

ORIGINALES

Importancia de la presión intersticial y de la angiotensina en la respuesta renal al aumento del volumen extracelular

J. D. González, M. T. Llinás, J. M. Pinilla y F. J. Salazar

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Murcia.

RESUMEN

El propósito del presente trabajo fue determinar, en perros anestesiados, si pequeños incrementos de presión hidrostática intersticial renal contribuyen en la respuesta natriurética al aumento de volumen extracelular. Además, comprobar la importancia de la angiotensina II en la regulación de la respuesta renal al aumento de volumen extracelular. En un primer grupo experimental (control, $n = 5$) se observó que la expansión de volumen (5 % peso corporal) con salino isotónico provocó incrementos significativos de natriuresis y de presión intersticial renal que fueron similares en ambos riñones. En un segundo grupo experimental ($n = 6$), los niveles de angiotensina II en el riñón derecho se mantuvieron constantes mediante la administración simultánea en la arteria renal de captopril ($0,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y angiotensina II ($1 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$). La expansión de volumen en este grupo provocó un aumento significativo de natriuresis en ambos riñones, aunque este aumento fue superior ($p < 0,05$) en el riñón izquierdo ($421 \pm 59 \mu\text{eq}/\text{min}$) que en el derecho ($248 \pm 45 \mu\text{eq}/\text{min}$). El aumento de natriuresis en el riñón derecho fue acompañado por un incremento ($p < 0,05$) de presión intersticial ($3,8 \pm 1,5 \text{ mmHg}$), que fue inferior ($p < 0,05$) al encontrado en el riñón izquierdo ($8,0 \pm 2,1 \text{ mmHg}$). En el tercer grupo experimental ($n = 6$) se mantuvieron los niveles de angiotensina en el riñón derecho y se realizó la decapsulación de la corteza de este riñón para impedir que aumentase su presión intersticial. La expansión de volumen en este último grupo provocó un mayor aumento ($p < 0,05$) de natriuresis en el riñón izquierdo que en el derecho. El efecto antinatriurético de la angiotensina durante la expansión de volumen en este grupo fue similar al encontrado en el grupo 2, a pesar de que la presión intersticial no aumentó en el riñón derecho del grupo 3.

Los resultados de este estudio sugieren que la angiotensina II juega un papel muy importante en la regulación de la respuesta renal a la expansión de volumen extracelular. Además, sugieren que pequeños incrementos de presión hidrostática intersticial no contribuyen en el aumento de la natriuresis inducida por aumentos de volumen extracelular.

Palabras clave: **Angiotensina II. Presión intersticial renal. Volumen extracelular, Natriuresis**

ROLE OF THE INTERSTITIAL HYDROSTATIC PRESSURE AND ANGIOTENSIN II ON THE RENAL RESPONSE TO EXTRACELLULAR VOLUME EXPANSION

SUMMARY

Natriuresis induced by extracellular volume expansion (ECVE) is accompanied by a decrease in renin release and by an increase of renal interstitial hydrostatic pressure (RIHP). The main purpose of the present study was to determine in anesthetized dogs if small increments in RIHP contribute to the renal excretory response to an ECVE. We also sought to evaluate the relative roles of intrarenal angiotensin II (Ang II) changes in mediating natriuresis and increases in RIHP induced by ECVE. Volume expansion (5 % body wt in 45 min) was induced with isotonic saline. In the control group (n = 5), it was found that ECVE induced significant increments ($p < 0,05$) in natriuresis and RIHP that were similar in both kidneys. In a second experimental group (n = 6), intrarenal Ang II levels were maintained in the right kidney throughout the experiment by simultaneously infusing captopril (0,8, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) and Ang II (1 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$) into the right renal artery. In response to ECVE, natriuresis was significantly greater in the left (421 ± 59 $\mu\text{eq}/\text{min}$) than in the right kidney (248 ± 45 $\mu\text{eq}/\text{min}$). The reduced natriuretic response to ECVE in the right kidney was accompanied by an increment in RIHP ($3,8 \pm 1,5$ mmHg) that was significantly smaller ($p < 0,05$) than that found in the left kidney ($8,0 \pm 2,1$ mmHg). In the third experimental group (n = 6), intrarenal Ang II levels were maintained in the right kidney during ECVE, and a decapsulation of the renal cortex was also performed in the right kidney to prevent the ECVE-induced increment in RIHP. The increment in natriuresis induced by the ECVE in this group was also greater ($p < 0,05$) in the left (422 ± 55 $\mu\text{eq}/\text{min}$) than in the right (231 ± 30 $\mu\text{eq}/\text{min}$) kidney where Ang II levels were maintained constant throughout the experiment. The anti-natriuretic effect of Ang II in this group was similar to that found in group 2 despite the fact that RIHP did not increase in the right kidney and increased significantly ($p < 0,05$) in the left kidney ($8,3 \pm 1,2$ mmHg).

In summary the results of the present study suggest that intrarenal Ang II levels play an important role in mediating the ECVE-induced increments in natriuresis and RIHP. Furthermore, these results indicate that small increments in RIHP do not contribute to the renal excretory response to an ECVE.

Key words: Angiotensin II. Renal interstitial pressure. Extracellular volume. Natriuresis.

INTRODUCCION

Diferentes mecanismos parecen estar implicados en la regulación de la respuesta renal a aumentos agudos del volumen extracelular (VE). Se ha demostrado que el descenso de angiotensina II (Ang II), actividad simpática renal y presión oncótica plasmática, así como el incremento de óxido nítrico y péptido natriurético auricular (PNA), parecen jugar un papel muy importante en la regulación de la respuesta natriurética y diurética a la expansión del VE¹⁻⁴. Además, se ha sugerido que los aumentos del flujo sanguíneo en la médula renal y de presión hidrostática intersticial renal (PHIR) también contribuyen a la respuesta al aumento del VE³⁻⁶. Los cambios de flujo sanguíneo medular y PHIR pare-

cen ser secundarios, al menos parcialmente, al descenso de los niveles intrarrenales de Ang II y a los mayores niveles plasmáticos de PNA^{7,8}. En un trabajo previo², nuestro grupo demostró que el descenso de los niveles intrarrenales de Ang II parece ser parcialmente responsable del incremento de PHIR y de natriuresis inducidos por expansión del VE. Se observó que los incrementos de natriuresis y PHIR inducidos por el aumento del VE eran inhibidos en parte cuando se mantenía constante la Ang II intrarenal en unos niveles similares a los existentes antes del incremento del VE. Sin embargo, la PHIR también aumentó durante la expansión del VE cuando se mantenían constantes los niveles intrarrenales de Ang II. Este incremento de la PHIR pudo ser debido al aumento de los niveles

plasmáticos de PNA y/o al descenso de la presión oncótica plasmática^{2,5}.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si pequeños incrementos de PHIR contribuyen al aumento de la natriuresis y diuresis inducidos por una expansión de VE mediante la infusión de salino isotónico (CINa, 0,9 %). Para llevar a cabo este objetivo se ha comparado la respuesta de ambos riñones a una expansión del VE (5 %, peso corporal) cuando se mantienen constantes los niveles intrarrenales de Ang II en el riñón derecho mediante la administración simultánea de un inhibidor del enzima de conversión (captopril) y Ang II. Los cambios de PHIR y la respuesta natriurética al aumento del VE se comparan en un grupo experimental en el que sólo se mantienen constantes los niveles intrarrenales de Ang II en el riñón derecho y en otro grupo experimental en que, además de mantener constantes los niveles intrarrenales de Ang II, se realiza una decapsulación de la corteza renal.

MATERIAL Y METODOS

Procedimiento quirúrgico

Los experimentos se llevaron a cabo en perros mestizos (14-23 Kg) mantenidos con una dieta adecuada y con libre acceso al agua. Una vez anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg), se les colocó un catéter en la arteria femoral para la medida de la presión arterial media (PAM) y otro en la vena femoral para la infusión de inulina, anestésico adicional (0,04 mg/kg⁻¹/min⁻¹) y salino isotónico durante la expansión de volumen. Posteriormente se llevaron a cabo dos incisiones, una en cada flanco, con el fin de alcanzar los dos riñones para la canulación de ambos uréteres. Los perros eran sujetados a una estructura metálica y se les colocaba un transductor electromagnético de flujo en ambas arterias renales que posteriormente se conectaba a un fluxímetro (Carolina Medical Electronics). En la arteria renal derecha, y en posición distal al transductor de flujo, se introdujo una aguja acodada de 0,4 mm de diámetro para la infusión de salino y/o captopril y Ang II en este riñón.

Para llevar a cabo la decapsulación renal se realizó una pequeña incisión en la cápsula en la zona de la curvatura mayor del riñón y a continuación se separó toda la cápsula de la corteza renal. La medida de la PHIR se llevó a cabo en ambos riñones mediante la colocación de un cilindro de polietileno poroso (0,5 X 2 mm) en la corteza renal siguiendo la técnica descrita por nuestro grupo en trabajos previos^{2,9}. El lado opuesto de la cánula de polivinilo con el cilindro insertado se conectó a un transductor de presión (Hewlett-Packard 1280) unido a un amplificador de

señal (Hewlett-Packard 8805 C) y a un polígrafo de cuatro canales. Los resultados obtenidos en estos trabajos han demostrado que la función renal no se modifica después de la implantación aguda de estos cilindros de polietileno en la corteza renal.

Grupos experimentales

Grupo 1 (n = 5). Después de un período control, en el que se obtuvieron dos aclaramientos renales de quince minutos cada uno, se inició la expansión de VE (5 %, peso corporal) mediante la infusión de salino isotónico (0,9 % CINa). Este aumento de volumen se realizó con una bomba de infusión y su duración fue de cuarenta y cinco minutos. Durante los últimos diez minutos de expansión y los diez posteriores se recogieron dos aclaramientos. Por último, y después de veinte minutos de recuperación, se recogieron otros dos aclaramientos de quince minutos.

Grupo 2 (n = 6). Después de obtener 2 aclaramientos de 15 minutos, se comenzó una infusión continua de captopril (0,8 µg/kg⁻¹/min⁻¹) y Ang II (1 ng.kg⁻¹ min⁻¹) en la arteria renal derecha, que se mantuvo hasta el final del experimento. La administración de Ang II comenzó 30 minutos después de la infusión de captopril. Otros dos aclaramientos con la misma duración que los anteriores se obtuvieron quince minutos después del comienzo de la administración de Ang II. A continuación se comenzó una expansión del VE con salino isotónico (5 %, peso corporal) y, al igual que en el grupo anterior, se recogieron los volúmenes de orina diez minutos antes y diez minutos después de su finalización. Los dos últimos aclaramientos de quince minutos se obtuvieron después de un período de veinte minutos.

En estudios previos^{2,8} se encontró que la dosis de captopril utilizada inhibía el 60 % de la disminución de flujo sanguíneo renal (FSR) inducida por la infusión intrarrenal de 0,8 µg de angiotensina I. En experimentos preliminares se encontró que la máxima cantidad de Ang II que podía ser infundida sin alterar la diuresis y natriuresis era 1 ng/kg⁻¹/min⁻¹ cuando se administraba captopril y de 0,2 ng/kg⁻¹/min⁻¹ cuando no se administraba captopril.

Grupo 3 (n = 6). El protocolo de este grupo es similar al del grupo anterior, con la diferencia de que se decapsuló el riñón derecho antes de comenzar el experimento para evitar el aumento de la presión intersticial en la corteza renal.

Métodos analíticos

Los aclaramientos renales se tomaron durante cada período experimental para determinar eliminación

urinaria de sodio (EU_{Na}) y potasio (EU_K), volumen urinario (VO), concentración de inulina para medida de la tasa de filtración glomerular (TFG) y osmolaridad urinaria. También se recogieron muestras de sangre en cada período para determinar osmolaridad plasmática, hematocrito, concentraciones de sodio y potasio y concentración de inulina. Las concentraciones de inulina fueron analizadas por el método de la Antrona usado en trabajos previos^{2, 4, 9}. Las concentraciones de sodio y potasio, tanto en orina como en plasma, fueron medidas con un fotómetro de llama (Coming 435). La osmolaridad se obtuvo mediante la determinación del punto crioscópico con un osmómetro Knauer-Osmometer 0544.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como medias \pm ES. Las diferencias significativas en los valores de cada período en el mismo grupo y riñón fueron evaluadas usando un análisis de varianza simple y el test de Duncan. Las diferencias significativas entre el mismo período en riñones y grupos diferentes se evaluaron con un análisis de varianza doble y el test de Duncan.

RESULTADOS

Grupo 1. En la [tabla I](#) se puede observar que la expansión de VE en el grupo control no provocó cambios significativos de PAM y de la TFG y el FSR de ambos riñones. Además, en la [tabla I](#) se muestra que el aumento de VE provocó un incremento significativo ($p < 0,05$) de EU_{Na} , VO y de PHIR en los dos riñones. Como era de esperar, los aumentos de EU_{Na} , EU_K , VO y PHIR fueron similares en ambos riñones. Durante el período de recuperación, la EU_{Na} y EU_K y el VO continuaron aumentados ($p < 0,05$) con respecto al período control y la PHIR disminuyó hasta los niveles basales. Durante la expansión de VE, el hematocrito y la osmolaridad urinaria de los dos riñones disminuyeron de forma significativa.

Grupo 2. La [tabla II](#) muestra que tanto la PAM como la TFG y el FSR de ambos riñones no se modificaron a lo largo de todo el experimento. La administración simultánea del inhibidor del enzima de conversión y Ang II en la arteria renal derecha no produjo cambios significativos en EU_{Na} , EU_K , VO y PHIR en el riñón derecho. Estos resultados sugieren que los niveles de Ang II en este riñón eran similares durante el período control y durante la administración de captopril y Ang II. En la [tabla II](#) se puede observar que la expansión de VE provocó un aumento significativo de EU_{Na} y VO en ambos riñones. Sin embargo, estos incrementos fueron superiores ($p < 0,05$)

Tabla I. Cambios en la hemodinámica y función excretora renal durante una expansión del volumen extracelular del 5 % (Exp. 5 %) y en el período posterior a la expansión (Recuper.)

	Control	Exp. 5 %	Recuper.
PAM, mmHg	133 \pm 6	137 \pm 4	133 \pm 2
<i>R. derecho</i>			
TFG, ml/min	26 \pm 3	29 \pm 6	29 \pm 4
FSR, ml/min	147 \pm 20	155 \pm 26	169 \pm 33
EU_{Na} , μ eq/min	39 \pm 11	*347 \pm 35	*107 \pm 13
EU_K , μ eq/min	24 \pm 5	* 41 \pm 7	* 37 \pm 5
VO, ml/min	0,26 \pm 0,06	*2,9 \pm 0,4	*0,7 \pm 0,2
PHIR, mmHg	11 \pm 2	* 18 \pm 2	12 \pm 1
<i>R. izquierdo</i>			
TFG, ml/min	28 \pm 4	29 \pm 5	29 \pm 4
FSR, ml/min	151 \pm 19	143 \pm 24	138 \pm 26
EU_{Na} , μ eq/min	42 \pm 12	* 347 \pm 36	* 103 \pm 12
EU_K , μ eq/min	27 \pm 6	* 40 \pm 7	* 37 \pm 6
VO, ml/min	0,29 \pm 0,07	* 2,8 \pm 0,3	* 0,6 \pm 0,1
PHIR, mmHg	11 \pm 2	* 17 \pm 2	13 \pm 3

Los valores son medias \pm ES. PAM, presión arterial media; TFG, tasa de filtración glomerular; FSR, flujo sanguíneo renal; EU_{Na} , excreción urinaria de sodio; EU_K , excreción urinaria de potasio; VO, volumen de orina; PHIR, presión hidrostática intersticial renal. * = $p < 0,05$ vs. período control.

Tabla II. Efectos de una expansión de volumen extracelular del 5 % (Exp 5 %) sobre la hemodinámica y función excretora renal. En este grupo se mantienen constantes los niveles de angiotensina II (ANG II) en el riñón derecho mediante la infusión simultánea en la arteria renal de ANG II (1 ng/kg/min) y captopril (0,8 μ g/Kg/min).

	Control	ANG II	ANG II Exp 5 %	ANG II Recuper.
PAM, mmHg	127 \pm 4	126 \pm 5	125 \pm 4	120 \pm 5
<i>R. derecho</i>				
TFG, ml/min	29 \pm 2	29 \pm 4	33 \pm 3	30 \pm 4
FSR, ml/min	182 \pm 9	181 \pm 11	206 \pm 14	191 \pm 9
EU_{Na} , μ eq/min	34 \pm 7	35 \pm 7	*282 \pm 42	*178 \pm 38
EU_K , μ eq/min	22 \pm 3	25 \pm 4	34 \pm 4	32 \pm 4
VO, ml/min	0,29 \pm 0,08	0,32 \pm 0,09	*2,0 \pm 0,5	* 0,9 \pm 0,2
PHIR, mmHg	13 \pm 2	12 \pm 2	* 15 \pm 3	13 \pm 3
<i>R. izquierdo</i>				
TFG, ml/min	32 \pm 3	32 \pm 4	36 \pm 3	30 \pm 4
FSR, ml/min	178 \pm 12	198 \pm 20	211 \pm 14	197 \pm 15
EU_{Na} , μ eq/min	32 \pm 5	39 \pm 7	+*453 \pm 56	+*267 \pm 34
EU_K , μ eq/min	25 \pm 3	33 \pm 3	+* 53 \pm 2	+* 56 \pm 6
VO, ml/min	0,30 \pm 0,06	0,34 \pm 0,09	+*3,5 \pm 0,6	+*1,5 \pm 0,2
PHIR, mmHg	11 \pm 2	12 \pm 2	+* 20 \pm 4	+* 19 \pm 4

Los valores son medias \pm ES. Las abreviaturas son las mismas que aparecen en la tabla I. * = $p < 0,05$ vs. período control. + = $p < 0,05$ vs. riñón contralateral.

en el riñón izquierdo (421 \pm 59 μ eq/min y 3,19 \pm 0,58 ml/min, respectivamente) que en el derecho (248 + 45 μ eq/min y 1,72 + 0,52 ml/min,

respectivamente), donde se mantenían constantes los niveles de Ang II. Durante el período de recuperación, la EU_{Na} y el VO permanecían aumentados, pero seguían siendo mayores ($p < 0,05$) en el riñón izquierdo que el derecho. En la **figura 1 (parte superior)** se representan los incrementos de eliminación fraccional de sodio (EFNa) y de PHIR durante el aumento de VE en este grupo experimental. Se puede ver que los incrementos de EFNa y PHIR inducidos por la expansión de VE fueron significativamente mayores en el riñón izquierdo ($8,5 \pm 1,5\%$ y $8,0 \pm 2,1$ mmHg, respectivamente) que en el derecho ($5,8 \pm 1,2\%$ y $3,8 \pm 1,5$ mmHg, respectivamente). En el período posterior a la expansión, la PHIR sólo se mantuvo elevada ($p < 0,05$) en el riñón izquierdo (**tabla II**). Durante el aumento de VE, el hematocrito y la osmolaridad urinaria de ambos riñones disminuyeron de forma significativa.

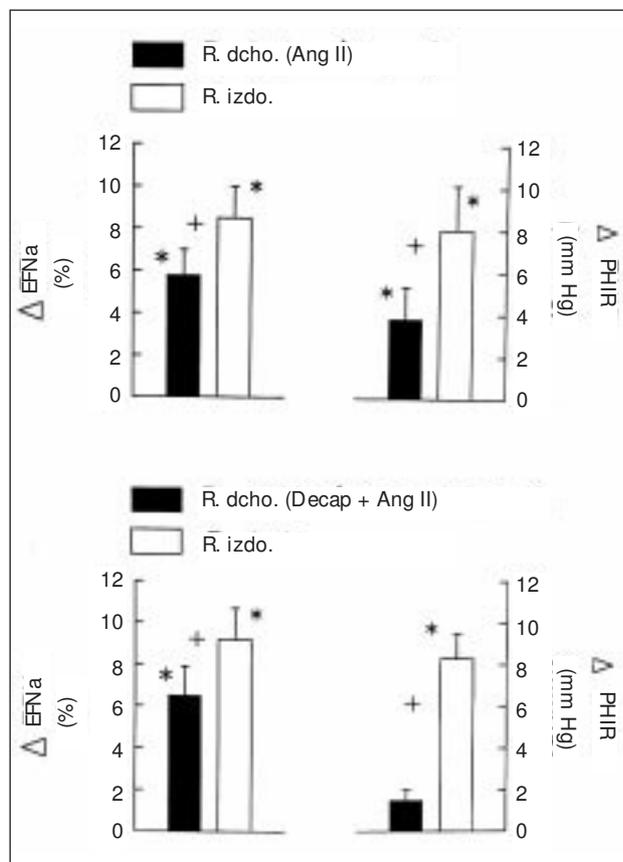


Fig. 1.—Incrementos de eliminación fraccional de sodio (EFNa) y presión hidrostática intersticial renal (PHIR) inducidos por un aumento de volumen extracelular. En la parte superior se representan los incrementos observados en el grupo en el que se mantuvo constante la angiotensina II (Ang II) en el riñón derecho (R. dcho.). En la parte inferior se representan los incrementos en el grupo en el que, además de mantener constante la Ang II, se realizó la decapsulación (Decap) del riñón derecho. El riñón izquierdo (R. izdo.) se usó como control en los dos grupos. * = $p < 0,05$ vs. período control. + = $p < 0,05$ entre ambos riñones.

Grupo 3. En la **tabla III** se muestran los resultados obtenidos durante la administración simultánea de captopril y Ang II en la arteria renal derecha y durante el aumento de VE en el grupo en el que se realizó la decapsulación del riñón derecho. Se puede observar que la administración de captopril y Ang II no produjo cambios significativos en ninguno de los parámetros analizados. Al igual que en los grupos anteriores, la expansión de VE no provocó cambios significativos de PAM y de la TFG y el FSR. Además, se puede ver que aumentó ($p < 0,05$) la natriuresis y la diuresis de ambos riñones durante la expansión de VE y durante el período de recuperación. Sin embargo, estos aumentos fueron superiores en el riñón izquierdo que en el derecho, donde se mantenía constante la Ang II. Una diferencia importante con respecto al grupo 2 es que la expansión de VE no provocó cambios significativos de PHIR en el riñón derecho decapsulado y sí lo hizo en el riñón izquierdo (**tabla III**). En la **figura 1 (parte inferior)** se representan los incrementos de EFNa y PHIR inducidos por la expansión de VE. Se puede ver que la expansión de VE provocó un aumento significativo de EFNa en los dos riñones, aunque el aumento fue superior en el riñón izquierdo ($p < 0,05$). Es importante destacar que el menor incremento de EFNa en el riñón derecho como consecuencia de mantener constantes los niveles intrarrenales de Ang II fue similar en este grupo y en el grupo 2. Esto es a pesar de que, durante la expansión de VE, sí se produjo un pequeño aumento de PHIR ($3,8 \pm 1,5$ mmHg, $p < 0,05$) en el grupo 2 y el aumento de la PHIR no fue significativo ($1,5 \pm 0,5$) en el riñón derecho del grupo 3. Estos resultados sugieren que pequeños incrementos de PHIR no contribuyen a la respuesta natriurética a la expansión de VE. Finalmente, y al igual que en los grupos anteriores, el hematocrito y la osmolaridad urinaria de ambos riñones disminuyeron de forma significativa durante la expansión de VE.

DISCUSION

Una gran cantidad de estudios experimentales han demostrado que la respuesta natriurética y diurética al incremento de VE parece estar mediada por un cambio en la actividad de varios mecanismos de regulación, entre los que se pueden destacar: el sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático, PNA y óxido nítrico¹⁻⁴. Además, se ha sugerido que los aumentos del flujo sanguíneo medular y de PHIR también contribuyen a que se produzca el incremento de la eliminación urinaria de sodio y orina cuando aumenta el VE^{1-3, 5-7, 9}. Estos cambios de flujo sanguíneo medular y PHIR parecen ser secundarios, al me-

Tabla III. Efectos de una expansión de volumen extracelular del 5 % (Exp 5 %) sobre la hemodinámica y función excretora renal cuando se mantienen constantes los niveles de ANG II (Ang II) mediante la infusión simultánea de ANG II (1 ng/kg/min) y captopril (0,8 µg/kg/min) en la arteria renal derecha. En este grupo se decapsuló el riñón derecho

	Control	ANG II	ANG II Exp 5 %	ANG II Recuper.
PAM, mmHg	138 ± 4	138 ± S	138 ± 4	138 ± 7
<i>R. derecho (decapsulado)</i>				
TFG, ml/min	31 ± 6	26 ± 6	29 ± 5	33 ± 8
FSR, ml/min	183 ± 22	182 ± 27	175 ± 26	172 ± 27
EU _{Na} , µeq/min	32 ± 11	17 ± 5	*263 ± 47	* 101 ± 9
EU _K , µeq/min	17 ± 5	19 ± 7	27 ± 5	21 ± 5
VO, ml/min	0,24 ± 0,06	0,18 ± 0,02	*2,7 ± 0,7	* 0,6 ± 0,2
PHIR, mmHg	7 ± 1	7 ± 1	* 8 ± 1	6 ± 1
<i>R. izquierdo</i>				
TFG, ml/min	34 ± 7	32 ± 8	+ 36 ± 6	36 ± 7
FSR, ml/min	194 ± 26	204 ± 31	196 ± 27	186 ± 24
EU _{Na} , µeq/min	36 ± 15	23 ± 5	+* 458 ± 63+	* 201 ± 32
EU _K , µeq/min	18 ± S	24 ± 9	+* 43 ± 8	38 ± 11
VO, ml/min	0,27 ± 0,08	0,21 ± 0,03	+* 4,2 ± 0,9+	* 1,1 ± 0,2
PHIR, mmHg	10 ± 1	10 ± 2	+* 18 ± 2	+ 11 ± 2

Los valores son medias ± ES. Las abreviaturas son las mismas que aparecen en las tablas anteriores * = p < 0,05 vs. periodo control. + = p < 0,05 vs. riñón contralateral.

nos en parte, al descenso de los niveles intrarrenales de Ang II ^{2, 5-7, 9}. Esta idea está apoyada en el hecho de que el flujo sanguíneo medular está regulado por los niveles intrarrenales de Ang II ^{7, 10} y porque el descenso de Ang II parece ser responsable del aumento de PHIR que ocurre durante la expansión de VE ^{2, 9}. Sin embargo, actualmente no se conoce si pequeños incrementos de la PHIR pueden contribuir al aumento de natriuresis y diuresis inducidos por el incremento de VE

El aumento de PHIR encontrado en el grupo control de nuestro estudio (8 ± 2 mmHg) podría ser parcialmente responsable de la natriuresis y diuresis inducida por la expansión de VE, ya que estudios previos han demostrado una correlación entre PHIR y la respuesta natriurética al aumento de VE ^{5, 11}. Por otra parte, se ha observado que los cambios directos de PHIR inducidos por una expansión del volumen intersticial renal provoca un descenso de reabsorción de sodio en el túbulo proximal ¹². El incremento de PHIR, durante la expansión de VE en nuestro estudio, podría ser debido a cambios de la presión hidrostática y de la presión oncótica en el capilar peritubular ^{1, 3, 5} y a un incremento del flujo sanguíneo medular ^{1, 3, 5}. El aumento del flujo sanguíneo papilar provocaría un incremento del volumen y de presión hidrostática en

el intersticio de la médula renal que se transmitiría hacia el intersticio de la corteza renal. El cambio de PHIR en la corteza produciría un descenso de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales de las nefronas superficiales y profundas ¹² porque provocaría un descenso del transporte activo de sodio y un aumento del retorno de sodio a través de las uniones intercelulares de las células tubulares ⁵. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por otros grupos, los obtenidos en este estudio sugieren que el aumento de PHIR que ocurre durante la expansión de VE podría ser parcialmente debido al incremento del flujo sanguíneo medular. Este cambio sería debido a su vez al descenso de los niveles intrarrenales de Ang II ^{7, 10} ya que el mantenimiento de los niveles de Ang II en nuestro estudio reduce el incremento de PHIR inducido por la expansión de VE. Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que pequeños incrementos de PHIR en la corteza renal no contribuyen a la natriuresis y diuresis que ocurre durante la expansión de VE. Esta hipótesis está apoyada en el hecho de que la respuesta natriurética del riñón derecho, en los grupos 2 y 3, a la expansión de VE es similar cuando se produce un pequeño incremento de PHIR (3,8 ± 1,5 mmHg) y cuando este incremento de PHIR es impedido por la decapsulación de la corteza renal.

El descenso de los niveles intrarrenales de Ang II podría ser responsable de la menor reabsorción de sodio que ocurre en diferentes segmentos de la nefrona durante los incrementos de VE. Se ha demostrado que la reabsorción de sodio en el túbulo proximal de las nefronas superficiales y profundas disminuye durante los aumentos de VE ¹³ y que tanto la inhibición de la síntesis de Ang II ¹⁴ como la administración de antagonistas de Ang II ¹⁵ provocan un descenso de reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Por otra parte, se ha demostrado que la Ang II estimula el transporte de sodio en los túbulos proximales de las nefronas superficiales y profundas ¹⁶ y que hay receptores para la Ang II en las membranas basolateral y con borde en cepillo de los túbulos proximales ¹⁷. La menor respuesta excretora renal al incremento de VE cuando se mantienen constantes los niveles de Ang II también podría ser debida a una mayor reabsorción de sodio en el asa gruesa ascendente de Henle, porque se ha demostrado la existencia de receptores de Ang II en estos segmentos tubulares ¹⁸.

En resumen, los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la natriuresis y el aumento de PHIR inducidos por el incremento de VE son debidos, al menos en parte, al descenso de los niveles intrarrenales de Ang II. Igualmente sugieren que pequeños aumentos de PHIR no contribuyen a la natriuresis inducida por el incremento de VE

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a las subvenciones concedidas por la Comunidad Autónoma de Murcia (PB91/008) y por el Fondo de Investigación Sanitaria (94/0780).

Bibliografía

1. Cowley AW y Roman RJ: Control of blood and extracellular volume. En: *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* (2nd ed.), vol 3:331-369, 1989.
2. Pinilla JM, Pérez MC, Hernández I, Quesada T y Salazar FJ: Role of intrarenal angiotensin II in mediating renal response to volume expansion. *Am J Physiol* 261:R619-R625, 1991.
3. Knox FG y Haas JA: Factors influencing renal sodium reabsorption in volume expansion. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 92:75-113, 1982.
4. Alberola A, Pinilla JM, Quesada T, Romero JC, Salom MG y Salazar FJ: Role of nitric oxide in mediating renal response to volume expansion. *Hypertension* 19:780-784, 1992.
5. Granger JP: Regulation of sodium excretion by renal interstitial hydrostatic pressure. *Federation Proc* 45:2892-2896, 1986.
6. Fenoy FJ y Román FJ: «Effect of volume expansion on papillary blood flow and sodium excretion». *Am J Physiol* 260: F813-F822, 1991.
7. Chou SY, Porush JG y Faubert PF: Hormonal control of medullary circulation. *Kidney Int* 37:1-13, 1990.
8. Salazar FJ, Granger JP, Fiksen-Olsen MJ y Romero JC: Possible modulatory role of angiotensin II on atrial peptide-induced natriuresis. *Am J Physiol* 253:F880-F883, 1987.
9. Pinilla JM, Alberola A, González JD, Quesada T y Salazar FJ: Role of prostaglandins on the renal effects of angiotensin and interstitial pressure during volume expansion. *Am J Physiol* 65:R1469-R1474, 1993.
10. Faubert PF, Chou S-Y y Porush JG: Regulation of papillary plasma flow by angiotensin II. *Kidney Int* 32:472-478, 1987.
11. Marchand GR: Interstitial pressure during volume expansion at reduced renal artery pressure. *Am J Physiol* 235:F209-F212; 1978.
12. Haas JA, Granger JP y Knox FG: Effect of intrarenal volume expansion on proximal sodium reabsorption. *Am J Physiol* 255:F1178-F1182, 1988.
13. Osgood RW, Reineck HJ y Stein JG.: Further studies on segmental sodium transport in the rat kidney during expansion of the extracellular fluid volume. *J Clin Invest* 62:311-320, 1978.
14. Huang WC, Ploth DW y Navar LG: Angiotensin-mediated alterations in nephron function in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol* 243:F553-F560, 1982.
15. Steiner RW, Tucker BJ y Blantz RC: Glomerular hemodynamics in rats with chronic sodium depletion: effect of saralasin. *J Clin Invest* 64:503-512, 1979.
16. Romero JC y Knox FG: Mechanisms underlying pressure-related natriuresis: the role of the renin-angiotensin and prostaglandin systems. *Hypertension* 11:724-738, 1988.
17. Brown GP y Douglas JG: Angiotensin II binding sites in rat and primate isolated renal tubular basolateral membranes. *Endocrinology* 112:2007-2014, 1983.
18. Mujais SK, Kauffman S y Katz AL: Angiotensin II binding sites in individual segments of the rat nephron. *J Clin Invest* 77:315-318, 1986.