

VARIACION DEL INDICE (Na GLOBULAR/Na PLASMATICO) POR INYECCION ENDOVENOSA DE CLORURO DE SODIO HIPERTONICO EN HIPERTENSOS ESENCIALES E HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Variation in the (erythrocyte/plasma) Na ratio caused by intravenous injection of hypertonic NaCl in patients with essential hypertension and primary hyperaldosteronism.

RAÚL CROXATTO, JUAN GONZÁLEZ, PABLO THOMSEN, ARNALDO FORADORI Y RAMÓN ORTÚZAR

Departamento de Bioquímica y Cátedra de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Casilla 114 D, Santiago, Chile.

Recibido para su publicación el 23 de Abril de 1963.

RESUMEN

Se describe el resultado del análisis del metabolismo hidrosalino cuando se sometió a una sobrecarga aguda de cloruro de sodio hipertónico a un grupo de normotensos, de hipertensos esenciales no tratados y tratados y a un enfermo con hiperaldosteronismo, antes y después de la intervención quirúrgica.

Se demuestra que en los testigos normales y en el hiperaldosteronismo curado quirúrgicamente no hay fijación de Na al glóbulo rojo. En cambio, en los hipertensos (con o sin la presión normalizada) y en el caso de hiperaldosteronismo antes de la curación quirúrgica se demuestra una fijación intracelular significativa de Na (en el glóbulo rojo), independientemente de la descarga de Na y agua que provoca la prueba.

Se demuestra, por otra parte, que la excreción de agua y NaCl en la orina están influenciadas en forma significativa por la presión arterial.

Se postula que en la hipertensión esencial existen factores humorales que condicionan la fijación de sodio en el glóbulo rojo, bajo condiciones de sobrecarga.

INTRODUCCIÓN

Los estudios acerca de la velocidad de eliminación de una sobrecarga de solución hipertónica de cloruro de sodio administrada por vía venosa, han demostrado que la capacidad de excretar sodio y agua está aumentada en los pacientes hipertensos (1, 2, 3). Cuando en estos pacientes se redujo la presión arterial media, mediante una terapia anti-hipertensiva eficaz, la velocidad de excreción del sodio y del agua disminuyó hasta el nivel de los testigos normotensos (1-4). En un caso de hiperaldosteronismo primario (5), estudiado antes y después de su intervención quirúrgica eficaz, se demostró que en pleno estado hipertensivo, la ex-

creción de la sobrecarga de sodio y agua era semejante a la de los pacientes hipertensos, mientras que una vez obtenida la curación quirúrgica esta excreción fue similar a los individuos normales (6).

Como la mera excreción de sodio y de agua está afectada por el estado de la presión arterial, el estudio de la eliminación de una sobrecarga por sí sola, no proporciona todos los elementos de juicio requeridos para establecer el trastorno metabólico del Na que estaría implicado en la etiopatogenia de la hipertensión arterial. Por esta razón se consideró interesante estudiar la posibilidad de que durante el proceso de sobrecarga se presentaran alteraciones en la distribución del sodio entre el plasma y los glóbulos rojos,

y en la excreción de agua y sodio que fueran diversas en los pacientes hipertensos y en los individuos normales.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se practicó en 6 pacientes con hipertensión arterial esencial, en 3 de los cuales éste se repitió después de haber reducido la presión arterial con un tratamiento adecuado. La reducción de la presión arterial se realizó mediante una mezcla de reserpina, pentapirrolidinio e hidralacina, administrada desde 2 ó 3 días antes de la prueba, cada 8 horas, hasta que las cifras de tensión diastólicas fueron inferiores a 110 mm Hg. Este descenso se consiguió sólo en 3 de los 6 casos. Como testigos se emplearon 6 individuos normotensos. El mismo estudio se practicó en un caso de hiperaldosteronismo primario, antes y después de su corrección quirúrgica (1, 5, 6). Antes de ser sometidos a la prueba, los sujetos fueron alimentados con una dieta que contenía 10 a 12 gramos de cloruro de sodio al día durante al menos 4 días. Después de un ayuno de 12 horas se vaciaba la vejiga mediante cateterismo. Una hora más tarde se tomaba una muestra de sangre, se recolectaba la orina, y se iniciaba una inyección intravenosa de 500 ml de una solución de NaCl al 5% (427 mEq) en el curso de una hora. Al término de la inyección se obtenían muestras de sangre y se continuaban recolectando muestras de orina cada media hora, durante 2 horas, y al final se extraía una nueva muestra de sangre.

El sujeto se mantenía en posición supina desde una hora antes de iniciarse la prueba hasta su término.

El sodio se determinó por fotometría de llama.

Los cambios de volumen plasmático se calcularon determinando la densidad del plasma por el método del sulfato de cobre (7) aplicando el desarrollo matemático de Rosebaun (8). Según nuestra experiencia, este método es suficientemente preciso cuando se emplea en forma cuidadosa (9). La masa total de los eritrocitos se determinó mediante el hematocrito corregido según la razón de los

valores de la sangre corporal y la periférica (10).

Los cambios de volumen en el espacio extravascular causados por la inyección de solución salina se determinaron por el valor del volumen inyectado, el gasto urinario y las variaciones del volumen del plasma y de los eritrocitos.

El sodio de los eritrocitos se determinó utilizando los valores del sodio del plasma, el de la sangre total y la lectura del hematocrito de acuerdo con la ecuación descrita por D'Amico (11) y por Chiang (12).

RESULTADOS

En la Tabla I se expone la respuesta de excreción de agua y de sodio en los cinco diferentes grupos frente a la sobrecarga de cloruro de sodio. Los resultados permiten apreciar que la excreción de sodio y agua durante el período experimental fue superior en los pacientes que sufren de hipertensión esencial y en el enfermo con hiperaldosteronismo primario con presión elevada, que en el resto de los grupos estudiados.

En la misma tabla se indica la forma en que el sodio se ha distribuido entre la orina excretada, la sangre circulante y el espacio extravascular, al término del período experimental. En ella puede apreciarse que los hipertensos esenciales y el caso de hiperaldosteronismo, con presión arterial alta, excretan una proporción significativamente mayor de la sobrecarga de sodio y trasladan al espacio extravascular una proporción significativamente menor, en comparación con los grupos restantes; mientras que la fracción de Na que se incorpora a la sangre es más o menos equivalente en cualquiera de los 5 grupos.

TABLA I

Porcentaje del agua excretada y distribución porcentual del sodio después de sobrecarga con 500 ml de agua y 427 mEq de Na por vía venosa.

Grupo	Nº de casos	Agua excretada %	Distribución del sodio inyectado		
			Excretado %	Sangre %	Extra vascular %
Testigos	6	125 ± 13	45 ± 1.4	11 ± 1.8	44 ± 1.6
Hipertensos esenciales	6	248 ± 15	60 ± 1.6	10 ± 2.5	30 ± 5.6
Hipertensos esenciales con presión reducida	3	114 ± 23	33 ± 7.0	0 ± 2.8	58 ± 13.1
Hiperaldosteronismo	1	278	56	11	13
Hiperaldosteronismo después de curado	1	103	29	15	56

TABLA II

Variaciones del Na globular durante la prueba. de sobrecarga de Na.

Grupos	Nº casos	Inicial (mEq/litro)	Final (mEq/litro)	Δ (mEq/litro)
Testigos	6	26,8 \pm 2,5	21,5 \pm 3,7	- 5,3 \pm 2,3
Hipertensos	6	33,5 \pm 1,5	38,7 \pm 1,9	+ 5,3 \pm 1,8
Hipertensos con presión reducida	3	30,3 \pm 0,7	33,1 \pm 1,1	+ 3,0 \pm 0,5
Hiperaldosteronismo	1	30,5	45,7	+ 15,2
Hiperaldosteronismo curado	1	31,5	19,5	- 13,2

En la Tabla II se expresa la variación que experimentó la concentración de sodio. En ella puede apreciarse que en los hipertensos esenciales ya sea mientras su presión estaba elevada o cuando había sido reducida por drogas y en caso de hiperaldosteronismo primario, el sodio de los eritrocitos aumentó significativamente. En cambio, en los testigos normales y en el caso de hiperaldosteronismo una vez curado quirúrgicamente, se observó un descenso significativo del sodio de los eritrocitos. Las variaciones en el índice (sodio de los eritrocitos/sodio del plasma) siguieron el mismo sentido del cambio antes señalado. En la Tabla III aparecen resumidos los datos del sodio total en la masa de los eritrocitos circulantes inmediatamente antes de la inyección de la solución salina, observados en los normotensos, en los hipertensos y en los hipertensos previamente tratados. En ella puede apreciarse que en los hipertensos ya sea con presión elevada o con presión descendida, el contenido absoluto de sodio en la masa de los eritrocitos circulantes

era mayor que en los individuos normotensos, lo cual está de acuerdo con lo descrito por Wehmeyer *et al.* (13).

DISCUSIÓN

Los resultados de estos estudios, confirman resultados anteriores relativos a la descarga de agua y electrolitos que produce la sobrecarga de NaCl comparativamente entre hipertensos esenciales y normales. El caso de hiperaldosteronismo primario, estudiado con sobrecarga de NaCl antes y después de la intervención quirúrgica curativa, reveló la misma diferencia en la excreción de Na y agua observada entre hipertensos y normales. Este efecto parece estar relacionado en parte con las condiciones hemodinámicas, como se deduce de las consecuencias que tuvo la normalización de la presión en el aldosteronismo y la reducción previa solamente paliativa de la presión arterial hasta el momento de la prueba, en 3 hipertensos esenciales. Desde este punto de vista, un enfoque unilateral estudiando exclusivamente la excreción, no logra aportar una información específica sobre el papel que desempeña el Na en la etiopatogenia de la hipertensión esencial.

Por otra parte, utilizando otros procedimientos se ha podido reconocer cierta tendencia del hipertenso a fijar Na en los vasos renales y en la aorta, en el músculo esquelético (14-15) y en el glóbulo rojo (13). Asimismo, Dahl *et al.* (16) han demostrado que la vida biológica media del Na²² está prolongada en la hipertensión arterial. También ha sido investigada la modificación de la excitabilidad muscular provocada por cambios en el cuo-

TABLA III

Contenido de Na en la masa de los eritrocitos en circulación, antes de la prueba.

Grupos	Nº de casos	mEq
Normotensos	6	47,8 \pm 7,1
Hipertensos esenciales	6	88,2 \pm 5,1
Hipertensos esenciales con presión reducida	3	62,3 \pm 7,4

ciente (Na-intra/Na-extracelular), tanto in vivo como in vitro (17, 18, 19).

La prueba de sobrecarga de NaCl realizada en esta investigación permite formarse juicio de los dos aspectos señalados más arriba (excreción y distribución del Na) a través de su valoración en la orina excretada, en el espacio extravascular y en la sangre, considerando el eritrocito como modelo de célula. Ha permitido asimismo estudiar la influencia de la tensión arterial mediante su reducción paliativa (hipertensos esenciales) o curativa (aldosteronismo curado por intervención quirúrgica).

La prueba de sobrecarga permitió comparar individuos que se encontraban en 5 estados diferentes. Los efectos sobre la descarga de agua y Na aparecieron directamente relacionados con el nivel de tensión arterial del grupo. Por otra parte, permitió observar en forma muy neta que, mientras la cantidad del Na inyectado que se encontró en la sangre total fue semejante en las 5 diferentes situaciones, no ocurrió lo mismo con su distribución entre plasma y eritrocitos. En efecto, después de la sobrecarga con NaCl, el Na se desplazó desde el plasma a los eritrocitos en los hipertensos con presión elevada o descendida y en el aldosteronismo no curado, sin relación con la excreción de Na y de agua concomitantes mientras que se desplazó desde los eritrocitos al plasma, a pesar del aporte tan considerable de NaCl, en los individuos normales y en el paciente de aldosteronismo después de curado. Por lo tanto, las modificaciones de la relación (Na-intra/Na-extracelular) pueden considerarse como una auténtica diferencia humoral entre la enfermedad hipertensiva y la normalidad. Esta diferencia humoral, aparece concordante con lo observado en el caso de hiperaldosteronismo, puesto que el resultado de la prueba de sobrecarga fue comparable en pleno estado hipertensivo y después de su normalización efectiva, o sea, en un estado de indiscutible desequilibrio corticoide humoral y de total recuperación de la homeostasis de los electrolitos (6). El sentido definido del desplazamiento del Na desde el plasma al eritrocito, correlaciona ambos síndromes hipertensivos a través de un común denominador que parece tener consecuencias semejantes en la distribución del Na entre plasma y eritrocitos después de una sobrecarga. Los

hallazgos descritos concuerdan con los antecedentes de la literatura que señalan la mayor fijación de Na por los tejidos del hipertenso (14, 15, 16), coinciden con la mayor cantidad de sodio que existe en la masa de eritrocitos circulantes en los hipertensos que en los normales (Tabla III), y confirman los hallazgos de Weh-meyer et al. (13).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a una donación de la Fundación Gildemeister.

Los autores agradecen las valiosas sugerencias del Dr. J. Eyzaguirre, durante la redacción del manuscrito.

SUMMARY

The electrolyte balance after an acute intravenous load of hypertonic NaCl solution was studied in groups of patients with untreated or treated essential hypertension, and in a case of hyperaldosteronism before and after surgical treatment. The results were compared with a control group of normotensive subjects.

There was a significant displacement of Na from the erythrocytes to the plasma, both in the controls and in the case of hyperaldosteronism after surgical treatment, despite the overload of Na. In contrast, hypertensive subjects with or without normalized pressure, and the patient with hyperaldosteronism before treatment, showed a significant displacement of Na from the plasma to the erythrocytes, unrelated with the excretion of water and Na provoked by the test. (Table II).

The urinary water and Na excretion have been found to be dependent on the blood pressure levels (Table I).

It is postulated that in the patients of essential hypertension, some factors present in the blood may condition the intracellular retention of Na.

REFERENCIAS

- 1.—THOMSEN, P.; CROXATO, R.; GONZÁLEZ, J. y ORTÚZAR, R.—Arch. Inst. Card. (México) 30:201, 1960.
- 2.—HOLLANDER, W.; CHOBIDNIAN, A. V. y BARROWS, B. A.—J. Clin. Invest. 40:338, 1961.
- 3.—HOLLANDER, W. y JUDSON, W. E.—Circulation 17:576, 1958.

- 4.—HOLLANDER, W. y JUDSON, W. E.—*J. Clin. Invest.* 36:1460, 1957.
- 5.—ORTÚZAR, R.—*Rev. Med. (Chile)* 86: 641, 1958.
- 6.—ORTÚZAR, R.; CROXATTO, R.; THOMSEN, P. y GONZÁLEZ, J.—*J. Lab. Clin. Med.* 54: 712, 1959.
- 7.—PHILLIPS, R. A.; VAN SLYKE, D. V.; KENDALL, E. Jr.; HAMILTON, P. B. y ARCHIBALD, R. M.—Copper sulfate method for measuring specific properties of whole blood and plasma. New York, 1945, Josiah Macy Jr. Foundation.
- 8.—ROSEBAUM, J. D.—Water balance and Electrolytes: Acidosis and alkalosis in: Harn T. H. Syllaburs of laboratory examinations in Clinical Diagnosis, Cambridge. Harvard University Press, pp 425-452, 1950.
- 9.—CROXATTO, R.; SALVESTRINI, H.; BADÍA, W. y ROSATI, S.—*Arch. Soc. Cirujanos Hosp.* 9:92, 1947.
- 10.—ZAK, G. A. y EARLE, D. P.—*J. Lab. Clin. Med.* 49:504, 1957.
- 11.—D'AMICO, G.—*Am. J. Med. Sc.* 236:156, 1958.
- 12.—CHIANG, L. T.—Tesis. Universidad Católica de Chile, Facultad de Filosofía, Letras y Ciencias de la Educación. Escuela de Pedagogía, Departamento de Biología y Química, 1956.
- 13.—WEHMEYER, W. S., LOSSE, A. y GEESLER, S. S.—*Gazzeta Sanitaria* 23:8, 1962.
- 14.—ROSS, E. J.—*Clin. Sc.* 15:81, 1956.
- 15.—WELLER, J. M. y HOOBLER, S. W.—*Ann. Int. Med.* 50:106, 1959.
- 16.—DAHL, L. K.—Brookhaven lecture Series, N° 12 (13-XII-61).
- 17.—FERRONI, M.—*Experientia* 18:559, 1962.
- 18.—FRIEDMAN, S. M. y FRIEDMAN, C. L.—“Gradiente de sodio en la hipertensión renopriva” en Péptidos Activos. Edt. por Croxatto, H., Universidad de Chile, Santiago, 1960.
- 19.—REDLEAF, P. D. y TOBIAN, L.—*Circulation Res.* 6:185, 1958.