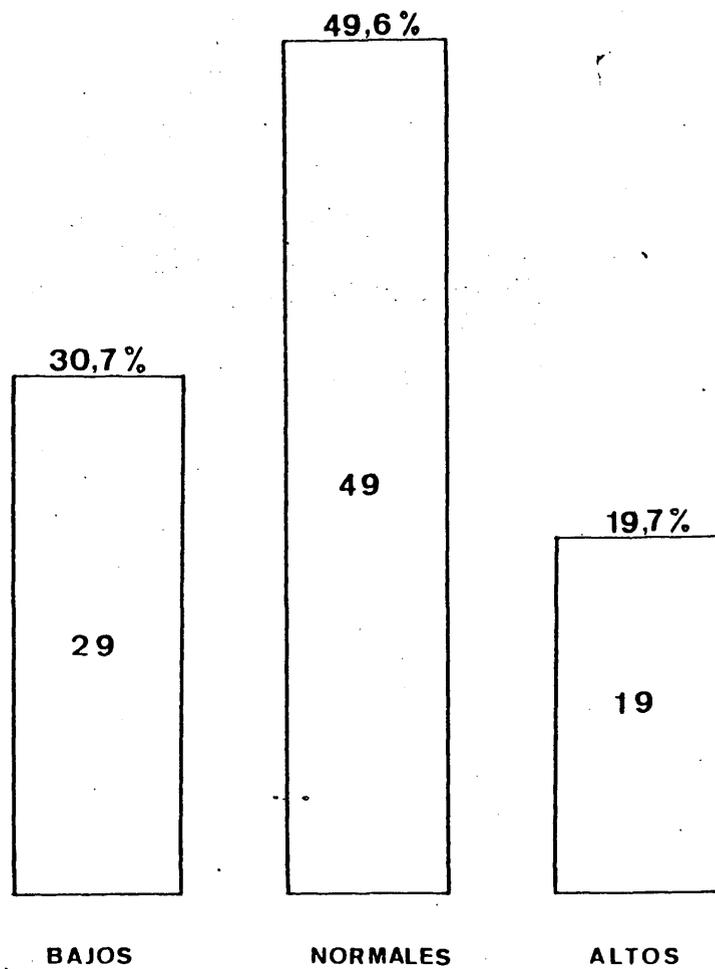
En el cuadro 13 vemos el total de hipertensos de grado II, que fué de 133 enfermos y los valores de renina que



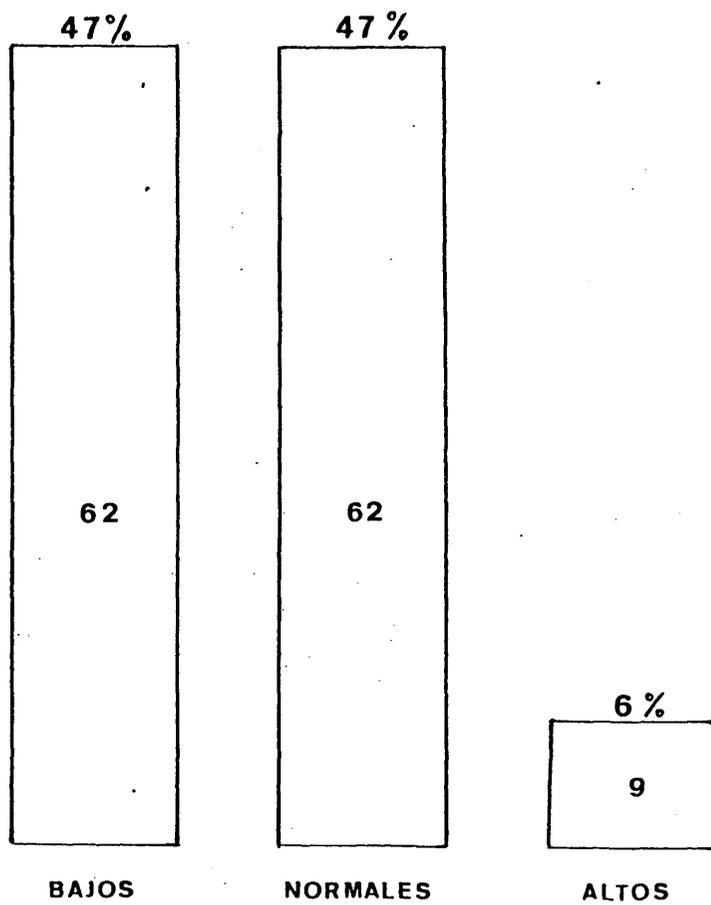
Cuadro 10.- Distribución del grado de repercusión organica en 302 hipertensos esenciales



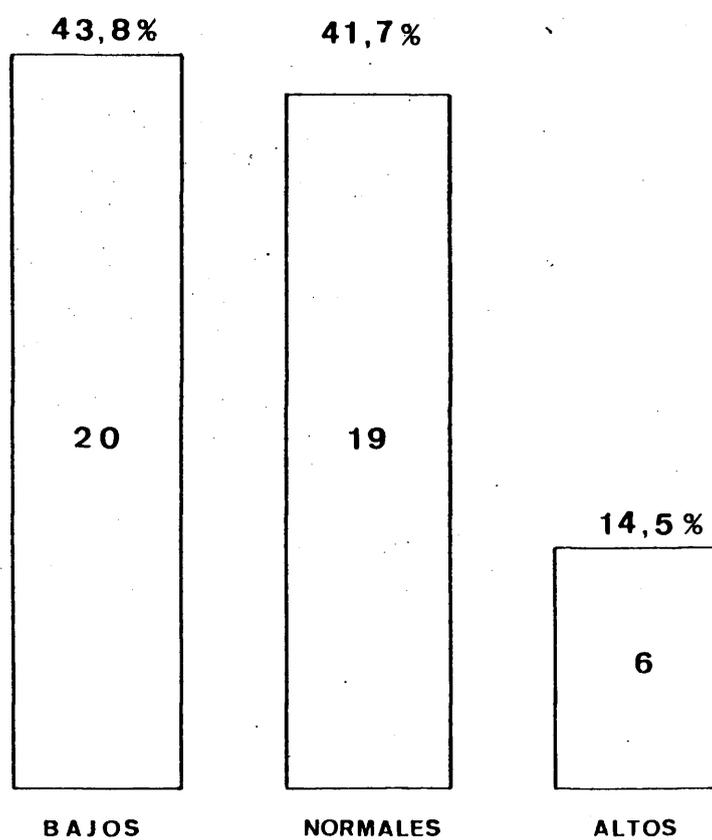
Cuadro 11.- Distribución de los valores de A R P en 302 hipertensos esenciales



Cuadro 12.- Distribución de los valores de A R P en 97 hipertensos esenciales grado I



Cuadro 13.- Distribución de los valores de ARP en 133 hipertensos esenciales grado II



Cuadro 14.- Distribución de los valores de A R P en 45 hipertensos esenciales grado III

encontramos se distribuían de la siguiente manera: el 47% tenían valores suprimidos, el 47% valores normales y el 6% valores elevados.

De grado III vimos en nuestra serie un total de 45 enfermos y sus valores de actividad de renina se distribuían de la siguiente forma, como se expresa en el cuadro 14: el 43,8% con valores bajos de renina, el 41,7% con valores normales y el 14,5% tenían valores elevados.

En el cuadro 15 aparecen los valores de distribución de actividad de renina en relación con la repercusión orgánica y no hemos encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa en el sentido de que los hipertensos con renina elevada o viceversa tengan una mayor repercusión de su hipertensión sobre el resto del organismo.

VIb.- Validación del estudio del sistema renina-angiotensina.

Hemos visto que uno de los problemas que se plantean al estudiar este sistema en los enfermos hipertensos, es que se debe de hacer en las mismas condiciones que a los sujetos - controles (289). Se han descrito varios test para explorar este sistema, pero creemos que el más acertado es el descrito por - Laragh y cols. (288) en el que los valores de ARF se expresan con relación a la natriuresis. Tiene el inconveniente de que - precisa mantener a los enfermos hospitalizados controlandoles el balance de sodio. Nosotros hemos intentado obviar este problema por el elevado precio que supondría, realizar el estudio de forma ambulatoria con lo cual conseguimos comodidad para el enfermo y ahorro para la sociedad.

La forma de realizar el test está descrita en el capítulo correspondiente a Materiales y Métodos.

A. R. P.

		BAJA	NORMAL	ALTA	TOTAL
G R A D O	I	30.7%	49.6%	19.7%	97
	II	4.7%	47%	6%	133
	III	43.8%	41.7%	14.5%	45
TOTAL		135	134	24	

Cuadro 15.- Relación entre los valores de A R P y el grado de repercusión organica en hi pertensos esenciales

1.- Relación entre la natriuresis y la ARP en sujetos controles

Los valores obtenidos en sujetos controles normales aparecen en la figura 25. En ella vemos que los valores de ARP se distribuyen con relación a la excreción urinaria de sodio, lo que nos permite dibujar un normograma de distribución de los valores de ARP con relación a la natriuresis.

Se observa que para natriuresis mayores de mEq/24h. la relación entre estos valores es menor que para natriuresis menores de 100mEq/24h.

Este normograma limita dos areas una a la derecha del mismo que nos sirve para valorar las cifras de ARP por encima de la normalidad y otra a la izquierda que nos sirve para valorar las cifras de ARP por debajo de la normalidad.

De esta forma podemos clasificar a los hipertensos esenciales con renina suprimida o baja, con renina normal y con renina elevada.

2.- Relación entre la natriuresis y la ARP en sujetos hipertensos esenciales

Cuando los valores de ARP de una población de 302 hipertensos esenciales con función renal normal (todos tenían un aclaramiento de creatinina superior a los 90 ml/min.) los expresamos con relación a la natriuresis y vemos que la distribución de los valores es diferente de la encontrada en sujetos normales, como se refleja en la figura 26. En este figura vemos que existen hipertensos cuyos valores de ARP se encuentran dentro del normograma dibujado para los sujetos normales, pero también existen otros cuyos valores se encuentran fuera de la normalidad; por lo tanto los hipertensos esenciales con función

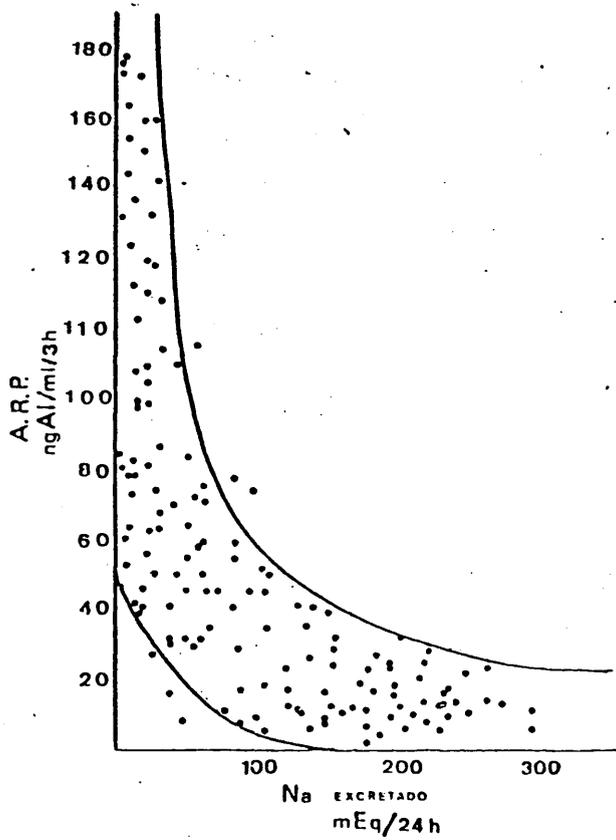


Figura 25.- Relación entre A.R.P. y natriuresis en sujetos normales.

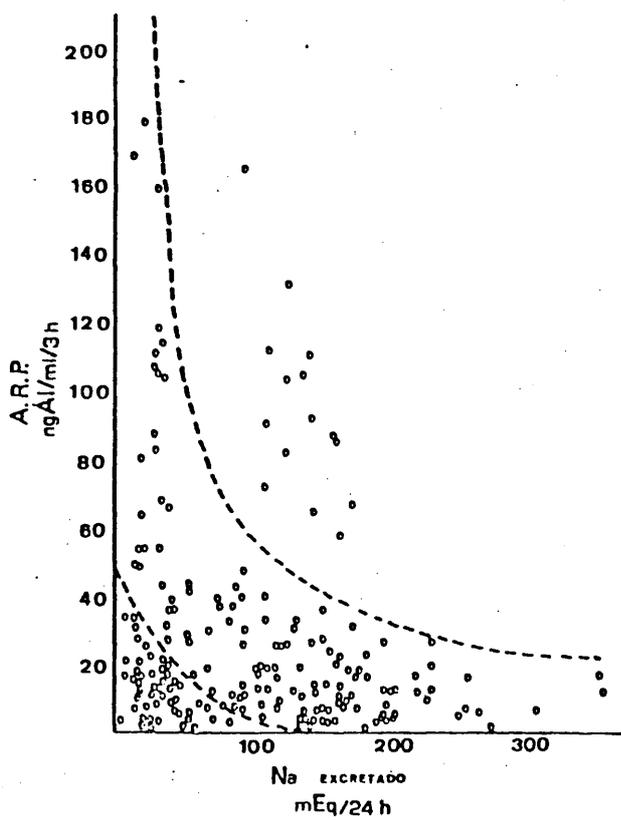


Figura 26.-Relación entre A.R.P. y natriuresis en hipertensos esenciales.

Nº de casos 302:

E.C.G. patológico: 176.

	Renina A.	Renina N.	Renina B.
Grado I	8	32	24
Grado II	5	35	40
Grado III	4	14	14

$$\chi^2 = 0,49$$

E.C.G. normal: 125.

	Renina A.	Renina N.	Renina B.
Grado I	6	29	21
Grado II	1	24	33
Grado III	0	6	5

$$\chi^2 = 0,11$$

Cuadro 16.- Relación general de alteraciones electrocardiograficas con ARP y grado.

renal normal pueden tener valores de ARP bajos, normales y elevados.

Vic.- Alteraciones electrocardiográficas

Estas alteraciones desde un punto de vista general no han sido estadísticamente significativas en nuestros enfermos. Hemos encontrado 176 enfermos con electrocardiogramas patológicos que corresponden al 58% contra 125 enfermos con electrocardiogramas normales que corresponde a un 42%. Las relaciones con la ARP y el grado se pueden ver en los cuadros 16 y 21 así como con los años de evolución respectivamente sin que acusen ninguna alteración significativa.

1- Alteraciones de la onda P

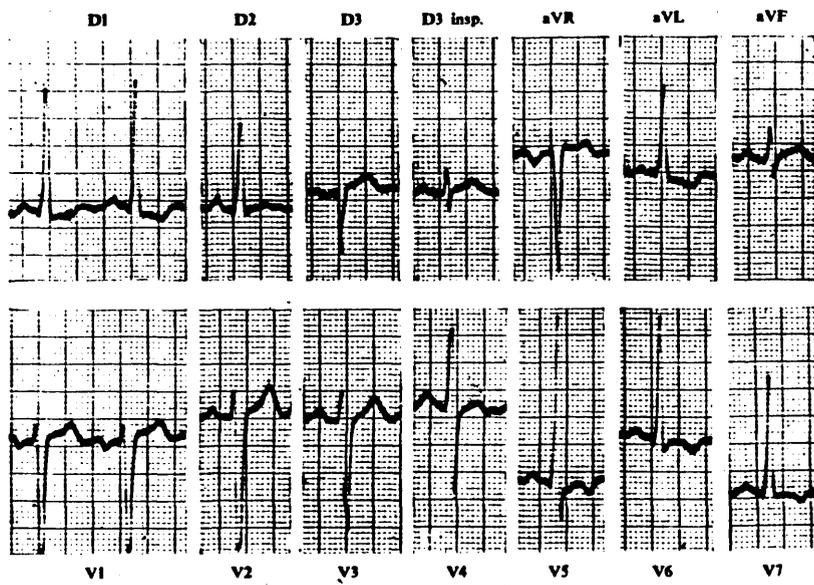
Con arreglo a los criterios expuestos en el capítulo III de la primera parte se han encontrado 122 casos con hipertrofia auricular izquierda (40,3%). De ellos hay 77 que se encuentran en el límite de la normalidad superior (0,10 x 0,04) que corresponde a un 40% del total.

De sus relaciones con la retina la edad y los años de evolución se configura el cuadro 17. Figuras 27 y 28.

2- Alteraciones del segmento PQ

De los 302 enfermos estudiados hemos encontrado alteraciones del segmento PQ en 75 de ellos que corresponden a un 25%. De sus relaciones con la retina, la edad y los años de evolución, si se aprecia una alteración significativa en cuanto a los años de evolución como se puede apreciar en el cuadro 18.

3- Alteraciones del eje de QRS



Figures 27.- Hipertrofia Auricular Izquierda.
 Gran hipertrofia ventricular izquierda
 Isquemia subepicárdica lateral

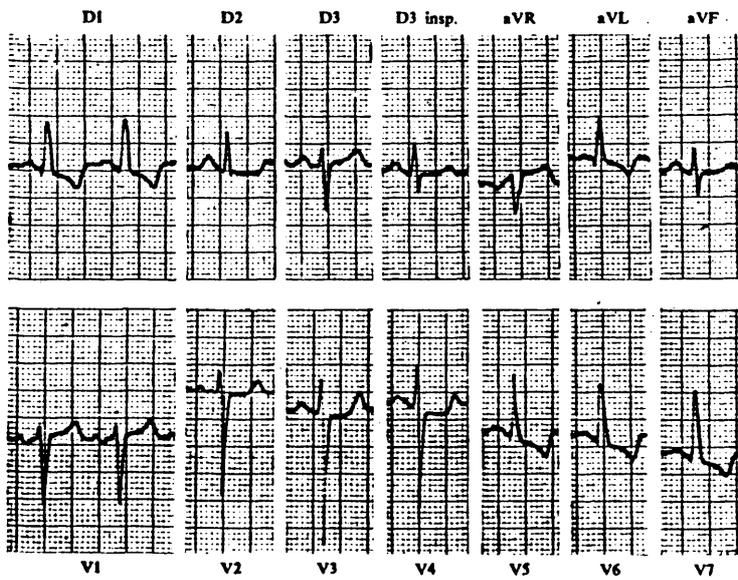


Figura 28.-Hipertrofia Auricular Izquierda
Hipertrofia Ventricular Izquierda.
Isquemia subendocárdica.

Renina			E d a d (años)			Años Evolución		
A	N	B	0-25	25-50	+50	0-3	3-10	+10
17	87	93	7	89	101	110	62	25

Cuadro 17.- Relaciones de la Onda P con renina, edad y años de evolución, en pacientes hipertensos esenciales con onda P en el límite de la normalidad o patológica

A: Alta
 N: Normal
 B: Baja

Renina			E d a d (años)			Años Evolución			
A	N	B	0-25	25-50	+50	0-3	3-10	+10	
1	8	27	32	0	30	37	34	21	12
2	0	2	6	0	3	5	3	1	4

1- PQ= 0'20

2- PQ= + 0'20

Renina- $\chi^2 = 0.14$

Edad- $\chi^2 = 0.69$

Años de Evolución- $\chi^2 = 0.03$

Cuadro 18.- Relación del segmento PQ con renina, edad y años de evolución.

De las alteraciones del eje de QRS hemos encontrado 106 ejes patológicos que corresponden a un 33%. De ellos el 90% corresponde a una desviación a la izquierda simple -- considerandola como casi un eje horizontal de hasta -30. El otro 10% corresponde a una desviación franca hacia la izquierda de -30 a -90. Cuadro 19.

4- Alteraciones del intervalo QT

Hemos apreciado alteraciones de este intervalo en el 31% de los enfermos estudiados, de los cuales 88 presentaban un QT largo de más de 0,40, con una frecuencia normal de 70 a 80 latidos por minuto. Tan solo cinco casos presentaban un QT corto de menos de 0,30 con una frecuencia de 110 l/min.

5- Hipertrofia y sobrecarga ventricular izquierda

En nuestra serie hemos encontrado 43 casos en que existía hipertrofia ventricular izquierda o sobrecarga o la asociación de ambas, lo que representa un 14,3%. De ellos 20 enfermos presentaban hipertrofia ventricular izquierda y 23 la asociación (figs. 27, 28, 29 y 31). En el cuadro 20 expresamos la relación de la hipertrofia y la sobrecarga del ventriculo izquierdo con relación a los valores de A.R.P., edad y años de evolución. En el podemos observar que existe una relación estadísticamente significativa entre la existencia de hipertrofia ventricular izquierda y/o sobrecarga con valores suprimidos de A.R.P. ($\chi^2 = 0,02$). No se observó ninguna alteración significativa con relación a la edad o con los años de evolución de la enfermedad.

6- Trastornos de conducción

Hemos encontrado 6 bloqueos completos de rama iz-

	Renina			E d a d			Años Evolución		
	A	N	B	0-25	25-50	+50	0-3	3-10	+10
1	9	43	41	0	44	49	40	36	17
2	2	7	4	1	5	7	2	7	4

1- Eje de + 10° a - 30°

2- Eje de - 30° a - 90°

Renina- $X^2 = 0.36$

Edad- $X^2 = 0.93$

Años de evolución- $X^2 = 0.28$

Cuadro 19- Relación de las alteraciones del eje QRS con renina, edad y años de evolución.

	Renina			E d a d			Años Evolución		
	A	N	B	0-25	25-50	+50	0-3	3-10	+10
1	1	12	7	0	7	13	14	3	3
2	2	5	16	1	7	15	12	4	7

1- Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI)

2- HVI + Sobrecarga

Renina- $\chi^2 = 0.02$

Edad- $\chi^2 = 0.98$

Años de Evolución- $\chi^2 = 0.23$

Cuadro 20.- Relación de las alteraciones de la renina, la edad y los años de evolución en la hipertrofia ventricular izquierda y la sobrecarga.

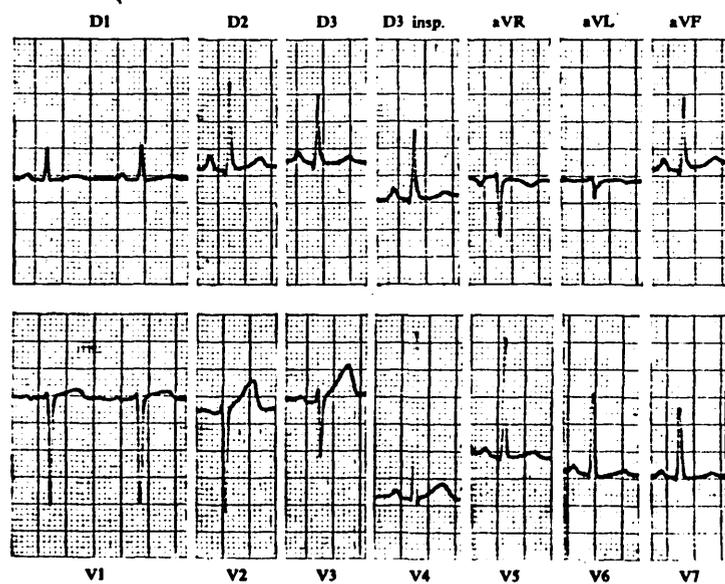


Figura 29.- Minima hipertrofia ventricular izquierda.

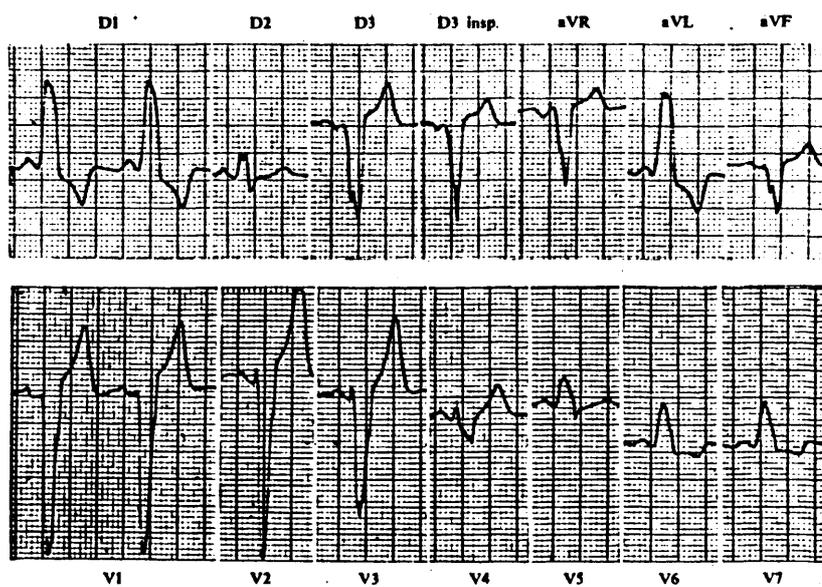


Figura 30.- Hipertrofia auricular izquierda.
Bloqueo completo de rama izquierda.
Hipertrofia ventricular izquierda.

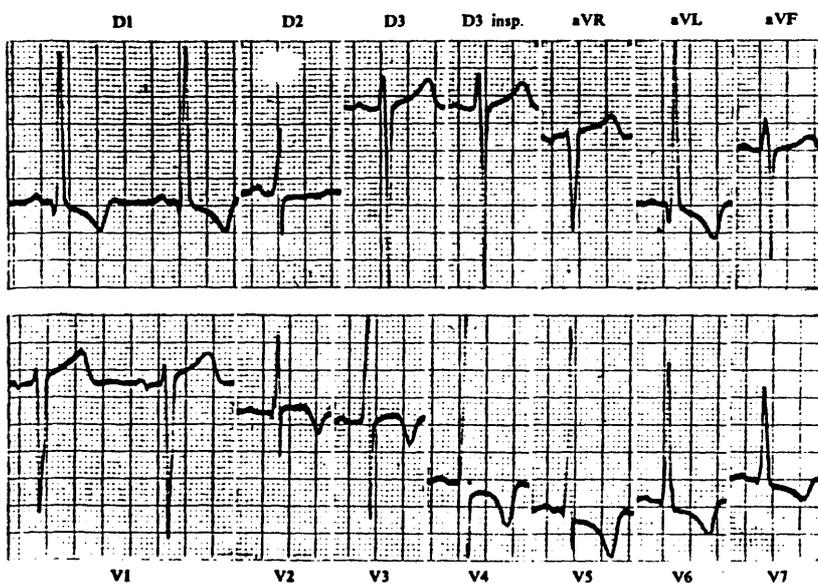


Figura 31.- Gran hipertrofia ventricular izquierda con isquemia y necrosis anterior residual.

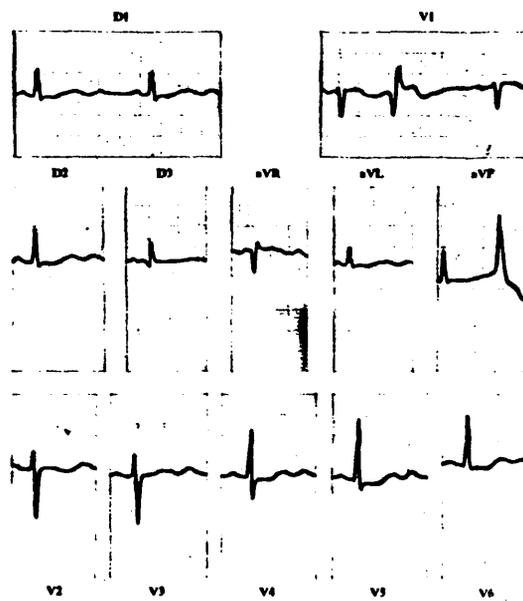


Figura 32.- Extrasistolia ventricular izquierda
Hipokaliemia.

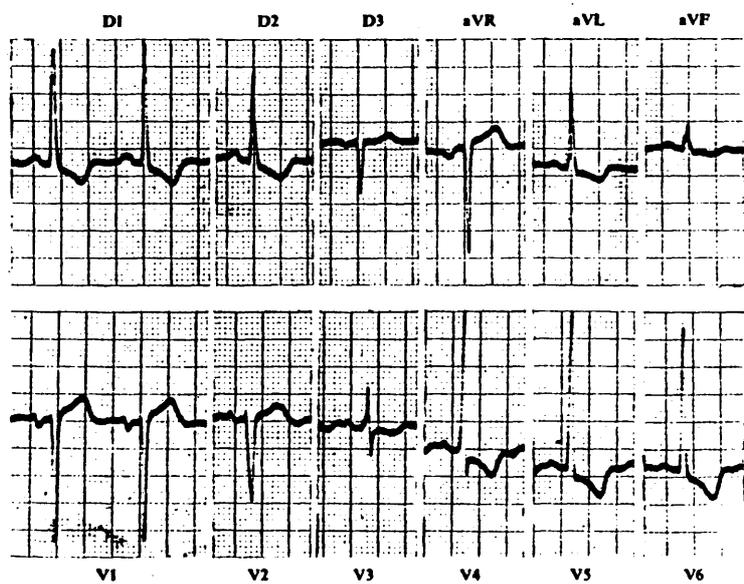


Figura 33.- Hipertrofia ventricular izquierda.

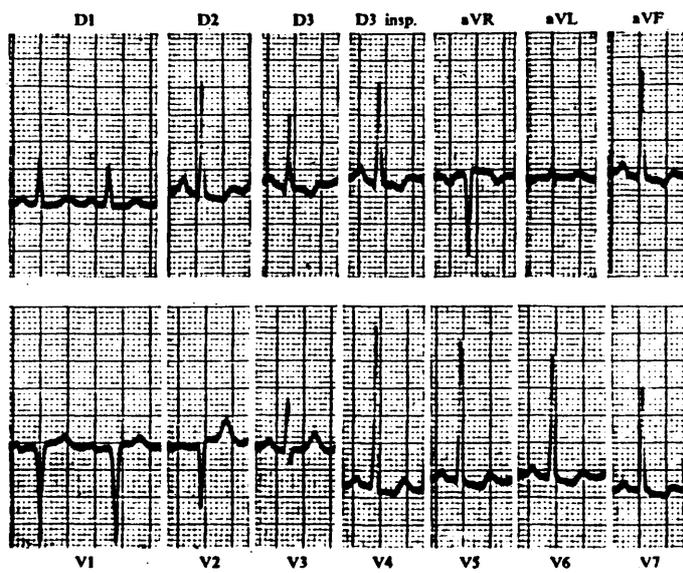


Figura 34.- Hipertrofia ventricular izquierda.
Isquemia posterolateral y apical.

quierda. De ellos 5 con renina baja y una normal. Los años - de evolución indistintamente de uno a 27 y con una conducción auriculo ventricular en dos de ellos de 0,20.

Vemos también 5 hemibloqueos anteriores izquierdos con conducción A-V normal. Tres con renina normal y dos con baja. Los años de 5 a 15. Además encontramos 4 hemibloqueos anteriores izquierdos con conducción A-V, de más de 0,20 en enfermos de más de 43 años dos con renina baja una normal y otra alta; la evolución es desde meses hasta 15 años.

En enfermos de más de 45 años encontramos 6 con -- bloqueo de rama derecha todos con renina baja menos uno que la tiene normal y PQ de 0,20.

7- Trastornos de la repolarización

Los resultados encontrados en cuanto a los trastornos de la repolarización han sido prácticamente mínimos y -- por lo tanto sin ninguna significación estadística. Tampoco hemos encontrado ninguna relación con la renina y si alguna con relación a la edad ya que casi todos los pacientes tenían más de 50 años. Se ha encontrado alguna isquemia ya -- subepicardica o subendocardica dos necrosis residuales, una hipocaliemia y una intoxicación digitalica en un enfermos -- portador de arritmia completa por fibrilación auricular. -- Hay que destacar desde este último punto de vista que el -- resto de los enfermos se encontraban en ritmo sinusal. En las figuras 27, 28, 31, 32 y 34 se muestran algunos ejemplos.

Vid.- Alteraciones del fondo de ojo

Hemos dividido las alteraciones del fondo de ojo

en patológicos y normales para relacionarlos con la renina y los años de evolución.

Como podemos observar en el cuadro 22, los normales y los patológicos están en una relación del 50% para los dos parámetros que estudiamos. Con relación a los años de evolución y como es natural, es mayor el número de enfermos de más de 10 años de forma más ostensible que los otros dos conceptos puesto que los duplica.

No existe relación entre el grado de alteración -- del fondo de ojo y los valores de A.R.P. y años de evolución. ($\chi^2 = 0,24$ y $\chi^2 = 0,17$ respectivamente).

VIe.- Alteraciones de la radiología de torax

En el cuadro 23 aparecen las relaciones entre la existencia del estudio radiológico normal y patológico y los valores de A.R.P. y años de evolución. Se observa que existe con los años de evolución una relación significativa $\chi^2 = 0,003$.

VI f.- Relación entre los valores de A.R.P., sexo y años de evolución

Para terminar este capítulo de resultados, hemos querido relacionar por un lado la renina, base de uno de los parámetros de la tesis con la edad de los enfermos, el sexo y los años de evolución como se ve en el cuadro 24. Por otro lado y aunque no nos hemos significado en ningún momento en cuanto al tratamiento y la clase del mismo, si creemos justificado anotar sus relaciones con el grado de hipertensión y el sexo, cuadro 25.

R e n i n a			Años Evolución			
A	N	B	0-3	3-10	+10	
E.C.G. Patologico	17	85	78	58	41	79
y No Patologico	7	55	59	39	29	56

Renins- $\chi^2 = 0.42$

Años de evolución- $\chi^2 = 0.97$

Cuadro 21.- Relación de electrocardiogramas normales y patológicos con la renina y los años de evolución.

Fondo ojo	R e n i n a			Años Evolución		
	A	N	B	0-5	5-10	+10
Patologicos	11	68	79	44	34	80
No Patologicos	13	71	57	47	36	55

Renina- $\chi^2 = 0.24$

Años evolución- $\chi^2 = 0.17$

Cuadro 22.-Relación de las alteraciones del Fondo de ojo con la renina y los años de evolución.

Rx. Torax	R e n i n a			Años Evolución		
	A	N	B	0-5	5-10	+10
Patologicos	6	43	45	20	17	55
No Patologicos	18	99	91	73	53	81

Renins- $\chi^2 = 0.72$

Años de evolución- $\chi^2 = 0.003$

Cuadro 23.- Relación de las alteraciones de la radiología de torax con relación a la renina y los años de evolución.

	E d a d		S e x o		Años Evolución			
	+45	-45	V	H	0-5	5-10	+10	
R								
E								
N								
I								
N								
A								
	A	12	12	16	8	20	2	2
	N	94	46	74	68	95	28	16
	B	117	21	70	66	90	24	22

Edad- $\chi^2 = 0.00007$

Sexo- $\chi^2 = 0.37$

Años evolución- $\chi^2 = 0.39$

Cuadro 24.- Relación de los valores de renina con la edad, el sexo y los años de evolución.

	G r a d o s				S e x o	
	I	II	III	Labil	V	H
Si Tratados	74	116	35	13	51'4	48'5
No Tratados	23	22	7	10	60'6	39'3

Grados Hipertensión- $\chi^2 = 0.01$

Sexo- $\chi^2 = 0.18$

Cuadro 25.- Relación de los enfermos con tratamiento y sin él con el sexo y el grado de hipertensión.

Ambos aparecen con cifras significativas en una de sus particularidades.

La renina suprimida y normal se aprecia que adquiere unas cifras bastante elevadas en los pacientes de más de 45 años que en los de menos y se da un poco más en varones - que en hembras, teniendo más relación en los enfermos con menos años de evolución.

Con relación al grado de hipertensión y el tratamiento vemos que es mayor el número de los enfermos tratados y no encontramos diferencias significativas en cuanto al sexo.

En el cuadro 24 aparecen los resultados obtenidos de estas relaciones y en el podemos observar como los valores A.R.P. suprimidos son más frecuentes en los pacientes - de más de 45 años independientes del sexo y años de evolución de la enfermedad: $\chi^2 = 0,00007$.

VIg.- Relación entre la instauración de tratamientos previos o no con el grado de repercusión de su hipertensión

En el cuadro 25 se observan los resultados obtenidos y en el podemos ver que existe una relación positiva entre la existencia de tratamientos previos y la repercusión orgánica de la hipertensión: $\chi^2 = 0,01$.

C A P I T U L O V I I

DISCUSION Y CONCLUSIONES

DISCUSION

Características generales de los pacientes (Ver -- cuadros 7-8-9-10-11).

En la serie de 302 enfermos hipertensos esenciales, con función renal normal que hemos examinado no existen diferencias significativas en cuanto al sexo de los pacientes, -- confirmando en nuestra población datos descritos anteriormente en otras poblaciones (341):

La prevalencia de hipertensión es mucho mayor pasados los cuarenta y cinco años, siendo esta variación estadísticamente significativa y conforma en nuestra población datos que ya han sido descritos en otras series (264, 341, 343, 343, y 345).

Es de resaltar que el 100% de nuestros pacientes -- eran de raza blanca y tenían una función renal normal.

En cuanto a la evolución de la enfermedad hipertensiva, destacamos como nota curiosa, que los mayores números de pacientes estudiados o bien eran hipertensos nuevos o por el contrario eran pacientes con más de diez años de evolución.

El 32,4% se encontraban en el grado I de repercusión orgánica siguiendo la clasificación de la OMS, el 44% era de grado II, y el 14,9% de grado III. Hemos de recordar que el bajo porcentaje de pacientes en grado III se deba a que no hay ningún paciente que presente insuficiencia renal, hecho que -- complica enormemente la gravedad de la hipertensión.

Con relación a los valores de A.R.P. el 46,1% de nuestros pacientes tenían valores suprimidos, el 45,7% valores normales y solo el 8,2% elevados. Estos resultados son sensiblemente diferentes sobre todo en los porcentajes de pacientes con valores suprimidos y elevados de los descritos por el grupo de Laragh y cols, (288). Diferencia que puede explicarse perfectamente por la ausencia de pacientes con alteración renal hecho que modifica enormemente la secreción de renina (347, 348).

Relación entre los valores de A.R.P. y el grado de repercusión orgánica.

Ha sido descrito por el grupo de Laragh y cols. (288), que los pacientes hipertensos con valores suprimidos de A.R.P. tendrían en cierto modo un grado de protección sobre la repercusión orgánica y por el contrario los pacientes hipertensos con valores de A.R.P. elevada tendrían más frecuentemente accidentes cerebrovasculares, infartos e insuficiencia renal. Los resultados que nosotros hemos obtenido en nuestra serie de 202 pacientes hipertensos esenciales (ver cuadros 12 a 15), no hemos podido comprobar una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de A.R.P. y la repercusión orgánica de la enfermedad, en el sentido de que a mayor repercusión orgánica le correspondiera unos valores elevados de A.R.P. y que los pacientes con valores suprimidos de A.R.P. presenten un grado de protección de su repercusión orgánica. Estos resultados confirman la opinión de estos grupos (346, 349, 350 y 351).

Validación del estudio Renina-Angiotensina.

Uno de los problemas que plantea el estudio de cualquier parametro clínico o bioquímico en un paciente es que el mencionado parametro debe de haberse medido en las mismas condiciones que en sujetos controles normales. Esta regla es aplicable al estudio del sistema de renina-angiotensina, teniéndose que estudiar en los enfermos hipertensos en las mismas condiciones que se realizara el estudio de los sujetos controles (289). De los varios test descritos para estudiar el sistema renina-angiotensina hemos considerado como mas acertado el descrito por Laragh y colaboradores (288) en que los valores de A.R.P. se expresan con relación a la natriuresis; en nuestro estudio hemos seguido esta norma siguiendo el estudio descrito por Manchefío y Rodriguez (353), que tiene la ventaja que permite estudiar ambulatoriamente a los pacientes, obteniendo un normograma de distribución de los valores de A.R.P. con relación a la natriuresis muy semejante al obtenido por el citado de Laragh anteriormente (288) y como podemos ver en la fig. 25. Este diseño aplicado a los hipertensos esenciales permite discriminar perfectamente las diferentes alteraciones del sistema renina-angiotensina, en los pacientes con hipertensión arterial, tal y como se puede observar en la fig. 26.

Alteraciones electrocardiograficas en la hipertensión arterial esencial.

El electrocardiograma sigue ocupando un lugar preferente en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del corazón. Por ello su conocimiento es indispensable no solo por el especialista; sino por el medico en general. Las enfermedades del corazón no siempre modifican los trazados electricos que pueden mantenerse normales y al mismo tiempo un trazado normal puede corresponder a una alteración cardiaca.

La hipertensión arterial se beneficia extraordinariamente de la exploración electrocardiografica al proporcionarnos datos sobre el diagnostico y evolución del corazón en la enfermedad; desde el punto de vista etiologico solamente el electrocardiograma nos dara información en los casos de hipopotasemia por hiperaldosteronismo.

Las alteraciones electrocardiograficas que se producen en la hipertension arterial son secundarias al aumento de la resistencia periferica lo que produce un aumento del ventriculo izquierdo que exigira en primer lugar una hipertrofia y posteriormente una sobrecarga (261).

Los estudios clinicos han demostrado la gravedad de los efectos cardiacos de la hipertensión y asi vemos como de los 9585 casos de muerte cardiaca revisados por Clawson (263), procedente de 50730 necropsias, el 62% padecian hipertensión. En el estudio Framingham (264), la hipertensión arterial fue el dato mas comun (75%). En nuestra serie de 302 pacientes de hipertensión arterial el 58% de lo mismo presentaban electrocardiograma patologico, valores por debajo de los encontrados en una poblacion similar por Ceballos y colaboradores (262) donde encontraban que solo un 28,7% de los hipertensos tenian electrocardiograma normal; esta diferencia puede explicarse por el bajo porcentaje de hipertensos de grado III que tenemos en nuestra serie (14,9%), lo que indudablemente de incidir en la disminucion de las alteraciones cardiacas en la hipertensión.

Al relacionar la existencia de electrocardiogramas patologicos o no con los valores de A.R.P. no hemos encontrado incidencias estadisticamente significativas entre los valores de A.R.P. y la presencia de alteraciones electrocardiograficas o no; por lo cual no confirmamos los trabajos de -

Raab (352), en los que sugeria que el sistema renina-angiotensina podria jugar un papel en el desarrollo de la hipertrofia cardiaca tal y como habia señalado previamente el grupo de Laragh (288). Sen y colaboradores (354) observaron que con el empleo de diversos antagonistas de angiotensina II no evitaban la presencia de alteraciones cardiacas en ratas hipertensas, sugiriendo la importancia de las catecolaminas en la hipertrofia cardiaca.

1).- Alteraciones de la onda P

Las alteraciones electrocardiograficas auriculares suelen ser uno de los hallazgos más precoces y pueden a veces preceder al agrandamiento cardiaco (262). En nuestra serie el (40,3%) de los pacientes estudiados presentaban hipertrofia auricular izquierda, segun los criterios que fijabamos en el capitulo III. Existen otros 77 pacientes (25,4%), que se encuentran en el limite máximo de la normalidad (0,10 x 0,04). En este sentido nuestros resultados coinciden con los señalados por otros grupos (244, 245 y 262). En relación con los valores de A.R.P., edad y años de evolución no hemos encontrado valores estadisticamente significativos (Ver cuadro 17). En aquellos casos en que se ha encontrado que la actividad de renina plasmatica e hipertrofia cardiaca se correlacionen pudiera ser debido como señalaron Dustan y colaboradores (355) a una alteración de la actividad simpatica que modificara las fibras miocardiacas y la secreción de renina.

2).- Alteraciones del segmento PQ

Hemos encontrado alteraciones del segmento PQ en el 25% de los pacientes estudiados pero esta alteración no se re-

laciona con los valores de A.R.P. ni con la edad, pero si con los años de evolución de la enfermedad $\chi^2 = 0,03$, lo que indicaría que a mas años de evolución es mas frecuente alteraciones de la conduccion AV, lo que tambien es probable que coincida con personas de mayor edad como se describe en la literatura - (356, 357). Nuestros resultados aparecen en el cuadro 18. Simonson (358) piensa que el mantener que el PR sea de 0,20 en los adultos ancianos es una postura demasiado conservadora. El 3,4% de los ancianos sin evidencia de cardiopatia presenta un PR mayor de 0,21 y en cambio solo lo presentaban el 0,6% de los adultos jovenes normales: Es evidente pues, que el PR - aumenta con la edad.

3).- Alteraciones de QRS

El complejo QRS es de considerable importancia en el estudio de electrocardiograma. Las alteraciones del mismo suministran una información estimable para el clinico, al estudiar las hipertrofias ventriculares que son de consecuencia - tanto de la masa ventricular como de los cambios en la posición anatomica en el corazón (265). En nuestra serie hemos encontrado 106 casos del eje de QRS alterado que corresponden al 33% de los casos. De ellos el 90% tienen una desviación a la izquierda simple considerandola casi como un eje horizontal - hasta -30° . El otro 10% corresponde a una desviación franca a la izquierda de -30° a -90° . Estos resultados confirman lo que ya hemos señalado anteriormente que las alteraciones de la onda P aparecen antes en las hipertrofias cardiacas que las alteraciones del complejo QRS. Resultados que ya habian sido descritos previamente por otros grupos (262).

No encontramos ninguna relación estadísticamente - significativa entre los valores de A.R.P., edad y años de evolución de la enfermedad, con el complejo QRS (Ver cuadro 19),

puediendo explicarse esta disociacion por las mismas razones expuestas al explicar estas mismas divergencias en las alteraciones de la onda P y los valores de ARP. La duración del QRS aumenta si aumenta la severidad de la hipertensión arterial como indica Mccaugham que encontró 123 mseg. en los hipertensos en contra de 112 mseg. de los normales. (361)

4).- Hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga

Estas alteraciones en nuestra serie son de 14,3%, valores bajos que pueden explicarse como anteriormente hemos señalado, por la baja incidencia de hipertensos del grupo III. No obstante tenemos que tener en cuenta que la hipertrofia juega un papel adaptativo crítico en la cardiopatía y aunque sus mecanismos no son del todo conocidos parece que se producen en orden a igualar el tamaño y la forma del corazón permitiendo la contractilidad eficazmente y que como es natural su grado de intensidad se correlacionara con el grado de alteración hemodinamica. Pese a ello el electrocardiograma que sigue siendo el metodo mas frecuentemente utilizado para detectarla alcanza solamente un limite aproximado del 60% de sensibilidad (362), aunque no podemos olvidar que la detección de esta hipertrofia es de considerable importancia como hemos manifestado en otras ocasiones con respecto al diagnostico y al tratamiento de la cardiopatía. Las relaciones de nuestra casuística con los valores de A.R.P. edad y años de evolución se puede ver en el cuadro 20 y podemos observar que es mas frecuente la presencia de hipertrofia ventricular izquierda o hipertrofia+sobrecarga en los pacientes con valores de renina más bajo: $\chi^2 = 0,02$, datos estadisticamente significativo y que se explica por la mayor incidencia de valores bajos de A.R.P. en aquellos pacientes que tiene mayor edad.

Estos resultados indican claramente que la hipertro-

fia del ventriculo es un hecho independiente de los valores de A.R.P, en contra de los señalado por el grupo de Laragh y colaboradores y por Raab y colaboradores (288,352). Experimentalmente estos datos han sido señalados por Sen y colaboradores en la rata (354), utilizando inhibidores de la angiotensina II y viendo como las alteraciones cardiacas eran independientes de los niveles de angiotensina II. La causa de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial no es conocida pero pudiera estar relacionada con lo que señaló el grupo de Raab (352) y Dustan (355), con alteraciones de la actividad simpática. En la hipertension sistémica la hemodinámica tiene una cierta similitud con la estenosis aortica que se considera como la sobrecarga de presión predominante que es la que produce la hipertrofia ventricular izquierda concentrica. De una forma o de otra esta hipertrofia ventricular juega un papel adverso en el pronostico de la hipertension y cuando se asocia con signos de cardiopatía isquémica supone un incremento en cuanto al riesgo de accidentes coronarios, como la muerte súbita y creo debemos pensar que es posible que ya exista lesión cardiaca irreversible cuando se detecte hipertrofia, ventricular izquierda en el electrocardiograma, como fibrosis intersticial o aspectos de degeneración celular (364, 365).

5).- Trastornos de conducción

Los resultados que hemos obtenido no nos han permitido sacar conclusiones dada la baja incidencia de alteraciones encontradas en la conducción y solamente en seis casos pudimos observar bloques completos de rama izquierda, de los cuales cinco tenían valores de A.R.P. bajos y uno normal, no pudiendo establecer relaciones con la evolución de la enfermedad, dado que en nuestra corta serie (6 casos) los años de evolución oscilaban de uno a 27. Por lo tanto señalamos que

no son frecuentes los trastornos de la conducción en la hipertensión.

Igualmente encontramos cinco hemibloqueos anteriores izquierdos con conducción auriculoventricular normal y seis bloqueos de rama derecha. Siempre hemos pensado que en el mecanismo de producción de estos hemibloqueos cabría pensar hacer dos categorías, los llamados orgánicos dependientes de una lesión bien constituida del fascículo y los funcionales, cuya causa sería un trastorno pasajero metabólico determinado por la anoxia, aunque como dice Lenegre y colaboradores (366) piensan que las lesiones vistas en este proceso son más de naturaleza orgánica o mecánica que isquémica. Pueden tener un componente isquémico en su patogenia y componente de fibrosis y así de esa manera se injertan las lesiones mecánicas de Lenegre sobre las lesiones básicas isquémicas (363). La asociación de los bloqueos derechos con hemibloqueos anteriores izquierdos según Laham (356), es relativamente frecuente con un porcentaje del 15 al 20%, asociándose en los hipertensos con cardiopatía coronaria latente, enfermedad del lado izquierdo del esqueleto cardíaco y fibrosis idiopática del sistema de conducción.

6).- Trastornos de la repolarización

Los resultados encontrados en nuestra serie han sido mínimos.

Alteraciones del fondo de ojo.

En nuestra serie no hemos encontrado relaciones entre los valores de A.R.P. y años de evolución con la existencia de alteraciones del fondo del ojo, lo que no confirma los resultados descritos por Laragh y colaboradores (288) en el

sentido que los pacientes tendrían una mayor o menor repercusión orgánica de la hipertensión dependiente de unos valores elevados o disminuidos de A.R.P. Estos resultados han sido descritos previamente por otros grupos citados ya anteriormente.

Alteraciones radiológicas.

Hemos podido observar que la existencia de alteraciones radiológicas en el torax de los pacientes de nuestra serie existían en 94 casos lo que representa un 31,1%, no existiendo relación significativa entre los valores de A.R.P. y la presencia o no de alteraciones radiológicas. Sin embargo si eran más frecuentes la presencia de alteraciones radiológicas en aquellos pacientes de más años de evolución: $\chi^2 = 0,003$ (ver cuadro 22). Estos resultados confirman los descritos por Tarazi y cols. (262), de que el electrocardiograma es más preciso para detectar alteraciones cardiacas en la hipertensión arterial esencial que la radiología.

Relación entre los valores de A.R.P., sexo y años de evolución.

En el cuadro 23 podemos observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de valores de A.R.P., altos, normales o bajos y el sexo y años de evolución de su hipertensión arterial. Sin embargo existe una mayor frecuencia estadísticamente significativa de valores suprimidos de A.R.P. y la edad de los pacientes: $\chi^2 = 0,00007$, dato ya descrito previamente por otros autores (244, 245).

CONCLUSIONES

1a.- La Hipertensión Arterial es mucho más frecuente pasados los 45 años.

2a.- El 32,4% eran hipertensos grado I de la O.M.S. El 44,2% eran de grado II y el 14,9% eran grado III. He de hacer la salvedad de que no existía ningún paciente en esta serie con insuficiencia renal.

3a.- Con relación a los valores de A.R.P. el 46,1% tenían valores suprimidos, el 45,7% valores normales y el 8,2% valores elevados. Como los aumentos de la presión arterial fisiológicamente se acompañan de supresión de la secreción de renina, el 53,9% de los hipertensos esenciales presentan una alteración del sistema renina-angiotensina.

4a.- No hemos podido confirmar una relación entre los valores de A.R.P. y el pronóstico de la hipertensión. Rechazamos la hipótesis de Laragh en el sentido de que la hipertensión arterial con valores de A.R.P. elevados tienen peor pronóstico que los hipertensos con A.R.P. suprimida. En este punto coincidimos con otros grupos.

5a.- El diseño utilizado para valorar el sistema renina-angiotensina por medida de la A.R.P. que hemos utilizado y basado en el descrito por Mancheño y cols. es válida para relacionar la natriuresis con los valores de A.R.P. Se obtienen normogramas semejantes a los del grupo de Laragh y cols. pero tiene la ventaja de no precisar la hospitalización de los pacientes, lo que supone una ventaja social en nuestro medio.

6a.- En nuestra serie solo el 58% de los pacientes presentaban un electrocardiograma patológico. No habiendo encontrado correlación entre los valores de A.R.P. y la existencia o no de alteraciones electrocardiográficas.

7a.- En el 40,3% de los casos se acusaba una hipertrofia auricular izquierda. De esta forma coincidimos con otros grupos que también lo han descrito, como alteración frecuente en la hipertensión arterial. La existencia de esta hipertrofia auricular izquierda no guarda relación ni con los valores de A.R.P., ni con la edad, ni con los años de evolución de la enfermedad.

8a.- El segmento PQ se encontró alterado en el 25% de los casos. Esta alteración no se relacionaba ni con los valores de A.R.P., ni con la edad de los pacientes pero sí con los años de evolución de la enfermedad.

9a.- El segmento QRS era patológico en el 33% de los casos. El 90% de ellos manifestaba una desviación a la izquierda simple, el otro 10% era una desviación franca. El hecho de que las alteraciones del QRS sean menos frecuentes que las de la onda P confirma resultados previos en el sentido de que las alteraciones de la onda P aparecen antes en las hipertrofias que las del QRS. No encontramos correlación entre los valores de A.R.P., la edad y los años de evolución con existencia de alteraciones del complejo QRS.

10a.- Solo hemos encontrado un 14,3% de pacientes con hipertrofia y/o sobrecarga ventricular izquierda. Esta baja incidencia la interpretamos como una consecuencia del bajo porcentaje de hipertensiones de grado III de nuestra serie. Hemos encontrado una correlación entre la asociación de hipertrofia y sobrecarga ventricular izquierda con los valores de A.R.P. suprimida que a su vez son más frecuentes en los pacient

tes de mayor edad. En este sentido los valores de A.R.P. elevada no los podemos considerar como un signo de malignidad de la hipertensión.

11ª.- Los trastornos de la conducción eléctrica del corazón no son frecuentes en la hipertensión arterial esencial ya que solamente hemos encontrado seis bloqueos completos de rama izquierda y cinco hemibloqueos anteriores con conducción A-V normal.

12ª.- Los resultados sobre trastornos de la repolarización han sido mínimos y prácticamente negligibles.

13ª.- No hemos encontrado correlación entre el grado de alteración del fondo de ojo y los valores de A.R.P. y años de evolución de la enfermedad.

14ª.- La radiología del torax apareció alterada en 104 pacientes, no presentando relación con los valores de A.R.P. pero sí con los años de evolución de la enfermedad. - En este sentido es más frecuente una alteración radiológica del corazón que la electrocardiográfica.

15ª.- Los valores de A.R.P. son más bajos en los pacientes de mayor edad.

Como conclusión general, significamos que las alteraciones electrocardiográficas en la hipertensión arterial esencial, no son muy marcadas y en cualquier caso no dependen de los valores de A.R.P. altos, normales o bajos. No hemos encontrado una relación directa entre los valores de A.R.P. y la mayor o menor gravedad de la hipertensión.

BIBLIOGRAFIA

- 1) HIPERTENSION ARTERIAL:
Informe de un Comité de expertos de la O.M.S.
Serie de informes técnicos 628.
Organización Mundial de la Salud. Ginebre 1978.
- 2) CORBELLA, J.:
"Las etapas de la hipertensión".
Lacer, 1974.
- 3) EL MEHAIRY, M.:
"History Pharaonic Medicina, Hypertensión".
8º Simp. Inter. Prof. Med. Inte.
B. Aires 1969 pp.11.
- 4) CASTIGIONI, A.:
"Historia de la Medicina".
Edit. Salvat. Barcelona 1941 pag. 132.
- 5) LAIN, P.:
"Historia de la Medicina moderna y contemporanea".
Edit. Cientifi Medic. Barcelona 1963.
- 6) BARON, J.:
"Miguel Servet. Su vida y su obra".
Edit. Espasa Calpe 1970.
- 7) LAIN, P.:
"Vida y obra de Guillermo Harvey".
Edit. Espasa Calpe. B. Aires 1948.
- 8) MALPIGHI, M.:
"De pulmonibus. Observationes anatomicae" 1661.
Citado por Corbella J. (2)

- 9) MIELI, A.:
"Panorama general de la historia de la Ciencia".
Edit. Espasa Calpe. B. Aires 1945, T. 12. pag. 177.
- 10) PAPP, D.:
"Historia de la Física".
pag. 303. Citado por Corbella J. (2).
- 11) LAIN, P.:
"Historia médica de la humanidad".
Vol. IV pag. 251.
Edit. Salvat 1974.
- 12) CASTIGLIONI, A.:
"La vida e l'opera di Santero Santorio Capodistriano".
Bologna 1920.
- 13) HALES, S.:
"Statical Essays contraining Haemastaticks, or an
account of some hydraulic and hydrostatical experi-
ments made on the blood and houdvessels of animals".
London 1733.
- 14) FRANKLIN, K.J.:
"A short history of physiology".
London 2ª Edi. 1949.
- 15) DELOYERS, L.:
"Francois Magendie precurseur de la medicine experi-
mentale".
Bruxelles (P.V. Brux) 1970.

- 16) HOFF, H.E. y GEDDES, L.A.:
"Grafie recording before Carl Ludwig. An historical sumurany".
Arch. Int. Hist. Sci. 12:3, 1959.
- 17) HERISSON, J.:
"Le sphygmometre: instrument qui traduit a l'oeil toute l'acti6n des arteres".
Paris 1834.
- 18) VIERORDT, K.:
"Die bildliche Darstelling des menschichen Arterien pulses".
Arch. Physiol. Heil kunde. 13:284, 1854.
- 19) CHAVEAU, A. y MAREY, J.:
"Determinati6n graphique des rapports du choc du coeur avec les mouvements des oreillettes et des ventricules: experience faite a l'aide d'un appareil en registrurs (sphygmographe).
C.R. Acad. Sci. (Paris) 53:622, 1861.
- 20) MAHOMED, F.A.:
"The physiology and clinical use of the sphygmograph".
Med. Times. Gaz. 1:62, 1872.
- 21) MAHOMED, F.A.:
"The etiology of Brig't's sisease and the prealbumin-
rie stage".
Med. Chir. Trans. 57:197, 1874.

- 22) PACHON, V.:
"Oscillometre sphygmometrique a grande sensibilité et a sensibilité constante".
C.R. Soc. Biol. Paris 66:776, 1909.
- 23) RECKLINGHAUSEN, H. von.:
"Neber blutdruckmessung beim Meuschen".
Arch. Exper. Path. Pharmac, 46:78, 1901.
- 24) RIVA-ROCCI, S.:
"Un nuovo sfignomanometro".
Gazz. Med. Torino, 47:980, 1896.
- 25) KOROTKOFF, N.S.:
"On methods of studyng blood presiure".
Izv. Voennomeh, Akas 11:365, 1905, cit por Pickering pag. 562.
- 26) PLESCH, J.:
"Studien über bentdruckregistrierende apparate einschliesslich des Tonoszillographen und über die den- tung der blutdruerkkuve".
Z. Ger. Exp. Med. 69:255, 1930
- 27) LANGEVIN, A. y GOMEZ, D.M.:
"Nouvelle methode piezo-electrique pour la mesure et l'euregistremente de la pression arterielle chez l'ho me".
C.R. Soc. Biol. Paris 113:1.123, 1933.
- 28) REIN, H.:
"Photoelektrisches transmissions-manometer zur blut- druckschreibung".
Plüg. Arch. Ges. Physiolo. 243:329, 1940.

- 29) HAUSEN, A.T. y WARBUG, E.:
"An improved electric manometer for measuring the -
intra-arterial, intra-venous and intracardial pressure
with a general theory of manometers".
Buel. Schweiz. Akad. Med. Wiss 3:90, 1947.
- 30) SPRING, M.; EDINGER, L. y BRUCATO, O.:
"Automatic electronic sphygmomanometer, clinical evaluation".
Menor IV Congr. Mund. Cardiología IV-A México (Octubre 1962) p. 86.
- 31) GARCIA SABELL, D.:
"El pensamiento patológico" en Historia Universal de la medicina, P. Lain Entralgo.
Edit. Salvat, Barcelona 1975, pag. 148.
- 32) HIPERTENSION 80.:
Estudio Sociológico sobre la Hipertensión arterial en España. Bernard KRIEF.
Imprimer: VAFER. 1980.
- 33) HERGUETA G^a DE GUADIANA, G.:
"Hipertensión Arterial".
Boletín Socie. Caste. Cardiológ. 8, 7, 1978.
- 34) ALCOGER, L. y GONZALEZ CAAMAÑO, A.:
"Hipertensión Arterial".
La prensa Médica Mexicana. 1977.
- 35) KANNEL, W.B.:
"Some factors affecting morbidity and mortality in hypertension".
Fd. Quart 47 (3): 116-142, 1969.

- 36) KANNEL, W.B.:
"Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke".
J.A.M.A. 214 (2): 301-310, 1970
- 37) GORDON, T. y KANNEL, W.B.:
"Premature mortality from coronary heart disease".
J.A.M.A. 215 (10): 1.617-1.625, 1971.
- 38) KANNEL, W.B.; GORDON, T. y SCHWARTZ, M.Y.:
"Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary hear disease".
Amer. J. Cardio. 27 (4): 335-346, 1971.
- 39) PAUL, O.:
"Risks of mild hipertensión: A ten years report".
Brit. Heart. J. 33 (Supl): 116-121, 1971.
- 40) PREVENCIÓN DE LA CARDIOPATIA CORONARIA. (GUIA PARA EL MEDICO GENERAL).
SOCIEDAD EUROPEA DE CARDIOLOGIA.
Edit. MERCK. SHARP,DOHME
- 41) BRANDT, W.L.; DUBIN, W.M. y SAPIRSTEIN, L.A.:
"Studies on salt hipertensión. Effects of adrenalectomy and nefrectomy".
Amer. J. Physiol. 164:73, 1951.
- 42) DAHL, L.K.:
"Der mogliche einflub der salzzufuhr ang die entwicklung der essentiellen hypertonie". En. Essentielle hypertonie. Bock, W.D. (Hrsg.). Springer, Berlin, -- 1960.

- 43) LENNARD, H.L. y GLOCK, C.Y.:
"Studies in hipertensión. VI. Differences in the distribution of hipertensión in negroes and whites".
J. Chron. Dis. 5:180, 1957.
- 44) TOBIEN, L. y BINION, J.:
"Tissue cations and water in arterial hipertensión".
Circulación 5:754, 1952.
- 45) PAGE, I.:
"Serotonin"
Physiol. Rev. 34:563, 1954.
- 46) BUMPUS, F.:
"Use of Angiotensin II antagonists in Experimental Hipertensión".
Hipertensión. Vol. XXI. Amer.
- 47) BRUNNER, H.:
"Essential hipertensión: renin and aldosterone, heart attack and stroke".
New. Eng. J. Med. 286:441, 1972.
- 48) GUYTON, A.:
"Arterial pressure regulation".
Amer. J. Med. 52:584, 1972.
- 49) DAVIS, J.:
"The effects of alteration of plasma, sodium and potassium concentration with aldosterone secretion".
J. Clin. Invest. 42:597, 1963.

- 50) ORTEGA NUÑEZ, A.:
"Avances en Medicina Interna 76".
Nebreda Hnos. Madrid, 9, 1977.
- 51) STOERK, J.:
"The correlation between serum potassium and the weight
of the adrenal glomerular in rats".
J. Clin. Invest. 34:965, 1955.
- 52) MULLER, J.:
"Aldosterone stimulation in vitro. Site of action of
different aldosterone stimulating substances on ste-
roid biosynthesis".
Acta. Endocr. (Copenh), 52:515, 1966.
- 53) OVERBECK, H.:
"Vasodilator responses to K in genetic hypertensive
and in renal hypertensive rats".
J. Lab. Clin. Me. 86:973, 1975
- 54) LABADIE, P.:
"Les Prostaglandines substances Ubiquitaires".
Rev. Prat. 21:5.004, 1971.
- 55) EULER, Von, US.:
"Über die spezifische blutdrucksenkende substanz des
menschlichen prostata und samenblasensekretes".
Klin. Wochenschr, 14:1.182, 1935.
- 56) RUBIO SOTES, M.:
"Prostaglandinas. Revisión de conjunto".
Hospital General, 10:45, 1970.

- 57) GOLDBLATT, M.W.:
"Properties of human seminal plasma".
J. Physiol (Lond) 84:208, 1935.
- 58) BERGSTRÖM, S.:
"Isolation, structure and action of the prostaglandins".
Proceedings of the 2nd Nobel Symposium on Prostaglandins.
Estocolmo, Almquist y Wiksell, 1967.
- 59) BERGSTRÖM, S.; RYHAGE, R.; SAMVELSSON, B. y SJÖVALL, J.:
"Structure of prostaglandin E₁, F₁ and F₂".
Acta Chem. Scand. 16:501, 1962.
- 60) DE PORTUGAL ALVAREZ, J.:
"Prostaglandinas. Sintesis, resumen y conclusiones".
Tribuna Médica, 761:3, 1978.
- 61) HORTON, H.:
"Hypotheses of physiological roles of prostaglandins".
Physiological. Rev. 49:123, 1969.
- 62) CUSHING, H.:
"The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations".
Bull Johns Hopkins Hosp. 50:137, 1932.
- 63) MORENO GONZALEZ, A.:
"Prostaglandinas, aspectos farmacológicos".
Tribuna Médica 754:3, 1978.

- 64) ZINS, G.:
"Prostaglandinas renales".
Am. J. Med. (ed.española) 1.46. 1976.
- 65) NASJLETTI, A. y COCINA, J.:
"Interaction of mineralocorticoids, renal prostaglandins and the renal Kallikrein-Kinin System".
Federación Proceedings, 35:190, 1976.
- 66) MEGIFF, J.:
"Modulation and mediation of the action of the renal Kallikrein- Kinin System by prostaglandins".
Federación Proceedings, 35:176, 1976.
- 67) MARGOLIUS, M.:
"Relationships among urinary Kallikrein, mineralocorticoids and human hypertensive disease".
Federación Proceedings, 35:204, 1976.
- 68) IVOR, H.:
"The renal Kallikrein-Kinin System and the regulation of salt and water excretion".
Federación Proceedings, 35:190, 1976.
- 69) CARRETERO, O. y SICILI, A.:
"Renal Kallikrein its localización and possible role in renal function".
Federación Proceedings, 2:194, 1977.
- 70) TAN, S.:
"Defectuosa producción renal de prostaglandinas: una nueva lesión identificada en la hipertensión arterial".
Simposium internacional hipertensión. Cádiz, 1977

- 71) SCHACFER, M.:
"Kallikreins and Kining".
Physial Rev. 49:509, 1969.
- 72) DE CHAMPLAIN, J.; VAN AMIERINGEN, M.R.; COUSINEAU, D.
y MARC AVRELE, J. (1977).:
"The role of the sympatetic system in experimental
and human hipertensión".
Pstgred. Med. J. 53 (Supl.), 15.
- 73) ORTEGA NUÑEZ, A.:
"Hipertensión arterial. Etiología y patogenia de la
hipertensión esencial".
MEDICINE, 40:2.462, 1979 (segunda serie).
- 74) ORTEGA NUÑEZ, A.:
"Hipertensión arterial: clasificación".
Medicine 24:17, 1976 (primera serie).
- 75) RODRIGUEZ RODRIGUEZ, F.J.:
"Estudio y valoración clínica del enfermos hipertenso".
Boletín Socie. Caste. Cardiolog. 9:29, 1978.
- 76) LARRY, G. y MCLAIN, M.D.:
"Hipertensión in childhorrl: a serview".
American Heart Journal, 92:634, 1976.
- 77) KEITH, N.M.; WAGENER, H.P. y BARKER, N.M.:
"Some different types of essential hipertensión;
their course and prognosis".
Amer. J. Med. Sci. 197:332, 1939

- 78) LARAGH, J.H.:
"Proyecto de clasificación de los estados hipertensivos".
RHODIAIBERICA, S.A., 1980.
- 79) LARAGH, J.; BAER, L.; BRUNER, H.L.; BUHLER, F.R.;
SEALEY, J.E. y VAUGHAN, E.D.:
"Renin angiotesis and aldosterone. System in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease".
Amer. J. Me. 52:633, 1972.
- 80) LARAGH, J.H.:
"Vasoconstricción-volume analysis for understanding and treating hypertension the use of renin and aldosterone profiles".
Amer. J. Med. 55:261, 1973.
- 81) TRIGERSTEDT, R. y BERGMAN, P.G.:
"Niere und Kreslauf Skand".
Arch. Physiol. 8:223, 1898.
- 82) BRAUN- MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.F. y MUÑOZ, J.:
"La sustancia hipertensora de la sangre del riñón- isquemiado".
Rev. Soc. Argent. Bol. 15:420, 1939.
- 83) PAGE, I.H. y BUMPUS, F.M.:
"Angitensin".
Physiol. Rev. 41:331, 1961.

- 84) RUYTER, J.H.C.:
"Über einen merkwürdigen abschnitt der vasa afferentia in der mauseniere".
Z. Zellforsch. 2:242, 1925.
- 85) OBERLING, G.H.:
"L'existence d'une housse neuromusculaire au niveau des arteres glomerulaires de l'homme".
C.R. Acad. Sci. 184:1.200, 1927.
- 86) BARAJAS, L. y LATTA, H.:
"A three dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat".
Lab. Invest. 12:257, 1963.
- 87) ZIMMERMAN, K.W.:
"Ueber der bander glomerulus der saugeniere".
Ztschr. Mikros. Anat. Forsch. 32:176, 1932.
- 88) OBERLING, C.H. y HATT, P.Y.:
"Etude de l'appareil juxtaglomerulaire du rat au microscope electronique".
Ann. D'Anat. Patha. 5:44, 1960.
- 89) PEART, W.S.; GORDON, D.B.; COOK, W.F. y PICKERING, G.:
"Distribution of renin in the rabbit kidney".
Circulation, 14:981, 1956.
- 90) DAHLEIM, H.; GRANGER, P. y THURAU, K.:
"A sensitive method for determination of renin activity in the single juxtaglomerular apparatus of the rat kidney".
Pflügers Arch. Ger Physiol. 321:303, 1970.

- 91) OGINO, K.; MATSUNAGA, M.; SAITO, N.; KIRA, J. y TAKA-
YASU, M.:
"Renin and acid adenosine triphosphatase as Lysosomal
enzymes".
Jpn. Circ. J. 31:1, 1967.
- 92) NUSTAD, K. y RUBIN, J.:
"Subcellular localization of renin and kininogenase
in the rat kidney".
Br. J. Pharmacol. 40:326, 1970.
- 93) STAKEMAN, G.:
"A renin-like presor substance formed in the placen-
ta of the rat".
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 50:350, 1960.
- 94) GROSS, F.; SCHAECHTELIN, G.; ZIEGLER, M. y BERGER,
M.:
"A renin-like substance in the placenta and uterus
of the rabbit".
Lancet. 1:914, 1964.
- 95) GOULD, A.B.; Skeggs, L.T.; JR. y KAHN, J.R.:
"The presence of renin activity in blood vessels
walls".
J. Exp. Med. 119:389, 1964.
- 96) CARRETERO, O. y HOULE, J.A.:
"A comparison of renin obtained from pregnant ute-
rus and kidney of the dogs".
Am. J. Physiol. 218:689, 1970.

- 97) ERLE, E.; VOGEL, R. y GODEL, L.F.:
"Über ein blutdrucks teigerndes prinzip in extrakten
aus der glandula submaxillaris der weibemmaus".
Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.
230:236, 1957.
- 98) HAYDUK, K.; BOUCHER, R. y GENEST, J.:
"Renin activity in various tissues of dogs under di-
fferent physiopatological states".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 134:252, 1970.
- 99) HORKY, K.; ROJO-ORTEGA, J.M.; RODRIGUEZ, J. y GENEST,
J.:
"Renin uptake and excretion by liver in the rat".
Am. J. Physiol. 219:387, 1970.
- 100) GANTEN, D.; MINNICH, J.L.; GRANGER, P.; HAYDUK, K.;
BRECHT, H.M.; BARBEAU, A.; BOUCHER, R. y GENEST, J.:
"Angiotensin-forming enzyme in brain tissue".
Science. 173:64, 1972.
- 101) HAAS, E.; LAMFROM, H. y GOLDBLATT, H.:
"A simple method for de extration and partial purifi-
cation of renin".
Arch. Biochim. Biophys. 48:256, 1954.
- 102) DEXTER, L.; HAYNES, F.W. y BRIDGES, W.C.:
"The renal humoral pressor mechanism in man I Prepa-
ration and assay of human renin, humans hypertensino-
gen, and hypertensin".
J. Clin. Invest. 24:62, 1945.

- 103) HAAS, E.; GOLDBLATT, H. y GIPSON, E.C.:
"Extraction, purification and acetylation of antirenin
to human renin".
Arch. Biochim. Biophys. 110:534, 1965.
- 104) LUBASH, G.D. y PEART, W.S.:
"Purification of human renin".
Biochim. Biophys. Acta, 122:289, 1966.
- 105) LUCAS, C.P.; FUKUCHI, S.; CONN, J.W.; BERLINGER, F.G.;
WALDHAUSL, W.K.; COHEN, E.L. y ROVNER, D.R.:
"Purificación of human renin".
J. Lab. Clin. Med. 76:689, 1970.
- 106) WALDHAUSL, W.K.; LUCAS, C.P.; CONN, J.W.; LUTZ, J.H.:
y COHEN, E.L.:
"Studies on the renal partial isolation of human re-
nin".
Biochim. Biophys. Acta, 221:536, 1970.
- 107) SKINNER, S.L.; MCCUBBIN, J.W. y PAGE, I.H.:
"Angiotensin in blood and lymph following reduction
in renal arterial perfusion pressure in dog".
Circulation Res. 13:336, 1963.
- 108) HIGGINS, J.T.; DAVIS, J.O. y URQUHART, J.:
"Demonstration by pressor and steroidogenic assays of
increased renin in lymph of dogs with secondary hype-
raldosteronism".
Circulation Res. 14:218, 1964.
- 109) LEVER, A.F. y PEART, W.S.:
"Renin and angiotensin-like activity in renal lymph".
J. Physio. 160:548, 1962.

- 110) HORKY, K.; ROJO-ORTEGA, J.M.; RODRIGUEZ, J. y BENEST, J.:
"Renin, renin substrate and angiotensin I converting enzyme in the lymph of rats".
Am. J. Physiol. 220:307, 1971.
- 111) GROSS, F.; BRUNNER, H. y ZIEGLER, M.:
"Renin angiotensin system, aldosterone and sodium balance".
Recent. Progress. Hormone. Res. 21:119, 1965.
- 112) HOUSSAY, B.E.; BRAUN-MENENDEZ, E. y DEXTER, L.:
"The destruction and elimination of renin in the dogs".
Ann. Inter. Med. 17:461, 1942.
- 113) ALCAZAR, J.M. y RODRIGUEZ, F.J.:
"Medida de la actividad de renina en plasma y tejido renal por radioinmunoanálisis en la rata".
(Abstract) I Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Zaragoza 25-28 Junio 1975.
- 114) HEACOX, R.; HARVEY, A.M. y VANDER, A.J.:
"Hepatic inactivation of renin".
Circulation Res. 21:149, 1967.
- 115) DEXTER, L. y BRAUN-MENENDEZ:
"La eliminación de renina en la orina".
Rev. Soc. Argent. Biol. 17:394, 1941.
- 116) BROWN, J.K.; DAVIES, D.L.; LEVER, A.F.; LLOYD, A.M. y ROBERTSON, J.I.S.:
"A renin-like enzyme in normal urine".
Lancet. 2:709, 1964.

- 117) PELNTER, A.A.; PAGE, I.H. y DAVIS, W.W.:
"The nature of renin activator".
J. Biol. Chem. 147:143, 1943
- 118) GOULD, A.B.; SKEGGS, L.F. y KAHN, J.R.:
"Measurement of renin substrate concentrations in human serum".
Lab. Invest. 15:1.802, 1966.
- 119) PAGE, I.H.; MCSWAIN, B.; KNAPP, G.M. y ANDRUS, W.C.:
"The origin of renin-activator".
Am. J. Physiol. 135:214, 1941.
- 120) NASJLETTI, A. y MASSON, G.M.C.:
"Hepatic origin of renin substrate".
Can. J. Physiol. Pharmacol. 49:931, 1971.
- 121) SKEGGS, L.T, Jr.; LENTZ, K.E.; HOCHSTRASSER, H. y KAHN, J.R.:
"The purification and partial characterization of several forms of hog renin substrate".
J. Exp. Med. 118:73, 1963.
- 122) SKEGGS, L.T, Jr; KAHN, J.R.; LENTZ, K.E. y SHUMWAY, N.:
"The preparation, purification and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate".
J. Exp. Med. 103:439, 1957.
- 123) ROSENTHAL, J.; Wolf, H.P.; WEBER, P. y DAHLMEIM, H.:
"Enzyme kinetic studies on human renin and its purified homologous substrate".
Am. J. Physiol. 221:1.292, 1971.

- 124) BUMPUS, F.M.; SMEBY, R.R. y PAGE, I.H.:
"Angiotensin, the renal pressor hormone".
Circulación Res. 9:762, 1961.
- 125) GOORMAGHTIGH, N.:
"L'existence du cellules endocrines dans la paroi des
arterioles du rein et leur comportement dans l'ische-
mie renale".
C.R. Soc. Bol. 132:465, 1939
- 126) SKEGGES, L.T.; MARSH, W.H.; KAHN, J.R. y SHUMWAY,
N.P.:
"Amino acid composition and electrophoretic propie-
ties of hypertensin I.J."
Exp. Med. 102:435, 1955.
- 127) NG, K.K.F. y VANE, J.R.:
"Fate of angiotensin I in the circulation".
Nature 216:144, 1967.
- 128) NG, K.K.F., y VANE, J.R.:
"Conversion of angiotensin I to angiotensin II".
Nature 216:762, 1967
- 129) PSQUILLOND, Y.; REINHARZ, A. y ROTH, M.:
"Studies on the angiotensin converting enzyme with
different substrate".
Biochim. Biophys. Acta 206:136, 1970
- 130) POULSEN, K. y BING, J.:
"Species specific differences in converting enzyme
and angiotensin I".
Acta Path. Microbiol. Scand. Section A, 78:665, 1970.

- 131) POULSEN, K. y POULSEN, L.L.:
"Simultaneous determination of converting enzyme and angiotensinase activity radioimmunoassay".
Clin. Sci. 40:443, 1971.
- 132) DORER, F.C.; SKEGGS, L.T.; KAHN, J.R.; LENTZ, K.E. y LEVINE, M.:
"Angiotensin converting enzyme. Method of assay and partial purification".
Ann. Biochem. 33:102, 1970.
- 133) SANDER, G.E.; WEST, D.W. y HUGGINS, C.G.:
"Peptide inhibitor of pulmonary angiotensin I converting enzyme".
Bioch. Biophys. Acta 242:662, 1971.
- 134) BUMPUS, F.M.; SCHWARZ, H. y PAGE, I.H.:
"Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotensin".
Science. 125:886, 1957.
- 135) BIRON, P.; CAMPEAU, L. y DAVID, P.:
"Fate of angiotensin I and II in the human pulmonary circulation".
Am. J. Cardiol. 24:544, 1969.
- 136) OPARIL, S.; TREGGAR, G.W.; KOERNER, T.; BARNES, B.A. y HABER, E.:
"Mechanism of pulmonary conversion of angiotensin I to angiotensin II in the dog".
Circ. Res. 29:682, 1971.

- 137) LEARY, W.P.P. y LEDINGHAM, J.G.:
"Removal of angiotensin by isolated perfused organs of the rat".
Nature. 222:959, 1969.
- 138) AIKEN, J.W. y VANE, J.R.:
"Inhibition of converting enzyme of the renin-angiotensin system in kidneys and handleg of dogs".
Circ. Res. 30:263, 1972.
- 139) DISALVO, J. y NONTEFUSCO, C.B.:
"Conversion of angiotensin I to angiotensin II in the canine mesenteric circulation".
Am. J. Physiol. 221:1.576, 1971.
- 140) AIKEN, J.W. y VANE, J.R.:
"The renin-angiotensin system: inhibition of converting enzyme in isolated tissues".
Nature. 228:30, 1970.
- 141) THURAU, K.:
"Renal haemodynamics".
Am. J. Med. 36:698, 1964.
- 142) LEYSSAC, P.P.:
"Intrarenal function of angiotensin".
Fed. Proc. 26:55, 1967.
- 143) BRITTON, V.E.:
"Renin and renal autoregulation".
Lancet. 2:329, 1968.

- 144) FITZ, A. y OVERTUFF, M.:
"Molecular weugth of human angiotensin I converting enzyme".
J. Biol. Chem. 247:581, 1972.
- 145) HOLLEMANS, H.J.C.; VAN DER MEER, J. y KLOOSTE-ZIEL, W.:
"Identification of the incubation product of Boucher's renin activity assay by means of Radio-immunoa ssay for angiotensin I and angiotensin II and a con-verting enzyme preparator from lung tissue".
Clin. Chim. Acta 23:7, 1969.
- 146) PEACH, M.J.; BUMPUS, F.M. y KHRAIRALLAH, P.A.:
"Release of adrenal catecholamines by angiotensin I".
J. Pharmacol. Exp. Ther. 176:366, 1971.
- 147) CUSHMAN, D.W. y CHEUNG, H.S.:
"Studies in vitro of angiotensin converting enzyme of lung and other tissues".
En hipertensión 1.972:532; Genest, J. (dir) Springer, Berlin, Heidelberg, Nueva York, 1972
- 148) BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.F. y MUÑOZ, J.M.:
"Farmacología de la hipertensina".
Rev. Soc. Argent. Biol. 16:399, 1940.
- 149) SKEGGS, L.T.; KAHN, J.R. y SHUMWAY, N.P.:
"The purification of hypertensin II".
J. Exp. Med. 103:301, 1956.

- 150) SCHWYZER, R.; ESSENLIN, B.; KAPPELER, H.; RINIKER, B.; RITTEL, W. y ZUBER, H.:
"Synthese von hypertensin-peptiden. Uber die partielle hydrolyse von hypertensin-aspbeta amidon zuden - eutsprechanden dicarbousaren".
Hypertensin II analoge. *Chimia* 11:335, 1957.
- 151) SKEGGS, L.T.; LENTZ, K.E.; KAHN, J.R.; DORER, F.E. y LEVIVE, M.:
"Pseudorenin. A new angiotensin-forming enzyme".
Circ. Res. 25:541, 1969.
- 152) BIRON, P.; MEYER, P. y PANISSET, J.C.:
"Removal of angiotensin form the systemic circulation".
Can. J. Physiol. Pharmacol 46:175, 1968.
- 153) HODGE, R.L.; LOWE, D.R. y VANE, J.R.:
"Removal of angiotensin by isolated perfused organs of the rat".
Nature 222:959, 1969.
- 154) BIRON, P.; BOLIEAU, J.C. y GAUTHIER, P.:
"Coronary inactivation of angitensin".
Rev. Cand. Biol. 29:365, 1970.
- 155) GENEST, J.; NOWACZINSKI, W.; KOIW, E.; SANDOR, T. y BIRON, P.:
"Adrenocortical function in essential hypertension. En Essential Hypertension".
An International Symposium K.D. Bock y P.T. Cottier (dirs) 126, Spinger, Verlag, Berlin, 1960.

- 156) GENEST, J.:
"Angiotensin, aldosterone and human arterial hypertension".
Cand. Med. Ass. J. 84:403, 1961.
- 157) HARTROFT, M.P. y HARTROFT, W.S.
"Studies of renal juxtaglomerular cell. II correlation of degree of granulation juxtaglomerular cells with of the zona glomerulosa of the adrenal cortex".
J. Exp. Med. 102:205, 1955.
- 158) LARAGH, J.G.; ANGERS, M.; KELLY, W.C. y LIEBERMAN, S.:
"Hypertensive agents and pressor substances. The -- effects of epinephrine, norepinephrine angiotensin - II and others on the secretory rate of aldosterone - in man".
J.A.M.S. 174:234, 1960.
- 159) PEART, W.S.:
"Possible relationships between salt metabolism and angiotensin system. En essential Hypertension".
An International Symposium K.D. Bock y P.T. Cottier (dirs) 112, Spinges, Verlag, Berlin, 1960.
- 160) GROSS, F.:
"Adrenocortical function and renal pressor mechanism in experimental hypertension".
En essential Hypertension. An International Symposium K.D. Bock y P.T. Cottier (dirs) Springer, Verlag Berlin, 1960.

- 161) GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.C.; FOURCADE, J. y NAVAR, L.G.:
"Physiological control of arterial pressure. Bull".
NY Acad. Med. 45:811, 1969.
- 162) ROJO-ORTEGA, J.M.:
"These of degree of Ph".
D. McGill University, 1968.
- 163) TOBIAN, L.A.; TOMBULIAN, A. y JANECE, K.:
"The effect of high perfussion pressures on the grana-
lation of yuxtaglomerular cells in a isolated kidne".
J. Clin. Invest. 38:605, 1959.
- 164) BLAINE, E.H. y DAVIS, J.O.:
"Evidence for a renal vascular mechnism in renin re-
lease. New observation whith graded stimulation by --
aortic constriction".
Cir. Res. 28:29 (Suple.2):118, 1971.
- 165) BLAINE, E.H.; DAVIS, J.O. y WITTY, R.T.:
"Renin release after hemorrhage and after suprarrenal
aortic constriction in dogs without sodium delivery -
to the macula densa".
Cir. Res. 27:1081, 1970.
- 166) BLAINE, E.H.; DAVIS, J.O. y PREWIT, R.L.:
"Evidence for a renal vascular receptor in control of
renin secretion".
Amer. J. Physiol. 220:1.953, 1971

- 167) WITTY, R.T.; DAVIS, J.O.; JOHNSON, J.A. y PREWITT, R.L.:
"Effect of papaverine and hemorrhage on secretion in the nonfilterin kidney".
Amer. J. Physiol. 221:1.66, 1970
- 168) WITTY, R.T.; DAVIS, J.O.; SHADE, R.E.; JOHNSON, J.A.; y PREWITT, R.L.:
"Mechanisms regulating renin release in dogs with tho racic caval constriction".
Cir. Res. 31:339, 1972.
- 169) VANDER, A.J.:
"Control of renin release".
Physiol. Rew. 47:359, 1967.
- 170) EIDE, I.; LOYNING, E. y KILL, F.:
"Evidence for hemodynamic autoregulation of renin re-lease".
Cir. Res. 32:237, 1973.
- 171) GOORMAGHTIGH, N.:
"Facts. in favor of an endocrine function of renal -- areterioles".
J. Pathol. Microbiol. 57:392, 1945.
- 172) HARTROFT, W.S. y HARTROFT, P.M.:
"New approaches in the study of cardiovascular disea-se: aldosterone, renin, hypertension and yuxtaglomeru lar cells".
Fed. Proc. 20:845, 1961.

- 173) REEVES, G.; LOWENSTEIN, L.M.; PHIL, D. y SOMMERS, S.C.:
"The macula densa and juxtaglomerular body in cirrhosis".
Arch. Intern. Mnd. 708, 1963.
- 174) VANDER, A.J. y MILLER, R.:
"Control of renin secretion in the dogs".
Amer. J. Physiol. 207:537, 1964.
- 175) THURAU, K.:
"Renal hemodynamics".
Amer. J. Med. 36:698, 1964.
- 176) THURAU, K.; SCHNERMANN, J.; NAGEL, W.; HORSTER, M. y WOHL, M.:
"Composition of tubular fluid in the macula densa -- segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus".
Cir. Res. 20-21 (supple.2):79, 1967.
- 177) COOKE, C.R.; BROWN, T.C.; ZACHERLE, B.J. y WALKER, G.W.:
"Effect of altered sodium concentration in the distal nephron segments on renin release".
J. Clin. Invest. 49:1.630, 1970.
- 178) MEYER, P.; MENARD, J.; PAPANCIGOLAU, N. y ALEXANDRE, J.M.:
"Mechanism of renin release following furosemide diuresis in rabbit".
Amer. J. Physiol. 215:908, 1968

- 179) DE CASTRO, F. y PEÑA, A. DE LA:
"Sobre la estructura y significación de la mácula densa y órgano yuxtglomerular del riñón humano".
Rev. Clín. Española 45:350, 1952.
- 180) BARAJAS, L.:
"The innervation of de yuxtglomerular apparatus. An electron microscopic study of the innervation of glomerular arterioles".
Lab. Invest. 13:916, 1964.
- 181) ROJO-ORTEGA, J.M. y GENEST, J.:
"Innervation of yuxtglomerular cells in human kidney: an electron microscopic study (Abstract)".
Clin. Res. 17:646, 1969.
- 182) VANDER, A.J.:
"Effect of catecholamides and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs".
Amer. J. Physiol. 209:659, 1965.
- 183) LOEFFLER, J.R.; STOCKIGT, J.R. y GANONG, F.:
"Effect on alpha and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the renal nerves".
Neuroendocrinol. 10:129, 1972.
- 184) JOHNSON, J.A.; Davis, J.O. y WITTY, R.T.:
"Effects of catecholamides and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney".
Cir. Res. 29:646, 1971.

- 185) GORDON, R.D.; KUCHEL, O.; LIDDLE, G.W. e ISLAND, D.P.:
"Role of symphatetic nervous system in regulating re
ning and aldosterone production in man".
J. Clin. Invest. 46:599, 1967.
- 186) CUCHE, J.L.; KUCHEL, O.; BARBEAU, A.; BOUCHER, R. y GENEST.:
"Relationship between the adrenergic nervous system and renin during adaptation to upright posture: a - possible role for 3-4 dihydroxyphenethylamide (dopa mine)".
Clin. Sci. 43:481, 1972.
- 187) MICHELAKIS, A.M. y MCALLISTER, R.G. (Jr).:
"Renin secretion adrenergic blockade and hyperten- sion".
En "Control of renin Secretion" Ed. T.A.
Assaykeen. Plenun. New York pag. 83, 1972.
- 188) JOHNSON, R.H. y PARK, D.M.?
"Effects of posture on blood pressure and plasma re nin concentration in men with spinal transections".
Clin. Sci. 44:539, 1973.
- 189) BLAUFOX, M.D.; LEWIS, E.J.; JAGGER, P.; LAULER, D.; HICKLER, R. y MERRIL, J.P.:
"Physiologic responses of the transplanted human -- kidney".
N. Engl. J. Med. 280:62, 1969

- 190) PEYREMAN, A.; PAVRE, L. y WALLOTTON, M.B.:
"Effect of cold pressure test and 2-deoxy-D-glucose
infusión on plasma renin activity in man".
Eur. J. Clin. Invest. 2:432, 1972.
- 191) TAQUINI, A.C.; BLAQUIER, P. y TAQUINI, A.C. (Jr.):
"On the production and role of renin".
Canad. Med. Ass. J. 20:210, 1964.
- 192) BUNAG, R.A.; PAGE, I.H. y MCCUBBIN, J.W.:
"Neural stimulation of release of renin".
Cir. Res. 19:815, 1966.
- 193) ZANCHETTI, A. y STELLA, A.:
"Neural control of renin release".
Clin. Sci. Mol. Med. 48:215, 1975.
- 194) PASSO, S.S.; ASSYKEEN, T.A.; GOLDFIEN, A. y GANONG,
W.F.:
"Effect of alpha and beta-adrenergic blocking agents
on the increase in renin secretion produced by stimu-
lation of the medulla oblongata in dogs".
Neuroendocrinol. 7:97, 1971.
- 195) UEDA, H.; YASUDA, H.; TAKABATAKE, Y.; IIZUKA, T.;
IIZUKA, M.; YAMAMOTO y SAKAMOTO, Y.:
"Increased renin release evoked by mesencephalic sti-
mulation in the dog".
Jap. Heart. J. 8:498, 1967.
- 196) VANDER, A.J.:
"Effect of catecholamides and the renal nerves on re-
nin secretion in the unesthetized dogs".
Ame. J. Physiol. 209:659, 1965

- 197) WATEN, R.L.; KINSBURY, W.S.; STOUDEr, D.A.; SCHENEIDER, E.G. y ROSTORFER, H.M.:
"Effects of infusion of catecholamides and angiotensin II on renin release in anesthetized dogs".
Amer. J. Physiol. 209:1.012, 1965.
- 198) MICHELAKIS, A.M.; CAUDLE, J. y LIDDLE, G.W.:
"In vitro stimulation of renin production by epinephrine, norepinephrine and cyclic AMP".
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 130:748, 1969.
- 199) AYERS, C.R.; HARRIS, R.H. y LEFER, L.G.:
"Control of renin release in experimental hypertension".
Cir. Res. 24-25 (supl.1):103, 1969.
- 200) WINER, N.; CHOKSHI, D.S.; YOON, M.S. y FREEDMAN, A. D.:
"Adrenergic receptor mediation of renin secretion".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 19:1.168, 1969.
- 201) RODRIGUEZ, F.J.:
"Estudios sobre el sistema renina-angiotensina y el aparato yustaglomerular".
Tesis doctoral. Universidad Complutense
Madrid, 1972.
- 202) BUNAG, R.D.; PAGE, I.H. y MCCUBBIN, J.W.:
"Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin".
Cardiovasc. Res. 67, 1967.

- 203) VANDER, A.J. y GEELHOED, G.W.:
"Inhibition of renin secretion by angiotensin II".
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 120:399, 1965.
- 204) BLAIR-WEST, J.R.; COGHLAN, L.P.; DENTON, J.W. y FUN-
DER, R.B.:
"Inhibition of renin secretion by systemic and intra-
renal angiotensin infusion".
Amer. J. Physiol. 220:1309, 1971.
- 205) HARTROFT, W.S. y HARTROFT, P.M.:
"New approaches in the study of cardiovascular disea-
se: aldosterone, renin, hypertension and yuxtaglome-
rular cells".
Fde. Proc. 20:845, 1961.
- 206) BROWN, J.J.; DAVIES, D.L.; LEVER, A.F. y ROBERTSON,
J.I.S.:
"Plasma renin concentration in human hypertension I:
relationship between renin, sodium and potassium".
Br. Med. J. 2:144, 1965.
- 207) YAMAMOTOM, K.; HASEGAWA, T.; MIYAZAKI, M. y UEDA, J.:
"Control of renin secretion in the anesthetized dog. -
II: Relationship between renin secretion plasma so-
dium concentration and GRF in the perfused kidney".
Jap. Circ. J. 33:593, 1969
- 208) VEYRAT, R.; BRUNNER, H.R.; MANNING, E.L. y MULLER, A.
F.:
"Inhibition de l'activite de la renina plasmatique -
par le potassium".
J. Urol., Nephrol. 73:271, 1967.

- 209) VANDER, A.J.:
"Direc effects of patassiun on renin secretion and re-
nal function".
Amer. J. Physiol. 219:455, 1970.
- 210) HERMER, O.M. y GRIFFITH, R.S.:
"The effect of administration of estrogens on the re-
nin-substrate (hypertensinogen) content of rat plas-
ma".
Endocrinology. 51:421, 1952.
- 211) SKINNER, S.L.; LUMBERS, E.R. y SYMONDS, E.M.:
"Alteration by oral contraceptives of normal mens-
trual changes in plasma renin activity concentration
and substrate".
Clin. Sci. 36:67, 1969.
- 212) BROWN, J.J.; DAVIES, D.L.; LEVER, A.F. y ROBERTSON,
J.I.S.:
"Variations in plasma renin during the menstrual cy-
cle".
Br. Med. J. 2:1.114, 1964.
- 213) CRANE, M.G.; HEITSCH, J.; HARRIA, J.J. y JOHNS, V.J.
(Jr).:
"Effect of ethinyl (Estinyl) on plasma renin activi-
ty".
J. Clin. Endocrinol. 26:1.403, 1966.
- 214) LARAGH, J.H.; SEALEY, J.E.; LEDINGHAN, J.G.G. y NEW-
TON, M.A.:
"Oral contraceptives: Renin, aldosterone, and high -
blood pressure".
J.A.M.A. 201:918, 1967.

- 215) HELMER, O.M. y GRIFFITH, R.S.:
"Biological activity of steroids as determined by assay or renin-substrate (Hypertensinogen)".
Endocrinology. 49:154, 1951
- 216) CONN, J.W.; COHEN, E.L. y ROVNER, D.R.:
"Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism".
J. Amer. Med. Ass. 190:213, 1964.
- 217) NEWTON, M.A. y LARAGH, J.H.:
"Effects of glucocorticoids administration on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects, in essential hypertension and in primary aldosteronism".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:1.014, 1968.
- 218) VANDER, A.J. y MILLER, R.:
"Control of renin secretion in the anesthetized dog".
Am. J. Physiol. 207:537, 1964.
- 219) TOBIAN, L.:
"Interrelationships of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension".
Physiol. Rev. 40:280, 1960.
- 220) HARTROFT, P.M. y HARTROFT, W.S.:
"Studies on renal juxtaglomerular cells. I: Variations produced by sodium chloride and deoxycorticosterone acetate".
J. Exp. Med. 97:415, 1953.

- 221) THURAU, K. y SCHENERMANN, J.:
"Die natrium kozentration and den macula densa-zellen als regulierender faktor fur dar glomerulum filtrat".
Klin. Wchusch. 43:410, 1965.
- 222) HESS, R. y GROSS, F.:
"Glucose-6-phosphate dehydrogenase and renin in kidney of hypertensive o adrenalectomized rats".
Am. J. Physiol. 197:869, 1955.
- 223) HESS, R. y REGOLI, D.:
"Correlation of enzymatic activity of the juxtaglomerular complex whit renin content in renal hypertensive rats".
Br. J. Exp. Med. 45:666, 1964.
- 224) HESS, R. y PEARSE, A.G.E.:
"The significace of renal glucose-6-phosphate dehydrogenase in experimental hipertensi3n in the rat".
(A histochemical study) Dr. J. Exp. Phatol. 40:234, 1965.
- 225) BOUCHER, R.; VEYRAT, R.; DE CHAMPLAIN, J. Y GENEST, J.:
"New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels".
Can. Med. Ass. J. 90:194, 1964
- 226) HABER, E.; KOERNER, T.; PAGE, L.B.; KLIMAN, B. y -- PURNUDE, A.:
"Application of radioinmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal subjects".
J. Clin. Endocr. 29:1.340, 1969

- 227) VALLOTON, M.B.; PAGE, L.B. y HABER, E.:
"Radioimmunoassay of angiotensin in human plasma".
Nature. 215:714, 1967.
- 228) RODRIGUEZ RODRIGUEZ, F.J.; FERNANDEZ TRESGUERRES HER-
NANDEZ, J.; LIANO GARCIA, F.; FRANCO MANERA, R. y --
ORIOLO BOSCH, A.:
"Medida de la actividad de renina en plasma por radio
inmunoanálisis. Utilidad de los kit comerciales".
Med. Clin. 62:605, 1974.
- 229) JERUMS, G. y DOYLE, A.E.:
"Renal Sodium handling and responsiveness of plasma -
renin levels in hypertension".
Clin. Sci. 37:79-90, 1969.
- 230) FASCIOLO, J.C.; DE VITO, E.; ROMERO, J.C. y CUCCHI,
J.N.:
"The renin content of the blood human and dogs under
several conditions".
Can. Me. Ass. J. 90:206, 1964.
- 231) ALCAZAR, J.M. y RODRIGUEZ, F.J.:
"Medida de la actividad de renina en ratas con varias
condiciones fisiopatológicas".
Endocrinología. (En prensa).
- 232) BOUCHER, R.; KURIHARA, M.; GRISE, C. y GENEST, J.:
"Measurement of plasma angiotensin I converting enzy-
me activity".
Cir. Res. Supl. 26-27:1, 1970

- 233) HUGGINS, C.G. y THAMPI, N.S.:
"A simple method for the determination of angiotensin I converting enzyme".
Life. Sci. 7:633, 1968.
- 234) HURWITZ, E.; DIETRICH, F.M. y SELA, M.:
"A sensitive technique for detecting and estimating -
The peptide hormone angiotensin II-beta-amide and its
antibodies by using chemically modified bacteriophage
and activated sepharose".
Europ. J. Biochem. 17:273, 1970.
- 235) BAER, L.; SOMMERS, S.C.; KRAKOFF, L.R.; NEWTON, M.A.
y LARAGH, J.H.:
"Pseudo-primary aldosteronism".
Circ. Res. 26-27, I, 203, 1970.
- 236) OSBORN, E.C.; HODGES, N.G.; PICKENS, P.T.; WILLICOM-
BE, P.R. y MALLER, R.F.:
"Conversion of (³⁵S) PTC-angiotensin I to PTC angio-
tensin II on plasma of normotensives and hypertensi-
ve subjects".
Clin. Sci. 38:217, 1970.
- 237) KAHN, J.R.; SKEEGGS, L.F.; SHUMWAY, N.P. y WISEN-
BAUGH, P.E.:
"The assay of hypertensin from the arterial blood of
normotensive and hypertensive human beings".
J. Exp. Med. 95:523, 1952.
- 238) MULROW, P.J.; LYTTON, B. y STANSEL, H.C.:
"The role of the renin-angiotensin system in the hy-
pertension associated with renal vascular disease".
En L'Hypertension Artérielle, 296, L'Expansion Scien-
tifique française, Paris, 1966

- 239) BOYD, G.W.; LANDON, J. y PEART, W.S.:
"Radioimmunoassay for determining plasma levels of an
giotensin II in man".
Lancet. 2:1.002, 1967.
- 240) CATT, K.J.; CAIN, M.D. y COGHLAN, J.A.:
"Measurement of angiotensin II in blood".
Lancet. 2:1.005, 1967.
- 241) CATT, K.J.; CRAN, E.; ZIMMET, P.Z.; BEST, J.B.; CAIN,
M.D. y COGHLAN, J.P.:
"Angiotensin II blood-levels in human hypertension".
Lancet. 1:459, 1971
- 242) BOYD, G.W.; JONES, M.B.S. y PEART, W.S.:
"The radioimmunoassay of angiotensin II and plasma re
nin activity in human hypertension".
En hypertension 1972, 583, J. Genest (dir.). Berlin,
Heidelberg, Nueva York, Springer, 1972.
- 243) GOCKE, D.J.; GERTEN, J.; SHERWOOD, L.M. y LARAGH, J.
H.:
"Physiological variations of plasma angiotensin II in
man".
Circ. Res. V.24-25, supl. 1:131, 1969.
- 244) RUILOPE, L.; ALCAZAR, J.M.; GARCIA ROBLES, R.; GUTIE-
RREZ MILLET, V.; JARILLO, M.D.; TORRES, J.; MORALES,
J.M. y RODICIO, J.L.:
"El sistema renina-angiotensina- aldosterona en la hi-
pertensión arterial esencial".
Rev. Clin. Espa. 5:233, 1977.

- 245) PEREZ DIAZ, V.; ALCAZAR, J.M.; JARILLO, M.D.; GUTIERREZ MILLET, V.; MORALES, J.M.; RODICIO, J.L. y RUILOPE, L.M.:
"Implicaciones pronósticas y terapéuticas de la actividad de renina plasmática en la hipertensión arterial esencial".
Rev. Clin. Espanle, 4:283, 1978.
- 246) GENEST, J. y KOIW, E.:
"Hypertension 72".
Springer-Verlag. New York, 1972.
- 247) SAMBHI, M.P.:
"Mechanism of hypertension".
Excerpta.Médico Amsterdam. American Elsevier Publishing. Co. Innc. New York, 1973
- 248) RODRIGUEZ, F.J.:
"Papel de la renina en la hipertensión esencial".
Anales de la Academia Médico Quirúrgica Española
Curso 1973-74, Madrid.
- 249) BRUNNER, H.E.; LARAGH, J.H. y BAER, L.:
"Essential hypertension; renin and aldosterone, heart attack and stroke".
New. Eng. J. Med. 286:443, 1972.
- 250) LARAGH, J.H.; ULICK, S.; JANUSZEWICZ, W.; DEMING, Q. B.; KELLY, W.G. y LIEBERMANS, B.:
"Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension".
J. Clin. Invest. 39:1.091, 1960

- 251) BÜHLER, F.R.; LARAGH, J.H.; VAUGHAN, E.D. (Jr.); BRUNNER, H.E.; GRAVAS, H. y BAER, L.:
"La acción antihipertensora del propanolol: respuesta - antirenina específica en las formas de renina alta y - normal".
Amer. J. Cardiol. 32:511, 1973.
- 252) THURSTON, H. y SWALES, J.D.:
"Hipertensión hiporreninémica, una entidad definida".
Lancet. 2:930, 1976.
- 253) BÜHLER, F.R.; LARAGH, J.H.; BAER, L.; VAUGHAN, E.D. (Jr.) y BRUNNER, H.R.:
"Inhibición de la secreción de renina por el propanolol".
N. Eng. J. Med. 287:1.209-1.214, 1972.
- 254) CHOBANIAN, A.W.; MELBY, J.C. y JICK, H.:
"Interrelationship between plasma norepinephrine blood - pressure, plasma renin activity and plasma volume in - essential hypertension".
Fith. Scient. Meet. Inter. Sco. Hipertensión. Paris, - 1978 (pag. 54).
- 255) GENEST, J.; KOIW, E. y KUCHEL, O. (eds.):
"Hipertensión".
Mcgraw-Hill Book Company, N.York, 1977.
- 156) JORGENSEN, H. y SUDSEJORD, J.A.:
"The relation of plasma renin activity left ventricular hypertrophy and retinopathy in patients with arterial hypertension".
Acta. Med. Scandinav. 196:307, 1974.

- 257) KIRKENDALL, W.M.; HAMMOND, J.J. y OVERTURF, M.L.:
"Renin as a predictor of hypertensive complications".
Annals. New York Academy of Sciences, 304:147, 1978.
- 258) ALCOCER, L. y GONZÁLEZ, C.A.:
"El electrocardiograma".
Ediciones Médicas actualizadas S.A., 1977.
- 259) RULLIERE, R.:
"Electrocardiographic pratique".
MASSON, Editeurs, Paris, 1973.
- 260) FLEMING, J.:
"Electrocardiografic Clínica".
Curso-Noviembre, 78. JANO-1980, edit.
- 261) JIMENEZ CASADO, M. y RAPADO ERRAZTI, A.:
"La exploración del enfermo hipertenso".
DAIMON, 1967.
- 262) CEBALLOS, E.; ALVAREZ, E.; RAPADO, A. y RABAGO, P.:
"Hallazgos electrocardiograficos en 505 casos de --
H.A.E.".
Revista Española de Cardiología, 1:31, 1975.
- 263) CLAWSON, B.J.:
"Coronary Sclerosis: An analysis of nine hundred --
twenty eight cases".
Am. Heart. J. 17:387, 1939.
- 264) MCKEE, P.A.; CASTELLI, W.P; MCNAMARA, P.M. et al:
"The natural history of congestive heart failure: --
the Framingham Study".
N. Engl. J. Med. 285:1.441, 1971.

- 265) SODI PALLARES, D.; MEDRANO, G.A.; BISTENI, A. y PONCE DE LEON, J.:
"Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo".
Ediciones del Ins. Nacio. de Cardiología, 1968.
- 266) LIAN, C. y VILENSKI, J.:
"Como interpretar un E.C.G."
Ediciones Daimon, 1962 (3ª edi.).
- 267) MCPHIE, J.:
"Left ventricular hypertrophy: Electrocardiographic -
dianosis".
Anst. Ann. Med. 7:317, 1958.
- 268) ROMHILT, D.W. y ESTES, E.H.:
"A point-score system for the E.C.G. diagnosis of left
ventricular hypertrophy".
Am. Heart. J. 75:752, 1968.
- 269) NADAL SAUQUET, A.:
"Interpretación electrocardiográfica. Aplicación clí-
nica".
Edic. Toray S.A., 1962 (2ª edic.).
- 270) RAPADO ERRAZTI, A.; SANCHEZ CASCOS, A. y JIMENEZ CASA
DO, M.:
"Alteraciones electrocardiográficas en el feocromoci-
toma".
Rev. Clin. Esp. 93:171, 1964.
- 271) CABRERA, E. y SODI PALLARES, D.:
"Valoración clínica de algunos signos electrocardio-
gráficos".
Arch. Inst. Cardiol. Mex. 17:25, 1947.

- 272) WLD. HLTH. ORG.:
"Techer. Rep. Ser".
(1959). 168.
- 273) GALVANI, L.:
V. Capparoni, P. "Profili bio-bibliografici di medici
et naturalisti celebri italiani al Sec. XV al Sec. --
XVIII".
Roma, 2t. 1928-1932, V. C. pp. 103-105.
- 274) RAPADO, A.:
"Hipertensión Arterial".
Ed. Sandoz, S.A. Barcelona, 1974.
- 275) GENEST, J.:
"Traitment de l'hypertension arterielle".
L'union Med. Canad. 102:826, 1973.
- 276) KÖLLIKER y MÜLLER:
"cit. por B.S. Lipman en Electrocardiografia clínica".
Edit. Interamericana, 1967.
- 277) LIPMAN, B.S. y MASSIE, E.:
"Electrocardiografia clínica".
Ed. Interamericana, 1967.
- 278) MAREY, E.J.:
"cit. por J. Corbella en Las Etapas de la Hiperten-
sión".
Servi. Bibliograf. LACER, 1974.

- 279) WALLER y LUDWIG:
"cit. por B.S. Lipman en "Electrocardiografia clínica".
Edit. Interam. 1967.
- 280) EINTHOVEN, W.:
"The relations of mechanical and electrical phenomena of muscle contraction with special reference to -cardial muscle".
Harvey Lect. 1924-25, p. 101.
- 281) LEWIS, T.:
"The mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat"
3^a ed. London: SHAW SONS Ltd. 1925.
- 282) WILSON, F.N.; JOHNSTON, F.D.; MACLEOD, A.G. y BARKER, P.S.:
"Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode".
Am. Heart. J. 9:477, 1934.
- 283) GOLDBERGER, E.:
"Derivaciones unipolares en E.C.G. y V.C.G."
Edic. Cient. J. Bernade, B. Aires, 1954.
- 284) SODI PALLARES, D.; BISTENI, A.; PONCE DE LEON, J. y MEDRANO, J.:
"Electrocardiografia poliparamétrica".
Edic. del Inst. Na. de Cardiolo. Mex. D.F., 1971

- 285) MARQUES SALA, R.:
"Los conceptos de la Escuela de SODI PALLARES y nuestros estudios".
Folia Clínica Internacional, 21:675, 1971.
- 286) SIMONSON, E.:
"Pruebas electrocardiograficas de tolerancia al esfuerzo".
Progresos en las Enf. Cardiovasculares, 3:285, 1971.
- 287) SODI PALLARES, D.:
"Salto inverosímil".
Edit. Parmenides Mexico, 1973.
- 288) LARAGH, J.H.; BAER, L.; BRUNNER, H.; BUHLER, F.R.C.; SEALY, J.E. y WAUGHAM, E.D.:
"Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease".
Amer. J. Med. 5 :633, 1972.
- 289) DUNN, M.J. y TANNER, R.L.:
"Low renin hypertension".
Kidney Int. 5:317, 1974.
- 290) GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.G.; COWLEY, J.A.W.; SCHEEL, K.W.; MANNING, R.D. (Jr.) y NORMAN R.A. (Jr.) 1972:
"Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long term regulation and hypertension".
Am. J. Med. 52:584, 1972.

- 291) LUCAS, C.P.; OGOBOCK, R.W.; STERN, M.P.; HASKELL, W. L.; HOLZWARTH, G.J.; SOZEN, T.; WOODS, P.D.S. y FARQUHAR, J.W.
"Disturbed relationship of plasma renin to blood pressure in hypertension".
Lancet 2:1.337. 1974.
- 292) KOTCHEN, T.A.; KOTCHEN, J.M.; GUTHRIE, C.P. (Jr.) y COTTRILL, C.M.
"Plasma renin activity reactivity, concentration and substrate following hypertension during pregnancy: - effect of oral contraceptive agents".
Hypertension 1:355.1979.
- 293) WALKER, W.C.; HORVATH, J.S.; MOORE, M.A.; WHELTON, P. y RUSSELL, R.P.
"Relation between plasma renin activity, angiotensin and aldosterone and blood pressure in mild untreated hypertension".
Cir. Res. 38:470. 1976.
- 294) SCHALEKAMP, M.A.; KRAUSS, X.H.; SCHALEKAMP-KUYKEN, M.P.; Kolster, G. y BIRKENHAGER, W.H.
"Studies on the mechanism of hypernatruuresis in -- essential hypertension in relation to measurement - of plasma renin concentration, body fluid compartments, and renal function".
Clin. Sci. 41:219. 1971.
- 295) THOMAS, G.W.; LEDINGHAM, J.G.G.; BELM, L.J.; STOTT, A.N. y YEATES, K.M.
"Reduced renin activity in essential hypertension a reappraisal".
Kidney Int. 13:513. 1978.

- 296) FAGARD, R.; AMERY, A.; REYBROUCK, T.; LINIEN, P.; BILLIET, L. y JOOSSENS, J.V.
"Plasma renin levels and systemic haemodynamics in essential hypertension".
Clin. Sci. Mol. Med. 32:591. 1977.
- 297) VINCENT, M.; DUPONT, J. y SASSARD, J.
"Plasma renin activity as a function of age in two strains of spontaneously hypertensive and normotensive rats".
Clin. Sci. Mol. Med. 50:103. 1976.
- 298) SANCHO, J.; RE, R.; BURTON, J.; BARGER, A.C. y HABER, E.
"The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects".
Circ. Res. 53:400. 1976.
- 299) NOTH, R.H.; TAN, S.Y. y MULROW, P.J.
"Effects of angiotensin II blockade by saralasin in normal man".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:10. 1977.
- 300) MCCAIA, R.E.
"Role of the renin-angiotensin system in the regulation of aldosterone biosynthesis and arterial pressure during sodium deficiency".
Circ. Res. (Suppl I) 40:157. 1977.

- 301) HOLLENBERG, N.K. y WILLIAMS, G.H.
"Angiotensin as a renal adrenal, and cardiovascular hormone: responses to saralasin in normal man and in essential and secondary hypertension".
Kidney Int. 15:829. 1979.
- 302) CONWAY, J.; HATTON, R.; KEDDIE, J. y DAWES, P.
"The role of angiotensin in the control of blood pressure during sodium depletion".
Hypertension 1:402. 1979.
- 303) OPARIL, S.; VASSAUX, C.; SANDERS, C.A. y HABER, E.
"Role of renin in acute postural homeostasis".
Circ. Res. 41:89. 1970.
- 304) SCHROEDER, E.T.; ANDERSON, G.H.; GOLDMAN, S.H.; y STRETEN, D.H.P.
"Effects of angiotensin-II blockade with l-sar-8-ala-angiotensin-II in patients with cirrhosis and --oscites".
Annual Meeting of the American Society of Nephrology Washington DC, vol. S:47 (Abstract). 1975.
- 305) SASAKI, H.; OKUMURA, H.; IKEDA, H.; KAWASAKI, I. y FUKIYAMA, K.
"Hypotensive response to angiotensin-II analogue in Bartter's syndrome".
N. Engl. J. Med. 294:611. 1976.
- 306) SIEGEL, S.R. y FISHER, D.A.
"The effects of angiotensin-II blockade and nephrectomy on the renin-angiotensin-aldosterone system in the newborn lamb".
Pediatr. Res. 13:603. 1979.

- 307) FAGARD, R.; AMERY, A.; REYBROUCK, T.; LIJNEN, P.; BILLIET, L.; BOGAERT, M.; MOERMAN, E. y DE SCHAEFDRIYVER, A.
"Effects of angiotensin antagonism at rest and during exercise in sodium-deplete man".
J. Appl. Physiol 45:403.1978.
- 308) LARAGH, J.H.; BAER, L.; BRUNNER, H.R.; BUHLER, F.R.; SEALEY, J. y VAUGHAN, E.D.
"Renin, angiotensin, and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease".
Am. J. Med. 52:633. 1972.
- 309) LARAGH, J.H.; LETCHER, R.L. y PICKERING, T.G.
"Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension".
JAMA 241:151. 1979.
- 310) WALLACH, L.; NYARAI, I. y DAWSON, K.G.
"Stimulated renin a screening test for hypertension".
Ann. Intern. Med. 82:27. 1975
- 311) DUNN, M.J. y TANNEN, R.L.
"Low-renin hypertension".
Kidney. Int. 5:317. 1974.
- 312) GUTHRIE, G.P. (Jr.); GENEST, J.; KUCHEL, O.; NOWACZYNSKI, W. y BOUCHER, R.
"Low renin hypertension, classification, mechanisms, and therapy".
In: Onesti G, Brest A (eds) Hypertension: Mechanisms, Diagnosis and Therapy. F.A. Davis, Philadelphia, p43. 1978.

- 313) LONDON, G.M.; SAFAR, M.E.; WEISS, Y.A.; CORVOL, P.L.; MENARD, J.E.; SIMON, A. y MILLIEZ, P.L.
"Relationship of plasma renin activity and aldosterone levels with Hemodynamic functions in essential hypertension".
Arch. Intern. Med. 137:1.042. 1977.
- 314) ESLER, M.; ZWEIFLER; RANDALL, O.; JULIUS, S. y DEQUATTRO, V.
"The determinants of plasma renin activity essential hypertension".
Ann. Intern. Med. 88:746. 1978.
- 315) BUHLER, F.R.; LARAGH, J.H.; VAUGHAN, E.D. (Jr.); BRUNNER, H.R.; GAVRAS, H. y BAER, L.
"Anti-hypertensive action of propranolol".
Ann. J. Cardiol. 32:511. 1973.
- 316) CASE, B.; WALLACE, J.M.; KEIM, H.J.; WEBER, M.A.; SCALEY, J.E. y LARAGH, J.H.
"Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme".
N. Engl. J. Med. 296:641. 1977.
- 317) CASE, D.B.; WALLACE, M.J.; KEIM, J.H.; SCALEY, J.E.; LARAGH, J.H.
"Usefulness and limitations of saralasin a partial -- competitive agonist of angiotensin-II for evaluating the renin an sodium factors in hypertensive patients".
Am. J. Med. 60:325. 1976.

- 318) HOLLIFIELD, J.W.; SHERMAN, K.; ZWAGG, F. y SHANAD, D. G.
"Proposed mechanisms of propranolol's anti-hypertensive effect in essential hypertension".
N. Engl. J. Med. 295:68. 1976.
- 319) BRAVO, E.L.; TARAZI, R.C. y DUSTAN, H.P.
"Dissociation between renin and arterial pressure -- responses to beta adrenergic blockade in human essential hypertension".
Circ. Res. (Suppl 1) 36, 37:241. 1975.
- 320) STUMPE, K.O.; KOLLOCH, R.; VETTER, H.; GRAMANN, W.; KRUCK, R.; RESSEL, CH. y HIGUCHI, M.
"Acute and long-term studies of the mechanisms of action of beta-blocking drugs lowering blood pressure".
Am. J. Med. 60:853. 1976.
- 321) ESLER, M.; JULIUS, S.; ZWEIFLER, A.; RANDALL, O.; HARBURG, E.; GARDINER, H. y DEQUATRO, V.
"Mild high-renin essential hypertension-neurogenic human hypertension".
N. Engl. J. Med. 296:405. 1977.
- 322) HOLLENBERG, N.K.; EPSTEIN, M.; BASCH, R.I.; MERRILL, J.P. y HICKLER, R.B.
"Renin secretion in the patient with hypertension: relationship to intrarenal blood flow distribution".
Circ. Res. (Suppl 1) 24, 25:113. 1969.

- 323) SENNET, J.; BROWN, R.D.; ISLAND, D.O.; YARBO, L.R.; --
WATSON, J.T.; SLATON, P.E.; HOLLIFIELD, J.H. y LIDDLE,
G.H.
"Evidence for a new mineralocorticoid in patients with
low renin essential hypertension".
Circ. Res. (Suppl 1) 36:2. 1974.
- 324) NEW, M.I.; PETERSON, R.E.; SAENGER, P. y LEVINE, L.S.
"Evidence for an unidentified ACTH induced steroid hor
mone cauging hypertension".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43:1.283. 1976.
- 325) HOEFNAGELS, W.H.L.; DRAYER, J.I.H.; HOFMAN, J.A.; KLOP
PENBORG, P.W.C.; SMALS, A.G.H. y BENRAAD, T.J.
"Dexamethasone-responsive hypertension in young women
with suppressed renin and aldosterone".
Lancet. 1:741. 1978.
- 326) WISGERHOF, M. y BROWN, R.D.
"The metabolic clearance of aldosterone decreases si-
milarly during infusion of angiotensin in patients --
with essential hypertension and in normal subjects".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49:107. 1979.
- 327) GRIM, C.E.
"Low renin "essential" hypertension: a variant of cla
ssic primary aldosteronism".
Arch. Intern. Med. 135:347. 1975.
- 328) SWALES, J.D.
"Low renin hypertension: nephrosclerosis".
Lancet. 1:75. 1975.

- 329) BROOKS, C.S.; TALWALKER, R.T. y KOTCHEN, T.A.
"Renin reactivity in plasma of patients with normal re
nin and low renin essential hypertension".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:322. 1977.
- 330) FORMAN, B.H. y MULROW, P.J.
"Effect of propranolol on blood pressure and plasma re
nin activity in the spontaneously hypertensive rat".
Circ. Res. 35:215. 1974.
- 331) DRAYER, J.I.M.; KEIM, H.J.; WEBER, M.A.; CASE, D.B. y
LARAGH, J.H.
"Unexpected pressor response to propranolol in essen
tial hypertension".
Am. J. Med. 60:897. 1976.
- 332) GAVRAS, H.; RIBEIRO, A.B.; GAVRAS, I. y BRUNNER H.R.

"Reciprocal relation between renin dependency and so
dium dependency in essential hypertension".
N. Engl. J. Med. 295:1.278. 1976.
- 333) ANDERSON, J.H.; DALAKOS, T.G.; ELIAS, A.; TOMVEZ, N. y
STRETEN, D.
"Diuretic therapy and response of essential hyperten
sion to saralasin".
Ann. Intern. Med. 87:183. 1977.
- 334) MITCHELL, J.R.; TAYLOR, A.A.; POUL, J.L.; LAKE, C.R.;
ROLLINS, D.E. y BARTTER, F.C.
"Renin-aldosterone profiling in hypertension".
Ann. Intern. Med. 87:596. 1977.

- 335) MARKS, A.D.; MARKS, D.B.; KANEFSKY, T.M.; ADLIN, V.E.
y CHANNICK, B.J.
"Enhanced adrenal responsiveness to angiotensin-II in
patients with low renin essential hypertension".
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48:266. 1979.
- 336) WISGERHOF, M. y BROWN, R.D.
"Increased adrenal sensitivity to angiotensin-II in -
low renin essential hypertension".
J. Clin. Invest. 61:1.456. 1978.
- 337) KISCH, E.S.; E.S.; DLUHI, R.G. y WILLIAMS, G.H.
"Enhanced aldosterone response to angiotensin-II in
human hypertension".
Circ. Res. 38:502. 1976.
- 338) VAGNUCCI, A.H. y SHAPIRO, A.P.
"Perspectives on the renin-angiotensin-aldosterone --
system in hypertension".
Metabolism. 23:273. 1974.
- 339) BRUNNER, H.R.; LARAGH, J.H.; BAER, L.; NEWTON, M.A.;
GOODWIN, F.T.; KRAKOFF, L.R.; BARD, R.H. y BUHLER, F.
R.
"Essential hypertension: renin and aldosterone, heart
attack and stroke".
N. Engl. J. Med. 286:441. 1972.
- 340) KAPLAN, N.M.
"The prognostic implications of plasma renin in essen
tial hypertension".
JAMA. 231:167. 1975.

- 341) STAMLER, J.:
High Blood Pressure in the United States - An overview of the Problem and the Challenge. National Conference on High Blood Pressure Education - Report of Proceedings. U.S. Department of Health, Education, and welfare, Public Health Service, National Institutes of Health, DHEW Publication No (NIN) 73-486, 1973. p.11.
- 342) National Health Survey (1966) Hypertension and Hypertensive Heart Disease in Adults, VS 1960-1962, DC. VS Department of Health, Education Welfare. Vital and Health Statistics, Serie 11, nº 13 VS Government Printing office.
- 343) U.S. Department of Health, Education, and welfare. -- Blood Pressure of Adults by Race and Area, United States, 1960-1962. National Health Examination Survey, - National Center for Health Statistics, Series 11, nº 5, 1964.
- 344) WILBER, J.A. y BARROW, J.G.:
"Hypertension - A community problem".
Am. J. Med. 52:653, 1972.
- 345) FREIS, E. et al.:
Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. I Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm. Hg. J.A.M.A. 202:1.028, 1967
- 346) DOYLE, A.E.; JERUMS, G.; JOHNSTON, C.I. y LOUIS, W.J.:
"Plasma renin levels and vascular complications in hypertensivis".
Brit. Med. J. 2:206, 1973

- 347) KINCAID-SMITH, P.
Parenchymatous disease of the kidney and hypertension.
E: Hypertension, pag. 794 (Genest, J.; Koiw, E. y Kuchel, D. eds.) McGraw-Hill Book Co. New York. 1977.
- 348) BOHLE, A.; HELMCHEN, U.; MEYER, D.; CHRISTENSEN, J.;
BULLA, M. y STRSUCH, M.
Malignant hypertension, hemolysis and malignant nephrosclerosis. En: Hypertension (Distler, A. y Wolff, H.P. eds.) Thieme Stuttgart. 1974.
- 349) GENEST, J.; BOUCHER, P.; KUCHEL, O. y NOWACZYNSKI, W.:
"Renin in hypertension: How important as a risk factor".
Can. Med. Assoc. J. 109:475, 1973.
- 350) MORGAN, T.O.; ROBERTS, R. y CARNEY, S.L.:
"Beta-adrenergic receptor blocking drugs, hypertension and plasma renin".
Brit. J. Clin. Pharmacol. 2:159, 1975.
- 351) MROCZEK, W.J.; FINNERTY, F.A. y CATT, K.J.:
"Lack of association between plasma-renin and history of heart-attack or stroke in patients with essential hypertension".
Lancet. 2:464, 1973.
- 352) RAAB, W.:
Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders. William Wilkins, Baltimore, 1953.

- 353) MANCHEÑO, E.; RODRIGUEZ, F.J. y ORIOL-BOSCH, A.:
"Relationship between urinary Na-excretion, urinary al
dosterone and plasma-renin activity in normal subjects
(Meeting Abstr)".
Europ. J. Clin. Invest. 4:366, 1974.
- 354) SEN, S.; TARAZI, R. y BUMPUS, F.M.:
Cardiac hypertrophy and antihypertensive treatment.
Submitted for publication. Citado por Tarazi
- 355) DUSTAN, H.P.; TARAZI, R.C. y FROHLICH, E.D.:
"Functional correlates of plasma renin activity in hy-
pertensive patients".
Circulation. 41:555, 1970.
- 356) LAHAM, J.:
"Les blocs droits avec hemibloc anterieur gauche".
Actas del VI Congreso Europeo de Cardiología Edit. Paz
Montalvo. Madrid, 1972.
- 357) BAYES DE LUNA, A.:
"Curso de electrocardiografía con correlación vectocar-
diografica".
Edit. Cientif. Médica, 1975.
- 358) SIMONSON, E.:
"The effect of age on the electrocardiogram".
Am. J. of Card. 29:64, 1972.
- 359) COHN, J.N.; LIMAS, C.J. y GUIHA, N.H.:
"Hypertension and the heart".
Arch. Intern. Med. 133:969, 1974.

- 360) IBRAHIM, M.M.; TARAZI, R.C.; DUSTAN, H.P.; BRAVO, L.E.
y GIFFORD, R.W. (Jr.):
"Hyperkinetic heart in sever hypertension: A separate
clinical Hemodynamic entity".
Am. J. Cardiol. 35:667, 1975.
- 361) MCCAUGHAM, D.; LITTMANN, D. y PIPBERGER, H.V.:
"Computer analysis of the orthogoval electrocardiogram
and vectocardiogram in 939 cases with hypertensive car-
diovascular disease".
Am. Heart. J. 85:467, 1973.
- 362) DEVEREUX, R.B. y REICHEK, N.:
"Hipertrofi VI".
Cardiovascular Reviues Reports. 2:116, 198 Ed. Esp.
- 363) OTERO CHULIAN, E.; VERGARA DE CAMPOS, A.; GIL FERNAN-
DEZ, J.A.; TEJERA HURTADO, E. y VELASCO GARCIA, M.A.:
"Hemibloqueos; concepto y problemática actual".
Revis. Clin. Espa. 5:307, 1980.
- 364) SCHWARZ, F.; FLAMENG, W. y SCHAPER, J.:
"Miocardial structure and function in patients with -
aortic valve disease and their relation to postopera-
tive results".
Am. J. Cardiol. 41:661, 1978.
- 365) MARON, B.J. y FERRANS, V.J.:
"Ultraestructural features of hypertrophied human ven-
tricular myocardium".
Prog. Cardiovasc. Dise. 21:207, 1978

- 366) LENEGRE, J.:
"Etiology and pathology of bilateral bundle branch
block in relation to complete heart block".
Prog. Cardiovas. Dis. 6:409, 1964.

INDICE DE CUADROS

	PAGINA
Cuadro 1.- Límites normales de los valores de presión arterial	29
Cuadro 2.- Grados I y II de la hipertensión arterial segun la clasificación de la O.M.S.	32
Cuadro 3.- Grado III de la hipertensión arterial segun la clasificación de la O.M.S.	33
Cuadro 4.- Mecanismos de la hipertensión arterial. datos predominantes	36
Cuadro 5.- Mecanismos de la hipertensión arterial, ejemplos clínicos	37
Cuadro 6.- Procedimientos para medir la A.R.P.	54
Cuadro 7.- Características generales de los enfermos estudiados	124
Cuadro 8.- Número de enfermos relacionados con la edad y el sexo	125
Cuadro 9.- Años de evolución de su hipertensión ...	126
Cuadro 10.- Distribución del grado de repercusión orgánica en 302 hipertensos esenciales	128
Cuadro 11.- Distribución de los valores de A.R.P. en 302 hipertensos esenciales	129
Cuadro 12.- Distribución de los valores de A.R.P. en 97 hipertensos esenciales grado I ..	130
Cuadro 13.- Distribución de los valores de A.R.P. en 133 hipertensos esenciales grado II	131
Cuadro 14.- Distribución de los valores de A.R.P. en 45 hipertensos esenciales grado III	132
Cuadro 15.- Relación entre los valores de A.R.P. y el grado de repercusión orgánica en hipertensos esenciales	134
Cuadro 16.- Relación general de alteraciones electrocardiográficas con A.R.P. y grado de hipertensión	138

	PAGINA
Cuadro 17.- Relaciones de la onda P con renina edad y años de evolución en pacientes hipertensos esenciales con onda P en el límite de la normalidad o patológicos	142
Cuadro 18.- Relación del segmento PQ con renina edad y años de evolución	143
Cuadro 19.- Relación de las alteraciones del eje de QRS con renina edad y años de evolución	145
Cuadro 20.- Relación de las alteraciones de la renina, edad y años de evolución en la hipertrofia y sobrecarga ventricular izquierda	146
Cuadro 21.- Relación de electrocardiogramas normales y patológicos con la renina y los años de evolución	155
Cuadro 22.- Relación de las alteraciones del fondo de ojo con la renina y años de evolución	156
Cuadro 23.- Relación de las alteraciones de la radiología del torax con relación a la renina y los años de evolución	157
Cuadro 24.- Relación de los valores de renina con la edad, el sexo y los años de evolución	158
Cuadro 25.- Relación de los enfermos con tratamiento y sin él con el sexo y el grado de hipertensión	159

INDICE DE FIGURAS

	PAGINA
Figura 1.- Representación gráfica del sistema Renina-Angiotensina	41
Figura 2.- Onda P normal. Activación auricular ...	71
Figura 3.- Dirección del estímulo de SA a AV	72
Figura 4.- Dextrocardia	73
Figura 5.- Onda P mitrale de dilatación auricular izquierda	74
Figura 6.- Onda P mitrale en derivación V_1	75
Figura 7.-Crecimientos auriculares	77
Figura 8.- Complejo QRS	79
Figura 9.- Proceso de despolarización ventricular.	80
Figura 10.- Morfología de las derivaciones V_1 y V_5	81
Figura 11.- Hipertrofia	83
Figura 12.- Deflexión intrinsecoide: En corazón normal y en hipertrofia ventricular izquierda	84
Figura 13a.- Hipertrofia ventricular izquierda ...	85
Figura 13b.- Hipertrofia ventricular izquierda ...	86
Figura 14.- Grados de hipertrofia ventricular iz quierda	87
Figura 15.- Sobrecargas sistólica y diastólica ...	89
Figura 16.- Representación de localización más frecuente del eje de QRS en diferen tes cardiopatías	91
Figura 17.- Bloqueo de rama izquierda	94
Figura 18a.- H.V.I. eje electrico desviado a la izquierda. Retraso en la activación mostrando ensanchamientos y muescas .	95
Figura 18b.- H.V.I.	96
Figura 19.- Desviación del eje electrico a más de -30°	97

	PAGINA
Figura 20.- Hemibloqueo anterior izquierdo	99
Figura 21.- Hipertensión. Bloqueo de rama izquierda. Fibrosis	100
Figura 22.- Hemibloqueo posterior izquierdo	101
Figura 23.- Alteraciones del potasio	102
Figura 24.- Alteraciones de la repolarización	103
Figura 25.- Relación entre A.R.P. y natriuresis en sujetos normales	136
Figura 26.- Relación entre A.R.P. y natriuresis en hipertensos esenciales	137
Figura 27.- Hipertrofia auricular izquierda. Gran hipertrofia ventricular izquierda. Isquemia subepicardica lateral	140
Figura 28.- Hipertrofia auricular izquierda. Hipertrofia ventricular izquierda. Isquemia subendocardica	141
Figura 29.- Minima hipertrofia ventricular iz- quierda	147
Figura 30.- Hipertrofia auricular izquierda. Bloqueo completo de rama izquierda. Hipertrofia ventricular izquierda	148
Figura 31.- Gran hipertrofia ventricular izquier- da con isquemia y necrosis residual ..	149
Figura 32.- Estrasistolia ventricular izquierda. Hipokaliemia	150
Figura 33.- Hipertrofia ventricular izquierda.	151
Figura 34.- Hipertrofia ventricular izquierda. Isquemia posterolateral y apical	152

