

Las prostaglandinas renales en la hipertensión arterial esencial hiporeninémica

L. RUILOPE *, C. BERNIS *, R. GARCIA ROBLES ***, A. BARRIENTOS *, J. A.F. TRESGUERRES **, J. M. ALCAZAR *, J. SANCHO *** y J. L. RODICIO *.

Servicio de Nefrología. C.S.S.S. «1.º de Octubre» *, Cátedra de Endocrinología Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Complutense ** y Servicio de Endocrinología, Centro «Ramón y Cajal» de Madrid.***

RESUMEN

En un grupo de cinco pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial hiporeninémica (HAEH) se han determinado los niveles de aldosterona plasmática y la eliminación urinaria de prostaglandina E₂ (PGE₂). Asimismo se ha estudiado el efecto de la administración de indometacina sobre el peso corporal, presión arterial, filtrado glomerular, natriuresis de 24 horas, actividad de renina (ARP) y aldosterona plasmáticas y PGE₂ urinaria. Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo control (GC) de 27 sujetos sanos y con los de un grupo de 21 pacientes portadores de una hipertensión arterial esencial normoreninémica (HAEN).

Los niveles de PGE₂ urinaria eran significativamente menores en HAEH que en GC y en HAEN ($p < 0,001$). No existían diferencias en los tres grupos en los valores de aldosterona plasmática. Con la administración de indometacina no observamos modificaciones en ninguno de los parámetros medidos en la HAEH, en tanto que en la HAEN empeoraba el filtrado glomerular ($p < 0,01$), aumentaba la tensión arterial y el peso corporal ($p < 0,01$) y disminuían la natriuresis de 24 horas, ARP y aldosterona y PGE₂ urinaria ($p < 0,01$). En el GC únicamente comprobamos un descenso de ARP, aldosterona y PGE₂ ($p < 0,01$).

Estos resultados hablan en favor de un comportamiento de las prostaglandinas característico en la HAEH.

Palabras clave: Prostaglandinas, hipertensión arterial hiporreninémica, indometacina.

SUMMARY

In a group of 5 patients diagnosed as having hyporeninemic essential hypertension (HEH), the levels of plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone and the urinary excretion of prostaglandin E₂ (PGE₂) have been measured. In a second step the effect of indomethacin administration on body weight, blood pressure, glomerular filtration rate, 24-hour natriuresis, PRA, plasma aldosterone and urinary PGE₂ has been studied. The values were compared with those obtained in a control group (CG) of 27 normal volunteers and with those of 21 patients diagnosed as having normoreninemic essential hypertension (NEH).

Urinary PGE₂ levels were significantly lower in HEH than in CG and NEH ($p < 0.001$). Plasma aldosterone levels were similar in the three groups studied. Indomethacin induced no modification in the parameters measured in HEH. In contrast, NEH showed a worsening of the renal function, natriuresis and blood pressure. In CG and NEH indomethacin decreased PRA, plasma aldosterone and urinary PGE₂ ($p < 0.01$).

These results point to a characteristic behaviour of renal prostaglandins in HEH.

INTRODUCCION

El papel que las prostaglandinas renales juegan en el desarrollo y/o mantenimiento de la hipertensión arterial esencial constituye un tema controvertido. El postulado inicial de LEE¹ acerca de una deficiente producción de prostaglandinas como originaria de la hipertensión arterial esencial, pareció verse más tarde confirmado por el hallazgo de niveles urinarios bajos de PGE₂ por ABE y cols.² y TAN y cols.³. Sin embargo, otros autores han encontrado niveles elevados de prostaglandinas en esta enfermedad^{4,5}. Resultados previos de nuestro grupo estudiando el efecto de la administración de indometacina⁶ y la ulterior medida de la eliminación urinaria de PGE₂ en la hipertensión arterial esencial normoreninémica (HAEN)⁷ irían de acuerdo con esta segunda posibilidad.

La hipertensión arterial esencial hiporeninémica (HAEH) constituye una entidad de patogenia oscura y en ella los estudios acerca de la participación de las prostaglandinas son muy escasos y parecen apuntar a un déficit en la producción de estas sustancias^{3,8}.

El objetivo del presente trabajo es el estudio de la participación de las prostaglandinas renales en la HAEH a través de la medida de la eliminación urinaria de PGE₂ y del efecto de la administración de indometacina sobre el control de la tensión arterial, funcio-

nalismo renal, sistema renina - angiotensina - aldosterona y PGE₂ urinaria.

MATERIAL Y METODOS

Un grupo de 5 pacientes (2 varones y 3 hembras, de edades entre 37 y 42 años) diagnosticados de HAEH, fueron incluidos en el estudio. A efectos comparativos se estudiaron también: un grupo de 27 sujetos normales (GC) (16 varones y 11 hembras, de edades comprendidas entre 21 y 36 años) y otro formado por 21 pacientes diagnosticados de HAEN (14 varones y 7 hembras, de edades entre 26 y 45 años).

Los tres grupos fueron estudiados mientras tomaban una dieta libre en sodio. En los pacientes hipertensos que lo tomaban se suspendió el tratamiento hipotensor en las tres semanas previas al estudio.

La excreción urinaria de PGE₂ se midió en orina de 24 horas. ARP y aldosterona plasmática se midieron después de 2 horas de reposo en cama, realizándose tomas basales y después de 3 horas de ortostatismo con y sin furosemida (80 mg. orales). Cuando se utilizó el diurético y durante las 3 horas de deambulación se controlaron la pérdida de peso, diuresis y natriuresis.

Los pacientes fueron clasificados como normo e hiporeninémicos, cuando el valor de PRA en respuesta al estímulo combinado de furosemida y ortostatismo estaba dentro o era inferior a la $X \pm 2DS$ del GC.

El estudio del efecto de la indometacina se realizó tras la administración de 2 mg/kg. de peso/día/3 días. Antes y después se determinaron los siguientes parámetros: peso corporal, tensión arterial, filtrado glomerular (medido por aclaramiento de creatinina), natriuresis de 24 horas, ARP, aldos-

TABLA I

FILTRADO GLOMERULAR Y NATRIURESIS DE 24 HORAS AL COMIENZO DEL ESTUDIO. NIVELES DE ARP Y EFECTO DE LA FUROSEMIDA EN LOS 3 GRUPOS ESTUDIADOS

N	Creatinina mg/dl	Aclaramiento de creatinina	Natriuresis de 24 hr. mEq	ARP sin furosemida		ARP con furosemida		Efecto de la furosemida			
				Basal ng/ml/hr	3 hr. de ortostatismo ng/ml/hr	Basal ng/ml/hr	3 hr. de ortostatismo ng/ml/hr	Pérdida de peso gm/3hr	Diuresis ml/3hr	Natriuresis mEq/3h	
HAEH	5	0,9±0,01	99±8	179±8	0,6±0,1	0,8±0,3	0,7±0,2	1,2±0,2 **	1.060±300	740±210	92±20
GC	17	0,9±0,03	116±6	203±11	1,1±0,1	3,5±0,5	0,9±0,1	8,0±1,00	1.193±120	956±75	79±8
HAEN	21	1,0±0,02	110±10	189±15	1,5±0,1	3,8±0,1	1,5±0,1	6,8±0,8	1.090±90	868±72	94±7

Valores expresados como $X \pm ecm.$

**p < 0,001 VS HAEN & GC

TABLA II

NIVELES DE ALDOSTERONA PLASMÁTICA Y PGE₂ URINARIA EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS

	N	Sin furosemida		Con furosemida		N	PGE ₂ µg/24 h.
		Basal ng/dl.	3 h. de ortostatismo ng/dl.	Basal ng/dl.	3 h. de ortostatismo ng/dl.		
HAEH	5	2,2±0,7	5,0±1,8	2,4±0,4	10,3±1,0	5	0,35±0,11**
GC	17	3,0±0,6	6,3±1,2	5,2±0,9	12,4±2,3	27	1,36±0,13
HAEN	21	2,0±0,2	6,6±1,0	3,0±0,4	11,9±1,7	21	2,03±0,32*

Valores expresados como $X \pm s.e.m.$

* p < 0,05 VS GC.

** p < 0,001 VS GC y HAEN.

terona plasmática y PGE₂ urinaria. Se estudiaron 8 controles, 8 pacientes normoreninémicos y 5 hiporeninémicos.

Los valores de creatinina, sodio y potasio en plasma y orina se determinaron por los métodos habituales de laboratorio (SMA 12/60 y Fotómetro de Llama, Medical Europa, modelo 343). ARP se midió por el métodos de HABER y cols.⁹ modificado por EPSTEIN y cols.¹⁰. La aldosterona plasmática lo fue por el método de SANCHO y HABER¹¹ y la PGE₂ urinaria según metodología ya publicada^{7,12}. El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la prueba de la t de Student.

RESULTADOS

Tal como puede verse en la Tabla I, los tres grupos eran comparables por su filtrado glomerular y natriuresis de 24 horas al inicio del estudio, así como por la respuesta renal a la administración de furosemida.

La respuesta de la aldosterona plasmática al ortostatismo con y sin furosemida viene recogida en la Tabla II y no existían diferencias entre los 3 grupos estudiados. Los niveles de PGE₂ en orina eran significativamente menores en la HAEH que en el GC y en la HAEN (p < 0,001) (Tabla II).

La administración de indometacina en el grupo de pacientes con HAEH no modificó ninguno de los parámetros medidos (Tabla III). En el GC descendieron los valores de ARP, aldosterona y PGE₂, no modificándose los restantes (Tabla IV). En el grupo de HAEN aumentó la tensión arterial y el peso corporal (p < 0,01), descendiendo el filtrado glomerular, la natriuresis de 24 horas, la ARP, la aldosterona plasmática y la PGE₂ urinaria (Tabla V).

DISCUSION

La demostración por MCGIFF y cols.¹³ de que el 90 % de la PGE₂ que entra al torrente circulatorio es aclarada a su paso por el pulmón, hace fácilmente deducible que los efectos natriurético y vasodilatador de esta sustancia deben guardar relación con su síntesis y efectos locales a nivel renal. La medida de la excreción urinaria de PGE₂ constituye un buen índice de su producción renal, como demostraron FROLICH y cols.¹⁴ pudiendo por tanto, a través de su medida,

TABLA III
EFECTO DE LA INDOMETACINA EN LA HAEH (n=5)

	Peso corporal Kg.	Tensión arterial media mmHg	Filtrado glomerular ml/min.	Natriuresis mEq/24 h.	ARP 3 h. de ortostatismo mg/ml/h.	Aldosterona 3 h. de ortostatismo µg/100 ml.	PGE ₂ µg/24 h.
PRE-I	67,5±1,8	127±1	112±13	189±18	1,7±0,3	8,2±2,1	0,38±0,12
POST-I	67,3±2,0	124±2	111±10	186±23	2,1±0,2	9,2±1,3	0,21±0,08
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Valores expresados como X±s.e.m.

TABLA IV
EFECTO DE LA INDOMETACINA EN EL GC (n=8)

	Peso corporal Kg.	Tensión arterial media mmHg	Filtrado glomerular ml/min.	Natriuresis mEq/24 h.	ARP ng/ml/h.	Aldosterona ng/dl.	PGE ₂ µg/24 h.
PRE-I	76,5±5,2	84,2±4,0	120±3	201±10	4,0±0,4	7,0±0,1	1,55±0,30
POST-I	76,3±5,1	85,1±3,9	118±4	215±8	1,1±0,3	5,1±0,7	0,95±0,17
P	NS	NS	NS	NS	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Valores expresados como X±s.e.m.

TABLA V
EFECTO DE LA INDOMETACINA EN LA HAEN (n=8)

	Peso corporal Kg.	Tensión arterial media mmHg	Filtrado glomerular ml/min.	Natriuresis mEq/24 h.	ARP µg/ml/h.	Aldosterona ng/dl.	PGE ₂ µg/24 h.
PRE-I	70,3±0,3	120±3	108±6	124±10	5,2±0,4	8,3±2,0	3,63±1,54
POST-I	72,3±2,1	132±2	84±4	95± 8	2,1±0,3	5,9±2,1	0,98±0,38
P	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Valores expresados como X s.e.m.

determinarse su participación en distintos tipos de hipertensión. Los resultados aquí descritos muestran que en la hipertensión esencial hiporeninémica la eliminación urinaria de PGE_2 es inferior a la encontrada en la población normal y en la hipertensión esencial normoreninémica. Este hecho, que coincide con lo descrito por TAN y cols.³, apoyaría la tesis descrita por KRAKOFF y cols.⁸ que postulaban una síntesis de prostaglandinas deficiente en la hipertensión esencial hiporeninémica en virtud de la mayor respuesta natriurética y vasodilatadora al administrar PGA a pacientes portadores de esta entidad.

Este hallazgo, y la ausencia de modificación en los parámetros medidos antes y después de la administración de indometacina, permite considerar a la hipertensión esencial hiporeninémica como una entidad separada de la normoreninémica, no sólo por el comportamiento de la renina, sino también por el de la PGE_2 urinaria y por la respuesta a la administración de indometacina.

La duda surge a la hora de analizar las causas de una producción deficiente de PGE_2 y la posible participación de este hecho en la patogenia de la entidad que nos ocupa. El primero de estos hechos es especialmente llamativo si tenemos en cuenta que los pacientes hipertensos normoreninémicos presentan cifras de PGE_2 más elevadas que los normales, y que este hecho ha sido interpretado como secundario a los cambios hemodinámicos intrarenales secundarios a la hipertensión⁷. Estos cambios cabría esperar encontrarlos igualmente en pacientes hiporeninémicos, y sin embargo no es así. Otra situación de hipertensión arterial acompañada de hiporeninemia, como es el hiperaldosteronismo primario, ha mostrado en nuestra experiencia acompañarse de niveles bajos de PGE_2 ¹⁵. El hallazgo de niveles de aldosterona en nuestros pacientes hipertensos hiporeninémicos, similares a las que poseen los normoreninémicos y los normales, apoyaría la tesis difundida por distintos grupos^{16,17,18} de que la aldosterona jugaría un papel en la aparición de la hipertensión, pudiendo hablarse de hiperaldosteronismo relativo. Este hecho podría apuntar hacia que el déficit en la producción renal de PGE_2 fuese secundario al hiporeninismo que acompaña a la hipertensión del hiperaldosteronismo. En este sentido es conocido que la angiotensina II constituye un estímulo para la producción de PGE_2 ^{19,20} y podría postularse que la disminución en la producción de angiotensina II se traduciría en un déficit de la síntesis renal de PGE_2 .

Por otro lado, y dado que está suficientemente demostrado que la PGE_2 participa en los mecanismos que estimulan la secreción de renina^{21,22}, un déficit en la síntesis de la prostaglandina podría contribuir al mantenimiento de los niveles de hiporeninemia.

En conclusión, la hipertensión arterial esencial hiporeninémica constituye una entidad diferenciable

por la producción renal de prostaglandinas y por la respuesta a la administración de indometacina.

BIBLIOGRAFIA

- LEE, J. B.: «Hypertension natriuresis and the renomedullary prostaglandins: An overview.» *Prostaglandins*, 3: 551, 1973.
- ABE, K.; YASUJIMA, M.; CHIBA, S.; IROKAWA, N.; ITO, T., y YOSHINAGA, L.: «Effect of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension.» *Prostaglandins*, 14: 513, 1977.
- TAN, S. Y.; SWEET, P., y MULROW, P. J.: «Impaired renal production of prostaglandin E2: a newly identified lesion in human essential hypertension.» *Prostaglandins*, 15: 139, 1978.
- HORNYCH, A.; WEISS, Y.; SAFAR, M.; MENARD, J.; CORVOL, P.; FONTALIRAN, F.; BARIETY, J., y MILLIEZ, P.: «Prostaglandins A and B in the peripheral blood of hypertensive patients.» *Eur. J. Clin. Invest.*, 6: 314, 1976.
- HORNYCH, A.: «Prostaglandins and high blood pressure.» *Contr. Nephrol.*, 12: 54, 1978.
- BARRIENTOS, A.; ALCAZAR, J. M.; RUILOPE, L. M.; TRESGUERRRES, J. F.; GARCIA ROBLES, R.; JARILLO, M. D., y RODICIO, J. L.: «Effects of indomethacin in essential hypertension.» *Book of Abstracts Fifth Scientific Meeting of the International Society of Hypertension*. París, 1978 p. 25.
- RUILOPE, L.; GARCIA ROBLES, R.; BERNIS, C.; BARRIENTOS, A.; ALCAZAR, J. M.; TRESGUERRRES, J. A. F.; MANCHENO, E.; MILLET, V. G.; SANCHO, J., y RODICIO, J. L.: «The role of urinary PGE_2 and renin - angiotensin - aldosterone system in the pathogenesis of essential hypertension.» *Clin. Exp. Hypertension* (En prensa).
- HABER, E.; KOERNER, T.; PAGE, L. B.; KLIMAN, B., y PURNODE, A.: «Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects.» *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 1349, 1969.
- KRAKOFF, L. R.; VLACHAKIS, N.; MENDLOWITZ, M., y STRICKER, J.: «Differential effect of prostaglandin A in hypertensive patients with low normal and high renin.» *Clin. Sci. Mol. Med.*, 48: 311s, 1975.
- EPSTEIN, M.; LEVINSON, R.; SANCHO, J.; HABER, E.; y RE, R.: «Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis.» *Circulation Res.*, 41: 818, 1977.
- SANCHO, J., y HABER, E.: «A direct microassay for aldosterone in plasma extracts.» *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 391, 1978.
- TRESGUERRRES, J. F.; TEJERO, A.; FERNANDEZ-GALAZ, M. C., y ORIOL, A.: «Relación entre PGF y PGE_2 con las hormonas sexuales en la rata hembra.» *Endocrinología*, 24: 73, 1977.
- McGIFF, J. C.; TERRAGNO, N. A.; STRAND, J. D.; LEE, J. B., y LONIGRO, A. J.: «Selective passage of prostaglandins across the lungs.» *Nature*, 223: 742, 1969.
- FROLICH, J. C.; WILSON, T. W.; SWEETMAN, B. J.; SMIGEL, M.; NIES, A. S.; CARR, K.; WATSON, J. T.; OATES, J. A.: «Urinary prostaglandins: Identification and origin.» *J. Clin. Invest.*, 55: 763, 1975.
- RUILOPE, L.; GARCIA ROBLES, R.; ALCAZAR, J. M.; TRESGUERRRES, J., y RODICIO, J. L.: Datos no publicados.
- TAYLOR, A. A.; MITCHELL, J. R.; BARTTER, F. C.; SNODGRASS, W. R.; McMURTRY, R. J.; GILL, Jr. J. R., y FRANKLIN, R. B.: «Effect of aminoglutethimide on blood pressure and steroid secretion in patients with low renin essential hypertension.» *J. Clin. Invest.*, 62: 162, 1978.
- DAVIES, D. L.; BEEVERS, D. G.; BROWN, J. J.; CUMMING, A.; FRASER, R.; LEVER, A. F.; MASON, P. A.; MORTON, J. J.; ROBERTSON, J. I. S.; TITTERINGTON, M. y TREE, M.: «Aldosterone and its stimuli in normal and hypertensive man: are essential hypertension and primary aldosteronism without tumour the same condition.» *J. Endocrinol.*, 81, p 79, 1979.
- RE, R. N.; SANCHO, J.; KLIMAN, B., y HABER, E.: «The characterization of low renin hypertension by plasma renin activity and plasma aldosterone concentration.» *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46: 189, 1978.
- McGIFF, J. C.; CROSHAW, K.; TERRAGNO, N. A. y LONIGRO, A. J.: «Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II.» *Circ. Res.*, 26-27: 1-121, 1970.
- DUNN, M. J.; LIARD, J. F., y DRAY, F.: «Basal and stimulated rates of renal secretion and excretion of prostaglandins E2, F₂ and 13, 14-dihydro-15 keto F₂ in the dog.» *Kidney Intern.*, 13: 136, 1978.
- DATA, J. L.; GREEN, J. G.; CRUMP, W. J.; FROLICH, J. C.; HOLLIFIELD, J. W., y NIES, A. S.: «The prostaglandin system. A role in canine baroreceptor control or renin release.» *Circulation Res.*, 42: 454, 1978.
- BERL, T.; HENRICH, W. L.; ERICKSON, A. L., y SCHRIER, R. W.: «Prostaglandins in the beta-adrenergic and baroreceptor mediated secretion of renin.» *Am. J. Physiol.*, 236: F 472, 1979.