

LA INFLUENCIA DE LA RENINA SOBRE LA CIRCULACION CORONARIA DEL ANIMAL VIVO

Por Carlos Collazos Ch.

Siendo la presión arterial uno de los factores determinantes del flujo coronario (3), los investigadores se han interesado por conocer sus modificaciones en los estados hipertensivos. **Gregg** (4) encontró que la hipertensión experimental aguda, producida por compresión de la aorta, originaba un aumento del flujo sistodiastólico por minuto. Posteriormente ha confirmado sus primeros resultados (5-6). **Essex y col.** (7) han encontrado que el ascenso de presión arterial, producido por el ejercicio, causa un aumento transitorio, pero marcado, del flujo coronario. Los mismos hallazgos hicieron años después (8) De los estudios hechos con las drogas hipertensoras resulta que la **adrenalina** aumenta la cantidad del flujo sanguíneo coronario. En los últimos años **Anrep** (9), **Essex y Herrick** (7), **Milles y Smith** (10), **Essex y col.** (11), **Wegria y col.** (12) han confirmado el mencionado aumento de flujo. Una substancia hipertensora de origen renal, ya descrita en 1898 por **Tigerstedt y Bergman**, ha cobrado nuevo auge a raíz del clásico trabajo de **Goldblatt y col.** (13), y el copiosísimo número de publicaciones que le han seguido parecen establecer claramente que la hipertensión arterial producida en animales, mediante la interferencia del aporte san-

* Tengo la viva satisfacción de agradecer al Dr. Alberto Hurtado y al Dr. Andrés Rotta, el generoso apoyo y la asistencia técnica que tan cordialmente me han brindado.

guíneo al riñón, se debe a la aumentada actividad presora de la sangre que sale de ese órgano (14-15-16-17-18-19-20), sangre que se ha hecho preso-activa por el siguiente mecanismo: el riñón libera una sustancia llamada **renina** (18) que no actúa directamente (21) sino reacciona con una fracción pseudo-globulínica de la sangre-renin-activator (21-22) o hiperten-sinógeno (23) —para formar una substancia fuertemente presora-angiotonin (24) o hipertensina (25).— **Lorber** (26) en seis experiencias llevadas a cabo en corazones aislados de gatos, e inyectándoles angiotonina, encontró desde una moderada disminución del flujo coronario hasta la completa detención del mismo. **Hill** (27) utilizando, así mismo, corazones aislados de gatos pudo observar constricción de las arterias coronarias; sin embargo, concluye que en el animal vivo es posible que este efecto se encuentre sobrebalanceado por el aumento de la presión arterial. De no existir esta compensación el corazón se encontraría en una situación angustiosa en los casos de hipertensión de génesis renal, pues tendría que hacer frente, con una irrigación deficiente, al mayor trabajo producido por la acrecentada resistencia periférica. Por tanto, nos ha parecido de interés averiguar si tal disminución del flujo coronario existe en el animal íntegro, y comparar los resultados con los que se obtienen mediante la compresión de la aorta y la inyección endovenosa de adrenalina.

Materiales.

Hemos usado ocho perros cuyo peso ha oscilado entre 18 y 27 kilos. La adrenalina inyectada ha sido de la solución al 1 por 1000. La renina —gentilmente proporcionada por el Instituto Sanitas S. P.— ha sido preparada de acuerdo con la siguiente técnica (1) :

Preparación de polvo de riñón.—Los riñones fueron pasados por un molino eléctrico de carne, tan pronto como fué posible después de la matanza de los animales, y se añadió dos litros de acetona helada a cada kilo del material finamente molido. La mezcla se puso en la refrigeradora y se agitó de vez en cuando. Después de unas dos horas la acetona fué extraída por succión, y los sólidos fueron nuevamente tratados con la misma cantidad de acetona. Después de unas nuevas dos horas, los sólidos fueron recogidos en embudos de Buchner y la acetona fué extraída, tan completamente como fué posible, por suc-

ción. El residuo fué lavado varias veces con acetona fría y, entonces, con éter frío, y extendido en una delgada capa para secarse al aire. El secado fué completado en desecadores al vacío con cloruro de calcio. El material seco fué molido en un fino polvo hasta que pasara por una criba N° 35, de manera que el tamaño de la partícula estaba por debajo de 0.5 mm. No se observó ningún cambio en la actividad del polvo después de guardarlo ocho meses al vacío en la refrigeradora. De 1000 grs. de riñones de cerdo se obtiene un promedio de 200 gr. de polvo seco, pudiendo variar entre 180 y 220 gr.

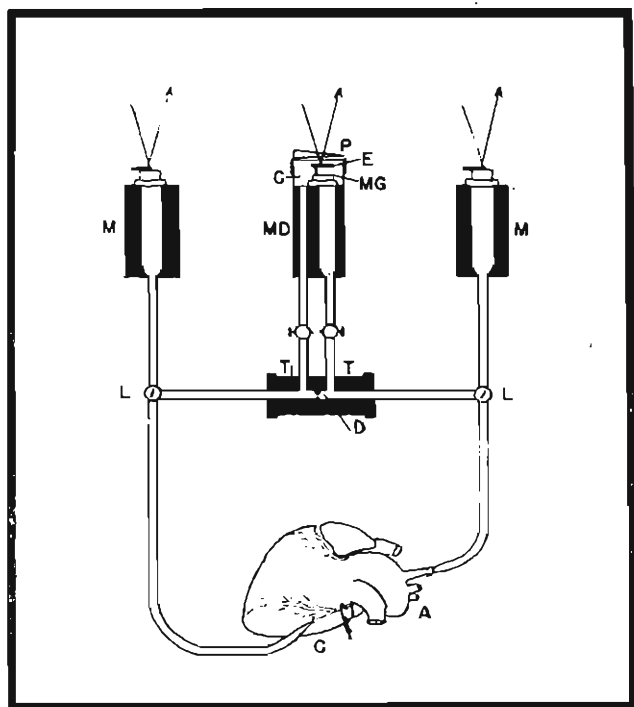
Extracción de la renina.—150 grs. del polvo seco eran agitados mecánicamente, por 25 minutos, con 500 cc. de NaCl helados al 2%, y entonces centrifugados por 25 minutos a alta velocidad (Centrifuga Internacional, tamaño 2, fondo cónico, 4500 revoluciones por minuto). La solución sobrenadante, clara y parda, era decantada y el residuo tratado de nuevo con 500 cc. de la solución de NaCl. Los extractos combinados (660-690 cc.) eran llevados a un pH 4.2-4.3 (electrodo de vidrio) y guardados en la refrigeradora por 10 a 15 horas. El precipitado constituido por proteínas inactivas, era retirado por centrifugación y la solución sobrenadante filtrada por papel de filtro (Schleicher y Schüll, N° 605). El filtrado (630-660 cc.) era dializado contra agua corriente, a 4°, por unas 40 horas, y las proteínas precipitadas extraídas por filtración. Se obtenían unos 690-730 cc. de filtrado.

Métodos.

Los perros eran anestesiados con nembutal (1 cc., por kgr. de peso, de la solución al 2%). Después de conectar el aparato de respiración artificial se procedía a la abertura del torax realizando una incisión de la piel a la altura de la 9ª o 10ª costilla, separando bien los planos superficiales y ligando firmemente ambos extremos de las costillas que se iban a resear; la hemostasia se hacía cuidadosamente ya que después se iba a inyectar un anticoagulante. Abierto el torax, se abría el saco pericárdico y se aplicaban pinzas a los puntos de sección; con dichas pinzas se traccionaba el pericardio tratando de llevar el corazón hacia la superficie, conseguido lo cual se fijaban las pinzas a la mesa de trabajo. Enseguida se canulaba la carótida, llegando hasta la aorta, se disecaba y canulaba la rama coronaria escogida, se inyectaba el anticoagulante (Pontamine fast pink : 150 mgr. por kgr. de peso), por la yugular previamente canulada, y se adaptaban las conexiones al flujómetro y a los manómetros.

Para la medición del flujo coronario fásico hemos usado el flujómetro descrito por Gregg (2), que consiste en un apa-

rato que genera una diferencia de presión (proporcional a la velocidad del flujo) entre dos puntos, y un manómetro óptico para registrar dicha diferencia de presión. En el esquema de la Fig. 1 vemos que la sangre que fluye de la aorta (A) hacia la arteria coronaria (C) pasa por un tubo de metal que contiene un disco (D) perforado por un orificio muy estrecho.



(Figura 1)

Hay discos con orificios de diversos tamaños para poder controlar la magnitud de la diferencia de presión y, por tanto, la sensibilidad del flujómetro. La sangre es acelerada al pasar por el orificio y conserva esa aceleración varios milímetros más allá. Como resultado, la velocidad del flujo por (T₁) es mayor, y su presión menor, que en (T₂). Esta diferencia de presión se acentúa conforme la velocidad del flujo se acelera. La presión (T₂) se transmite a uno de los lados de la membrana (MG); la presión en (T₁) se transmite al otro lado mediante una cámara de agua (C) herméticamente cerrada que contiene un disco (D) perforado por un orificio muy estrecho.

Hay discos con orificios de diversos tamaños para poder controlar la magnitud de la diferencia de presión y, por tanto, la sensibilidad del flujómetro. La sangre es acelerada al pasar por el orificio y conserva esa aceleración varios milímetros más allá. Como resultado, la velocidad del flujo por (T₁) es mayor, y su presión menor, que en (T). Esta diferencia de presión se acentúa conforme la velocidad del flujo se acelera. La presión (T) se trasmite a uno de los lados de la membrana (MG); la presión en (T₁) se trasmite al otro lado mediante una cámara de agua (C) herméticamente cerrada que rodea la extremidad superior del manómetro. Un espejito plano (E) se coloca sobre la membrana mediante un pequeñísimo soporte de caucho. Como la solución Locke que llena la cámara (C) hace de prisma que separa los componentes de la luz, se añade un pequeño prisma (P) para corregir ese defecto. Las diferencias de presión por encima y por debajo de la membrana la mueven y estas oscilaciones son fotografiadas y debidamente calibradas. Dos manómetros (M) y (M) registran las presiones coronarias y aórtica simultáneamente. Antes de iniciar cada experiencia se tuvo cuidado de que las membranas de los manómetros no tuvieran histéresis y que la sensibilidad y frecuencia (mayores para la membrana del flujómetro) fueran las adecuadas. Terminadas las experiencias se realizaron las calibraciones del flujómetro y de los manómetros de la coronaria y aorta.

Resultados.

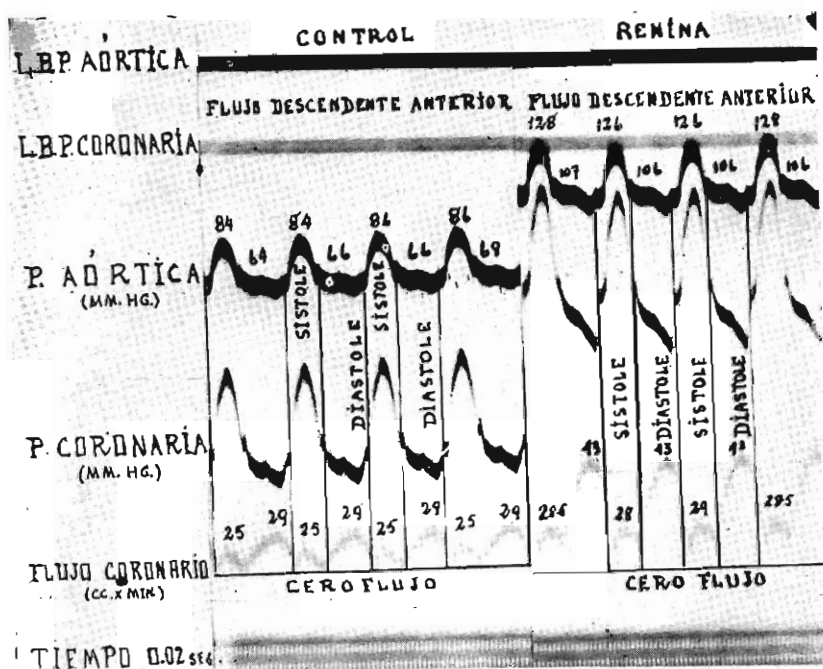
Renina.—Hemos inyectado, en todas las experiencias, 0.20 gr. de renina por kgr. de peso, manifestándose el ascenso máximo de la presión arterial entre los 3 y 5 minutos.

Los valores que damos en el Cuadro 1 (en éste Cuadro y en los siguientes anotamos las presiones mediante un quebrado en el cual el numerador es la pr. sistólica y el denominador la diastólica) para la experiencia 1-R corresponden a la cifra media de los registros tomados a los 1-3-5 y 10 minutos después de la administración de la sustancia. El flujo sanguíneo coronario sigue a la presión arterial y alcanza su mayor alza junto con ella. En la experiencia 2-R hemos promediado las inscripciones de los 5 y 28 minutos, habiendo caído la

CUADRO I.

CONTROL (CIFRAS PROMEDIO)						RENINA (CIFR. PROMEDIO)					
Exp. N°	Presión Aórtica mm. Hg.	Presión Coronar. mm. Hg.	Flujo Coronar. cc. x min.			Presión Aórtica mm. Hg.	Presión Coronar. mm. Hg.	Flujo Coronar. cc. x min.			
			S	D				S	D		
1-R	<u>127.0</u> 110.5	<u>119.6</u> 92.3	22.6	41.2		<u>142.0</u> 123.0	<u>134.0</u> 105.0	29.5	44.5		
2-R	<u>75.6</u> 59.8	<u>70.2</u> 53.4	16.8	23.6		<u>116.7</u> 92.3	<u>109.2</u> 84.0	17.5	28.0		
3-R	<u>89.8</u> 69.0		25.0	28.8		<u>130.3</u> 109.4		28.9	43.4		
4-R	<u>92.0</u> 76.6		5.0	15.8		<u>130.2</u> 107.8		11.5	25.8		
5-R	<u>127.0</u> 102.8	<u>120.0</u> 92.0	45.4	57.7		<u>155.2</u> 130.4	<u>143.0</u> 115.0	48.0	68.1		
6-R	<u>35.2</u> 13.4	<u>34.0</u> 10.0	11.0	11.0		<u>66.8</u> 45.0	<u>62.2</u> 41.3	12.8	16.8		
7-R	<u>90.6</u> 71.6		13.4	24.8		<u>121.2</u> 95.4		16.6	32.5		
8-R	<u>113.0</u> 87.5	<u>110.5</u> 79.5	27.0	47.0		<u>132.5</u> 103.2	<u>127.3</u> 92.0	35.2	63.2		

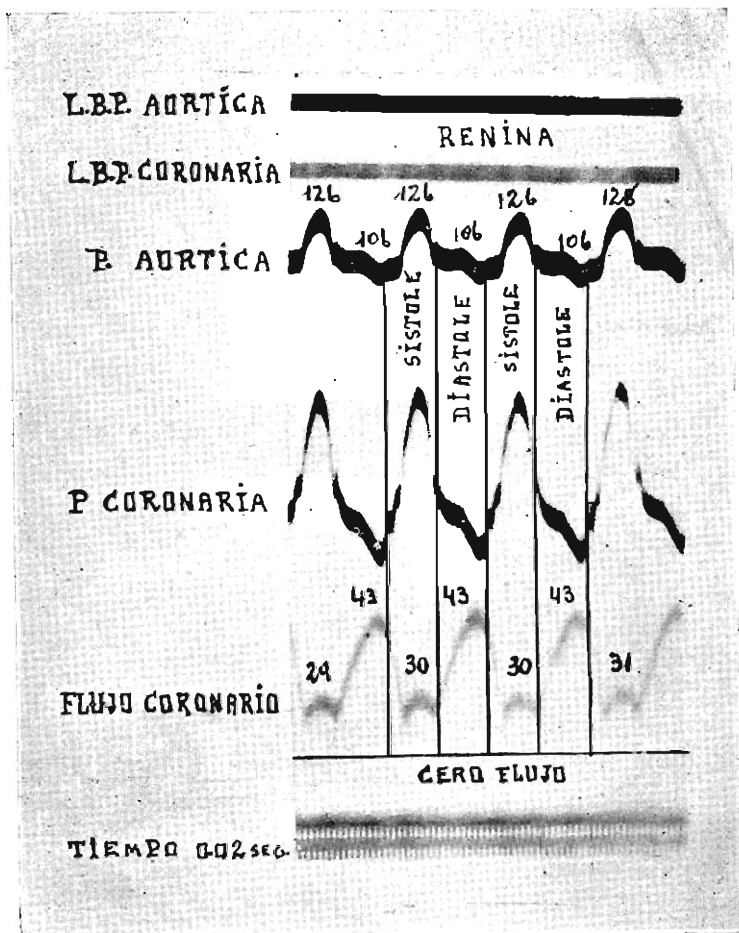
presión arterial de 124.2/100.6 a 109.2/84.0, respectivamente. En la 3-R pudimos constatar que a los 4 minutos la presión arterial y el flujo coronario habían alcanzado su máximo. Ofrecemos en la Fig. 2 un record de ese momento. Además



(Figura 2)

constatamos algo que ya nos llamó la atención en los dos primeros experimentos: el flujo coronario se mantiene aumentado mientras dura la acción hipertensiva de la renina.

En la Fig. 3, a los 37 minutos de la inyección, y con una presión arterial que ha conservado su ascenso, vemos cómo también el flujo mantiene su incremento. En la 4-R — de la que damos los valores promedios de los records tomados a los 3/4-1-3.30 — 4 y 10 minutos— obtuvimos las curvas más altas a los 4 minutos. En la 6-R —de preparación laboriosa por las adherencias del pericardio a la pared posterior del torax— comenzamos con el animal en estado de shock. La renina, a los 5 minutos había doblado la presión sistólica y algo más de triplicado la diastólica. Además el aumento de flujo fué considerable.



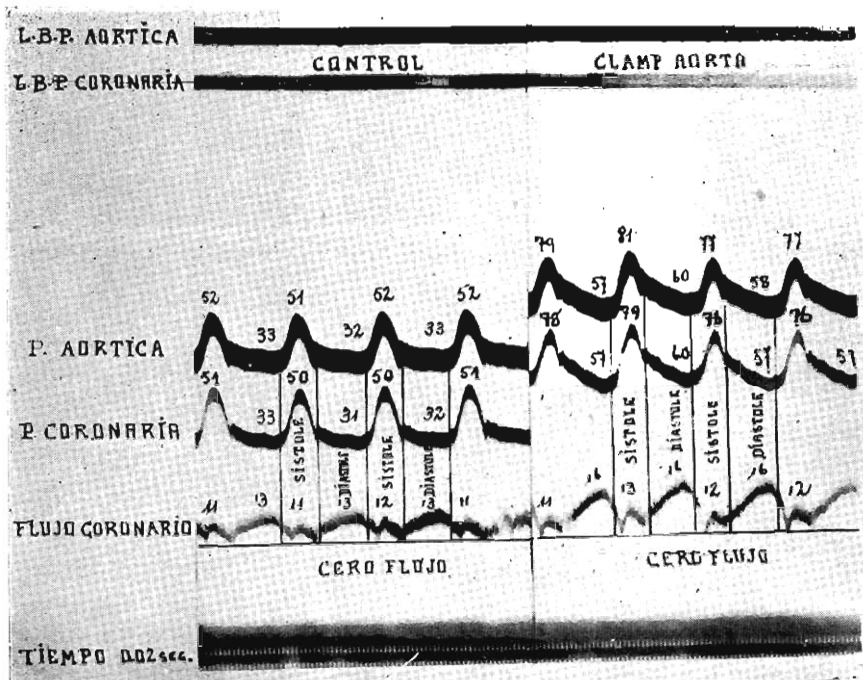
(Figura 3)

En la 5-R tomamos gráficos a los 1-3 y 4.30 minutos : los promedios están en el Cuadro I. Debemos anotar que en la 2-R y 8-R hubo, casi inmediatamente después de la administración de la renina, un momento fugaz, de disminución del flujo.

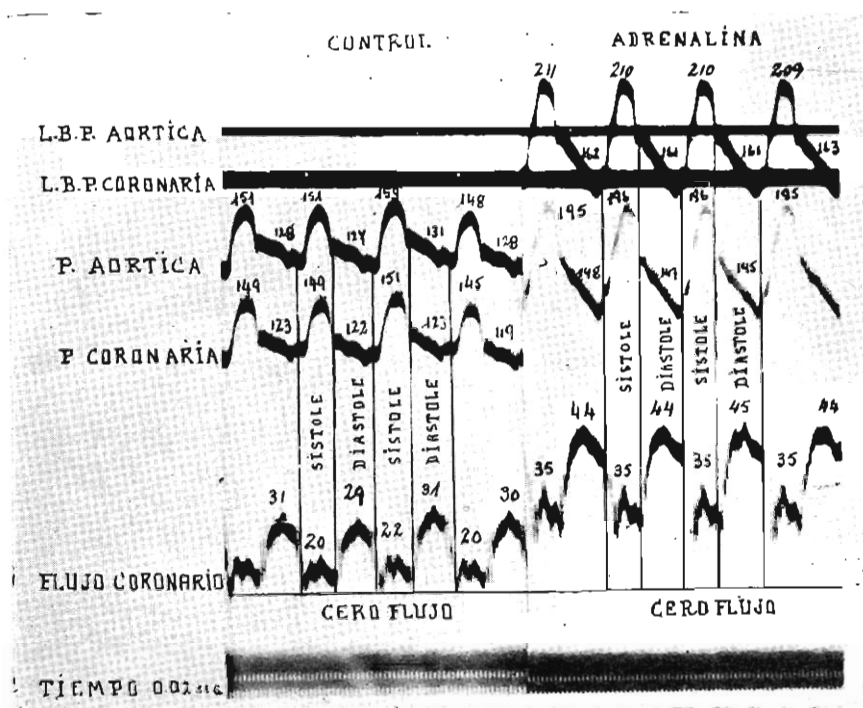
Compresión de la aorta.—Por cuatro veces se aplicó y liberó el clamp aórtico en la experiencia 4.R; tres, en la 5-R; tres, en la 6-R; dos, en la 7-R. En el Cuadro II cabe apreciar que las alzas del flujo coronario no han sido acentuadas y que no han guardado proporción con la subida de la presión arterial. Así, por ejemplo, en la experiencia 4-R, para un aumento de

CUADRO II.

Exp. Nº	CONTROL (CIFRAS FROMEDIO)				CLAMP AORTA (CIFR/PROMEDIO)			
	Presión Aórtica mm. Hg.	Presión Coronar. mm. Hg.	Flujo Coronar. cc. x min.		Presión Aórtica mm. Hg.	Presión Coronar. mm. Hg.	Flujo Coronar. cc. x min.	
			S	D			S	D
4-R	94.2 <u>79.7</u>		6.2	26.8	143.8 <u>122.1</u>		6.8	32.4
5-R	140.0 <u>119.3</u>	133.0 <u>106.6</u>	35.0	48.3	167.2 <u>131.7</u>	158.7 <u>117.0</u>	36.2	50.0
6-R	45.0 <u>25.0</u>	44.5 <u>25.0</u>	7.5	8.5	74.0 <u>53.5</u>	70.0 <u>52.5</u>	8.5	13.0
7-R	85.0 <u>70.4</u>		12.6	24.4	117.2 <u>94.2</u>		14.3	27.0



(Figura 4)



(Figura 5)

CUADRO III.

Exp. N°	CONTROL (CIFRAS PROMEDIO)				ADRENALINA (CIFR. PROMEDIO)			
	Presión Aórtica mm. Hg.	Presión Coronar. mm. Hg.	Flujo Coronar. cc. x min.		Presión Aórtica mm. Hg.	Presión Coronar. mm. Hg.	Flujo Coronar. cc. x min.	
			S	D			S	D
4-R	86.8 <u>73.2</u>		5.0	15.4	137.4 <u>127.4</u>		5.0	41.0
5-R	150.8 <u>128.6</u>	148.6 <u>121.8</u>	20.6	30.4	209.8 <u>161.6</u>	195.4 <u>146.0</u>	30.5	40.0
6-R	49.0 <u>30.0</u>	50.4 <u>29.4</u>	11.2	12.8	102.0 <u>66.3</u>	99.1 <u>60.2</u>	13.0	27.0

49.6/42.4 en la presión sanguínea, el crecimiento del flujo solo fué de 0.6/5.6 cc. por minuto. La Fig. 4 es una representación gráfica de lo obtenido mediante la compresión de la aorta.

Adrenalina.—Tres veces se administró adrenalina en la experiencia 4-R; tres en la 5-R; dos en la 6-R. Las inyecciones se repetían unos momentos después que las presiones volvían al nivel del control. Como vemos en la Fig. 5, el aumento sisto-diafólico del flujo coronario fué apreciable. Los efectos de la adrenalina fueron fugaces oscilando entre los 5 y 8 minutos de duración. El Cuadro III resume los resultados alcanzados.

Discusión.

En nuestras experiencias hemos encontrado que la renina produce un aumento del flujo sisto-diafólico coronario, y en dos de ellas fué precedido por una disminución inicial moderada y sumamente breve (un minuto). Es posible que dicha disminución sea constante, pues no prestamos tanta atención a los instantes comprendidos entre la inyección de renina y el primer minuto. Pero después se establece un mayor flujo sanguíneo coronario; éste hallazgo —que damos como el primero en la literatura— confirma la suposición de Hill (27) respecto a que sus resultados (disminución del flujo en el corazón aislado de gato) pudieran ser sobrebalanceados en el animal vivo.

Si tomamos experiencias con ascensos de presión aórtica aproximadamente iguales, y comparamos los aumentos de flujo obtenidos, vemos que con la renina (5-R; 6-R; 7-R) fueron mayores que con el clamp aórtico (6-R; 7-R). Haciendo igual con renina (2-R; 3-R) y adrenalina (4-R; 6-R) —aunque los ascensos de presión no son tan paralelos— vemos que el crecimiento fué mayor para la adrenalina. La compresión de la aorta es el caso típico de un aumento del flujo coronario cuando la presión aórtica es elevada por una acrecentada resistencia periférica. En el caso de la adrenalina —que también produce mayor resistencia periférica— el aumento se debe no solo a la mayor presión aórtica sino también a la dilatación coronaria. De las comparaciones recién mencionadas

resulta que la renina.—a aumentos similares de presión— produce un incremento de flujo mayor que la compresión aórtica, pero menor que el producido por la adrenalina. Por tanto, cabe la posibilidad de que se produzca una ligera dilatación coronaria, menor que la adrenalínica. Esta posibilidad solo la planteamos. Lo que sí aseguramos es que la renina, al producir hipertensión arterial, aumenta el flujo coronario fásico. Esta sustancia impone un mayor esfuerzo cardíaco y el organismo se vale de un aumento de la irrigación sanguínea miocárdica para equilibrar —en lo posible— los requerimientos impuestos a un órgano, el corazón como motor, y la irrigación sanguínea del mismo. Lo que no estamos en condición de afirmar es que el mayor aflujo sanguíneo guarde una proporción exacta con las necesidades de un corazón tan urgido como el de la hipertensión nefrótica aguda.

Sumario y Conclusiones.

- 1) Se ha determinado la influencia que la administración endovenosa de renina tiene sobre el flujo coronario fásico.
- 2) La renina ocasionó un aumento del flujo coronario fásico.
- 3) En dos experiencias hubo una disminución inicial moderada, y sumamente breve (un minuto) del flujo coronario.
- 4) El aumento del flujo sanguíneo coronario alcanzó su mayor valor 3 a 5 minutos después de la administración de la sustancia.
- 5) El flujo sanguíneo coronario se mantuvo aumentado mientras duró la acción hipertensiva de la renina.
- 6) El flujo sanguíneo coronario siguió a la presión arterial y alcanzó su mayor valor junto con ella.
- 7) Se planteó la posibilidad de una dilatación coronaria originada por la renina.

BIBLIOGRAFIA

- (1) **Schales O.**—Preparation and properties of renin.—*J. Am. Chem. Soc.*, 64, 560, 1942.
- (2) **Gregg D. E., Green H. D.**—Registration and interpretation of normal phasic inflow into a left coronary artery by an improved differential manometric method.—*Am. J. Physiol.*, 130, 115, 1940.
- (3) **Wiggers C. J.**—Diseases of the coronary arteries and cardiac pain.—N. York, 1936. The Macmillan Company, pag. 71.
- (4) **Gregg D. E.**—The phasic and minute coronary flow during acute experimental hypertension.—*Am. J. Physiol.*, 114, 609, 1936.
- (5) **Gregg D. E., Green H. D.**—Effects of viscosity, ischemia, cardiac output and aortic pressure on coronary blood flow measured under a constant perfusion pressure.—*Am. J. Physiol.*, 130, 108, 1940.
- (6) **Green H., Gregg D. E.**—Changes in the coronary circulation following increased aortic pressure, augmented cardiac output ischemia and valve lesions.—*Am. J. Physiol.*, 130, 126, 1940.
- (7) **Essex H., Herrick J. F., Baldes E., Mann F.**—Blood flow in the circumflex branch of the left coronary artery of the intact dog.—*Am. J. Physiol.*, 117, 271, 1936.
- (8) **Essex H., Herrick J. F., Baldes E. J., Mann F. C.**—Influence of exercise on blood pressure, pulse rate and coronary blood flow of the dog.—*Am. J. Physiol.*, 125, 614, 1939.
- (9) **Aurep G. V.**—Lane Medical Lectures : Studies in cardiovascular regulation, Vol. III, 90, 1936.
- (10) **Milles G., Smith P. W.**—Effects of epinephrine on the heart.—*Am. Heart J.*, 14, 198, 1937.
- (11) **Essex H. E., Wegria B. E., Herrick J. F.**—Effect of certain drugs on coronary blood flow of trained dog.—*Am. Heart J.*, 19, 554, 1940.
- (12) **Wegria R., Essex H. E., Herrick J. F.**—Simultaneous action of certain drugs on blood pressure and on flow in right and left coronary arteries.—*Am. Heart J.*, 20, 557, 1940.
- (13) **Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R. F., Summerville W. W.**—Studies on experimental hypertension.—The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia.—*J. Exper. Med.*, 59, 347, 1934.
- (14) **Houssay B. A., Fasciolo J. C.**—Secreción hipertensora del riñón isquemizado.—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 13, 284, 1937.
- (15) **Houssay B. A., Taquini A. C.**—Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemizado.—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 14, 5, 1938.
- (16) **Taquini A. C.**—Libéación de sustancia hipertensora en el riñón completamente isquemizado.—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 14, 422, 1938.
- (17) **Braun Menendez E., Fasciolo J. C.**—Acción vasoconstrictora e hipertensora de la sangre venosa del riñón en isquemia incompleta aguda.—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 15, 161, 1939.

- (18) **Kohlstaedt K. G., Page I. H.**—Production of renin by constricting renal artery of an isolated kidney perfused with blood.—*Proc. Soc. Biol. Med.*, 43, 136, 1940.
- (19) **Prinzmetal M., Lewis H.—Leo S.**—The etiology of hypertension due to complete renal ischemia.—*J. Exper. Med.*, 72, 763, 1940.
- (20) **Taquini A. C., Braun Menendez E.**—Libertación de la renina por el riñón totalmente isquemiado.—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 17, 465, 1941.
- (21) **Kohlstaedt K. G., Page I. H., Helmer O. M.**—The activation of renin by blood.—*Am. Heart J.*, 19, 92, 1940.
- (22) **Kohlstaedt K. G., Page I. H., Helmer O. M.**—Activation of renin by blood colloids.—*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 39, 214, 1938.
- (23) **Muñoz J. M., Braun Menendez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F.**—Mechanism of renal hypertension.—*Am. J. Med. Sc.*, 200, 608, 1940.
- (24) **Page I. H., Helmer O. M.**—A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator.—*J. Exper. Med.*, 71, 29, 1940.
- (25) **Braun Menendez E., Fasciolo J. C., Leloir L. F., Muñoz J. M.**—La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado.—*Rev. Soc. Argent. Biol.*, 15, 420, 1939.
- (26) **Lorber V.**—The action of angiotonin on the completely isolated mammalian heart.—*Am. Heart J.*, 23, 37, 1942.
- (27) **Hill W. H., Cowles A.**—The cardiac factor in the "pressor" effects of renin and angiotonin.—*J. Exper. Med.*, 74, 91, 1941.