

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Factores que regulan la secreción de aldosterona en sujetos  
normales, binefrectomizados y pacientes hipertensos  
esenciales**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Luis M. Ruilope**

DIRECTOR:

**Alberto Oriol Bosch**

Madrid, 2015

R 635-863

BIBLIOTECA UCM



5309165784

FACTORES QUE REGULAN LA SECRECIÓN DE  
ALDOSTERONA EN SUJETOS NORMALES, BINE  
FRECTOMIZADOS Y PACIENTES HIPERTENSOS  
ESENCIALES



Biblioteca  
de Medicina

TESIS que presenta ante la Facultad de Me-  
dicina de la Universidad Compluten-  
se de Madrid, para optar al grado -  
de Doctor en Medicina el Licenciado  
Luis Miguel Ruilope Urioste.

X-53-177268-2

RECONOCIMIENTOS:

- Al Profesor Dr. D. Alberto Criol Bosch
- Al Dr. Esteban Mancheño Rico
- A los miembros del Servicio de Nefrología de la CSSS "1º de Octubre", en el que se realizaron los estudios de controles y pacientes:

Doctores: J. L. Rodicio Díaz  
A. Barrientos Guzmán  
V. Gutiérrez Millet  
I. Bello Nicolau  
M. T. Ortuño de Solo  
F. Alvarez-Ude Coterá  
J. M. Alcázar de la Ossa

Enfermeras, por su colaboración en la realización de las pruebas y su participación como controles

- A los Doctores L. Hernando Avendaño y S. Casado Pérez, por su colaboración en el estudio de los pacientes binefrectomizados, realizada en la Fundación Jiménez Díaz.
- A los miembros de la Cátedra de Endocrinología Experimental, en la que se realizaron todas las determinaciones hormonales:  
Doctores: R. García Robles  
F. J. Rodríguez Rodríguez
- Al Dr. J. Torres Huertas, por su ayuda en la valoración estadística de los resultados.
- A todos los pacientes.
- A la Srta. M.A. de la Rosa, por la mecanografía

A PILAR, PATRICIA Y DANIEL

---

I N D I C E

## I N D I C E

	<u>Página</u>
A) INTRODUCCION -----	1
1 - Recuerdo histórico de la aldosterona ----	1
2 - Correlación anatómo-funcional de la corteza suprarrenal. -----	9
3 - Biosíntesis y metabolismo de la aldosterona -----	15
a) Biosíntesis -----	15
b) Transporte en sangre -----	22
c) Metabolismo -----	25
4 - Papel fisiológico de la aldosterona -----	30
a) Efectos renales -----	30
b) Efectos extrarrenales -----	34
5 - Mecanismo de acción de la aldosterona --	36
6 - Introducción al estudio de los mecanismos que regulan la secreción de aldosterona -	38
- Ausencia de mecanismo de retroalimentación en el control de la secreción de aldosterona -----	48
- Ritmo circadiano de secreción de aldosterona -----	49
7 - El sistema renina-angiotensina-aldosterona en la hipertensión arterial esencial -	52
8 - Factores que regulan la secreción de aldosterona. Planteamiento actual del problema -----	56
B) PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO -----	61
C) MATERIAL Y METODOS -----	63
1 - Sujetos normales -----	63
- Condiciones de estudio.	
- a) Influencia del balance de sodio y la postura -----	64
- b) Influencia de la edad -----	69
- c) Influencia del ciclo menstrual -----	70
2 - Pacientes binefrectomizados -----	72
- Condiciones de estudio -----	75
3 - Hipertensos esenciales -----	80
- Condiciones de estudio -----	84

4 - Determinaciones de laboratorio y métodos empleados -----	86
5 - Valoración estadística de los resultados--	93
D) RESULTADOS -----	107
1 - Sujetos normales -----	107
a) Influencia del balance de sodio y la pos tura -----	107
- Dieta de 20 mEq de sodio	
- Dieta de 130 mEq de sodio	
- Dieta de 250 mEq de sodio	
- Dieta libre	
- Dieta libre y estímulo con furosemida i.v.	
- Comentarios -----	120
- Correlación entre niveles plasmáticos de aldosterona y natriuresis -----	132
- Correlación entre niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina -----	136
b) Influencia de la edad -----	139
c) Influencia del ciclo menstrual -----	143
2 - Pacientes binefrectomizados -----	155
- Actividad de renina plasmática -----	155
a) Hemodiálisis -----	155
b) Ortostatismo -----	160
c) Potasio oral -----	162
d) Infusión de ACTH -----	164
e) Infusión de AII -----	166
f) Administración de progesterona -----	170
g) Correlación aldosterona-potasio -----	174
3 - Hipertensos esenciales -----	177
a) Actividad de renina plasmática -----	177
b) Aldosterona plasmática -----	184
c) Aldosterona urinaria -----	189
d) Correlación actividad de renina-aldoste rona plasmáticas -----	192

E) DISCUSION	-----	195
1º)Balance de sodio y cambios posturales en sujetos normales	-----	195
2º)Influencia de la edad en sujetos norma- les	-----	202
3º)Influencia del ciclo menstrual	-----	205
4º)Pacientes binefrectomizados	-----	211
5º)Hipertensos esenciales	-----	223
F) CONCLUSIONES	-----	231
G) BIBLIOGRAFIA	-----	238

A) INTRODUCCION

## 1) RECUERDO HISTORICO DE LA ALDOSTERONA

---

El comienzo del estudio científico de lo que hoy conocemos como glándulas suprarrenales, se remonta al año 1885, en que ADDISON describió cómo la destrucción de las "cápsulas suprarrenales" por tuberculosis, cáncer o "atrofia idiopática", conducía rápidamente a la muerte del paciente (ADDISON, 1855). Su descripción original contenía once casos cuya sintomatología y anatomía patológica corresponden en gran parte a las que caracterizan a la enfermedad que lleva su nombre en la actualidad.

Desde un punto de vista experimental, BROWN-SEQUARD (1856), demuestra poco después cómo la extirpación quirúrgica de las glándulas en el animal de experimentación, conducía igualmente a un desenlace fatal.

Parecía establecido que las glándulas suprarrenales ejercían una función necesaria para el mantenimiento de la vida a través de mecanismos hasta entonces desconocidos. Confirmando este hecho Sir WILLIAM OSLER describe en 1896 la mejoría de un paciente diagnosticado de enfermedad de ADDISON al recibir por vía oral extractos frescos de glándula suprarrenal de cerdo.

El descubrimiento de la adrenalina y la identificación de la médula como su lugar de origen, constituyó el origen de la diferenciación funcional entre corteza y médula suprarrenal, demostrando estudios posteriores que los componentes vitales de la glándula se hallaban en la primera de ellas (BIEDL, 1913).

El siguiente paso consistió en demostrar la existencia de una secreción interna de la corteza suprarrenal y la identificación de los factores secretados. Un hecho fundamental en este sentido fué la preparación de extractos lipídicos de corteza suprarrenal por SWINGLE y PFIFFNER

(1930) y HARTMAN y colaboradores (1930), capaces de man tener con vida a gatos adrenalectomizados por periodos de tiempo que llegaban a los cien dias. El extracto acuoso ob tenido demostró asimismo su efectividad en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Addison. Este hecho se siguió de la posterior identificación de numerosos compuestos cristalinos a partir de extractos de corteza suprarrenal, como la corticosterona (compuesto B de Kendall), cortisona (compuesto E de Kendall), cortisol (compuesto F de Kendall), 11-dehidrocorticosterona (compuesto A de Wintersteiner y Pfiffner), 11-deoxicortisol (sustancia S de Reichstein).

En tanto se desarrollaban estos hechos, nuevos aspectos clínicos y de laboratorio de la insuficiencia suprarrenal fueron descritos. BAUMANN y KURLAND (1927), describen cómo en el gato después de la suprarrenalectomía, el sodio sérico disminuía y el potasio por el contrario aumentaba, lo que junto con la demos-

tración de que la administración de cloruro sódico disminuía los efectos de la extirpación de las glándulas (BANTING y GAIRNS, 1926), hizo dirigir la atención de los investigadores hacia el papel de la glándula suprarrenal en la regulación de estos cationes y del agua. A mediados de la década de 1930, quedaba establecido que una de las funciones de la glándula era el mantenimiento del balance de los iones sodio y potasio en el organismo, a través del efecto que algunas de las sustancias por ella segregadas tenían sobre el manejo renal de estos electrolitos. La capacidad retenedora de sodio de los extractos suprarrenales radicaba, al menos en un 50% de su actividad total, en la llamada "fracción amorfa". Esta era un residuo no-cristalino que quedaba después de extraer todos los esteroides hasta entonces conocidos. A partir de esta fracción, HARTMAN y SPOOR (1940), obtuvieron un concentrado de gran capacidad para retener sodio, denominando a la sustancia responsable de este efecto "factor sodio". Posteriormente, se ha comprobado que no se trataba de la aldós-

terona por no ser soluble en alcohol etílico ni cloroformo.

SELYE postuló en 1946 la separación funcional de los esteroides en gluco y mineralocorticoides, necesaria para la comprensión de su teoría del síndrome general de adaptación, sin embargo, numerosos autores pensaban que dado que las sustancias hasta entonces aisladas reunían en mayor o menor grado actividad mixta, no parecía absolutamente necesaria la existencia de sustancias de acción exclusivamente mineralocorticoide. Sin embargo, al comienzo de los años cincuenta, con el advenimiento de técnicas de ensayo biológico, basadas en la alteración de la excreción renal de sodio y potasio en ratas suprarrenalectomizadas, comenzaron a aparecer nuevas evidencias en favor de la existencia de un mineralocorticoide, segregado de forma natural por la corteza suprarrenal. De esta forma, TAIT y colaboradores (1952), identifican a partir de un preparado comercial denominado "Eucortone", una sustancia con propiedades rete-

nedoras de sodio de movilidad cromatográfica similar a la cortisona. SIMPSON y colaboradores (1952), identifican un compuesto en sangre con idéntica movilidad cromatográfica en la vena suprarrenal del mono. La nueva sustancia poseía una actividad mineralocorticoide superior a lo hasta entonces descrito y se la denominó "Electrocortina". Posteriormente, BUSH (1952), la separó cromatográficamente de la cortisona, utilizando un sistema de benceno-agua-metanol en el que corría nuevamente la muestra. Los experimentos preliminares demostraron poseía un núcleo de ciclopentanoperhifrofenantreno con un enlace no saturado entre los carbonos 4 y 5 y un grupo cetónico en el carbono 3 del anillo A, en el anillo D presentaba además una cadena lateral  $\alpha$ -cetol en posición beta (SIMPSON y TAIT, 1953).

La caracterización posterior de esta sustancia, a partir del trabajo realizado en colaboración por SIMPSON, - TAIT, WETTSTEIN, NEHER, VON EUW y REICHSTEIN (1953), dió paso al nacimiento de la aldosterona, cuya

constitución molecular fué descrita en su totalidad por SIMPSON y colaboradores (1954), a partir de 56 grs. de la hormona obtenidos de un total de 1000 kg. de glándulas suprarrenales de buey.

Mientras estos hechos tenían lugar, una línea de trabajo paralela llevó a la demostración de la existencia de una sustancia retenedora de sodio en la orina. - LUETSCHER y DEMING (1950), demuestran su presencia en grandes cantidades en la orina de pacientes afectados de edema por síndrome nefrótico. Los mismos autores demuestran cómo esta sustancia disminuía cuando tenía lugar una diuresis espontánea (LUETSCHER y DEMING, 1950), ó inducida por la corticotropina - (LUETSCHER y colaboradores, 1951). Cantidades elevadas de esta sustancia se demostraron en la orina de cirróticos (CHART y SHIPLEY, 1953) y de sujetos normales sometidos a una dieta con escaso contenido de sodio (LUETSCHER y AXERALD, 1954). Estudios poste-

riores identificaron este factor encontrado en la orina con el esteroide aldosterona (LUETSCHER y CURTIS, 1955, WOLFF y colaboradores, 1956).

## 2) CORRELACION ANATOMO-FUNCIONAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

---

La división de la corteza suprarrenal en tres zonas concéntricas, fué descrita inicialmente desde un punto de vista histológico por ARNOLD en 1866. Este autor, basó su descripción en la disposición de las fibras conectivas y de los vasos sanguíneos y denominó a cada una de las zonas con la nomenclatura actualmente utilizada. La descripción de los elementos celulares que componen las tres zonas fué hecha años más tarde por GOTTSCHAU (1883). La zona glomerulosa, constituye una zona pobremente definida alrededor de la corteza en su porción más periférica, formada por células de citoplasma relativamente pequeño, en el que pueden verse pequeñas cantidades de lípidos. La fasciculada, comprende la mayor parte de la corteza y sus células contienen en su citoplasma grandes cantidades de colesterol y sus esteres lo que les da el aspecto vacuolado en las preparaciones utilizan-

do material previamente incluído en parafina. A estas células se las denomina células claras y forman columnas que se extienden desde la glomerulosa o en las zonas en que ésta no existe desde la cápsula hasta la zona reticular. Esta última, está formada por células que se disponen como una malla, teniendo un contenido lipídico citoplásmico finamente granular.

Los núcleos de todas las células son similares a los de otros tejidos, sin variaciones de una a otra zona. La membrana celular externa, muestra características distintas en la zona glomerulosa en la que presenta invaginaciones, relacionándose entre sí las de células adyacentes.

El estudio morfológico utilizando microscopía electrónica, permite diferenciar unas zonas de otras por sus características (LUSE, 1967), así las mitocondrias de la glomerulosa son alargadas y su membrana interna forma crestas lameliformes. El retículo endoplásmico a este

nivel es finamente vesiculado. Las mitocondrias de las zonas interna y media son más esféricas y las crestas aparecen como pequeñas invaginaciones tubulares en la fasciculada y elongadas con crestas tubulares y aplanadas en la reticular.

La descripción de la existencia de zonas definidas desde un punto de vista histológico, hizo surgir la pregunta de la significación funcional de cada una de ellas. En 1940 SWAN sugiere, basándose en lo hasta entonces descrito, que la glomerulosa sería productora de hormonas responsables del mantenimiento del equilibrio electrolítico y al menos en parte independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), en tanto que las restantes lo serían de las hormonas que influyen sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas. En 1948, CHESTER JONES, describe la teoría zonal, a partir de los trabajos de SWAN (1940), SARASON (1943) y DEANE y GREEP (1946), atribuyendo a la fasciculada la secreción de glucocorticoides, en tanto que la reticular pro-

duciría andrógenos.

La confirmación de la independencia funcional de cada una de las zonas, quedó establecida en los trabajos iniciales sobre bases morfológicas, utilizándose posteriormente métodos de incubación in-vitro de glándulas suprarrenales. La demostración de la relación existente entre zona glomerulosa y secreción mineralocorticoide, se basó inicialmente en el hallazgo morfológico de hipertrofia de dicha zona en ratas crónicamente depleccionadas de sal (DEANE y colaboradores, 1948), en la ausencia de atrofia de dicha zona en el animal hipofisectomizado (DEANE y GREEP, 1947) y en los cambios citológicos inducidos en la glomerulosa de ratas tratadas con 11-deoxicorticosterona (GREEP y DEANE, 1947). Posteriormente, AYRES y colaboradores (1956), comprueban que en la incubación de glándulas de buey previamente decapsuladas, no se obtenía aldosterona, lo que atribuyeron al arrancamiento de la mayor parte de la zona glomerulosa al decapsular. Trabajos posterio

res en la rata han confirmado que la aldosterona se sintetiza únicamente en la zona glomerulosa (LUCIS y colaboradores, 1961; SHEPPARD y colaboradores, 1963; TAIT y colaboradores, 1970). La incubación de cortes de tejido adrenal en presencia de precursores esteroideos adecuados han demostrado igualmente en el hombre que esa zona constituye la principal fuente de producción de la hormona, si bien la almacena en cantidad escasa de 0,39  $\mu\text{g/g}$  (NEHER, 1958).

SIEBENMANN (1959), describió un caso muy interesante de necrosis subtotal de la glándula suprarrenal en un paciente afecto de síndrome de Cushing. El estudio posterior a la necropsia mostró que en dicha glándula de la zona fasciculada y reticular estaban completamente destruidas, el estudio de la composición de la porción restante mostró que el 95% de los esteroides era aldosterona, en tanto que en la glándula contralateral esta hormona suponía solamente el 3,6% de los esteroides.

En circunstancias normales la suprarrenal es el único lugar de producción de aldosterona, demostrándose ausencia de secreción y de eliminación urinaria de la hormona en pacientes con enfermedad de Addison (HERNANDO y colaboradores, 1957) y en pacientes adrenalectomizados (KOWARSKI y colaboradores, 1964). Sin embargo, existe evidencia en favor de producción extraadrenal del mineralocorticoide, como demostraron LAIDLAW y colaboradores (1958) en una embarazada previamente adrenalectomizada bilateralmente, que presentaba eliminaciones significativas de aldosterona en orina. El origen de la hormona sería la placenta y en favor de ello iría la demostración por algunos autores de aldosterona en extractos placentarios (MAJNARICH y DILLON, 1954).

### 3) BIOSINTESIS Y METABOLISMO DE LA ALDOSTERONA

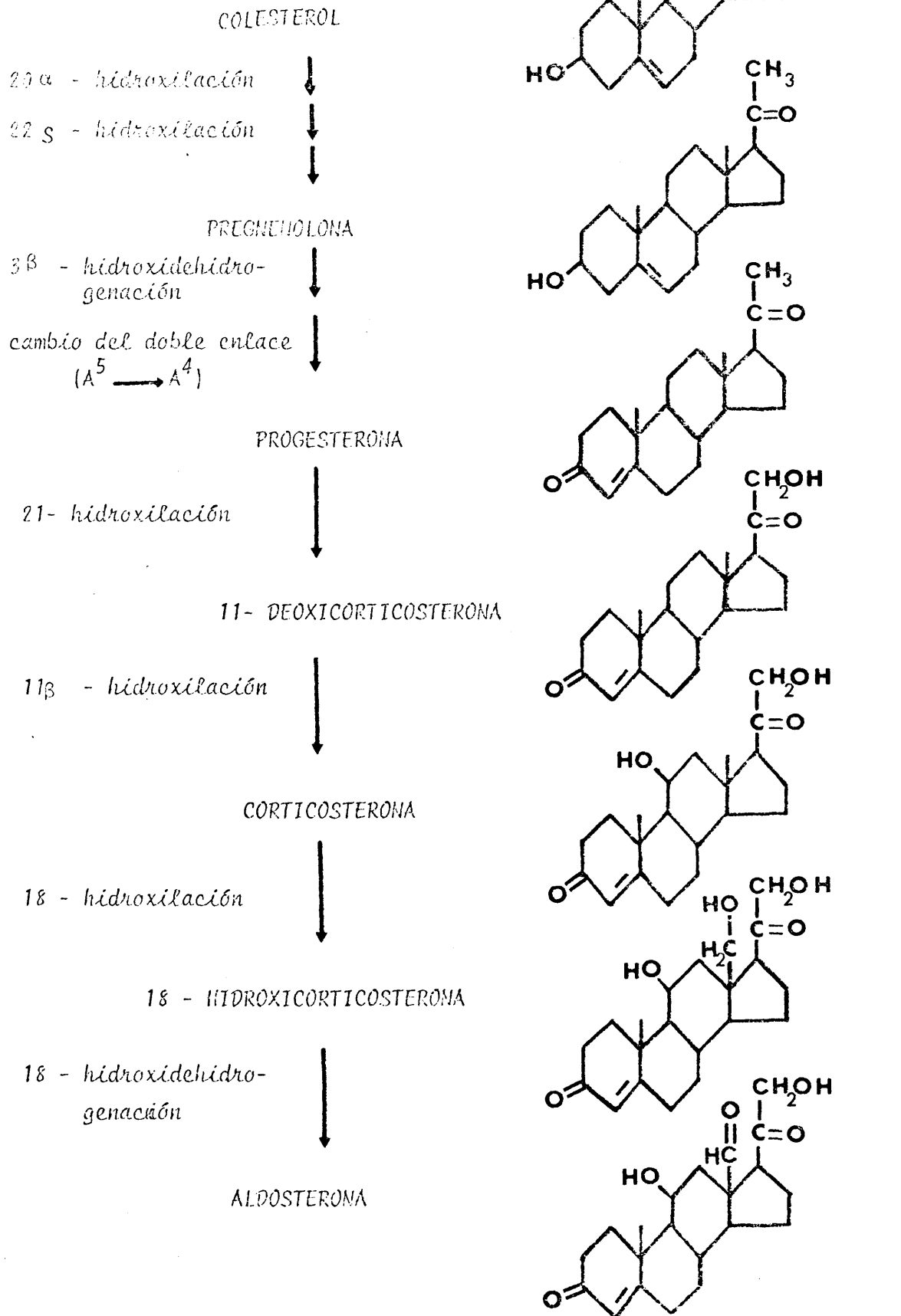
#### a) Biosíntesis

Las hormonas conocidas que produce la corteza suprarrenal son esteroides y su biosíntesis tiene lugar a través de una serie de reacciones catalizadas por sistemas enzimáticos de distribución intracelular que varían según los distintos tipos de células. El núcleo inicial de síntesis en la glándula normal es el colesterol, cuya existencia en la corteza suprarrenal en forma de ésteres de colesterol, es un hecho conocido desde hace más de sesenta años (BEUMER 1914). La zona glomerulosa del hombre, a diferencia de otras especies animales, es especialmente rica en ellos (ELIAS y PAULY, 1956). El colesterol puede originarse a partir de síntesis en la propia glándula, o bien es tomado de la circulación, variando la proporción de estos dos orígenes de unas especies a otras (WERBIN y CHAIKOFF 1961). La síntesis tiene lugar a partir del acetato, me-

diante una serie de reacciones en las que participan el acetil-coenzima A, el ácido mevalónico, escualeno, la nosterol, zimosterol y demosterol. La acumulación de colesterol en la adrenal es estimulada por el ACTH (ALTON y GOODALL, 1969).

El primer producto del metabolismo del colesterol que se encuentra en la suprarrenal en cantidades significativas es la pregnenolona, que constituye el precursor de las hormonas esteroideas de los animales vertebrados. A partir de ella, la biosíntesis de la aldosterona, contenida en la figura 1, tiene lugar a través de una serie de cambios que incluyen oxidaciones, un cambio del doble enlace  $\Delta^5$  a la posición  $\Delta^4$  y la introducción de grupos hidróxilo adicionales, que dan lugar sucesivamente a la formación de la 11-deoxicorticosterona, corticosterona, 18-hidroxicorticosterona y, por último, aldosterona.

Fig. 1.- Biosíntesis de la aldosterona



Los pasos iniciales en su génesis tienen lugar fundamentalmente en las zonas fasciculada y reticular, quedando confinada a la zona glomerulosa la conversión final de corticosterona a aldosterona. La conversión inicial de pregnenolona a progesterona y la hidroxilación de ésta en el carbono 21 originando la 11-deoxicorticosterona es catalizada por acción de enzimas microsomales. El esteroide así formado pasa a las mitocondrias donde tienen lugar las transformaciones sucesivas hasta la aldosterona.

El esteroide así sintetizado es el 11-18 hemiacetal de 11  $\beta$ , 21.-dihidroxi-3,20 - dioxo -4-pregнено, 18-11.

La tabla I contiene las principales características físico-químicas de la hormona.

La producción de aldosterona en el adulto normal oscila diariamente entre 50 y 250  $\mu\text{g}/24$  horas (TAIT y colaboradores, 1961), siendo más baja en niños (WELDON y

TABLA I .-

PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS DE LA ALDOSTERONA

- Fórmula empírica :  $C_{21} H_{28} O_5$
  
- Composición elemental :

carbón	=	69,9	%
hidrógeno	=	7,83	%
oxígeno	=	22,2	%
  
- Peso molecular : 360,44
  
- Punto de fusión :

164°C	(forma anhidra)
108-112°C	(forma cristalina)
  
- Rotación específica: en cloroformo  $\frac{25}{D} \pm 160^\circ$   
en acetona  $\frac{23}{D} \pm 152.2^\circ$
  
- Espectro de absorción ultravioleta:

(en alcohol etílico)	máximo = 240 $\pm$ 0,25 m $\mu$
	log E = 4,20 (aldosterona monohidrato)
  
- Solubilidad en agua  $1,2 \times 10^4$  moles/litro.

colaboradores, 1967) y en ancianos (FLOOD y colaboradores, 1967).

La biosíntesis de la aldosterona puede ser inhibida por una serie de compuestos:

- anfenona B. Suprime la secreción de los esteroides adrenales por inhibición enzimática. Como consecuencia de ello se produce una desviación del metabolismo normal de la glándula con aumento de la producción de progesterona.

Es demasiado tóxica para el uso clínico como tratamiento de carcinomas suprarrenales o en hiperaldosteronismos.

- Op'-DDD - Su administración produce una disminución en la excreción urinaria de aldosterona, al igual que la de esteroides 17-oxogénicos, 17-oxoesteroides y pregnanetrioles. Al igual que la anterior es demasiado tóxica para su utilización rutinaria.

- Aminoglutetimide - Inhibe la conversión de colesterol a  $20\alpha$ -hidroxicolesterol, por ello interfiere la síntesis de aldosterona.
  
- Metopirona - Es un inhibidor de la  $11\beta$ -hidroxilasa y de la 18-hidroxilación. La síntesis de aldosterona es interrumpida a nivel de la 11-deoxicorticosterona.
  
- SU - 9055 - Disminuye la producción de la hormona, aumentando la síntesis de corticosterona, al inhibir la 18-hidroxilación.
  
- Triparanol - Bloquea la síntesis de colesterol al inhibir la conversión de desmosterol a colesterol.
  
- Inhibidores de la síntesis de proteínas - Ejemplo de ello es la puromicina, que inhibe la síntesis en un paso posterior a la corticosterona.

- Ouabaina - Su mecanismo de acción no es bien conocido pero probablemente actúa inhibiendo la  $[Na^+ + K^+]$  - ATPasa, alterando de esta forma el gradiente de potasio entre los fluidos extra e intracelular y de forma secundaria a esta alteración inhibe la síntesis de aldosterona.

#### b) Transporte de aldosterona en la sangre

A fin de ejercer sus acciones, la aldosterona es transportada a través de la circulación desde la glándula suprarrenal hasta los diferentes órganos sobre los que actúa.

Su paso a través de la circulación lo realiza de dos formas, libre y ligada a las proteínas plasmáticas.

Aproximadamente un 50-70% de la aldosterona circulante va ligada a las proteínas (DAVIDSON y colaboradores, 1962), fundamentalmente a la albúmina, globulina portadora de esteroi

des o transcortina y la  $\alpha_1$  glucoproteína ácida.

La albúmina tiene escasa afinidad por los esteroides pero posee una gran capacidad de ligazón. Cuanto más polar sea un esteroide, esto es, cuantos más grupos hidróxilo posea, menor es su unión a la albúmina, de aquí que la aldosterona se ligue a ella en mayor proporción que el cortisol, al contrario de lo que sucede con la transcortina. La presencia de ácidos grasos en sangre disminuye la afinidad de la proteína por los esteroides (WESTPHAL, 1971).

La transcortina es una  $\alpha_1$ -globulina que al contrario de la anterior tiene una gran afinidad por los esteroides, pero con escasa capacidad de ligazón. Cuanto más polar es un esteroide, más fuertemente se liga a la proteína, por lo que posee una gran afinidad por el cortisol y menor para la aldosterona.

La importancia de la  $\alpha_1$ -glucoproteína ácida, al igual que la anterior, tiene mayor afinidad por esteroides ricos en

grupos hidroxilo, por lo que debe ligar aldosterona en proporción escasa.

La existencia de una fracción ligada en el transporte de la aldosterona, permite una prolongación de la vida media de la hormona, por no degradarse esta fracción a su paso por el hígado. Por otro lado, la aldosterona ligada a proteínas sirve como reserva a efectos biológicos, ya que existe un equilibrio dinámico entre esta porción y la que circula libre, que constituye aquella parte de la hormona disponible biológicamente para actuar en los diferentes tejidos.

La concentración de la hormona en sangre periférica viene determinada por la tasa de secreción de la zona glomerulosa de la suprarrenal y por la velocidad con que es aclarada de la circulación, bien por incorporación a diferentes tejidos y las consiguientes transformaciones metabólicas, bien por eliminación del esteroide o sus metabolitos por el riñón.

c) Metabolismo de la aldosterona

El estudio del metabolismo de la aldosterona se inició con la utilización de hormona marcada con tritio ( $H^3$ ) o carbono-14( $C^{14}$ ). Cuando una dosis de hormona marcada se inyecta por vía endovenosa, la radiactividad plasmática asciende rápidamente para disminuir en una curva que TAIT y colaboradores (1961) describieron por medio de dos factores exponenciales. Este hecho permitió a los mismos autores hablar de la existencia de dos "pools" en el metabolismo y transporte de la aldosterona. El primero de ellos (pool interno), entraría rápidamente en equilibrio con el esteroide segregado o inyectado, mientras que el segundo (pool externo), lo haría de forma más lenta. La suma de ambos pools constituiría el volúmen de distribución de la hormona que TAIT y colaboradores (1962) estimaron en 40 litros, repartidos 25 en el primero de los pools y 15 en el segundo de ellos. Estudios posteriores de LUETSCHER y colaboradores (1966), permitieron es-

tablecer la existencia de hasta 8 compartimentos en los que la hormona inyectada podría distribuirse. El primero de ellos vendría representado por el plasma, desde el que la hormona pasaría en ambos sentidos hacia dos compartimentos representados por el pool interno y el externo que no tendrían unos límites anatómicos definidos. El cuarto compartimento serían los riñones, desde los cuales la aldosterona podría pasar al quinto representado por la orina. El hígado constituiría el sexto compartimento en el que el esteroide se conjugaría, pasando posteriormente al espacio vascular y extravascular que constituirían los dos últimos compartimentos.

Dado que el volumen de distribución de la hormona es mayor que el agua corporal total (TAIT y colaboradores, 1962, LUETSCHER y colaboradores, 1966), una parte de la aldosterona debe penetrar en el interior de los tejidos corporales, haciéndolo fundamentalmente en el riñón, hígado, corazón, pulmones, músculo estriado y duodeno -

(SULYA y colaboradores 1963, HOLLANDER y colaboradores, 1966).

El análisis de la curva de desaparición del plasma de la hormona inyectada, permitió además el cálculo de la vida media de la aldosterona, que CHEVILLE y colaboradores (1966), calcularon era de 20 minutos teniendo en cuenta la dinámica de distribución en los ocho compartimentos antes citados. Sin embargo, la vida media efectiva del esteroide es sin duda más larga, teniendo en cuenta su ligazón a las proteínas plasmáticas.

La degradación de la aldosterona tiene lugar principalmente en el hígado, en el que se forman derivados inactivos dihidro y tetrahidro, que se conjugan con el ácido glucurónico, siendo posteriormente eliminado en la orina. El riñón constituye el segundo órgano, en importancia, en el que tiene lugar la degradación del esteroide, eliminándose también los productos en él formados por la orina. Una pequeña cantidad de aldosterona es eliminada como

tal, representando aproximadamente el 1% del total -  
(FLOOD y colaboradores, 1961).

Después de una inyección de aldosterona tritiada, el 81% de la radiactividad aparece en la orina de las primeras 24 horas, alcanzándose el 91% de eliminación en dos días (FLOOD y colaboradores, 1961). De los metabolitos excretados en la orina, un conjugado ácido-lábil, la aldosterona-18-glucurónido, formada en el riñón, representa el 10% del total de la producción y es el más frecuentemente utilizado como medida de la excreción urinaria de la hormona.

La desaparición de la circulación de la aldosterona depende de una serie de factores, como son, la penetración en diferentes tejidos, las transformaciones metabólicas en ellos (fundamentalmente hígado y riñón), y la pérdida urinaria de aldosterona libre.

La relación entre la tasa de secreción de la hormona y la concentración en sangre, es un reflejo de la velocidad de su transformación metabólica. Este índice utilizado inicialmente por PEARLMAN en 1957, es lo que hoy conocemos como tasa de aclaramiento metabólico, similar en su concepto al aclaramiento renal y que representa el volumen plasmático aclarado del esteroide en la unidad de tiempo. El aclaramiento metabólico de un adulto normal es aproximadamente 1600 litros/día; solamente un 15% de él tiene lugar en los riñones (AYERS y colaboradores, 1962), el resto se produce en el hígado, por lo que esa cifra es similar al flujo plasmático hepático, de aquí que las enfermedades que producen una alteración de la función hepática se traduzcan en cambios del aclaramiento metabólico de la hormona.

#### 4) PAPEL FISIOLÓGICO DE LA ALDOSTERONA

a) - Efectos renales - Los primeros experimentos realizados en el animal de experimentación, mostraron que la administración aguda de aldosterona aumentaba la reabsorción renal de sodio y la eliminación urinaria de potasio - (SIMPSON y TAIT, 1953). Este mismo efecto fué demostrado en el hombre por MACH y colaboradores (1954).

En 1958 VANDER y colaboradores, utilizando técnicas de "stop-flow" en perros adrenalectomizados, comprueban que la administración del mineralocorticoide inducía una disminución en el contenido de sodio del túbulo contorneado distal, proponiendo a éste como el lugar de acción de la hormona. BERLINER (1958), sugiere en la misma época que el mecanismo por el que en el túbulo distal se altera la excreción de electrolitos depende de un intercambio de sodio, que es reabsorbido, por potasio e hidrógeno, que pasan a la luz tubular. La aldosterona facili-

taría este intercambio siendo imprescindible para su actuación un suficiente aporte de sodio al tubo distal. En el animal de experimentación no aparece kaliuresis cuando es sometido a una dieta carente de sodio (FINN y WELT, 1963). Además de esta acción sobre el túbulo contorneado distal, la hormona facilita la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle y en el túbulo colector (SONNENBLICK y colaboradores, 1961).

Un efecto similar a nivel del túbulo contorneado proximal no ha podido ser totalmente descartado. WILLIAMS y BABA (1967), demostraron cómo en ratas a las que se administraba aldosterona tritiada, ésta aparecía a nivel proximal y distal. En ratas adrenalectomizadas, parece existir un defecto en el manejo proximal de sodio, quizás atribuible a la falta de aldosterona (HIERHOLZER y STOLTE, 1969).

La respuesta antinatriurética y kaliurética de la aldosterona depende del sexo como demostraron MORRIS y colabo-

radores (1973) en ratas adrenalectomizadas, siendo más importante la respuesta en machos que en hembras.

La respuesta fisiológica a la administración de aldosterona muestra un periodo de latencia, antes de que tenga lugar un transporte activo de sodio que en el animal de experimentación oscila entre 45 minutos y una hora (BARGER y colaboradores, 1958). Este período de latencia es algo más largo en el hombre (AUGUST y colaboradores, 1958).

A diferencia de la administración aguda, la administración crónica de aldosterona ha mostrado en el sujeto normal un "escape" tubular a la acción retenedora de sodio y kaliurética de la hormona (AUGUST y colaboradores, 1958). Este hecho no ha sido constatado si el mineralocorticoide era administrado a pacientes con edemas en los que la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal es intensa (NELSON y AUGUST, 1959), ó a normales en situación de deplección de sodio (STRAUSS y EARLEY, 1959). El fenómeno del

"escape" guarda relación con la expansión del volumen extracelular y aparece cuando por efecto inicial de la administración de la hormona se produce un balance acumulativo de sodio de al menos 170 mEq (ROSS y HURST, 1965). El punto donde tiene lugar el "escape" es la parte proximal de la nefrona y se ha interpretado como secundario a factores hormonales y/o factores físicos intrarrenales - (BLYTHE y colaboradores, 1971; EARLEY, 1966), por ello, el término "escape" es probablemente inadecuado al hacer referencia a la aldosterona, ya que esta hormona, a pesar de lo que sucede en el túbulo proximal, continúa actuando y manteniendo la retención de 1 ó 2 litros de volumen extracelular necesaria para que el "fenómeno" tenga lugar.

A través de sus efectos sobre el riñón, la aldosterona se constituye en guardián de la excreción urinaria de sodio, actuando fundamentalmente en situaciones de contracción del volumen circulante, contribuyendo en escasa cuantía al mantenimiento de los niveles plasmáticos de sodio y

de forma importante a la regulación de los niveles de po  
tasio.

b) - Efectos extrarrenales - La aldosterona en el hom-  
bre actúa sobre el manejo de electrolitos en lugares -  
distintos del riñón, fundamentalmente las glándulas sa-  
livares (MACH y colaboradores, 1954), sudoríparas -  
(COLLINS, 1966) y en el aparato digestivo(LEVITAN,  
1965). Básicamente su acción favorece una disminución  
del contenido de sodio y un aumento del contenido de po-  
tasio en las secreciones glandulares.

Acciones sobre el contenido electrolítico de diversos ór-  
ganos, han sido descritos en el animal de experimenta-  
ción y en el humano, fundamentalmente en músculo -  
(FRENCH y MANERY, 1964) y hueso (LIBERMAN y co-  
laboradores, 1966), sin embargo, no ha podido descar-  
tarse que este hecho no sea secundario al efecto renal  
que el esteroide ejerce sobre el sodio y el potasio.

Experimentalmente se ha demostrado también la existencia de un efecto inotrópico de la aldosterona sobre el músculo cardíaco (TANZ, 1962).

## 5) MECANISMO DE ACCION DE LA ALDOSTERONA

---

La aldosterona estimula el transporte activo de sodio a través de las células epiteliales ligándose inicialmente a receptores citoplásmicos, por medio de los cuales contacta con el núcleo activando la síntesis de ácido ribonucleico dependiente de ácido dexoxiribonucleico. El ARN a su vez induce la síntesis de una proteína que participaría en el transporte de sodio (CRABBE, 1961; EDELMAN y colaboradores, 1963; SHARP y LEAF, 1966; CASTLES y WILLIAMSON, 1967; FANESTIL y colaboradores, 1967). No existe acuerdo sobre la forma de actuación de esta proteína, para EDELMAN y colaboradores (1963) actuaría aumentando la disponibilidad de energía de la "bomba de sodio" a través del ATP, otros autores (CASTLES y WILLIAMSON, 1967) piensan que sería una permeasa facilitadora de la entrada de sodio a la célula al disminuir la permeabilidad de su pared. Parece probable que la aldosterona aumente la permeabilidad de la membrana

celular al sodio y al mismo tiempo active la "bomba de sodio" que extraería aquél fuera de la célula. VANCURA y colaboradores (1971), han demostrado, sin embargo, que la aldosterona puede ejercer su acción sin que sea necesaria la síntesis de ARN ni de proteínas.

6) INTRODUCCION AL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS  
QUE REGULAN LA SECRECION DE ALDOSTERONA.

---

Con el descubrimiento de la hormona, el desarrollo de los métodos para su análisis en los fluidos biológicos, permitió la iniciación del estudio de los diferentes mecanismos que regulan su secreción. El conocimiento desde 1939 de que la inervación de la glándula suprarrenal no era imprescindible para su normal funcionamiento (LEVY y BLALOCK, 1939), hizo que los trabajos iniciales se dirigieran a la búsqueda de factores humorales. La influencia del balance de sodio sobre la secreción de aldosterona fué rápidamente conocido. LUETSCHER y AXERALD demuestran en 1954 el aumento en la excreción urinaria de sustancias retenedoras de sodio cuando un sujeto normal recibía una dieta con un contenido pobre en dicho elemento. Este aumento fué puesto en relación con variaciones del volumen plasmático circulante, ya que como demostraron BARTTER y colaborado-

res (1956), el aumento en la producción de aldosterona, cesaba si se reponía la pérdida de volemia mediante administración intravenosa de líquidos. Otros datos en favor de este hecho, fué la demostración por CRABBE y colaboradores (1958), de que el efecto se producía también con la administración de terapéutica diurética.

Por la misma época, comenzó a definirse el papel que el potasio jugaba sobre la secreción de la hormona, así en 1955, SINGER y STACK-DUNNE, demuestran que en ratas crónicamente deplecionadas de potasio, la secreción del mineralocorticoide estaba disminuída. Un año más tarde, ROSENFELD y colaboradores (1956), demuestran la existencia de aumento en la secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal aislada al ser perfundida con un medio rico en potasio. En el hombre, LARAGH y STOERK (1957), fueron los primeros en demostrar que la secreción aumentaba con la sobrecarga de potasio por vía oral. La deplección de potasio, por el contrario,

se acompañaba de disminución de la producción (JOHNSON y colaboradores, 1957).

El ión estimula la síntesis de la hormona en un paso previo a la formación de pregnenolona según MÜLLER (1966), y en estadios posteriores según otros autores (HANING y colaboradores, 1970). En sujetos normales, BROWN y colaboradores (1972), demostraron que la estimulación tiene lugar en un paso superior cuando menos a la síntesis de deoxicorticosterona. Para que tenga lugar el estímulo, - pequeñas variaciones del potasio plasmático (0,5 mEq/l) son suficientes (FUNDER y colaboradores, 1969), si bien probablemente tiene más importancia la concentración local a nivel de la adrenal del ión que su concentración en plasma para el estímulo secretor de aldosterona.

El conocimiento del efecto trófico que la adenohipofisis ejerce sobre la glándula suprarrenal, hizo que en la década de los años cincuenta, se comenzase a estudiar el posible efecto que las hormonas segregadas por aquélla

especialmente el ACTH, pudiesen tener sobre la producción de aldosterona. Los trabajos iniciales de SINGER y STACK-DUNNE (1955) y RAUSCHKOLB y colaboradores (1956 a), demostraron una disminución en la secreción de la aldosterona después de la hipofisectomía en el animal de experimentación.

ROSS y colaboradores (1960), demuestran en pacientes hipofisectomizados, una disminución en la eliminación urinaria de aldosterona.

El estudio del efecto de la administración de ACTH exógeno, ha mostrado ser un estímulo en todas las especies de mamíferos estudiadas, incluyendo el hombre (AXERALD y colaboradores, 1954), haciéndolo en administración aguda i.v. Por el contrario, cuando el ACTH es administrado por vía i.m. durante 1-3 días, si bien se aprecia un estímulo inicial en la secreción de aldosterona, posteriormente ésta disminuye hasta niveles por debajo de los existentes en el periodo control

(AXERALD y colaboradores, 1954). Esta caída en la secreción de aldosterona después de la administración de ACTH durante varios días se ha interpretado como secundario a la retención de sodio que expande el volúmen extracelular, dado que el descenso no se produce si se previenen las variaciones del volúmen extracelular (KLIMAN y colaboradores, 1961).

El lugar de acción del ACTH, se sitúa probablemente en un paso entre el colesterol y la progesterona, dado que estimula la conversión de colesterol marcado y no la de progesterona marcada (STONE y HECHTER, 1954).

En 1959, un nuevo factor estimulador de la síntesis del principal mineralocorticoide conocido, hace su aparición; con él nace el concepto de la existencia de una hormona que de forma específica actuaría sobre la regulación de la síntesis de aldosterona. La idea tuvo su origen en el experimento que realizaron YANKOPOULAS y colaboradores (1959), los cuales mediante un sistema de circ-

lación cruzada en perros, demostraron la existencia de un factor circulante en la sangre de uno de ellos que presentaba un hiperaldosteronismo secundario inducido por constricción de la cava inferior, capaz de producir un aumento en la secreción de aldosterona en el perro que actuaba como receptor. En el experimento que DENTON y colaboradores (1959) realizaron de forma si milar en la oveja, se excluyó una posible influencia del sodio, potasio y ACTH.

Parecía claramente establecida la existencia de un factor humoral estimulador específico de la aldosterona, quedaba entonces por conocer el origen y la naturaleza de lo que se denominó hormona estimulante de la aldosterona (HEA). Como posibles fuentes de producción de la HEA, se consideraron varios órganos, entre ellos el hipotálamo, cerebro, la glándula pineal, la adenohipófisis, el hígado y los riñones. Los trabajos de DAVIS y colaboradores (1961) y MULROW y GANONG (1961), demostraron el origen renal de este factor al comprobar

la ausencia de variaciones de la aldosterona en respuesta a la hemorragia aguda en el animal de experimentación previamente hipofisectomizado y binefrectomizado, lo que no sucedía si solamente se hipofisectomizaba. Apoyando este hecho la administración de extractos de riñón por vía intravenosa al animal de experimentación estimulaban la secreción de aldosterona (DAVIS y colaboradores, 1961). Quedó así demostrado lo que Gross preconizó años antes, estudiando el contenido renal de renina en ratas en distintas situaciones de balance de sodio (GROSS, 1958).

En 1960, GENEST y colaboradores, y LARAGH y colaboradores, demuestran que la infusión intravenosa de Angiotensina II (AII) sintética aumentaba la producción de la hormona, identificándose posteriormente el patrón de respuesta suprarrenal a la infusión de AII y/o de extractos crudos de riñón (DAVIS y colaboradores, 1961), o de renina (BARTTER y colaboradores, 1961). La diferencia con la infusión de ACTH consistía en un mayor

aumento de la aldosterona en ausencia de incrementos de los 17-hidroxicorticoides (MULROW y GANONG, 1961).

La identificación de la secuencia de reacciones desde el substrato o angiotensinógeno hasta la generación de AII y la correlación entre los niveles de actividad de renina plasmática y la tasa de secreción de aldosterona en el individuo normal en distintas situaciones de balance de sodio y postura (BROWN, J.J. y colaboradores, 1963 ; - VEYRAT y colaboradores, 1964; LARAGH y colaboradores, 1966; COHEN y colaboradores, 1967; BINNION y colaboradores, 1965), permitieron identificar al sistema renina angiotensina como el principal estímulo para la secreción de aldosterona. Las variaciones que el balance de sodio inducía en la producción de aldosterona, se interpretaron como secundarias a variaciones de este sistema.

Los cambios posturales se traducen igualmente en variaciones de la secreción de aldosterona. El paso del decú-

bito a la bipedestación se acompaña de aumento en la secreción de aldosterona (BALIKIAN y colaboradores, - 1968) de renina (NIELSEN y MOLLER, 1969), y en los niveles circulantes de angiotensina II (KALA y colaboradores, 1974), considerándose el aumento del esteroide como secundario a las modificaciones del sistema renina-angiotensina. El estímulo exacto que origina esta adaptación endocrina a las variaciones posturales, no es perfectamente conocido, si bien un posible factor podría ser la descarga simpática que tiene lugar a fin de impedir la caída de la tensión arterial (GORDON y colaboradores, 1967).

Influencias sobre la suprarrenal inductoras de variaciones en la secreción de aldosterona se han descrito además para la disminución de la concentración plasmática de sodio a nivel experimental (BLAIR-WEST y colaboradores, 1962), y en el hombre (DAVIS, 1963), con un efecto estimulador. En este mismo sentido actuaría la deficiencia de magnesio, como demostraron GINN y CADE -

(1961) en la rata; sin embargo, este hallazgo no ha sido -  
confirmado en el hombre (COPE, 1964). Los estrógenos  
(KATZ y KAPPAS, 1967), y la progesterona (SUNDSFJORD,  
1971) actuarían también favoreciéndola.

El posible papel que el sistema nervioso podría jugar, ha  
sido un tema debatido a lo largo de las dos últimas déca-  
das. Las primeras observaciones en este sentido fueron  
descritas en 1950 por PETERS y colaboradores, en pacien-  
tes afectados de enfermedades del sistema nervioso central  
con incapacidad de retener sodio. RAUSCHKOLB y -  
FARREL (1956), demuestran la disminución en la secre-  
ción de aldosterona en perros decapitados. Los mismos  
autores comprueban que la hipofisectomía producía una  
disminución en la secreción de aldosterona entre 40 y 66  
por ciento, sin embargo, la supresión hipofisaria induci-  
da por la administración de cortisona no modificaba la se-  
creción, lo que sugería la existencia de algún factor cen-  
tral desconodico. El centro nervioso causante de este  
hecho fué localizado en el diencéfalo (RAUSCHKOLB y -

FARREL, 1956). Sin embargo, estudios posteriores no han sido concluyentes en la demostración de la existencia de un control de la secreción de aldosterona por parte del sistema nervioso central.

Ausencia de mecanismo de retroalimentación en el control de la secreción de aldosterona. -

A diferencia de otros esteroides, como el cortisol, la aldosterona no posee un mecanismo de retroalimentación que controle su secreción. BLAIR-WEST y colaboradores (1962 a), demostraron cómo la suprarrenal de oveja perfundida con sangre conteniendo aldosterona en cantidad de 1.5  $\mu\text{g}/\text{h.}$ , no alteraba la respuesta normal a la deplección de sodio. La infusión de aldosterona en el perro hipofisectomizado tampoco inhibía la secreción de aldosterona (BIGLIERI y GANONG, 1962). El estudio de un posible efecto directo de la aldosterona sobre el sistema renina-angiotensina, ha mostrado

resultados negativos en el trabajo de GEELHOED y VANDER (1967), en el que la infusión de la hormona tampoco disminuía la concentración de renina en la vena renal en el perro. Este efecto sí aparecía en la rata si se administraba deoxicorticosterona junto con sal (GROSS y colaboradores, 1956). El efecto inhibidor de la aldosterona parece depender de su actuación a nivel renal, facilitando la reabsorción de sodio.

#### Ritmo circadiano de secreción de aldosterona. -

La primera evidencia en favor de la existencia de variaciones en la secreción de aldosterona a lo largo del día fué descrita al ver la diferencia existente en el contenido de aldosterona en la orina recogida por períodos de 12 horas consecutivos, con una eliminación mayor de la hormona durante el día que durante la noche (VENNING y colaboradores, 1956). Estos cambios se interpretaron como secundarios a las variaciones posturales du-

rante el día. En favor de ello, iría la demostración por WOLFE y colaboradores (1960), de la inversión en la eliminación cuando el sujeto normal permanece tumbado durante el día y deambula durante la noche. MULLER y colaboradores (1958), demuestran además la desaparición de la diferencia existente en orina, cuando el sujeto permanece tumbado durante 24 horas.

Las variaciones existentes en la eliminación de aldosterona en orina, desaparecen a pesar de los cambios posturales en pacientes con hipopituitarismo (MULLER y colaboradores, 1958). Este hecho hablaría en favor de una posible influencia del ACTH sobre el posible ritmo de secreción.

Con el advenimiento de técnicas de medida de niveles plasmáticos de la hormona, los trabajos han mostrado datos contradictorios estudiando sujetos en decúbito, que van, desde el hallazgo de ausencia de variaciones (WOLFF y TORBICA, 1963), al hallazgo de éstas en relación con

modificaciones de la ARP (MICHELAKSIS y HORTON, 1970), o con el ACTH (ARMBRUSTER y colaboradores, 1975). El estudio de la tasa de secreción de la hormona ha mostrado que la producción es máxima hacia el mediodía y mínima hacia medianoche (WESSON, 1964).

7) EL SISTEMA RENINA -ANGIOTENSINA -ALDOSTERONA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.

---

A finales del siglo pasado, TIGERSTED y BERGMANN, - demostraron que la infusión i. v. de extractos renales producía hipertensión en el animal de experimentación. Su trabajo constituyó el inicio de la demostración de la relación existente entre el riñón y la hipertensión arterial. - Sin embargo, pasaron treinta y seis años hasta la demostración por parte de GOLDBLATT y colaboradores(1934), de que era el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el directamente implicado en el proceso. La influencia del SRAA sobre la generación de la hipertensión arterial, se realizaría a través de dos mecanismos, por un lado la regulación del metabolismo del sodio y por otro el efecto presor de la angiotensina II.

El estudio de la aldosterona en la hipertensión arterial humana, mostró cómo en la hipertensión maligna los niveles

estaban claramente elevados (LARAGH y colaboradores, - 1960 a), y que a diferencia de lo que sucede en el normo-tenso, la secreción no se modificaba con las variaciones de la ingesta de sodio (LARAGH, 1961). Esta situación se acompañaba a menudo de alcalosis hipokaliémica - - (LARAGH y colaboradores, 1960 a), y el control de la hipertensión mediante el uso de drogas hipotensoras se acompañaba de disminución en la secreción de aldosterona - - (MC ALLISTER y colaboradores (1971), normalizándose las alteraciones iónicas antes descritas. Este incremento de la aldosterona se acompaña de aumento en la concentración plasmática de angiotensina II (GOCKE y colaboradores, - 1969) y actividad de renina plasmática (FITZ y ARMSTRONG, 1964).

En la hipertensión esencial benigna, el estudio de la eliminación urinaria de aldosterona ha mostrado hallazgos discrepantes de valores elevados, normales o bajos (GENEST y colaboradores, 1956; HERNANDO y colaboradores, 1957). En ella, la secreción de aldosterona en relación a la in-

gesta de sodio es normal (LARAGH y colaboradores, - 1960 a; LARAGH y colaboradores, 1966), observándose un aumento en respuesta a la infusión de angiotensina II (BIRON y colaboradores, 1962) y de ACTH (RUILOPE y colaboradores, 1976).

Estos hallazgos se acompañan de la presencia en sangre de niveles de actividad de renina, normales, elevados o bajos (HELMER, 1964; LARAGH y colaboradores, 1966; JOSE y colaboradores, 1970; GUTIERREZ-MILLET y co laboradores, 1975), cuya interpretación fisiopatológica alcanzó su mejor expresión en la teoría propuesta por el grupo de Laragh (LARAGH y colaboradores, 1972; LA-RAGH, 1973), propugnando que el SRAA y el balance de sodio son factores claves en la fisiopatología de la hiper tensión arterial. Nació así el concepto de hipertensión por vasoconstricción (renina dependiente), en la que existirían niveles elevados de angiotensina II causantes de la vasoconstricción, representada por la hipertensión maligna y de hipertensión por aumento del volúmen -

circulante (volumen dependiente), cuyo ejemplo sería el hiperaldosteronismo primario y dentro de la hipertensión esencial, los casos que se acompañan de cifras bajas de renina. Esta clasificación tendría implicaciones etiológicas, pronósticas y terapéuticas de gran importancia en el estudio de un paciente afecto de hipertensión arterial esencial. Este hecho, junto con la demostración por algunos autores (LUETSCHER y colaboradores, 1974; GENEST y colaboradores, 1975), de la existencia en dicha entidad de alteraciones en el metabolismo de la aldosterona, sugerentes de una interacción entre sistema renina-angiotensina y secreción de aldosterona diferente a la existente en sujetos normales, dieron paso a una concepción distinta del estudio y tratamiento de la hipertensión arterial.

## 8) FACTORES QUE REGULAN LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA - PLANTEAMIENTO ACTUAL DEL PROBLEMA

---

A lo largo de las dos últimas décadas, el estudio de la regulación de la secreción de aldosterona ha mostrado que se trata de un proceso complejo y no totalmente explicado. Tres factores han mostrado, desde un punto de vista experimental, ser capaces de modificar la tasa de secreción de la hormona, el ACTH, el potasio y la angiotensina II (A II). La influencia que estos factores ejercen en situaciones fisiológicas, especialmente en la depleción de sodio, no aparece tan claramente establecida.

La AII ha sido inicialmente identificada como la hormona estimuladora de la aldosterona (HAE) por:

- 1) Su origen renal
- 2) Por activarse con la depleción sódica
- 3) Por aumentar la secreción de la aldosterona al ser infundida por vía endovenosa.

Cualquier sustancia identificada como la HAE debe reunir una serie de condiciones, como son:

- 1) Estimular de forma selectiva la secreción de aldosterona.
- 2) Aumentar esta secreción en la misma cuantía en que lo hace la deplección de sodio cuando los niveles plasmáticos alcanzados por su administración intravenosa son similares a los que se encuentran después de la deprivación sódica.
- 3) Sus variaciones plasmáticas deben relacionarse directamente con modificaciones en la secreción de aldosterona en respuesta a las variaciones del balance de sodio.
- 4) Su administración en dosis máximas debería traducirse en aumentos de la producción de aldosterona similares a los existentes con la deplección de sodio.

La AII parece cumplir el primer requisito en el hombre, sin embargo, en el perro hipofisectomizado su infusión estimula asimismo la secreción de corticosterona (CARPENTER y colaboradores, 1961; MULROW y colaboradores, 1962). La naturaleza de la HAE en la oveja, no es dependiente del sistema renina-angiotensina, puesto que la respuesta a la deplección de sodio en la glándula transplantada es similar cuando el animal es binefrectomizado previamente (BLAIR-WEST y colaboradores, 1973).

Por otro lado, los estudios de BLAIR-WEST y colaboradores, (1963), y BOYD y colaboradores (1972), han demostrado en el hombre que la relación causa efecto entre AII y aldosterona con las variaciones del balance de sodio no cumplen los requisitos que debería poseer la HEA. Desde un punto de vista experimental la infusión de cantidades máximas de AII no se traduce en aumentos de la aldosterona similares a los que siguen a la deplección de sodio (CARPENTER y colaboradores, 1961; BINNICON y colaboradores, 1965). Esta situación probablemente

es similar en el hombre (LARAGH y colaboradores, - 1960 a).

En distintas situaciones se ha demostrado asimismo la existencia de divergencias entre las concentraciones de angiotensina plasmática y la secreción de aldosterona. Ejemplo de ellas son la insuficiencia cardíaca congestiva (HICKIE y LAZARUS, 1966) y la hipoxia (SLATER y colaboradores, 1969).

En lo que respecta a la hipertensión arterial, la correlación entre ambos parámetros, no aparece siempre establecida de forma clara (CATT y colaboradores, 1970), lo mismo sucede entre la hormona y la actividad de renina plasmática (LARAGH y colaboradores, 1966; MC. ALLISTER y colaboradores, 1971).

Respecto al ACTH y potasio, no son específicos para la secreción de aldosterona, ni son probablemente importantes en las variaciones diarias que esta hormona su-

fre en situación fisiológica, si bien parece claramente establecido que estos dos factores actúan sensibilizando la respuesta adrenal a la deplección de sodio - - (WILLIAMS y colaboradores; Mc. CAA y colaboradores, 1976).

B) - PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

---

## B) PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Hemos pretendido estudiar la influencia de una serie de factores sobre la regulación de la secreción de aldosterona en:

- A) Sujetos normales
- B) Pacientes binefrectomizados
- C) Pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial

Los factores estudiados han sido:

- 1) Influencia del balance de sodio
- 2) Influencia del ACTH
- 3) Influencia del potasio
- 4) Influencia de la angiotensina II
- 5) Influencia del ortostatismo
- 6) Influencia de la progesterona
- 7) Influencia de la edad
- 8) Influencia del ciclo menstrual

- En sujetos normales se ha estudiado el efecto del balance de sodio a través de la realización de dietas con distintos contenidos de sal y/o de la utilización de diuréticos. Junto al efecto del sodio se ha determinado la influencia de la postura en cada una de las diferentes situaciones de balance. La influencia de la edad y del ciclo menstrual sobre la regulación de la producción de aldosterona, han sido también estudiadas.
  
- En pacientes binefrectomizados y por tanto en ausencia de sistema renina-angiotensina, se ha estudiado la influencia de la deplección de sodio inducida a través de una hemodiálisis, de la infusión de angiotensina II y ACTH, de la postura, de las variaciones agudas del potasio plasmático y de la administración de progesterona.
  
- En hipertensos esenciales, se ha determinado el efecto del balance de sodio y de la postura.

C) - MATERIAL Y METODOS

## C) MATERIAL Y METODOS.

### 1- Sujetos normales

Un total de 129 sujetos normales, 77 varones y 52 hembras, fueron incluidos en el estudio; sus edades oscilaban entre 20 y 68 años. Su selección se realizó acorde a los siguientes criterios:

- a) ausencia de antecedentes de enfermedad cardíaca, metabólica o renal.
- b) tensión arterial menos de 150/90 mm Hg. La toma de tensión arterial se realizó por el método auscultatorio de Korotkoff, utilizando un manómetro de mercurio.
- c) tener dentro de límites normales un análisis de sangre y orina elementales y una cifra de urea y creatinina plasmáticas.

- d) en las mujeres con ciclos menstruales, éstos debían ser regulares. No habían tomado anticonceptivos orales al menos durante los seis meses previos al estudio.
- e) en las mujeres consideradas como menopáusicas, debían presentar ausencia total de regla durante los doce meses previos al estudio.

#### Condiciones de estudio

##### a) Influencia del balance de sodio y la postura

A fin de valorar la influencia de estos factores, los controles fueron estudiados en situación de:

- I - Dieta de 20 mEq de sodio y 40 mEq de potasio realizada durante 5 días.
- II - Dieta de 130 mEq de sodio y 40 mEq de potasio durante 5 días.
- III - Dieta de 250 mEq de sodio y 40 mEq de potasio durante 5 días.
- IV - Dieta libre con y sin estímulo de furosemida intravenosa (i.v.).

La confección de las dietas con contenido de sodio conocido se realizó utilizando como base la de contenido bajo en sodio, que era suplementada hasta el total de mEq requeridos mediante la adición de cantidades conocidas de sal común.

La comprobación de la adecuada realización de la dieta se practicó midiendo la eliminación de sodio y potasio en orina de 24 horas recogida el día anterior a la prueba y controlando la pérdida de peso con la deplección de sal en los casos en que ésta tenía lugar. Para la inclusión en el estudio, los límites de natriuresis en las 24 horas previas, debían ser inferiores a 40 mEq/día en el grupo I, estar comprendidos entre 100 y 160 en el grupo II, ser superiores a 200 en el III, y a 70 en el IV.

Las muestras en sangre se obtuvieron:

- Basales después de al menos 8 horas de reposo en cama. Las extracciones se realizaban entre 8 y 9 horas, haciéndolo el 5º día de realización de la dieta en los grupos I, II y III.

En el grupo I las determinaciones se realizaron también el día de comienzo en algunos casos.

- Tres horas después de obtenidas las muestras basales. Durante este tiempo podía o no mediar la realización de ortostatismo.

Las muestras de sangre se obtenían con heparina ó EDTA, siendo inmediatamente centrifugadas a  $-4^{\circ}\text{C}$ . separadas y el plasma congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

La administración de furosemida en los casos en que se utilizó, se realizó inmediatamente después de la obtención de las muestras basales. La dosis utilizada fué de 20 mg. controlándose además en estos casos la diuresis, natriuresis y kaliuresis durante las tres horas que duró la prueba.

Las determinaciones practicadas en sangre fueron:

- Hematocrito
- Sodio, potasio y cloro
- Reserva alcalina
- Actividad de renina plasmática (ARP)
- Aldosterona
- Progesterona (no se practicó en todos los casos).

Un total de 89 controles fueron incluidos en esta parte del trabajo, de ellos 32 eran hembras y 57 varones, de edades entre 20 y 50 años. Las hembras fueron estudiadas durante la fase folicular del ciclo menstrual (5º-7º días del ciclo), utilizándose la medida de la progesterona plasmática como índice de situación respecto a la ovulación.

La distribución de los sujetos en las diferentes dietas viene recogida en la tabla II.

TABLA II .-

ESTUDIO DE NIVELES PLASMA TICOS DE ALDOS-  
TERONA - INFLUENCIA DEL BALANCE DE SODIO  
Y LA POSTURA

n = 89                      Hembras    -----    32  
                                    Varones    -----    57  
  
Edades: 20 - 68 años

Condiciones de balance de sodio

- Dieta de 20 mEq de sodio y 40 mEq de K. 5 dias n = 19
- Dieta de 130 mEq de sodio y 40 mEq de K. 5 dias n = 7
- Dieta de 250 mEq de sodio y 40 mEq de K. 5 dias n = 6
- Dieta libre sin estímulo de furosemida    -----    n = 29
- Dieta libre con estímulo de furosemida    -----    n = 28

b) Influencia de la edad

Un total de 42 sujetos normales fueron incluidos en el estudio. 31 eran varones y 11 hembras, de edades comprendidas entre 22 y 68 años.

Todos ellos fueron estudiados en situación de dieta libre de sal, practicándose las determinaciones después del estímulo combinado de la inyección i.v. de furosemida y 3 horas de ortostatismo. Se realizaron los controles antes citados para la prueba de furosemida. Las hembras fueron estudiadas durante la fase folicular del ciclo menstrual si presentaban ciclos menstruales regulares.

A fin de comprobar el efecto de la edad, fueron divididos en dos grupos de edades por encima o debajo de 45 años, comprendiendo 19 controles el primero (15 varones y 4 hembras), y 23 el segundo (16 varones y 7 hembras).

c) Influencia del ciclo menstrual

Un grupo de 101 controles participaron en la investigación: 50 eran mujeres de edades entre 20 y 50 años, de las que cuarenta y siete tenían ciclos menstruales regulares y tres eran menopáusicas; 51 eran varones de edades entre 20 y 56 años. El estudio se realizó en las mujeres en los días 5º-7º y 23º-25º del ciclo menstrual, midiéndose en todas ellas los niveles plasmáticos de progesterona.

Las determinaciones se realizaron en situación de dieta pobre en sodio y dieta libre similares a las descritas en el apartado a). La distribución en cada tipo de dieta viene recogida en la tabla III. Las extracciones de sangre y determinaciones en los apartados b) y c), fueron similares a las descritas en el apartado a).

TABLA III .-

ESTUDIO DE NIVELES PLASMA TICOS DE ALDOSTERO -  
NA - INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL. -

n = 101            Hembras    ----- 50  
                          Varones    ----- 51  
  
                          Edades: 20 - 50 años

Condiciones de balance de sodio

	F.Fol	F.Lut.	Men.	Var.
Dieta de 20 mEq de sodio	8	6	-	11
Dieta libre	9	9	-	23
Dieta libre más furosemida	8	7	3	17

F. Fol. = Fase folicular

F. Lut. = Fase luteinica

Men. = Menopáusicas

Var. = Varones

## 2 - Pacientes binefrectomizados

El total de pacientes estudiados fué 12, de los que 6 eran hembras y 6 varones. Sus edades oscilaron entre 20 y 49 años. La nefrectomía bilateral fué realizada en dos casos como tratamiento de una hipertensión arterial incontrolable y en los restantes como preparación para trasplante. La tabla IV muestra la edad, sexo, diagnóstico de la enfermedad renal original, tiempo en diálisis y de binefrectomía de los pacientes.

El diagnóstico de la enfermedad renal de fondo se realizó inicialmente por criterios clínicos, siendo posteriormente confirmado por el estudio anatomopatológico de las piezas de nefrectomía. Los criterios histológicos que definen cada tipo de enfermedad han sido:

- (1) Nefropatía intersticial crónica. - En todos los casos la etiología de la nefropatía era bacteriana, caracterizándose el aspecto macroscópico por la pre

sencia de deformidad calicial acompañada de cicatrices parenquimatosas. Al microscopio el intersticio mostraba infiltración por linfocitos y células plasmáticas fundamentalmente acompañada de fibrosis zonal.

Los vasos mostraban engrosamiento de la media e íntima más manifiesto en los casos en que existía hipertensión. El epitelio de la pelvis y calices mostraba engrosamiento e infiltración celular con fibrosis.

- (2) Glomerulonefritis crónica. - Los hallazgos a nivel glomerular consistían en proliferación, engrosamiento de membrana basal, aumento de matriz mesangial, hialinosis y/o fibrosis, en diferente proporción y/o localización según el tipo histológico. El intersticio mostraba discreta infiltración celular y fibrosis, con cambios vasculares similares a los antes descritos.

TABLA IV - CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES ANEFRICOS

PACIENTE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO CLINICO	TIEMPO EN DIALISIS	TIEMPO DE BINEFRECTOMIA
1 - R.F.A.	35	H	NIC	8 meses	6 meses
2 - C.M.P.	18	H	NIC	15 meses	9 meses
3 - M.M.F.	27	H	GNC	10 meses	6 meses
4 - F.R.J.	49	V	RP	48 meses	29 meses
5 - D.C.S.	23	H	NIC	12 meses	9 meses
6 - G.G.G.	20	V	GNC	15 meses	12 meses
7 - F.H.G.	32	V	NIC	12 meses	9 meses
8 - P.N.I.	33	V	NAE	42 meses	30 meses
9 - G.P.R.	33	H	GNC	8 meses	5 meses
10 - A.S.F.	25	H	GNC	29 meses	22 meses
11 - A.L.A.	17	V	GNC	9 meses	7 meses
12 - M.Q.P.	23	V	GNC	12 meses	9 meses

NIC = Nefropatía Intersticial Crónica

GNC = Glomerulonefritis Crónica

RP = Riñones Poliquísticos

NAE = Nefroangioesclerosis

- (3) Riñones poliquísticos. - El paciente diagnosticado de esta enfermedad, mostraba riñones de gran tamaño, con gran número de quistes que hacían relieve sobre la superficie capsular, de diámetro variable entre pocos mm. y 4-5 cm. Microscópicamente se reconocía en algunos quistes restos glomerulares, estando otros limitados por células de características similares a las del túbulo contorneado proximal, distal o colector.
- (4) Nefroangioesclerosis. - Las alteraciones eran predominantemente vasculares, con engrosamiento de la pared y presencia de necrosis fibrinoide. No existían alteraciones glomerulares compatibles con el diagnóstico de proceso glomerular primario y el intersticio mostraba fibrosis y discreta proliferación celular.

Todos los pacientes recibían una dieta conteniendo 20 mEq de sodio y 40 mEq de potasio diarios, siendo la ingesta proteica

de 1 gr/kg de peso/día; la ingesta de líquidos oscilaba entre 500 y 1000 ml/día. El régimen de diálisis fué de 2 ó 3 sesiones por semana completando un mínimo de 18 horas semanales. La dosis de heparina oscilaba entre 110 y 160 mg. por sesión. La composición del baño de diálisis era de 138 mEq/l de cloro, 4 mEq/l de calcio, 1,5 mEq/l de magnesio, 40 mEq/l de acetato y 3 grs./l de dextrosa, con una osmolaridad de 306,5 mosm/l.

El tratamiento que realizaban los pacientes consistía en hidróxido de aluminio (Alugel-IBYS), en dosis variables entre 2 y 5 gramos al día y un polivitamínico (Rochevit-ROCHE) 2 comprimidos/día.

Ninguna de las hembras incluídas en el estudio presentaba ciclos menstruales regulares.

Condiciones de estudio. - El protocolo de estudio comprendía la medida del peso, tensión arterial, hematocrito, sodio, potasio, cloro, bicarbonato y cortisol, ARP y aldosterona en

plasma, antes y después de:

- 1 - Hemodiálisis de 12 horas de duración con dializador de placas tipo Kiil, contra un baño de las características antes mencionadas.

Para la realización de la diálisis, el acceso vascular se realizó a través de fístula arterio-venosa del tipo descrito por Cimino y Brescia (BRESCIA y CCLS, 1966), no existiendo a lo largo de toda ella más ultrafiltración que la realizada espontáneamente por el dializador. Los controles habituales de cada sesión, consistentes en la toma de tensión arterial, frecuencia de pulso y temperatura cada hora, se llevaron a efecto. Las necesidades de heparina oscilaron en las dosis habituales partiendo de una dosis inicial de 40 mg., inyectándose posteriormente dosis de 10 a 20 mg. según los tiempos de coagulación, que habitualmente se mantenían entre 15 y 20 minutos. Durante las 12 horas recibieron la dieta y el tratamien-

to habituales.

- 2 - Tres horas de ortostatismo después de 8 horas de reposo nocturno.
- 3 - Sobrecarga oral de potasio (0,7 mEq/kg de peso), con extracciones basal y a las dos horas de la ingesta. El potasio lo recibieron en forma de cloruro potásico.
- 4 - Infusión de Angiotensina II (Val-5 hipertensina II - asp. CIBA) (AII), durante la primera hora en dosis subpresora ( < 5 ng/kg/min) y durante la siguiente hora en dosis presora ( > 5 ng/kg/min) con aumento de la tensión arterial diastólica en 20 mmHg por encima del valor basal.
- 5 - Infusión de 50 U.I. de ACTH (Schering España, S.A.) durante cuatro horas. Todos los pacientes recibieron en las 24 horas previas 2 mg. de dexametona

(Fortecortin-E. Merck), divididos en cuatro dosis de 0,5 mg.

- 6 - Inyección por vía intramuscular de 20 mg., de progesterona (Proluton-Essex S.A.), realizándose posteriormente extracciones cada hora, hasta un total de cinco. En esta prueba se determinaron, además, los niveles plasmáticos de progesterona.

Las pruebas 2, 3, 4, 5 y 6, se realizaron el día siguiente a una hemodiálisis convencional de 12 horas de duración sin ultrafiltración, comenzando entre 8 y 9 horas de la mañana, después de al menos 8 horas de reposo.

Durante la realización de las pruebas 3, 4, 5 y 6, los pacientes permanecían en decúbito supino.

En la primera y tercera pruebas fueron estudiados los doce pacientes.

En la segunda, fueron incluidos cuatro, un total de ocho recibieron la infusión de ACTH y cinco la de AII.

En tres pacientes estudiamos el efecto de la progesterona.

Los pacientes incluidos en las pruebas 4 y 6 fueron todos ellos varones.

### 3 - Hipertensos esenciales

Definimos la hipertensión arterial esencial como una enfermedad que cursa con aumento de la tensión arterial, tanto sintólica, como diastólica, en ausencia de alteraciones de la función suprarrenal cortical y/o medular, con función renal normal, o si está alterada los cambios son secundarios al aumento de la tensión arterial y en la que se ha excluído la coartación de aorta y arterioesclerosis.

Un grupo de 125 pacientes, fueron incluídos en este apartado; 62 eran varones y 63 hembras; de edades entre 16 y 74 años, con un máximo de incidencia entre los 40 y 60 años. Los límites de tensión arterial, por encima de los cuales se consideró a los pacientes como hipertensos, viene recogido en la tabla V.

La toma de la tensión se realizó por el método auscultatorio de Korotkoff, utilizando un manómetro de mercurio. En todos los casos la toma se realizó entre 8 y 9 de la mañana, en tres días diferentes, con el paciente en situación de decúbito supino des-

TABLA V .-

HIPERTENSION ARTERIAL

CIFRAS LIMITE DE TENSION ARTERIAL SEGUN LA EDAD .-

<u>E D A D</u>	<u>T.A. mmHg</u>
21 - 34	145/89
35 - 44	149/95
45 - 54	155/99
55 - 64	159/99
> 65	165/99

pués de al menos quince minutos de reposo, en los estudiados en régimen ambulatorio y de 8 horas de reposo en los ingresados en el hospital.

El estudio que se realizó en los pacientes viene recogido en la tabla VI. El diagnóstico de hipertensión arterial esencial se realizó acorde a los siguientes criterios:

- 1 - Función renal dentro de límites normales (incluyendo filtrado glomerular medido por el aclaramiento de creatinina, ausencia de proteinuria y de alteraciones en el sedimento).
- 2 - Eliminaciones urinarias de ácido vanililmandélico, catecolaminas, 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticoides dentro de límites normales.
- 3 - Niveles plasmáticos de cortisol basal a las 9 horas o ritmo circadiano dentro de límites normales.

TABLA VI .--

ESTUDIO DE HIPERTENSION ESENCIAL

DETERMINACIONES DE LABORATORIO Y ESTUDIOS ESPECIALE

- SANGRE

- Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>
- Creatinina
- Glucemia basal
- Calcio
- Fósforo
- Acido úrico
- Colesterol, triglicéridos y lípidos totales
- Cortisol 9 y 23 horas

- ORINA

- pH, densidad, proteína, sedimento
  - Cultivo de orina
  - 17-cetos y 17-OH
  - VMA y catecolaminas
- )  
) en orina de 24 horas  
)  
)

- E.C.G.

- Rx de tórax
- Urografía I. V.

- 4 - Urografía intravenosa, con test minutado sin alteraciones.

En algunos pacientes practicamos además:

- Arteriografía renal - rutinaria en los menores de 30 años.
- Test de regitina y/o glucagón - ante la sospecha clínica de posible feocromocitoma. El primero se realizaba inyectando por vía i.v. hasta un máximo de 10 mg. de fentolamina en dosis sucesivas de 2 mg. separadas por el intervalo de cinco minutos. El segundo mediante la inyección i.v. de 1 mg. de glucagón. Se consideró como respuesta positiva una variación de la tensión arterial diastólica de por lo menos 20 mmHg.
- Estudio del manejo renal del sodio y potasio en aquellos que presentaban al ingreso cifras de potasio sé-

rico inferiores a 3,9 mEq/l. El estudio consistía en demostrar si la sobrecarga de sodio (250 mEq diarios) recibiendo una dieta conteniendo 40 mEq de potasio, inducía hipokalemia, partiendo de niveles séricos normales del ión.

#### Condiciones de estudio.

Estudiamos la respuesta de la ARP y aldosterona plasmática al estímulo combinado de furosemida i.v. (20 mg.) y 3 horas de ortostatismo en situación de dieta libre. La ARP se determinó en los 125 hipertensos, la aldosterona plasmática en 75.

La comprobación de una ingesta libre de sal se realizó mediante la medida de la natriuresis en las 24 horas previas al comienzo de la prueba, debiendo rebasar la cifra de 70 mEq.

El estudio de la eliminación urinaria de aldosterona, medida como 18-oxo-glucurónido, fué estudiada en situación de dieta pobre en sodio, dieta libre y dieta de 250 mEq de sodio, similares a las descritas en el apartado 1-a), con controles de realización de la dieta similares.

Los valores obtenidos en sangre fueron comparados con los del grupo de normales contenidos en el apartado 1-c). Los valores urinarios fueron comparados con los de un grupo de sujetos normales previamente descrito (RODRIGUEZ y colaboradores, 1974).

#### 4 - Determinaciones de laboratorio y métodos empleados

---

Las determinaciones realizadas, han sido:

- En sangre: Hto., sodio, potasio, cloro, reserva alcalina, cortisol, progesterona, ARP y aldosterona.

- En orina : Sodio, potasio y aldosterona.

El hematocrito se determinó en tubos de Wintrobe.

El sodio y potasio mediante fotómetro de llama de Instrumentation Laboratory Inc., modelo 343.

El cloro, en cloridómetro de Buchler y Cotlove.

La reserva alcalina, mediante microgasómetro de Natelson

La ARP, progesterona y aldosterona en orina, se midieron por métodos de radioinmunoanálisis (RIA).

ARP, según técnica previamente descrita (CASADO y colaboradores, 1973; RODRIGUEZ y colaboradores, 1974 a).

Progesterona, según el modelo de YOUSSEF NAJEDIAN y colaboradores (1972).

Aldosterona urinaria, por el método de LANGAN y colaboradores (1974).

El cortisol, se determinó por un método de desplazamiento competitivo ya descrito (MANCHEÑO y colaboradores, 1975).

La aldosterona, se determinó en plasma por RIA, según el método descrito por GOMEZ-SANCHEZ y colaboradores (1973) modificado. Brevemente, el método

utilizado es :

A 1 ó 2 ml. de plasma, se añaden 1500 d pm de Aldo-H<sup>3</sup> (std. interno). El plasma es extraído con 10 volúmenes de diclorometano en un roto-extractor a temperatura ambiente durante veinte minutos. El diclorometano es lavado sucesivamente con 1 ml. de NaOH 0.1 N (1 x) y 1 ml. de agua (2 x) y evaporado a continuación bajo corriente de nitrógeno en baño a 37°C. A fin de separar y purificar la aldosterona de otros esteroides que interfieren en la cuantificación, el extracto seco es tratado con 1 ml. de antisuero antialdosterona ( $\neq$  088) a dilución 1/50.000 durante 14-18 horas a 4°C. La aldosterona libre y unida al antígeno son separadas con 0,5 ml. de una suspensión de carbón-dextrano (0,5% carbón, 0,05% dextrano), en buffer borato 0,05 M.

Después de centrifugación, la fracción ligada es extraída con 10 volúmenes de diclorometa-

no, que posteriormente es evaporado y el extracto seco es diluído en 0,5 ml. de etanol, utilizando una alícuota de 150 microlitros para el cálculo de recuperación y dos alícuotas similares para el RIA. Las condiciones en que éste se realiza son: 0,3 ml. de antisuero a dilución 1/750.000 conteniendo 3000 dpm de Aldo-H<sup>3</sup> se añaden a cada tubo e incuban a 4º durante 14-18 horas. La fracción libre y ligada son separadas por adición de 0,3 ml. de carbón-dextrano. El sobrenadante es decantado en viales de centelleo que contienen 1 ml. de dioxano, añadiéndose posteriormente 10 ml. de mezcla de centelleo (4 gr. PPO+o, 1 gr. de dimetil-POPOP en un litro de tolueno). La actividad es determinada en espectómetro de centelleo líquido Nuclear Chicago modelo Mark II.

#### RECUPERACION. -

La media de recuperación final previa a la cuantificación para 124 muestras de plasma fué de

55,57  $\pm$  7,15 (DS) %.

#### CURVA STANDARD. -

De soluciones de aldosterona conteniendo 500 pg/ml., 1 ng/ml. y 10 ng/ml. en etanol, se pipetea los volúmenes necesarios para obtener 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 pg de aldosterona por tubo en duplicado. Permite medir concentraciones de 2,5 ng/100 ml. utilizando 1 ml. de plasma para las extracciones.

#### PRECISION. -

El coeficiente de variación obtenido midiendo durante el mismo y distintos ensayos dos pools de plasma, fué de 14,37% para un pool de 3,9 ng/100 ml (n = 10), y de 6,2% para un pool con una concentración media de 17,9 ng/100 ml (n = 10).

### BLANCOS. -

El valor de los blancos fué despreciable cuando el antisuero empleado para la purificación inmunológica fué previamente tratado con solución de carbón en buffer borato al 1,5% conteniendo 0,20% de albúmina bovina y 0,20% de gammaglobulina.

### EXACTITUD. -

Fué determinada mediante la adición de cantidades conocidas de aldosterona fría a plasma de paciente adrenalectomizado. Los valores de aldosterona medidos coinciden con buena precisión con los de aldosterona añadida:

$$(y = 0,96 x + 2,47, r = 0,970, p < 0,001).$$

### ESPECIFICIDAD. -

De una serie de esteroides relacionados incluyendo estradiol, cortisol, 17-OH progesterona, corticosterona, 11-deoxicortisol, deoxi-

corticosterona (DOC) y cortisona, solo DOC y cortisona presentan reacciones cruzadas de 0,135 % comparada con aldosterona. La potencia relativa de los restantes esteroides es inferior a 0,055%, siendo para el cortisol 0,0053%.

## 5 - VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS

---

Se han utilizado la media aritmética ( $\bar{x}$ ) como parámetro de centralización y la varianza, desviación standard y error standard de la media ( $S^2$ , DS, ESM) como parámetros de dispersión. Estimándose los parámetros de la población a partir de la muestra:

$$\bar{\mu} = \bar{x}$$

$$\sigma^2 = S^2 \frac{n}{n-1}$$

en donde  $\bar{\mu}$  y  $\sigma^2$ , representan la media y la varianza de la población (estimadas) a partir de la media y varianza de la muestra.  $n$  representa el número de elementos de la muestra.

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron de comparación de dos muestras:

- t de Student (prueba paramétrica)
- Wilcoxon (prueba no paramétrica, para muestras relacionadas).

#### Pruebas de ajuste en una población Gaussiana

- Kolmogorov - Smirnov

- Estudios de regresión y correlación para dos variables.

#### Comparación de dos muestras:

En aquellos en los que el tamaño de la muestra permitió un test de ajuste a una población Gaussiana y éste fué positivo, se utilizó la prueba t de Student, por ser la más poderosa.

Resumiendo los pasos utilizados:

- a) Ajuste a una población normal
- b) Estimación de la varianza de la población

$$S = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$S_{m_2 - m_1} = S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

c) Cálculo del estadístico de prueba:

$$t = \frac{m_2 - m_1}{S_{m_2 - m_1}}$$

Si  $t > t_{0,05}$  diferencia significativa

$t > t_{0,01}$  diferencia altamente significativa

con  $v = n_1 + n_2 - 2$  grados de libertad

Si las varianzas no pueden ser consideradas iguales, pero el ajuste a una población Gaussiana (de ambas muestras) es positivo, puede aplicarse  $t$  de Student corrigiendo el número de grados de libertad con la fórmula de --

Cochran:

$$V' = \frac{1}{\frac{n^2 + (1-n)^2}{n_1^{-1} n_2^{-1}}} \quad n = \frac{S_1^2 / n_1}{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}$$

los valores de  $t_{0,05}^v$  y  $t_{0,01}^v$  pueden encontrarse en la tabla VII.

Test de Wilcoxon: Lo hemos aplicado a muestras pequeñas relacionadas, en las que no se podía realizar el test de ajuste a una población Gaussiana.

El test de rangos debido a WILCOXON, estudia la diferencia entre dos muestras asociadas, por pares, y tiene en cuenta no solo la diferencia de signo, sino también sus rangos. La realización de este test, necesita el cálculo de las diferencias observadas entre pares de individuos, la determinación del rango de estas diferencias, haciendo abstracción de sus signos y el cálculo de la suma de rangos de las

## APPENDIX 2

'STUDENT'S' *t*-DISTRIBUTION

Degrees of freedom	Value of <i>P</i>					
	0-10	0-05	0-02	0-01	0-002	0-001
1	6.314	12.71	31.82	63.66	318.3	636.6
2	2.920	4.303	6.965	9.925	22.33	31.60
3	2.353	3.182	4.541	5.841	10.21	12.92
4	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610
5	2.015	2.571	3.365	4.032	5.893	6.869
6	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959
7	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408
8	1.860	2.306	2.896	3.355	4.501	5.041
9	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781
10	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587
11	1.796	2.201	2.718	3.106	4.025	4.437
12	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318
13	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221
14	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140
15	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073
16	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015
17	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965
18	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922
19	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883
20	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850
21	1.721	2.080	2.518	2.831	3.527	3.819
22	1.717	2.074	2.508	2.819	3.505	3.792
23	1.714	2.069	2.500	2.807	3.485	3.767
24	1.711	2.064	2.492	2.797	3.467	3.745
25	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725
26	1.706	2.056	2.479	2.779	3.435	3.707
27	1.703	2.052	2.473	2.771	3.421	3.690
28	1.701	2.048	2.467	2.763	3.408	3.674
29	1.699	2.045	2.462	2.756	3.396	3.659
30	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646

The table gives the percentage points most frequently required for significance tests and confidence limits based on 'Student's' *t*-distribution. Thus the probability of observing a value of *t*, with 10 degrees of freedom, greater in absolute value than 3.169 (i.e.  $< -3.169$  or  $> +3.169$ ) is exactly 0.01 or 1 per cent.

Tabla VII

diferencias positivas ( $Y_+$ ) y la suma de los rangos de las diferencias negativas ( $Y_-$ ). La suma total debe ser :  
 $Y_+ + Y_- = n(n+1)/2$ . Si la hipótesis de identidad es verdadera, los valores obtenidos para cada suma deben fluctuar alrededor de  $\frac{n(n+1)}{4}$ . El test tiene por principio verificar si el valor realmente observado no es estadísticamente diferente del valor esperado.

#### Realización práctica

- Se determina para cada sujeto la diferencia entre los dos tratamientos.
- Se ordenan estas diferencias en valor absoluto.
- Se asigna a cada diferencia un valor, de acuerdo con la ordenación, cuando existan varias diferencias iguales, se promedian los valores correspondientes.
- Se añade a cada rango el signo (+ ó -) de la diferencia que represente.

- Se determina T la suma de los rangos de igual signo menor.
- Se determina el número N de diferencias distintas de cero.
- Si  $N < 25$ , la tabla VIII contiene los valores críticos de T para diferentes valores de N y un nivel de significación determinado.
- Si N es mayor de 25, la suma de los rangos T está prácticamente distribuída de forma normal, estudiándose la variable normal reducida.

$$Z = \frac{T - n(n+1)/4}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}}$$

#### Pruebas de ajuste a una población Gaussiana

Para poder aplicar la prueba "t" de Student, es necesario asegurar que las muestras han sido tomadas de una población "normal". Para verificar o rechazar esta hipótesis,



Tabla de valores críticos de  $T$  en la prueba de los rangos señalados de pares igualados de Wilcoxon\*

$N$	Nivel de significación para prueba de una cola		
	.025	.01	.005
	Nivel de significación para prueba de dos colas		
	.05	.02	.01
6	0	—	—
7	2	0	—
8	4	2	0
9	6	3	2
10	8	5	3
11	11	7	5
12	14	10	7
13	17	13	10
14	21	16	13
15	25	20	16
16	30	24	20
17	35	28	23
18	40	33	28
19	46	38	32
20	52	43	38
21	59	49	43
22	66	56	49
23	73	62	55
24	81	69	61
25	89	77	68

Tabla estadística VIII. - (Tomada de SIDNEY SIEGEL, Estadística no paramétrica. Ed. Trillas. México, 1972)

se utiliza un test de ajuste, habitualmente la prueba  $\chi^2$  o la prueba de Kolmogorov-Smirnov que por ser de realización más sencilla, es la que hemos utilizado y describiremos en esta continuación.

- Método de Kolmogorov-Smirnov : Sea  $F(x)$  la función de distribución de  $x$ , que sospechamos continua y sea  $(x_1, x_2, \dots, x_n)$  una muestra aleatoria simple y  $F_n(x)$  la distribución empírica de esta muestra.

Denominando  $D_n = \sup \left| F_n(x) - F(x) \right|$  se define una nueva función (de Kolmogorov)  $K_n(z)$  como límite de la expresión  $O_n(z) = P_r \{ \sqrt{n} D_n < z \}$  cuando  $n$

$$K(z) = \lim_{n \rightarrow \infty} O_n(z)$$

esta función  $K(z)$  se encuentra tabulada en la tabla del apéndice.

Utilización del método. - Se fija el nivel de significación y hecha la hipótesis de que la distribución básica es  $\{K(x)\}$ .

En la tabla IX estadística, buscamos que valor  $z$  corres  
ponde tal que  $K(z) = \alpha$  y que verifica:

$$P \left\{ \sqrt{n} D_n < Z \right\} = K(z) = \alpha$$

entonces, si  $D_n < \frac{z}{\sqrt{n}}$  se acepta la hipótesis al nivel  
de significación  $\alpha$ , y si no se rechaza.

Regresión y correlación. - El problema consiste en encon-  
trar una relación funcional entre dos variables, de tal for-  
ma que se obtenga una curva  $y = t(x)$  llamada curva de regre-  
sión entre ambas y que nos permita obtener y estimar el va-  
lor de  $y$  para cada  $x$  conocido.

Según que la función  $y = t(x)$  elegida sea o no una recta le  
se denomina "lineal" o "no lineal".

En definitiva se trata de ajustar por mínimos cuadrados una  
recta de ecuación:  $y = a + bx$

Los valores de  $a$  y  $b$  se obtienen al resolver el sistema

de ecuaciones "normales"

$$2 \sum_{i=1}^n (y_i - a - bx_i) = 0$$

$$2 \sum_{i=1}^n (y_i - a - bx_i) x_i = 0$$

El grado de bondad con que la curva de puntos se "ajusta" a la recta de regresión, viene dado por la expresión:

$$S_{xy}^2 = S_y^2 (1 - r_{xy}^2)$$

que se denomina varianza residual, que puede tomar valores entre 0 y  $S_y^2$  y cuanto menor sea, denota que la recta de regresión es más representativa. El valor  $r_{xy}^2$  se denomina coeficiente de correlación de Pearson y su raíz cuadrada es el coeficiente de correlación lineal.

El valor de  $r_{xy}$  es una medida del grado de interdependencia estadística entre ambas variables. Su valor está com-

PUNTOS CRITICOS DE  $D$  EN LA PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV

Tamaño de la muestra ( $n$ )	Nivel de significación para $D = \text{máximo} \left  F(z_i) - \frac{F_i}{n} \right $				
	0,20	0,15	0,10	0,05	0,01
1	0,900	0,925	0,950	0,975	0,995
2	0,684	0,726	0,776	0,842	0,929
3	0,565	0,597	0,642	0,708	0,828
4	0,494	0,525	0,564	0,624	0,733
5	0,446	0,474	0,510	0,565	0,669
6	0,410	0,436	0,470	0,521	0,618
7	0,381	0,405	0,438	0,486	0,577
8	0,358	0,381	0,411	0,457	0,543
9	0,339	0,360	0,388	0,432	0,514
10	0,322	0,342	0,368	0,410	0,490
11	0,307	0,326	0,352	0,391	0,468
12	0,295	0,313	0,338	0,375	0,450
13	0,284	0,302	0,325	0,361	0,433
14	0,274	0,292	0,314	0,349	0,418
15	0,266	0,283	0,304	0,338	0,404
16	0,258	0,274	0,295	0,328	0,392
17	0,250	0,266	0,286	0,318	0,381
18	0,244	0,259	0,278	0,309	0,371
19	0,237	0,252	0,272	0,301	0,363
20	0,231	0,246	0,264	0,294	0,356
25	0,21	0,22	0,24	0,27	0,32
30	0,19	0,20	0,22	0,24	0,29
35	0,18	0,19	0,21	0,23	0,27
Más de 35	$\frac{1,07}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,14}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,22}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,36}{\sqrt{n}}$	$\frac{1,63}{\sqrt{n}}$

Tabla estadística IX. - (Tomada de J.A. Viedma. - Métodos estadísticos. - Ed. del Castillo. - Madrid, 1972)

prendido entre  $-1$  y  $+1$  y en la tabla X se encuentra para los distintos grados de libertad ( $\nu$ ) la probabilidad de que el valor de  $r$  sea debido al azar.

APPENDIX 4  
THE CORRELATION COEFFICIENT

Degrees of freedom	Value of P				
	0.10	0.05	0.02	0.01	0.001
1	0.9877	0.99692	0.99951	0.99988	0.9999988
2	0.9000	0.9500	0.9800	0.9900	0.9990
3	0.805	0.878	0.9343	0.9587	0.9911
4	0.729	0.811	0.882	0.9172	0.9741
5	0.669	0.754	0.833	0.875	0.9509
6	0.621	0.707	0.789	0.834	0.9249
7	0.582	0.666	0.750	0.798	0.898
8	0.549	0.632	0.715	0.765	0.872
9	0.521	0.602	0.685	0.735	0.847
10	0.497	0.576	0.658	0.708	0.823
11	0.476	0.553	0.634	0.684	0.801
12	0.457	0.532	0.612	0.661	0.780
13	0.441	0.514	0.592	0.641	0.760
14	0.426	0.497	0.574	0.623	0.742
15	0.412	0.482	0.558	0.606	0.725
16	0.400	0.468	0.543	0.590	0.708
17	0.389	0.456	0.529	0.575	0.693
18	0.378	0.444	0.516	0.561	0.679
19	0.369	0.433	0.503	0.549	0.665
20	0.360	0.423	0.492	0.537	0.652
25	0.323	0.381	0.445	0.487	0.597
30	0.296	0.349	0.409	0.449	0.554
35	0.275	0.325	0.381	0.418	0.519
40	0.257	0.304	0.358	0.393	0.490
45	0.243	0.288	0.338	0.372	0.465
50	0.231	0.273	0.322	0.354	0.443
60	0.211	0.250	0.295	0.325	0.408
70	0.195	0.232	0.274	0.302	0.380
80	0.183	0.217	0.257	0.283	0.357
90	0.173	0.205	0.242	0.267	0.338
100	0.164	0.195	0.230	0.254	0.321

The table gives percentage points for the distribution of the estimated correlation coefficient  $r$  when the true value  $\rho$  is zero. Thus when there are 10 degrees of freedom (i.e. in samples of 12) the probability of observing an  $r$  greater in absolute value than 0.576 (i.e.  $< -0.576$  or  $> +0.576$ ) is 0.05 or 5 per cent.

Tabla X

D). RESULTADOS

## D) RESULTADOS

### 1 - SUJETOS NCRMALES

#### a) Influencia del balance de socio y la postura

En todos los casos la natriuresis de las 24 horas previas a la determinación se ajustó a los límites expuestos en el apartado correspondiente de Material y Métodos.

A continuación describimos los valores obtenidos en cada una de las dietas. Cada apartado va seguido de una tabla que contiene para cada control;

- las características de edad y sexo.
- los valores de actividad de renina (ARP), aldosterona (A) y progesterona (P) basales y/o en respuesta al ortostatismo.
- los valores de diuresis y natriuresis de 24 ó 3 horas (en dieta libre y estímulo con furosemida).

- la pérdida de peso (en dieta pobre en sodio y dieta libre con furosemida).

Cada tabla recoge, además, la media, desviación standard y error standard de la media de cada determinación.

DIETA de 20 mEq de sodio (Tabla XI)

Los valores de (A) y (ARP) basales, oscilaron entre 4.1 y 36.2 ng/100 ml. y 7.6 y 27.8 ng/ml/3 horas respectivamente.

Con la deambulaci3n las cifras l3mite de (A) fueron 11.4 y 83 ng/100 ml. y de (ARP) 19.2 y 96 ng/ml/3 horas.

La p3rdida de peso fu3 superior a los 700 gramos en todos los casos, con un valor promedio de 1300 gramos.

La realizaci3n de la dieta fu3 adecuada, ajustando los controles la eliminaci3n de sodio a la ingesta; la natriuresis media en el 4º dia fu3 de 20 mEq (5 - 40 mEq/24 horas).

La comparación estadística de los valores de aldosterona y ARP obtenidos, mostró respecto a las otras dietas, los siguientes resultados:

VALORES DE LA PROBABILIDAD ESTADISTICA (P)

A R P

Tipo de dieta		130 mEqNa	250 mEqNa	Libre	Lib+furos.
Basal	p	< 0.001	< 0.001	NS	-
Ortosta-	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
tismo					

ALDOSTE-  
RONA

		130	250	Libre	Lib+furos.
Basal	p	< 0.005	< 0.005	< 0.005	-
Ortosta-	p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
tismo					

DIETA de 20 mEq de Na y 40 mEq de K. Valores obtenidos durante la prueba

n	Edad	Sexo	ARP B ng/ml/3 h	ARP O ng/ml/3 h	ALD. B ng/100 ml	ALD. O ng/100 ml	DIURESIS ml / 24 h	NATRIURESIS mEq / 24 h	PERDIDA peso gm.	PROGEST. ng/100 ml	
1	21	H	12.7	30.5	4.1	17.3	500	5	2500	15	
2	56	V	16.1	36.5	-	18.7	400	15	1300	-	
3	27	V	15.3	27.9	-	19.2	1000	40	1200	-	
4	25	H	-	25.6	14.1	31.5	800	30	1050	11.0	
5	24	H	-	40.0	-	40.0	1000	29	1000	18.6	
6	24	H	14.6	37.8	-	37.9	1000	28	1000	15.3	
7	31	V	24.0	42.3	14.5	44.2	600	12	1400	16.0	
8	28	V	23.8	96.0	36.2	83.0	875	8	1500	20.6	
9	47	V	10.9	45.4	-	19.0	920	22	1600	-	
10	27	H	12.0	19.2	9.5	11.4	750	25	900	17.3	
11	22	H	15.6	42.4	12.4	49.5	900	38	1050	19.0	
12	30	V	10.4	38.2	8.3	17.5	480	13	1200	21	
13	28	V	7.6	27.4	-	38.0	780	23	1500	-	
14	51	V	-	30.2	-	31.2	500	9	1900	-	
15	28	H	15.8	31.0	15.4	35.7	700	24	700	12.0	
16	29	H	8.8	22.6	7.0	59.9	550	14	700	21.6	
17	26	V	10.3	30.7	-	68.1	600	22	2000	16.0	
18	25	V	22.3	96.0	25.8	37.6	770	16	1700	14.0	
19	25	V	27.8	36.8	22.0	24.3	800	15	1000	-	
			$\bar{x}$	15.56	39.81	15.39	36.0	732	20	1326	16.7
			DS	6.0	21.0	8.93	18.4	191	9	466	3.3
			ES	1.5	4.81	2.69	4.2	43	2	107	0.7
			(n)	(16)	(19)	(11)	(19)	(19)	(19)	(19)	(13)

ARP = Actividad de renina plasmática; Ald = Aldosterona plasmática; B = basal; O = Crtoestatismo; Progest. = Progesterona. La Diuresis y Natriuresis corresponden a las 24 horas previas a la determinación. Los valores de progesterona se determinaron basales, -

DIETA de 130 mEq de sodio (Tabla XII)

Los valores oscilaron entre 8 y 9 de la mañana desde 5.1 a 11.1 ng/ml/3 horas para (ARP) y 2.4 y 7.4 ng/100 ml para (A). El ortostatismo durante 3 horas supuso un incremento, oscilando (ARP) entre 9.6 y 19.5 ng/ml/3 horas y (A) desde 7.1 hasta 15.4 ng/100 ml. La natriuresis media durante las 24 horas anteriores a la prueba fué de 127 mEq.

La comparación estadística de los valores obtenidos mostró respecto a las restantes dietas:

ARP

Tipo de dieta		20 mEqNa	250 mEqNa	Libre	Lib+furos.
Basal	p	< 0.001	NS	NS	-
Ortostatismo	p	< 0.001	< 0.05	NS	< 0.05

ALDOSTERONA.

		< 20	< 250	Libre	Lib+furos.
Basal	p	< 0.005	NS	NS	-
Ortostatismo	p	< 0.001	NS	NS	< 0.001

T A B L A XII.-

DIETA de 130 mEq de Na y 40 de K. Valores obtenidos durante la prueba

n	EDAD	SEXO	ARP B	ARP C	ALD. B	ALD. O	DIURESIS	NA TRIURESIS	PROGEST.
1	25	V	-	-	7.4	12.9	1200	98	-
2	23	H	11.1	19.5	6.3	15.4	990	126	28.0
3	23	H	8.7	15.6	2.4	7.2	930	150	20.0
4	22	H	5.1	18.6	3.0	9.1	970	112	16.0
5	22	V	5.2	9.6	4.0	7.1	1030	100	-
6	21	V	9.6	17.6	3.7	7.7	830	160	25.0
7	21	H	5.4	16.8	4.7	8.2	740	145	15.0
-----									
	$\bar{x}$		7.51	16.28	4.52	9.66	955	127	20.8
	DS		2.61	3.54	1.64	2.98	146	24	5.6
	EMS		1.06	1.44	0.62	1.12	55	9	2.5
	n		(6)	(6)	(7)	(7)	(7)	(7)	(5)

Las siglas son idénticas a las explicadas en la Tabla XI.-

DIETA de 250 mEq de sodio - Tabla XIII. -

La eliminación de sodio osciló entre 200 y 287 mEq/24 horas, el día anterior a la prueba, siendo el valor medio de 236 mEq. (A) basal osciló entre 0.4 y 6.9 ng/100 ml. con la deambulación entre 5.1 y 14 ng/100 ml. (ARP) basal mostró como valores límites 4 y 10.8 ng/ml/3 horas y después del ortostatismo 8 y 14.4 ng/ml/3 horas.

La comparación estadística de los valores obtenidos mostró respecto a las restantes dietas.

ARP

Tipo de dieta	20 mEqNa	130 mEqNa	Libre	Lib+furos.
Basal	p < 0.001	NS	NS	-
Ortostatismo	p < 0.001	< 0.05	< 0.001	< 0.001

ALDOSTERONA

	< 20	< 130	Libre	Lib+furos.
Basal	p < 0.005	NS	NS	-
Ortostatismo	p < 0.001	NS	< 0.05	< 0.001

T A B L A XIII .-

DIETA de 250 mEq de Na y 40 mEq de K. Valores obtenidos durante la prueba. -

n	EDAD	SEXO	ARP B	ARP O	ALD. B	ALD. O	DIURESIS	NA TRIURESIS	PROGEST. -
1	24	V	5.4	14.0	6.9	12.9	1410	287	-
2	22	H	4.0	8.0	1.5	6.7	1060	256	27.0
3	23	V	5.6	11.4	5.9	14.0	1250	252	17.6
4	24	H	4.2	14.4	0.4	5.4	2020	215	16.4
5	25	V	10.8	14.4	3.8	5.1	1000	213	-
6	27	H	6.6	10.8	4.0	8.0	1880	200	19.3
-----									
		$\bar{x}$	6.10	12.16	3.75	8.68	1436	236	20.0
		DS	2.49	2.57	2.48	3.84	425	33	4,7
		ESM	1.01	1.05	1.01	1.57	173	13	1.9
		n	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(4)

Las siglas son idénticas a las explicadas en la Tabla XI.

DIETA libre - Tabla XIV .-

Los valores basales de (ARP) oscilaron entre 6 y 16.2 ng/ml/3 h. Los límites en la misma situación eran para (A) 0.6 y 10.2 ng/100 ml. con el ortostatismo (ARP) se movió en valores comprendidos entre 9 y 41.2 ng/ml/3 horas y (A) entre 3.4 y 34 ng/100 ml. La natriuresis menor fué de 70 mEq/24 horas y la máxima de 231 mEq/24 horas, con un valor medio de 142 mEq.

La comparación estadística de los valores obtenidos mostró respecto a las restantes dietas.

ARP

Tipo de dieta		20 mEqNa	130 mEqNa	250 mEqNa	Lib+furos.
Basal	p	NS	NS	NS	-
Ortostatismo	p	< 0.001	NS	< 0.001	NS
<u>ALDOSTERONA</u>					
		20	130	250	Lib+furos.
Basal	p	< 0.005	NS	NS	-
Ortostatismo	p	< 0.001	NS	< 0.05	NS

n	EDAD	SEXO	ARP B	ARP O	ALD. B	ALD. O	DIURESIS	NATRIURESIS	PROGEST.
1	24	H	-	26.0	-	33.9	600	80	14.0
2	21	H	8.6	21.0	7.7	9.5	2400	100	17.0
3	22	H	7.1	25.6	6.1	22.6	950	124	27.3
4	30	V	-	24.0	-	14.5	2300	122	24.6
5	17	V	-	36.2	-	19.9	1450	126	17.0
6	21	H	7.5	16.6	0.6	3.4	560	125	24.0
7	21	V	-	13.2	-	5.9	1050	182	19.3
8	22	H	-	11.6	-	3.8	850	158	23.0
9	25	H	-	19.0	-	12.2	990	70	12.0
10	28	V	-	38.2	-	16.2	1300	108	20.0
11	25	V	-	9.0	-	11.5	2150	204	16.0
12	30	V	-	41.2	-	15.1	800	97	32.6
13	29	V	-	10.2	-	16.4	1000	138	22.6
14	31	V	7.4	15.8	3.5	6.6	2100	231	-
15	27	V	-	-	-	7.4	1300	120	-
16	27	V	-	-	10.2	24.8	1000	150	-
17	27	V	-	15.4	-	12.8	1180	175	-
18	25	V	-	10.0	-	13.8	800	108	-
19	28	V	-	27.0	-	14.8	1100	136	-
20	28	V	6	16.0	9	23.8	1020	191	-
21	30	V	-	17.8	-	34.0	1175	73	-
22	31	V	-	24.6	-	7.0	1100	73	-
23	28	V	-	9.2	-	19.8	1140	201	-
24	30	V	-	18.0	-	8.4	1350	128	-
25	30	V	-	9.8	-	4.3	1725	218	-
26	23	V	16.2	26.2	9.9	14.2	1180	103	-
27	21	V	9.3	16.0	1.7	3.9	2500	175	-
28	22	V	8.5	16.2	2.1	3.5	1600	187	-
29	22	V	-	10.0	-	4.4	1500	221	-
<hr/>									
		$\bar{x}$	8.8	19.4	5.6	13.3	1316	142	20.7
		DS	3.2	9.0	3.8	8.5	526	47	5.7
		ESM		1.1	0.7	1.5	97	8	1.0
		n	(8)	(27)	(9)	(29)	(29)	(29)	(13)

Las siglas son idénticas a las explicadas en la Tabla XI. -

DIETA libre y estímulo con furosemida i.v. - Tabla XV

El grupo incluido en este apartado fué estudiado únicamente después de la realización de las 3 horas de deambulaci3n. Los valores de (ARP) y (A) mostraron como límites 6 y 36.4 ng/ml/3 horas y 9.7 y 28.3 ng/100 ml. respectivamente. Durante las 3 horas que duró la prueba la diuresis osciló entre 360 y 1320 ml. con natriuresis desde 40 hasta 129 mEq/3 h. La pérdida de peso durante el mismo tiempo mostró un valor medio de 1194 gramos.

La comparaci3n estadística de los valores obtenidos mostró respecto a las restantes dietas:

ARP

Tipo de dieta	20 mEqNa	130 mEqNa	250 mEqNa	Libre
Ortostatis- mo	p < 0.001	< 0.05	< 0.001	NS

ALDOSTE-  
RONA

	20	130	250	Libre
Ortostatis- mo	p < 0.001	< 0.001	< 0.001	NS

Pérdida de peso. - No existía diferencia significativa entre la disminuci3n de peso obtenida en cinco días con la realizaci3n de dieta pobre en sodio y la que se producía en situaci3n de dieta libre, por efecto del diurético (dieta de 20 mEq de sodio  $1326 \pm 107$  gr ( $\bar{x} \pm$  esm) y furosemida  $1194 \pm 68$  gr.)

DIETA libre y estímulo con furosemida i.v. y 3 horas de ortostatismo. Valores obtenidos durante la prueba. -

n	EDAD	SEXO	ARPO	ALD. O	DIURESIS	NATRIURESIS	PERDIDA	PROGEST. -
1	46	H	18.4	14.8	1000	129	1900	20.0
2	46	H	10.8	23.9	360	40	600	17.2
3	49	H	26.2	14.5	720	86	1000	12.5
4	50	V	30.0	21.4	1100	105	1200	32.0
5	24	H	14.4	16.5	1200	114	1000	17.3
6	41	H	12.4	22.8	1100	110	1700	12.0
7	33	H	21.1	15.2	920	80	1200	-
8	40	V	22.8	18.9	1100	113	1400	25.3
9	48	V	10.8	28.3	950	98	900	-
10	50	V	14.0	9.7	1000	98	2000	-
11	40	H	6.0	12.8	600	74	700	22.6
12	24	H	21.6	12.7	920	80	1200	15.3
13	27	H	30.4	11.1	600	48	900	-
14	43	V	24.5	17.1	1320	105	1250	29.3
15	56	V	24.0	13.8	1165	56	1400	-
16	46	V	19.2	17.9	1150	56	1600	-
17	28	H	23.4	13.4	850	53	800	24.3
18	51	V	25.2	17.4	1200	118	1500	28.0
19	56	V	5.4	15.8	950	72	1400	16.6
20	32	V	29.4	10.5	1050	80	1300	-
21	34	H	23.2	20.3	780	57	800	14.6
22	28	V	14.2	15.2	1000	48	1100	29.3
23	30	V	21.0	10.8	1100	54	1000	-
24	30	V	36.4	16.5	900	81	1400	-
25	29	V	19.6	18.6	730	40	800	-
26	30	V	13.8	12.6	950	62	1200	-
27	28	V	24.3	17.2	1250	91	1500	-
28	32	V	41.0	16.8	820	70	700	-
<hr/>								
		$\bar{x}$	20.8	16.3	956	79	1194	21.0
		DS	8.4	4.3	219	25	362	6.6
		E:SM	1.5	0.8	41	4	68	1.2
		(n)		(28)	(28)	(28)	(28)	(15)

Las siglas son idénticas a las explicadas en la tabla XI

## COMENTARIOS

Los valores de aldosterona son máximos, tanto basales como en respuesta al estímulo del ortostatismo, en situación de dieta pobre en sodio.

La variación de la postura supone en todos los casos un estímulo para la secreción de la hormona que se traduce en incrementos de sus niveles plasmáticos. En respuesta a la deambulación, la influencia del balance de sodio sobre la respuesta secretora, aparece más claramente definida, como puede verse en la figura 2. En ella, están contenidos los niveles medidos en los cinco tipos de dieta estudiados. La respuesta es similar con ingestas de sodio de 130 y 250 mEq diarios. En un escalón superior, la respuesta es mayor en situación de dieta libre, con y sin estímulo de furosemida. El diurético no supone un claro incremento respecto al estímulo exclusivo del ortostatismo en situación

de dieta libre, si bien, permite diferenciar a este grupo de los restantes, lo que no sucede con el estímulo único de la deambulación.

La importancia de la deplección de sodio como estímulo para la secreción de aldosterona viene también recogida en la figura 3. En ella queda demostrado cómo con la realización de una dieta pobre en sal (natriuresis en las 24 horas previas menor de 40 mEq), los niveles basales de la hormona, son similares a los obtenidos con el importante estímulo del ortostatismo cuando la ingesta de sal es normal (natriuresis mayor de 70 mEq en las 24 horas previas). En esta última situación, grandes variaciones en la ingesta de sodio, como la existente entre las dietas de 130 y 250 mEq, no se traducen además en modificaciones de los niveles de aldosterona (fig. 4).

Figura 2. - Niveles plasmáticos de aldosterona, expresados como  $\bar{x} \pm \frac{1}{2}$  ESM, obtenidos en las diferentes dietas, en respuesta al ortostatismo. -

- 1 *DIETA 250 mEq Na*
- 2 *DIETA 130 mEq Na*
- 3 *DIETA LIBRE*
- 4 *DIETA LIBRE + f*
- 5 *DIETA 20 mEq Na*

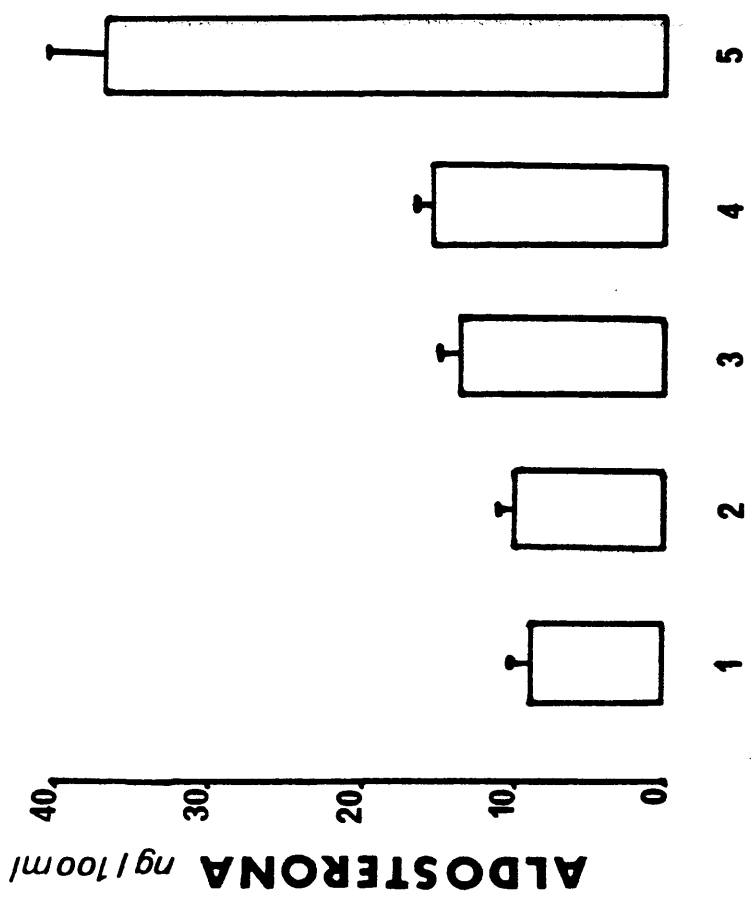


Figura 3. -

Niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina, expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM, obtenidos al dividir a los controles por sus cifras de natriures, según que éstas sean inferiores a 40 mEq/día, o superiores a 70 mEq/día. -

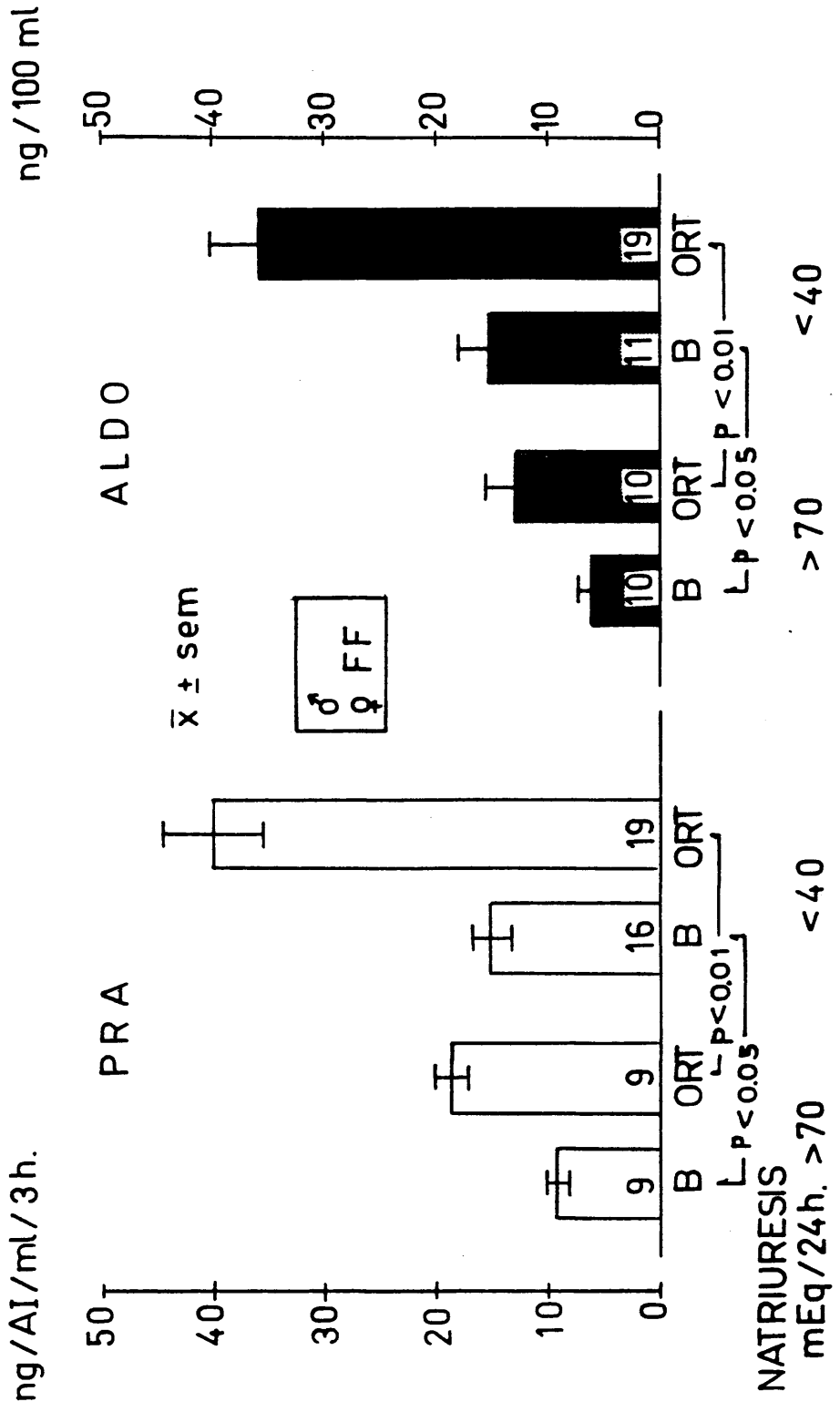


Figura 4. - Niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina, expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM, obtenidos con la realización de dietas conteniendo 130 y 250 mEq de sodio. -

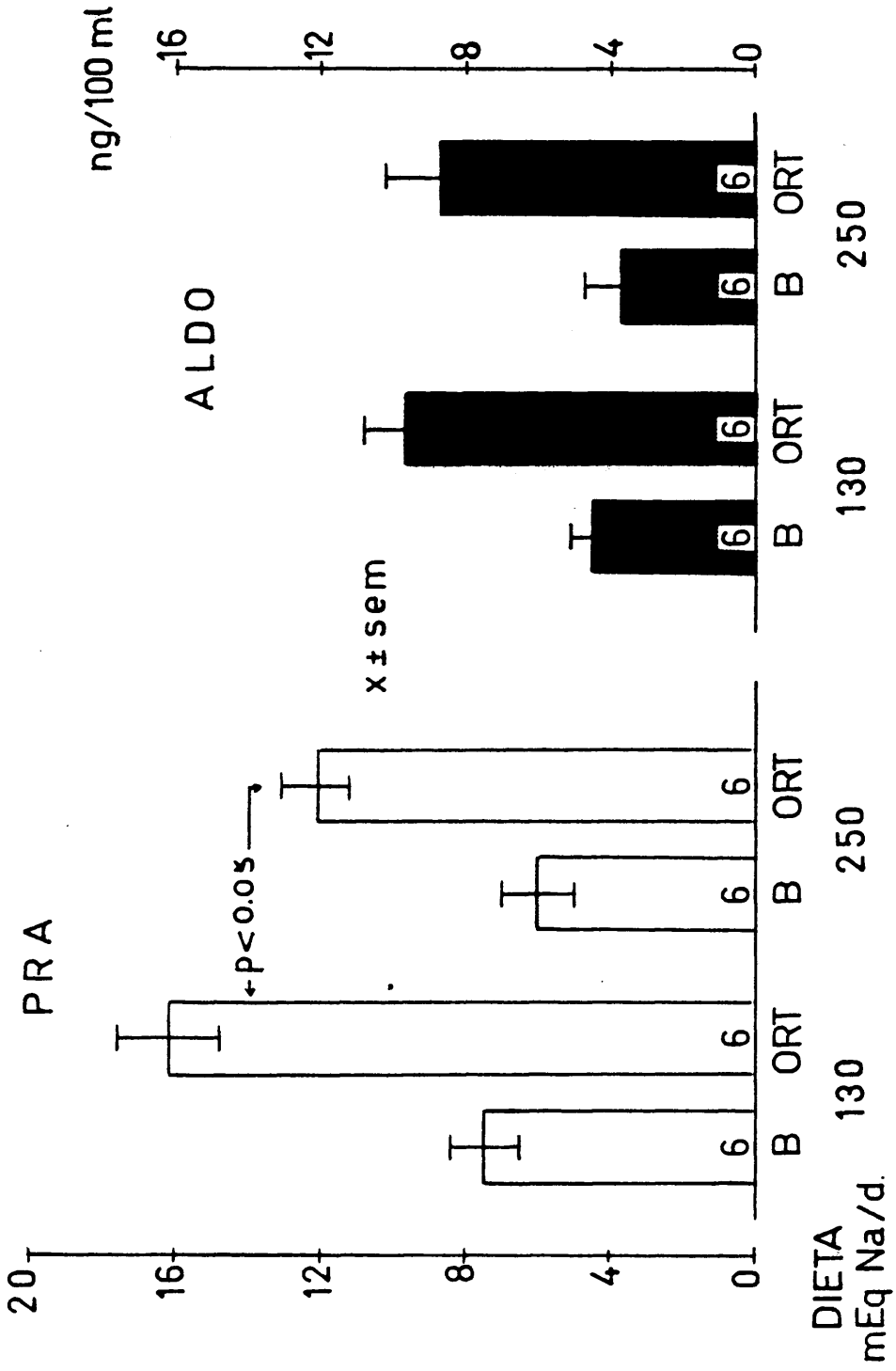
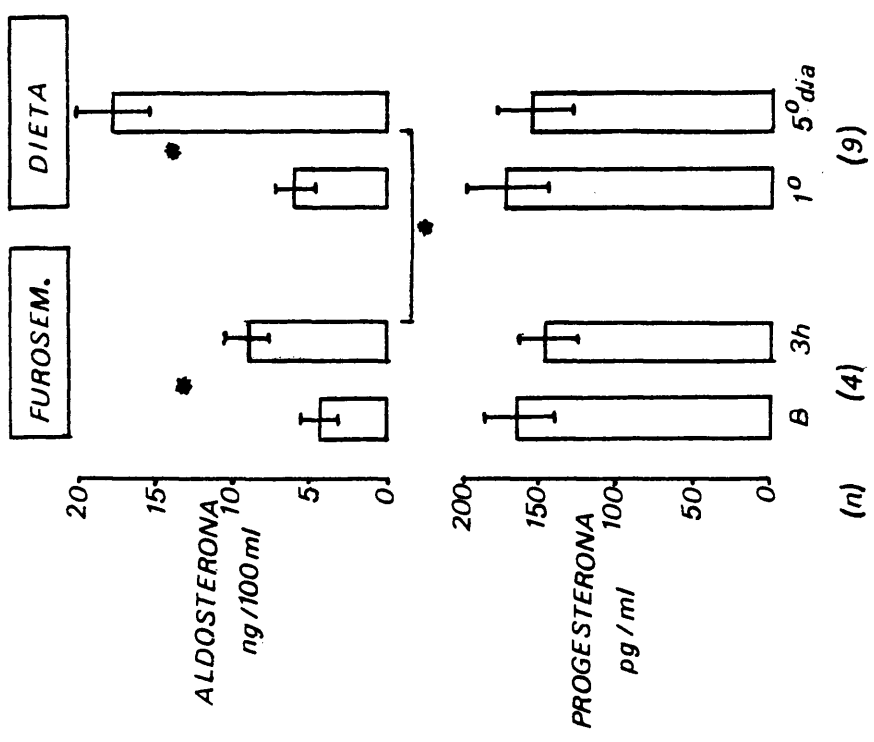


Figura 5.- Niveles de aldosterona y progesterona plasmática, expresados como  $\bar{x} \pm \text{ESM}$ , obtenidos, sin mediar ortostatismo, en respuesta a la depleción de sodio inducida a través de la realización de una dieta pobre en sodio durante cinco días ó de la inyección i.v. de furosemida. -

PROGESTERONA Y ALDOSTERONA PLASMATICAS

RESPUESTA A LA DEPLECCION DE SODIO



PERDIDA PESO 950 ± 167 grs

NATRIURESIS 64 ± 10 / 3h 21 ± 1 / 24h

\* P < 0.01

La respuesta de la adrenal a la deplección de sodio, es sin embargo, diferente si esta se produce de forma rápida mediante el uso de un diurético, ó si se establece a lo largo de varios dias mediante una dieta contenido pobre de sal. A igualdad de pérdida de peso los niveles de la aldosterona en sangre son muy superiores en respuesta al ortostatismo cuando la deplección de sodio se establece de forma lenta (figura 2). Lo mismo sucede sin mediar el estímulo de la deambulaci3n, como viene recogido en la figura 5, que recoge el efecto de la deplecci3n de sodio, en ausencia de cambios posturales, conseguida por los mismos métodos. La aldosterona ascendió en ambas situaciones de forma significativa desde  $5.9 \pm 1.3$  (ESM) ng/100 ml. a  $18.2 \pm 3.2$  con la dieta realizada durante cinco dias y de  $4.1 \pm 1.1$  a solo  $9.3 \pm 1.2$  tres horas después de la administraci3n de furosemida i.v., con pérdidas de peso similares en los dos grupos estudiados. Los niveles plasmáticos de progesterona no mostraron ninguna modificaci3n dependiente del balance de sodio inducida por dieta o por

diurético (con la dieta pobre en sodio el valor basal era  $17.5 \pm 1.9$  ng/100 ml.) y a los 5 días  $15.6 \pm 1.4$  ng/100 ml.; con la furosemida  $16.9 \pm 2.1$  ng/100 ml. y  $34.9 \pm 1.9$  ng/100 ml).

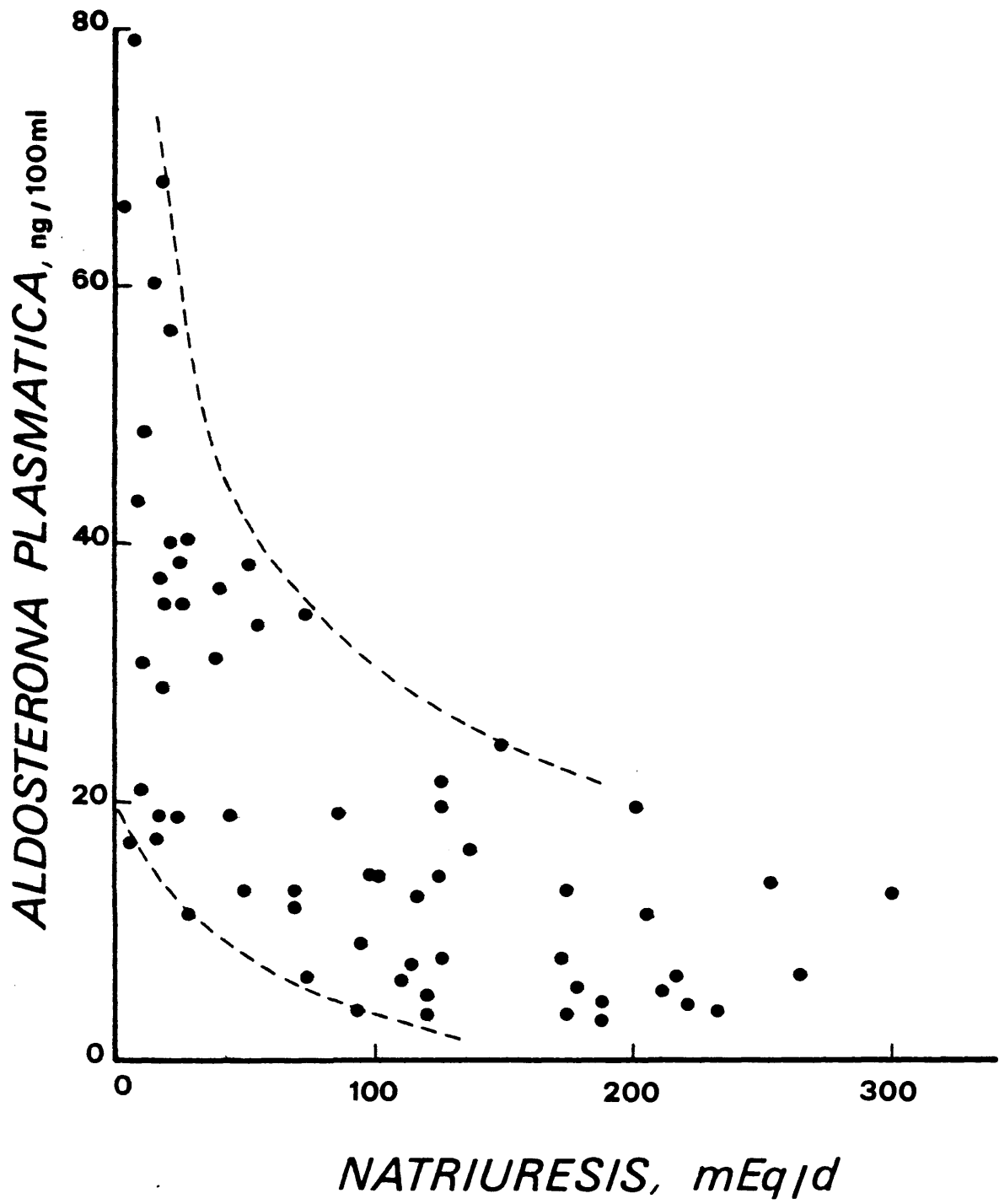
Correlación entre niveles plasmáticos de aldosterona y natriuresis de 24 horas. -

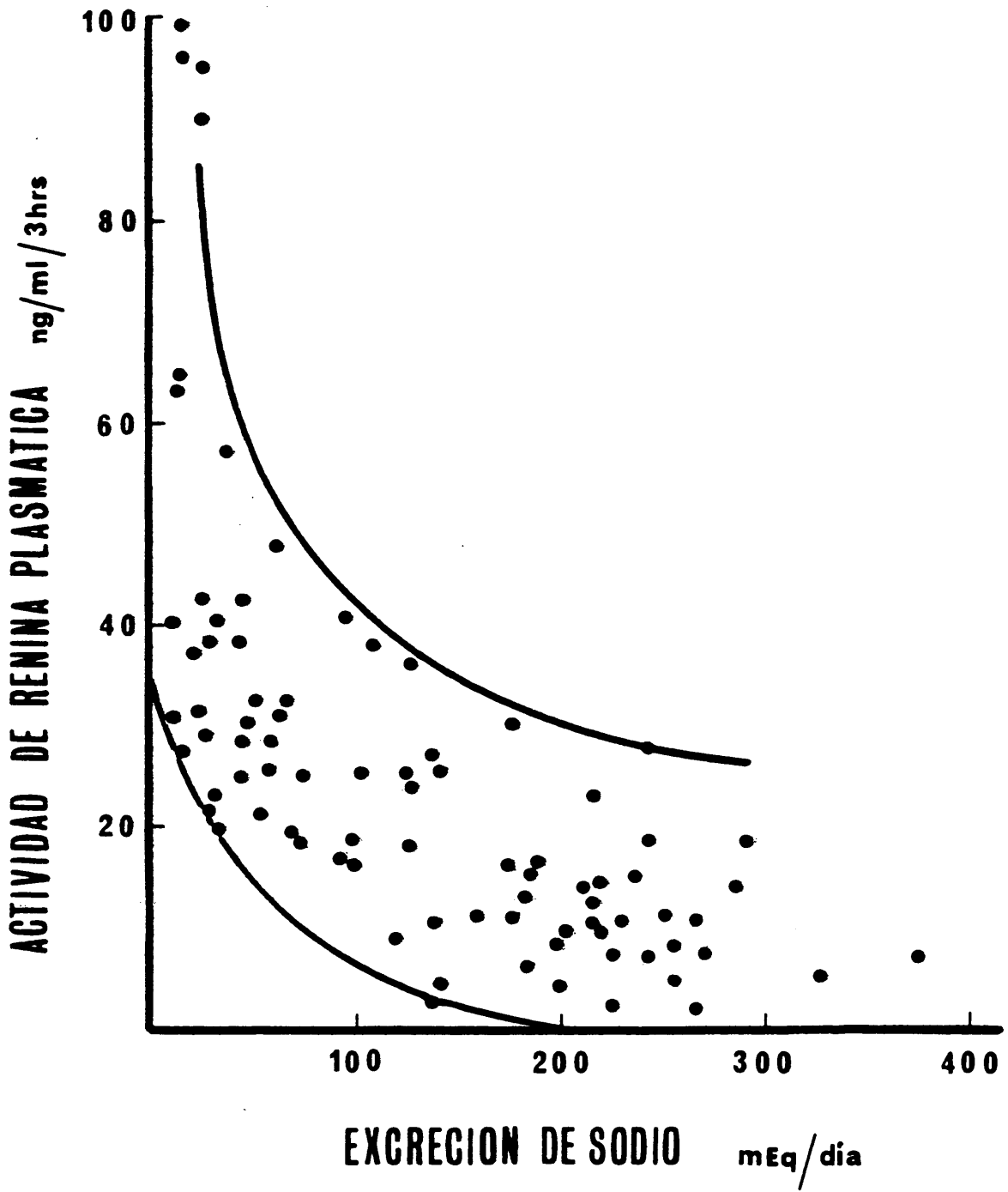
Los niveles plasmáticos de aldosterona, obtenidos en las diferentes dietas, en respuesta al ortostatismo, mostraron una buena correlación con la natriuresis de las 24 horas previas a su determinación (figura 6).

Acorde a lo previamente descrito, la curva tiende a aplanarse cuando la eliminación de sodio rebasa los 100 mEq de natriuresis. Cuando ésta disminuye por debajo de 70 mEq, el estímulo secretor es especialmente notorio alcanzándose los niveles más elevados.

El comportamiento de la actividad de renina plasmática es similar (figura 7).

Figuras 6 y 7. - Correlación entre los niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina en respuesta al ortostatismo en relación a la natriuresis de las 24 horas previas. -

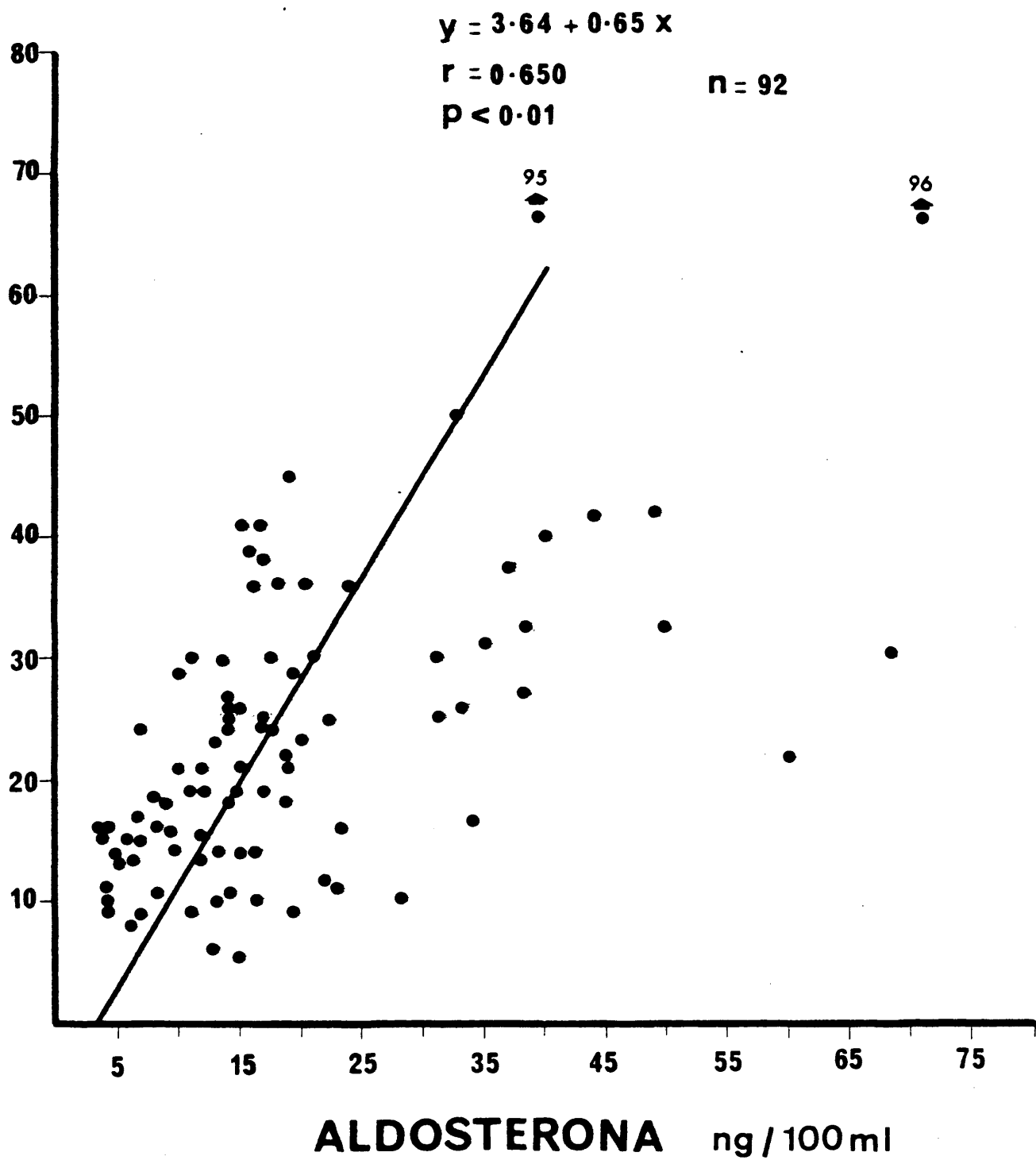




Correlación aldosterona - actividad de renina plas-  
máticas. -

El estudio de los niveles de aldosterona y actividad de renina plasmáticas obtenidos en las diferentes dietas (exceptuando los casos en que se utilizó furosemida), mostró una correlación positiva significativa: ( $y = 3.64 + 0.65 x$  ;  $r = 0.650$  ;  $p < 0.01$   $n = 92$ ) (figura 8).

Figura 8.- Correlación entre niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina en respuesta al ortostatismo en sujetos normales.-



B - Influencia de la edad. -

La figura 9 representa los niveles de ARP y aldosterona obtenidos al final de la prueba. No existía diferencia significativa para la aldosterona que en los menores de 45 años era de  $15.2 \pm 1.9$  (esm) ng/100 ml. y en los mayores  $14.1 \pm 2$  ng/100 ml. La ARP era similar también en los dos grupos, si bien parecía existir una tendencia a valores más bajos en el grupo de mayor edad ( $20.2 \pm 2.3$  (esm) ng/ml/3 horas) que en los más jóvenes ( $23.8 \pm 2.0$  ng/ml/3 horas).

El efecto de la furosemida fué similar en ambos grupos, como puede verse en la tabla XVI, que recoge la diuresis, natriuresis y pérdida de peso obtenidos durante las 3 horas en que los sujetos permanecían deambulando bajo los efectos del diurético.

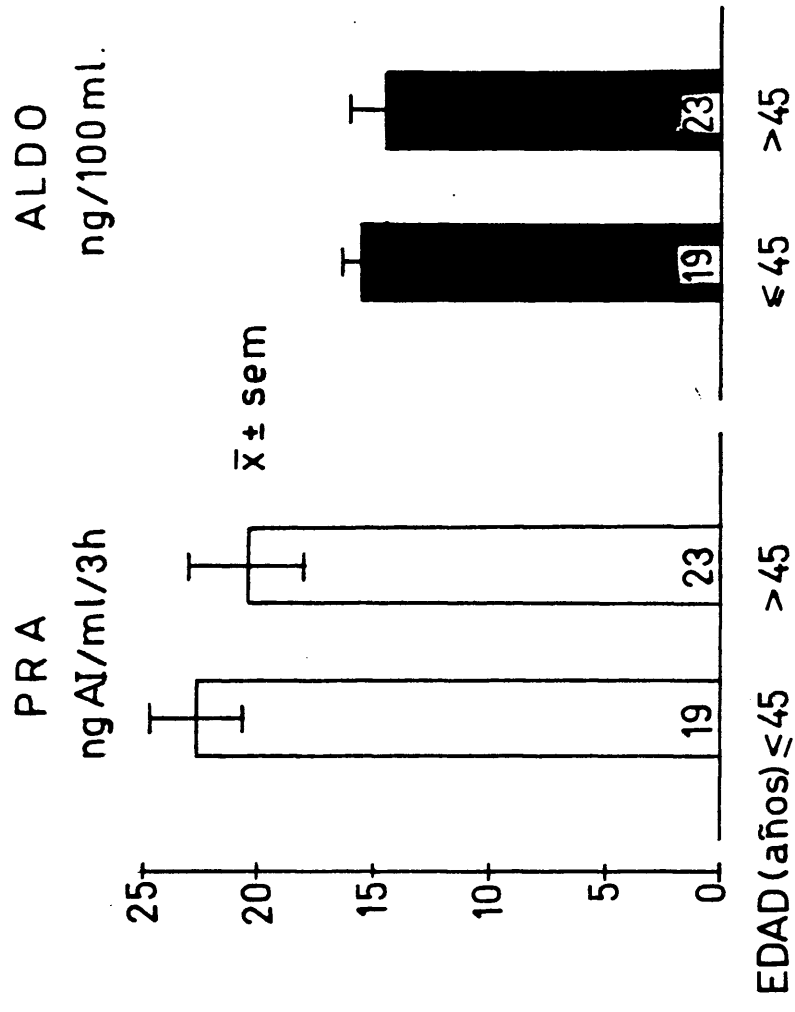
Figura 9. - Niveles de aldosterona y actividad de renina plasmáticas, expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM, obtenidos en situación de dieta libre en respuesta al estímulo combinado de furose-mida i.v. y 3 horas de ortostatismo, dividiendo a los sujetos por su edad. -

T A B L A X V I

Niveles de ARP y aldosterona, según  
la edad, -

	n	Diuresis ml/3 horas	Natriuresis mEq/3 horas	Pérdida peso gm.
< 45 años	19	955 ± 48	77 ± 5	1125 ± 71
> 45 años	23	847 ± 64	74 ± 9	1092 ± 110
	p	NS	NS	NS

Valores expresados como  $\bar{x} \pm$  esm



### C) Influencia del ciclo menstrual. -

La tabla XVII contiene los valores de ARP y aldosterona basales y en respuesta al ortostatismo, obtenidos en los distintos grupos.

Los valores del esteroide eran significativamente mayores durante la fase lútea del ciclo menstrual en respuesta al ortostatismo en situación de dieta libre (figura 10). La respuesta fué también superior cuando en la misma situación de dieta se añadía el estímulo diurético (figura 11). Esta diferencia no existía en situación de dieta pobre en sodio, ni entre los valores basales obtenidos en cualquiera de los grupos.

A diferencia de lo que sucedía en varones y hembras durante la fase folicular, la respuesta en la fase lútea alcanzó niveles similares en las tres condiciones experimentales estudiadas, en tanto que en aquellos la dieta

pobre en sodio constituía un estímulo superior  
( $p < 0.01$ ).

No encontramos variaciones superponibles para la ARP en respuesta al ortostatismo, si bien en situación basal encontramos una diferencia en favor de la fase luteínica en situación de dieta libre.

Al comparar los valores de aldosterona y ARP contra las respectivas natriuresis, todos los valores del esteroide obtenidos durante la segunda mitad del ciclo estaban fuera de los límites de normalidad cuando la natriuresis era mayor de 100 mEq/día (figura 12). Las cifras de ARP, por el contrario, siempre se encontraban dentro de los límites de normalidad (figura 13), sin diferenciarse por tanto de los valores obtenidos en varones y en la primera mitad del ciclo menstrual.

Los valores de progesterona obtenidos oscilaron entre 11 y 38 ng/100 ml. en varones y hembras fase folicu-

lar y menopáusicas y entre 800 y 2200 ng/100 ml. en la segunda mitad del ciclo menstrual.

La pérdida de peso obtenida con la deplección de sodio fué similar en todos los grupos, al igual que las natriuresis de 24 ó 3 horas (con la furosemida), como puede verse en la Tabla XVIII.

T A B L A XVII

Valores de actividad de renina y aldosterona plasmáticas, en hembras durante el ciclo menstrual y hembras menopáusicas, basales y en respuesta al ortostatismo

ALDOSTERONA ng/100 ml.  $\bar{X} \pm$  ESM

	(n)	Dieta 20 mEq Na		(n)	Dieta libre $\pm$ "f"		(n)	Dieta libre	
		Basal	Ortost.		Basal	Ortost.		Basal	Ortost.
Fase folicular	8	13.4 $\pm$ 1.5	35.4 $\pm$ 7.5	8	-	15.6 $\pm$ 1.3	9	13.6 $\pm$ 4.3	10.3 $\pm$ 3.4
Fase luteinica	6	16.8 $\pm$ 1.5	43.9 $\pm$ 6.0	7	-	48.7 $\pm$ 7.3 #	9	7.3 $\pm$ 1.7	31.5 $\pm$ 4.4 #
Menopausia		-----	-----	3	-	19.1 $\pm$ 2.5		-----	-----
Varones	11	21.3 $\pm$ 4.2	36.4 $\pm$ 6.2	17	-	16.4 $\pm$ 1.0	23	6.0 $\pm$ 1.6	12.3 $\pm$ 1.9

# p 0.01

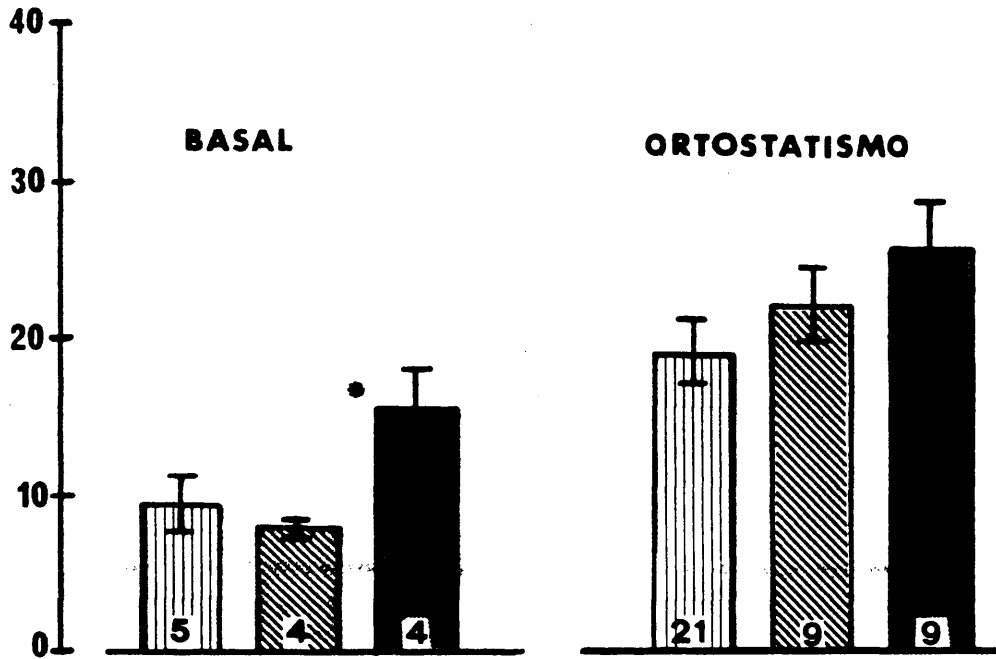
ARP ng/ml/3 h.  $\bar{X} \pm$  ESM

	(n)	Dieta 20 mEq Na		(n)	Dieta libre $\pm$ "f"		(n)	Dieta libre	
		Basal	Ortost.		Basal	Ortost.		Basal	Ortost.
Fase folicular	8	13.2 $\pm$ 1.0	31.0 $\pm$ 2.9	8	-	19.0 $\pm$ 2.5	9	8.0 $\pm$ 0.4	22.1 $\pm$ 2.3
Fase luteinica	6	14.5 $\pm$ 1.8	33.7 $\pm$ 3.7	6	-	28.5 $\pm$ 4.5	9	15.7 $\pm$ 2.3	26.0 $\pm$ 2.9
Menopausia		-----	-----	3	-	18.4 $\pm$ 3.6		-----	-----
Varones	11	16.8 $\pm$ 2.2	46.1 $\pm$ 7.2	17	-	22.1 $\pm$ 2.1	21	9.4 $\pm$ 1.7	19.2 $\pm$ 2.1

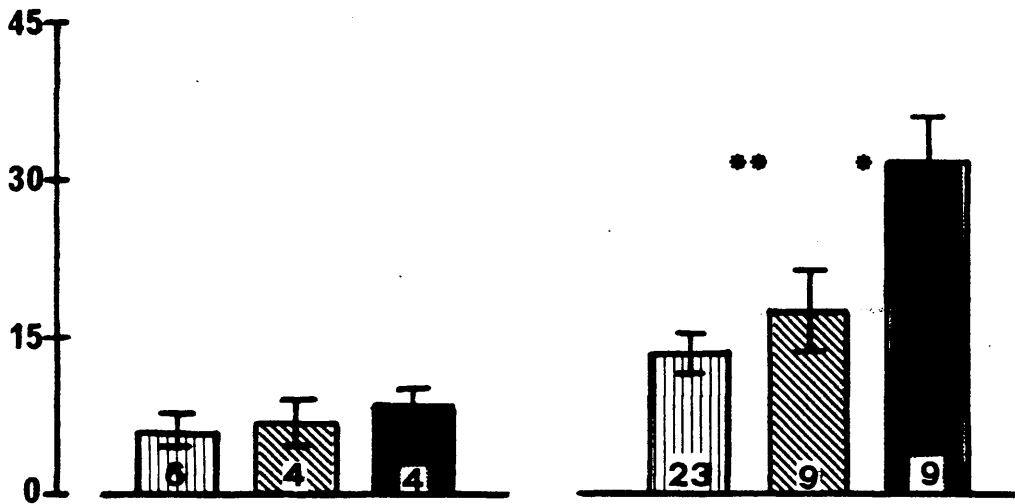
Figura 10. - Valores de aldosterona y actividad de renina plasmáticas, basales y después de ortostatismo, expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM, obtenidos en varones y hembras durante la fase folicular y luteinica del ciclo menstrual en situación de dieta libre. -

**AI** ng/ml/3h.

▨ Q. F. FOL.  
■ Q. F. LUT.



**ARP**



ng/100 ml

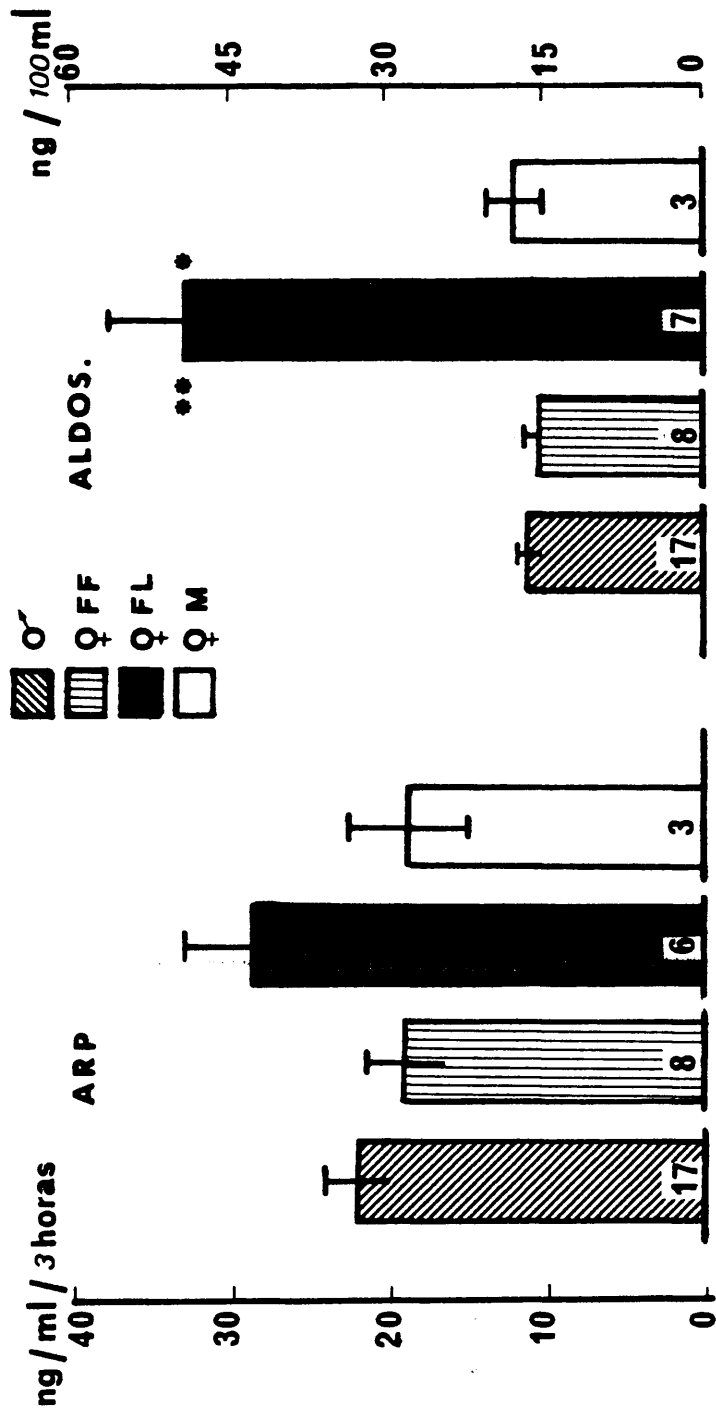
**ALDOSTERONA**

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Figura 11. - Valores de aldosterona y actividad de renina plasmáticas, expresados como  $\bar{x} \pm \frac{1}{2}$  ESM, obtenidos en situación de dieta libre, en respuesta al estímulo combinado de furosemida y ortostatismo, en varones y hembras durante la 1ª y 2ª mitad del ciclo y en la menopausia. -

# RESPUESTA DE ARP Y ALDOSTERONA AL ORTOSTATISMO. DIETA LIBRE Y FUROSEMIDA.

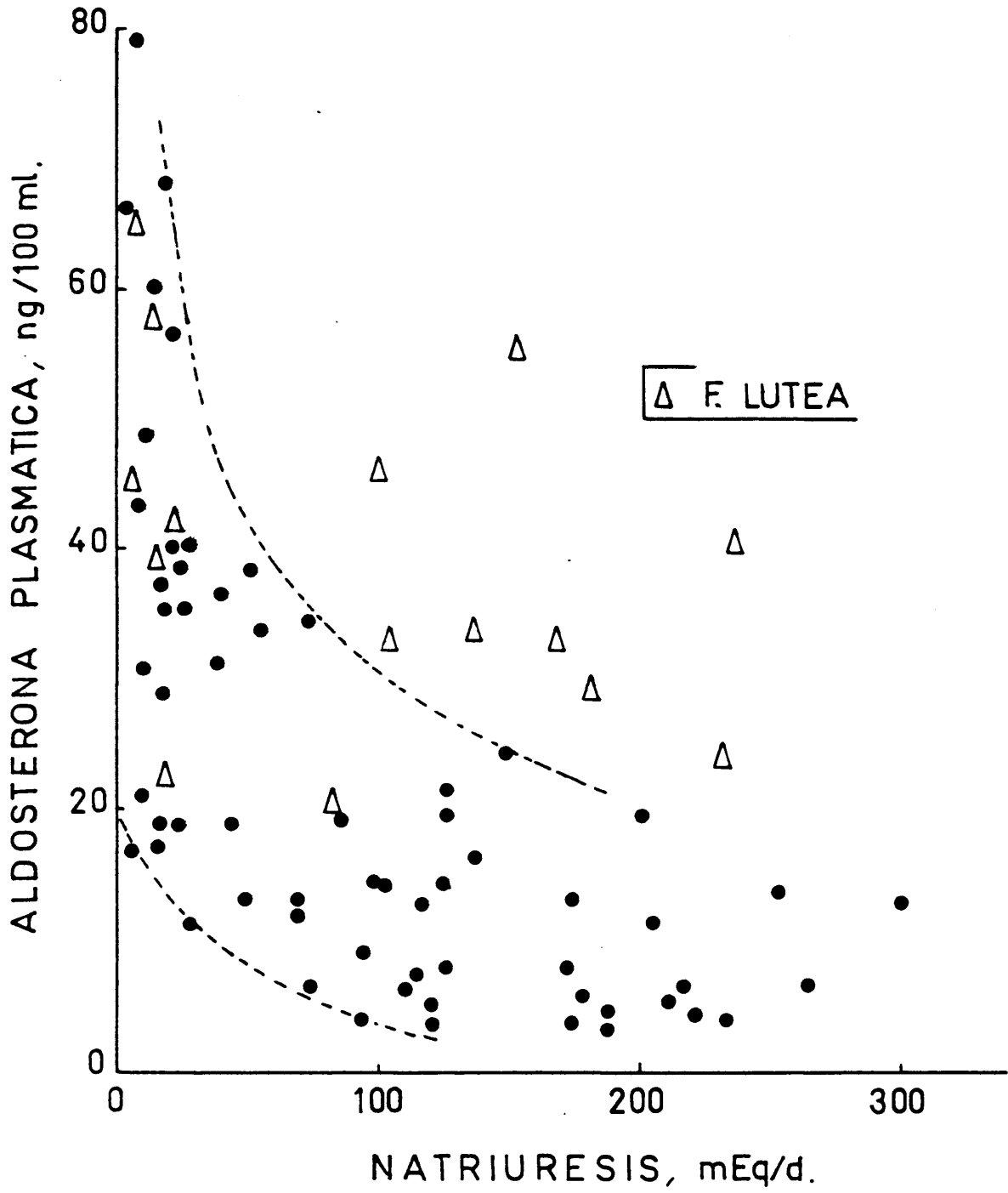


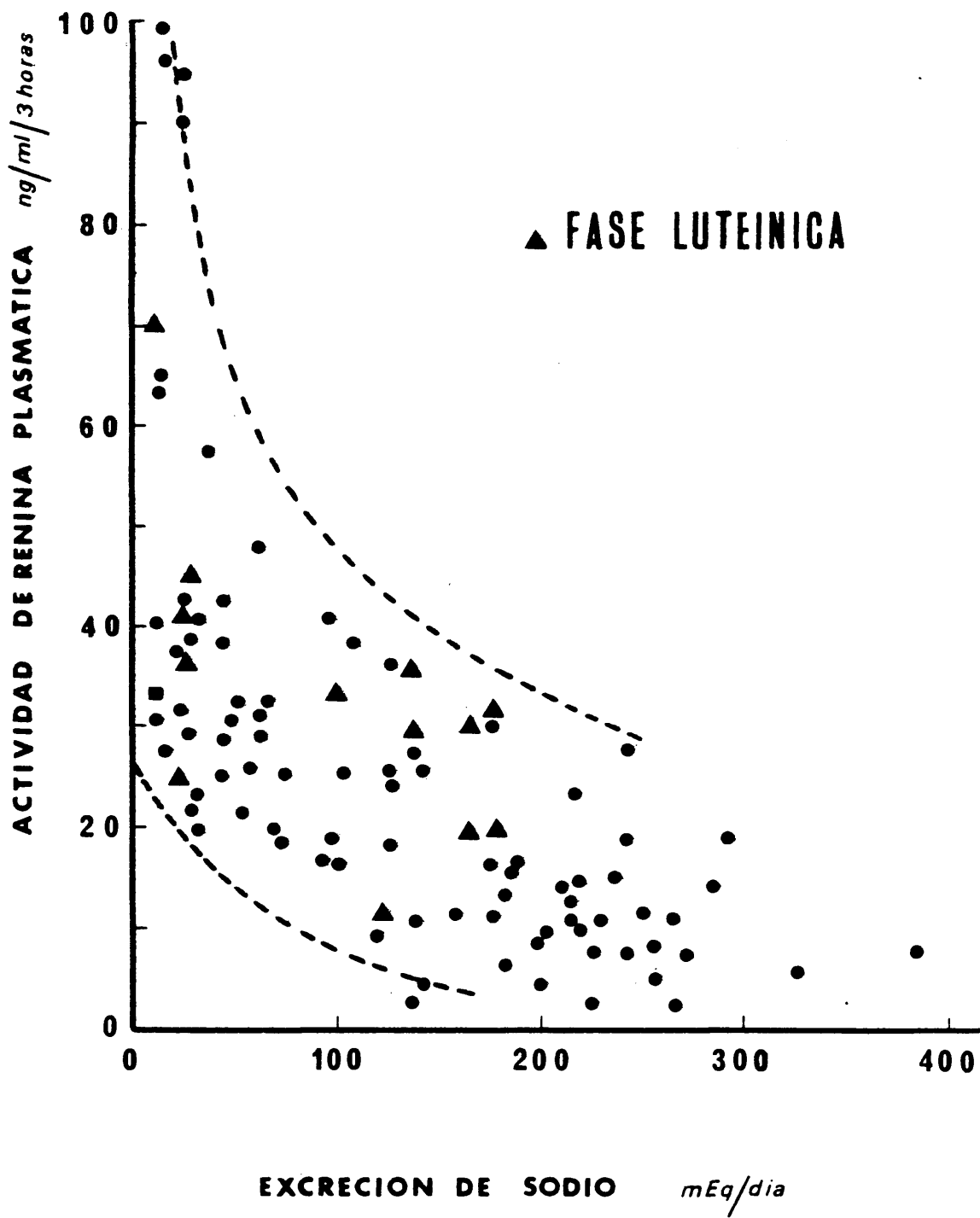
\* P < 0.05

\*\* P < 0.01

Figuras 12 y 13. - Correlación entre los niveles de aldosterona y actividad de renina plasmáticas, en respuesta al ortostatismo, con la cifra de natriuresis en las 24 horas anteriores a la determinación, durante el ciclo menstrual. -

NORMALES





T A B L A XVIII

Pérdida de peso y natriuresis en varones y hembras, obtenidos con la dieta pobre en sodio y la inyección i.v. de furosemina

	PERDIDA DE PESO				NATRIURESIS/24 ó 3 HORAS			
	n	Dieta 20 mEq. Na	n	Furosemina	n	Dieta 20 mEq. Na	n	Furosemina
Hembras fase folicular.	8	1105±546	8	1075 ± 361	8	18.6 ± 9.4	8	80.5 ± 27.1
Hembras fase luteínica.	6	1200±368	7	1214 ± 384	6	16.6 ± 7.1	7	82.1 ± 26.9
Hembras menopáusicas.	-	- - -	3	1166 ± 312	-	- - -	3	85.0 ± 44.5
Varones	11	1360±270	17	1203 ± 312	11	20.8 ± 8.6	17	78.0 ± 24.6

Valores expresados como X ± 1 D S pNS

## 2 - PACIENTES BINEFRECTOMIZADOS

- Actividad de renina plasmática (ARP) - La actividad de renina plasmática determinada en todos los pacientes al comienzo y al final de cada prueba y ocasionalmente (infusión de angiotensina II y ACTH e inyección de progesterona) durante el transcurso de esta, mostró siempre valores inferiores a 0.80 ng/ml/3 horas, con una mayor parte de los valores por debajo del límite inferior de sensibilidad del método.

### a) HEMODIALISIS -

Como puede verse en la Tabla XIX en respuesta a la hemodialisis no hubo (figura 15) modificaciones significativas de los niveles plasmáticos de aldosterona.

Como sucede habitualmente al utilizar este medio de tratamiento, el potasio sérico descendió de forma significativa, siendo el valor medio

al finalizar la depuración extrarrenal 1.9 mEq menor que el inicial. La acidosis metabólica presente al comienzo se corrigió, comprobándose un ascenso de la reserva alcalina desde 21.4 hasta 26.5 de valor promedio. El peso descendió en todos los casos en cantidad superior a los 1000 gramos. En los restantes parámetros medidos no encontramos variaciones, siendo llamativo el hecho de que el cortisol al finalizar la prueba no hubiese experimentado el descenso habitual que aparece siguiendo el ritmo circadiano en el individuo normal. Considerados individualmente siete de los pacientes (58.3%) tenían roto el ritmo circadiano (valor a las 21 horas 40% del basal (figura 14). La medida de los niveles de cortisol el día siguiente a la diálisis, con extracciones a las mismas horas, mostró que sólo tres de los pacientes presentaban a las veintiuna horas, valores superiores al 40% del valor basal (figura 14).

T A B L A   X I X

ALDOSTERONA EN ANEFRICOS. HEMODIALISIS. (n=12)

	INICIAL	FINAL	
Hcto (%)	16 ± 1	16 ± 2	
Na (mEq/l)	136 ± 2	137 ± 2	
K     "	5.6 ± 0.5	3.7 ± 0.5	p < 0.01
CL    "	96 ± 3	95 ± 3	
R.A.   "	21.4 ± 1.4	26.5 ± 2.1	p < 0.01
CORTISOL(ug/100 ml)	13.2 ± 3.3	11.2 ± 5.6	
ALDOSTERONA(ng/100 ml)	4.4 ± 1.6 ‡	2.5 ± 0.4 ‡	
PESO (Kg.)	56 ± 9.5	54.1 ± 9.5	p < 0.01
T.A. SISTOLICA(mmHg)	148 ± 10	156 ± 26	
T.A. DIASTOLICA(mmHg)	80 ± 11	85 ± 11	

‡ = Valores expresados como  $\bar{X} \pm 1$  ESM - Resto  $\bar{X} \pm 1$  DS.

Figura 14. - Niveles de cortisol a las 9 y 21 horas, en los pacientes binefrectomizados, obtenidos el día de hemodialisis y el día siguiente a una hemodialisis. -

RTISOL  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

28  
24  
20  
16  
12  
8  
4  
0

RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL EN PACIENTES ANEFRICOS

9

21

DIA DE DIALISIS

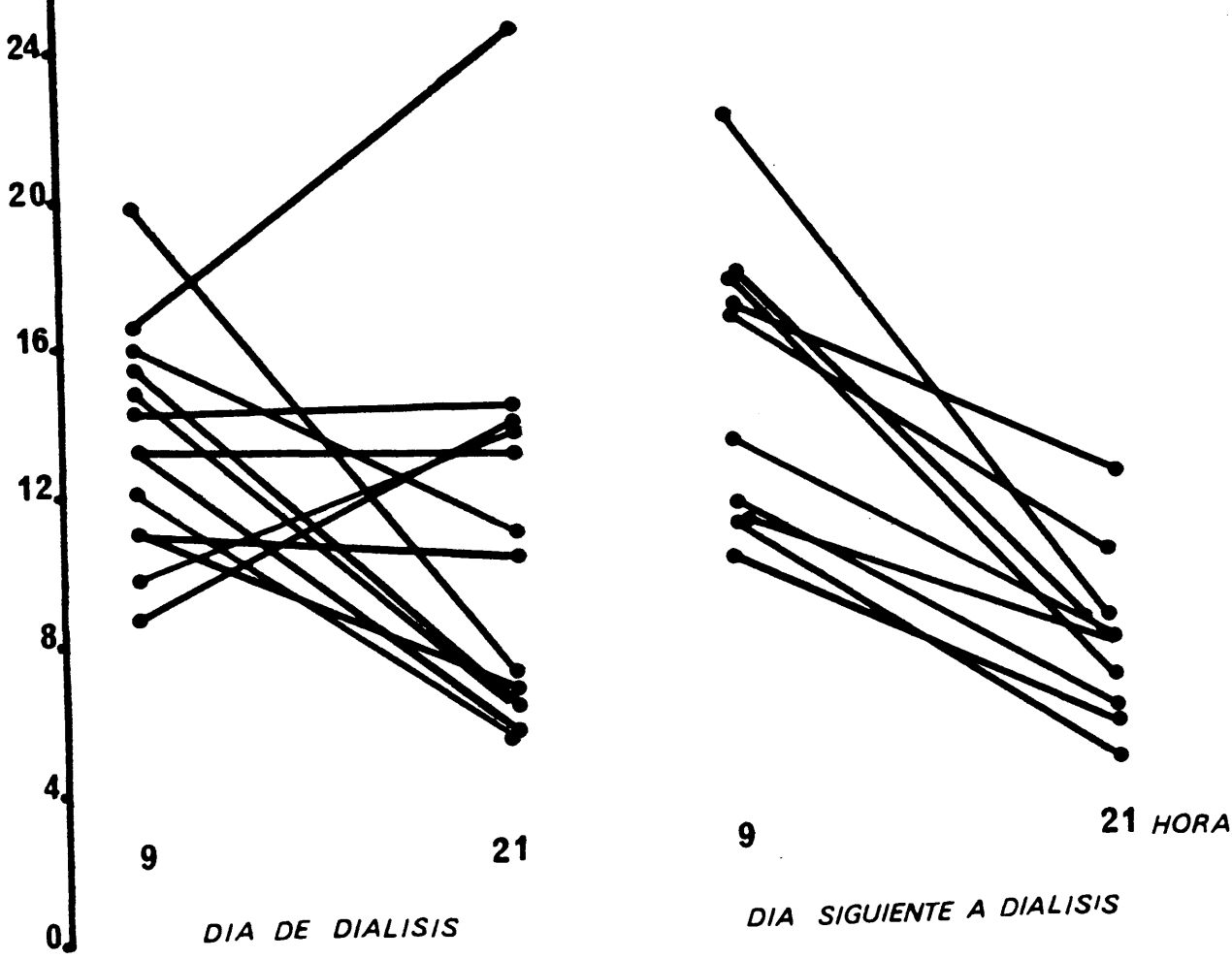
$p = \text{NS}$

9

21 HORA

DIA SIGUIENTE A DIALISIS

$p < 0.0005$



b) CRTSTATISMC - (Figura 15)

La tabla XX recoge los valores de Hematocrito, sodio, potasio, cloro, reserva alcalina, aldosterona, peso y tensión arterial obtenidos antes y después del ortostatismo.

Como puede verse ninguno de los parámetros citados sufrió modificaciones durante este periodo.

En esta prueba no se determinaron los niveles de cortisol plasmático.

T A B L A    X X

ALDOSTERONA EN ANEFRICOS. ORTOSTATISMO (n = 4)

	<u>BASAL</u>	<u>3 HCRAS</u>
Hcto (%)	19 ± 4	19 ± 3
Na (mEq/l)	138 ± 3	137 ± 4
K        "	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.3
Cl       "	95 ± 3	94 ± 3
R.A.     "	25 ± 1	24 ± 1
CCRTISCL (ug/100 ml)	-	-
ALDOSTERONA (ng/100 ml)	4.09 ± 1.14 ‡	3.91 ± 0.73 ‡
PESC (Kg)	67 ± 7	67 ± 7
T.A. SISTOLICA (mmHg)	135 ± 25	130 ± 23
T.A. DIASTOLICA (mmHg)	80 ± 17	82 ± 15

‡ Valores expresados como  $\bar{X} \pm 1$  ESM - Resto  $\bar{X} \pm 1$  DS

c) PCTASIO CRAL - (figura 15)

La tabla XXI, contiene todos los parámetros medidos durante la prueba. De ellos el potasio ascendió de forma significativa, con un incremento del valor medio de 1.3 mEq/l.

La aldosterona aumentó asimismo desde 4.3 hasta 13.4 ng/100 ml. de valor promedio ( $p < 0.01$ ). El cortisol descendió significativamente durante el mismo período. No observamos variaciones de los restantes parámetros medidos.

T A B L A XXI

ALDCSTERONA EN ANEFRICOS. K CRAL (n = 12)

	<u>BASAL</u>	<u>2 HORAS</u>	
Hcto (%)	18 $\pm$ 4	17 $\pm$ 2	
Na (mEq/l)	136 $\pm$ 4	133 $\pm$ 4	
K "	5.3 $\pm$ 0.5	6.4 $\pm$ 0.4	p < 0.01
CL "	94 $\pm$ 4	92 $\pm$ 0.4	
R.A. "	24 $\pm$ 1	23 $\pm$ 1	
CCRTISCL (ug/100 ml)	8.4 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.0	p < 0.01 <sup>(1)</sup>
ALDCSTERONA (ng/100 ml)	4.3 $\pm$ 1.0 <sup>‡</sup>	13.4 $\pm$ 4.5 <sup>‡</sup>	p < 0.01 <sup>(1)</sup>
PESC (Kg)	62 $\pm$ 9	62 $\pm$ 9	
T.A. SISTOLICA (mmHg)	128 $\pm$ 22	122 $\pm$ 17	
T.A. DIASTOLICA (mmHg)	75 $\pm$ 20	72 $\pm$ 22	

‡ Valores expresados como  $\bar{X} \pm 1$  ESM - Resto  $\bar{X} \pm 1$  DS

(1) Test de Wicolxon

d) INFUSION DE ACTH - (figura 15)

La tabla XXII contiene los datos correspondientes a esta parte del estudio.

Durante las cuatro horas que duró la prueba asistimos a un incremento en las cifras de aldosterona y cortisol plasmáticos, significativo en ambos casos y que pudo apreciarse ya en las muestras de sangre obtenidas a las dos horas de comenzada la infusión, si bien al finalizar ésta eran más importantes.

Consideradas de forma individual las respuestas fueron variables con incrementos más claros en unos pacientes que en otros.

Los restantes parámetros medidos no experimentaron modificaciones.

T A B L A XXII

ALDCSTERCNA EN ANEFRICOS. INFUSION DE ACTH(n=8)

	<u>BASAL</u>	<u>2 HORAS</u>	<u>4 HORAS</u>	
Hcto (%)	18 ± 2	17 ± 3	17 ± 2	
Na (mEq/l)	135 ± 3	135 ± 6	135 ± 7	
K "	4.2 ± 0.3	4.0 ± 0.1	3.9 ± 0.3	
Cl "	90 ± 5	90 ± 5	89 ± 6	
R.A. "	26.6 ± 2.1	28.3 ± 2.5	26.0 ± 3.6	
CCRTISCL(ug/100 ml)	8.3 ± 3.9	19.1 ± 5.9	24.0 ± 7.2	p <0.01
ALDCST.(ng/100 ml)	2.5 ± 0.3 ‡	4.6 ± 1.2 ‡	8.1 ± 2.8 ‡	p <0.01 <sup>(1)</sup>
PESC (Kg)	59.8 ± 10.2	-----	60.0 ± 9.4	
T.A.SISTOLICA				
(mmHg)	135 ± 23	-----	130 ± 21	
T.A.DIASTOLICA				
(mmHg)	72 ± 15	-----	75 ± 10	

‡ Valores expresados como  $\bar{X} \pm 1 \text{ ESM}$ . Re sto  $\bar{X} \pm 1 \text{ DS}$

(1) Test de Wilcoxon

e ) INFUSION DE ANGIOTENSINA II (figura 15)

---

La tabla XXIII contiene los valores de los parámetros medidos durante esta prueba. De ellos solamente comprobamos variaciones significativas en las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica durante la segunda hora de la prueba.

De los cinco pacientes incluidos en la prueba, solamente uno mostró una respuesta positiva aumentando la aldosterona desde 4.1 ng/100 ml. a 10,5 ng/100 ml. en la primera hora y hasta 22.5 ng/100 ml. en la segunda hora.

Observamos una tendencia al descenso en las cifras de cortisol plasmático, si bien, éste no tenía significación estadística.

T A B L A XXIII

ALDCSTERCNA EN ANEFRICOS. INFUSION DE ANGICTENSINA II(n=5)

	<u>BASAL</u>	<u>1 HORA</u>	<u>2 HCRAS</u>	
Hcto (%)	17 $\pm$ 4	-	16 $\pm$ 3	
Na (mEq/l)	136 $\pm$ 2	-	135 $\pm$ 3	
K "	4.4 $\pm$ 1.0	-	4.1 $\pm$ 0.8	
Cl "	95 $\pm$ 3	-	97 $\pm$ 3	
R.A. "	24.5 $\pm$ 2.3	-	25.5 $\pm$ 2.3	
CCRTISCL(ug/100 ml)	10.2 $\pm$ 2.27	7.16 $\pm$ 1.17	6.26 $\pm$ 2.86	
ALDCSTERCNA(ng/100 ml)	3.62 $\pm$ 0.55 $\ddagger$	3.88 $\pm$ 1.76 $\ddagger$	6.62 $\pm$ 3.56 $\ddagger$	
PESC (Kg)	55 $\pm$ 13	-	55 $\pm$ 13	
T.A. SISTOLICA(mmHg)	128 $\pm$ 13	132 $\pm$ 11	160 $\pm$ 16	p < 0.01
T.A. DIAS TOLICA (mmHg)	76 $\pm$ 7	81 $\pm$ 11	103 $\pm$ 8	p < 0.01

$\ddagger$  = Valores expresados como  $X \pm 1$  ESM -  $R_e$  sto  $X \pm 1$  DS

Figura 15.- Niveles plasmáticos de aldosterona, cortisol y potasio, expresados como  $\bar{x} \pm \bar{s}$  ESM, antes y después de una hemodialisis, 3 horas de ortostatismo, sobrecarga oral de potasio, infusión de ACTH e infusión de angiotensina II, en pacientes anéfricos. -



#### f) ADMINISTRACION DE PROGESTERONA

---

La tabla XXIV contiene los valores determinados durante esta prueba. Como puede verse, una hora después de la inyección de la progesterona los niveles de ésta en sangre ascendieron desde  $80 \pm 3$  (ESM) ng/100 ml. hasta  $1510 \pm 150$  ng/100 ml. ( $p < 0.01$ ), manteniéndose en niveles similares durante el resto de la prueba.

La aldosterona plasmática no se modificó manteniéndose en cifras medidas entre 2 y 4 ng/100 ml. (figura 16).

Ninguno de los otros parámetros medidos se modificaron (no se midió cortisol).

A lo largo de toda la prueba los niveles de potasio se mantuvieron estables alrededor de 4 mEq/litro.

T A B L A XXIV

ALDOSTERONA EN ANEFRICOS - ADMINISTRACION DE PROGESTERONA ( n = 3 ) . -

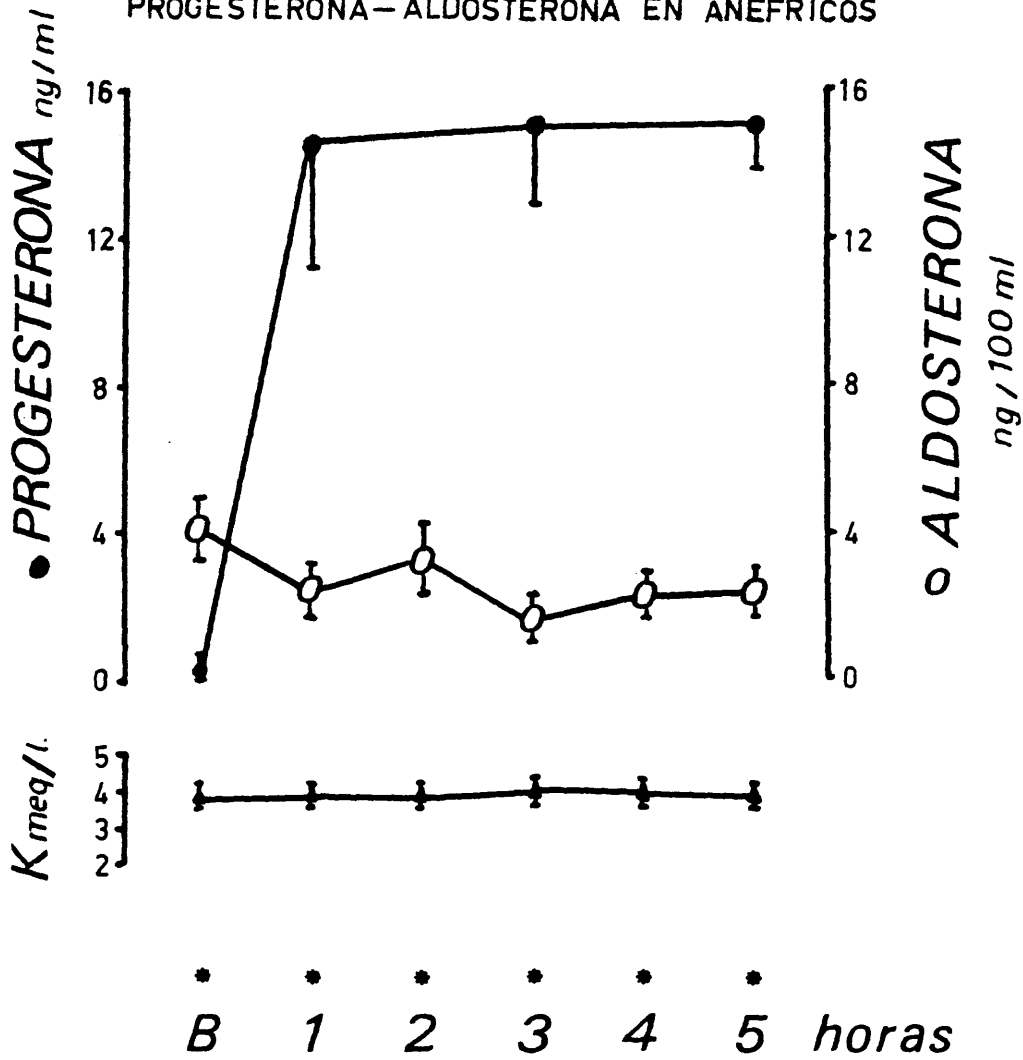
BASAL	1 <sup>a</sup> HORA	2 <sup>a</sup> HORA	3 <sup>a</sup> HORA	4 <sup>a</sup> HORA	5 <sup>a</sup> HORA
Hto (%)	18 ± 3	-	18 ± 3	-	18 ± 4
Na mEq/l	137 ± 2	-	138 ± 4	-	139 ± 2
K "	3.9 ± 1.0	3.9 ± 1.1	4.0 ± 1.2	3.9 ± 1.3	4.0 ± 0.9
Cl "	96 ± 4	-	97 ± 3	-	96 ± 5
R.A. "	24.5 ± 2.0	-	24.7 ± 2.2	-	24.3 ± 2.0
CORTISOL	-	-	-	-	-
ALDOSTERONA	4.0 ± 0.3 ‡	3.0 ± 0.4 ‡	2.8 ± 0.2 ‡	3.3 ± 0.2 ‡	3.4 ± 0.2 ‡
PROGESTERONA	80 ± 3 ‡	1510 ± 150 ‡†	1580 ± 100 ‡†	-	1590 ± 50 ‡†
PESC	65 ± 10	-	-	-	65 ± 10
T.A. SISTOLICA	129 ± 13	-	132 ± 14	-	130 ± 14
T.A. DIASTOLICA	75 ± 7	-	77 ± 8	-	74 ± 9

‡ Valores expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM - Resto  $\bar{x} \pm 1$  DS

†† p 0.01

Figura 16.- Niveles plasmáticos de aldosterona, progesterona y potasio, expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM, en 3 pacientes anéfricos en respuesta a la inyección i.m. de 20 mg. de progesterona.

PROGESTERONA-ALDOSTERONA EN ANEFRICOS



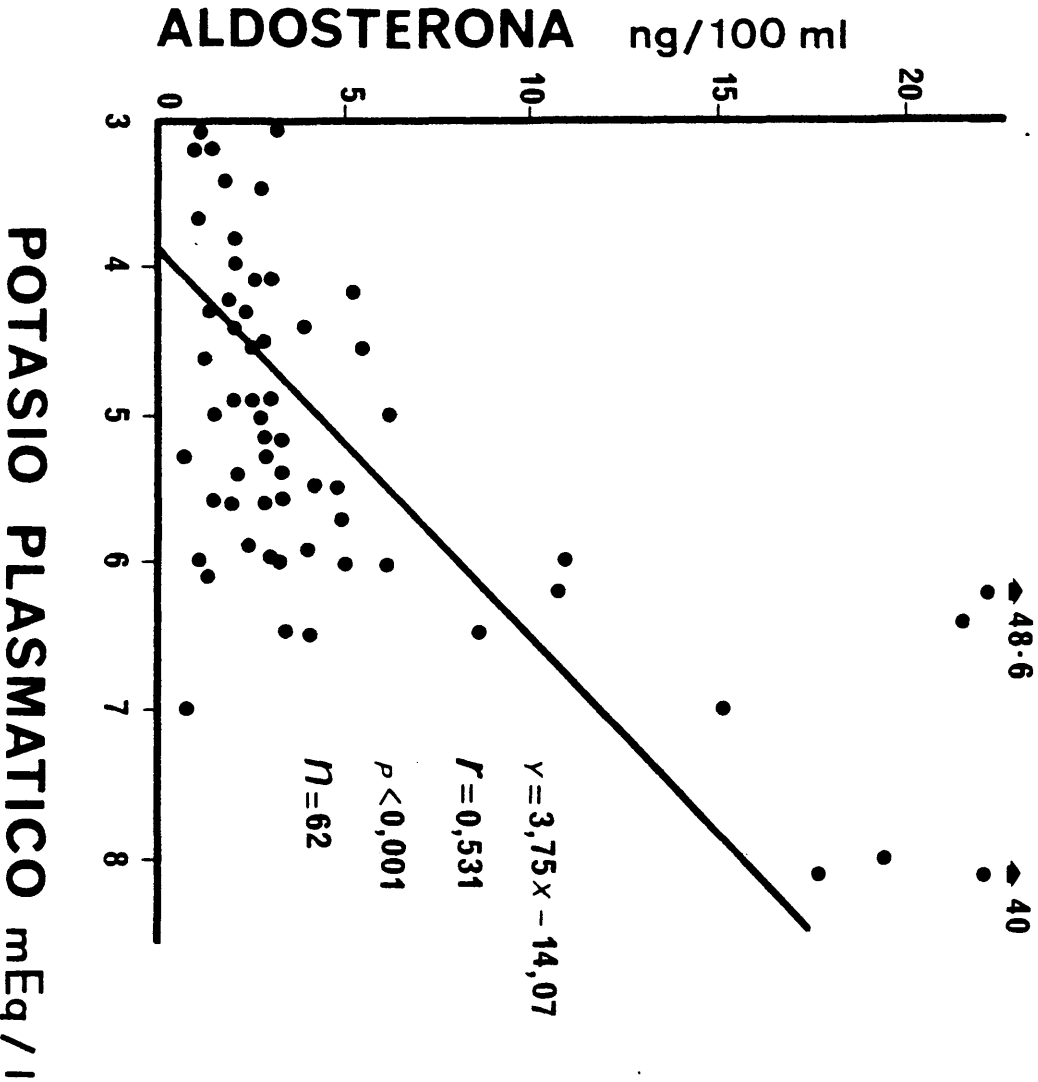
↑  
PROGEST. 20 mg I.M.

B-1 •  $p < 0.01$

g) CORRELACION ALDCSTERCNA -POTASIO

El análisis de todos los valores de aldosterona y potasio obtenidos en tomas simultáneas (exceptuando los obtenidos en las pruebas d), e) y f), mostró una correlación positiva significativa (figura 17) ( $y = 3,75 x - 14,07$ ;  $r=0,531$ ;  $p < 0.001$  ;  $n = 62$ )

Figura 17.- Correlación entre niveles plasmáticos  
de potasio y aldosterona plasmáticos  
en pacientes anéfricos. -



### 3) HIPERTENSOS ESENCIALES

El control de la natriuresis durante las 24 horas previas a la prueba de furosemida, mostró valores entre 70 y 230 mEq/24 horas en el grupo de pacientes ( $150 \pm 10$  (ESM) mEq/24 horas) sin diferencia significativa con el grupo de controles ( $145 \pm 8$  mEq/24 horas). Durante las 3 horas que duraba la prueba, la natriuresis osciló en los hipertensos entre 40 y 150 mEq/3 horas ( $68 \pm 7$  (ESM) mEq/3 horas), sin diferencias con los controles ( $79 \pm 4$  mEq/3 horas).

En el estudio de eliminaciones urinarias de aldosterona, encontramos natriuresis de 24 horas entre 10 y 390 mEq/día.

a) Actividad de renina plasmática. - Los valores de ARP oscilaron en el grupo control entre 1.8 y 41 ng/ml/3 horas, siendo los límites de confianza para los menores de 45 años, de 8 y

52.2 ng/ml/3 horas y para los mayores de 3.5 y 77.9 ng/ml/3 horas. Los valores de los pacientes se encontraban entre 0.8 y 83 ng/ml/3 horas.

Como puede verse en la figura 18, doce pacientes (9,6%) tenían cifras bajas de ARP y cinco pacientes (4%) elevadas. Los ciento ocho restantes (86,4%) presentaban cifras de ARP normales, respecto al grupo con trol de sujetos sanos. Cuando los pacientes fueron agrupados por su edad en décadas, se pudo comprobar que todos los pacientes que presentaban cifras bajas de ARP tenían una edad superior a los 40 años (figura 19).

Tratando de ver si la edad ejercía alguna influencia sobre las cifras de ARP, se consideró a los hipertensos como grupo tomando arbitrariamente la cifra de 8 ng/ml/3 h. (límite bajo del grupo control de edad más joven) como límite infe-

rior de la normalidad. La edad media de los hipertensos con valores de ARP inferiores a esa cifra, era de  $52,1 \pm 6,5$  (DS) años ( $n = 30$ ) y la de los restantes pacientes ( $n = 90$ ) considerados previamente como normoreninémicos era de  $47,2 \pm 10$  años. La diferencia entre los dos grupos así establecidos, es estadísticamente significativa ( $p < 0,02$ ) y también lo son ambos respecto al grupo de hiperreninémicos ( $n = 5$ ) cuya edad media era  $37,6 \pm 8$  años (hipo v. s. hiperreninémicos  $p < 0,01$ ; normo v. s. hiperreninémicos,  $p < 0,05$ ).

Al comparar las cifras de ARP con la edad de los pacientes estudiados, existía una correlación negativa aceptable ( $r = 0,325$ ,  $a = -0,325$ ;  $b = 33,066$ ;  $p < 0,01$ ).

Figura 18. - Niveles de actividad de renina plasmática obtenidos en el grupo de pacientes hipertensos en situación de dieta libre y estímulo con furosemida i.v. y ortostatismo dividiéndolos según la edad. Las líneas continuas horizontales representan los límites de confianza obtenidos en el grupo control. -

# HIPERTENSION ESENCIAL

test de furosemida

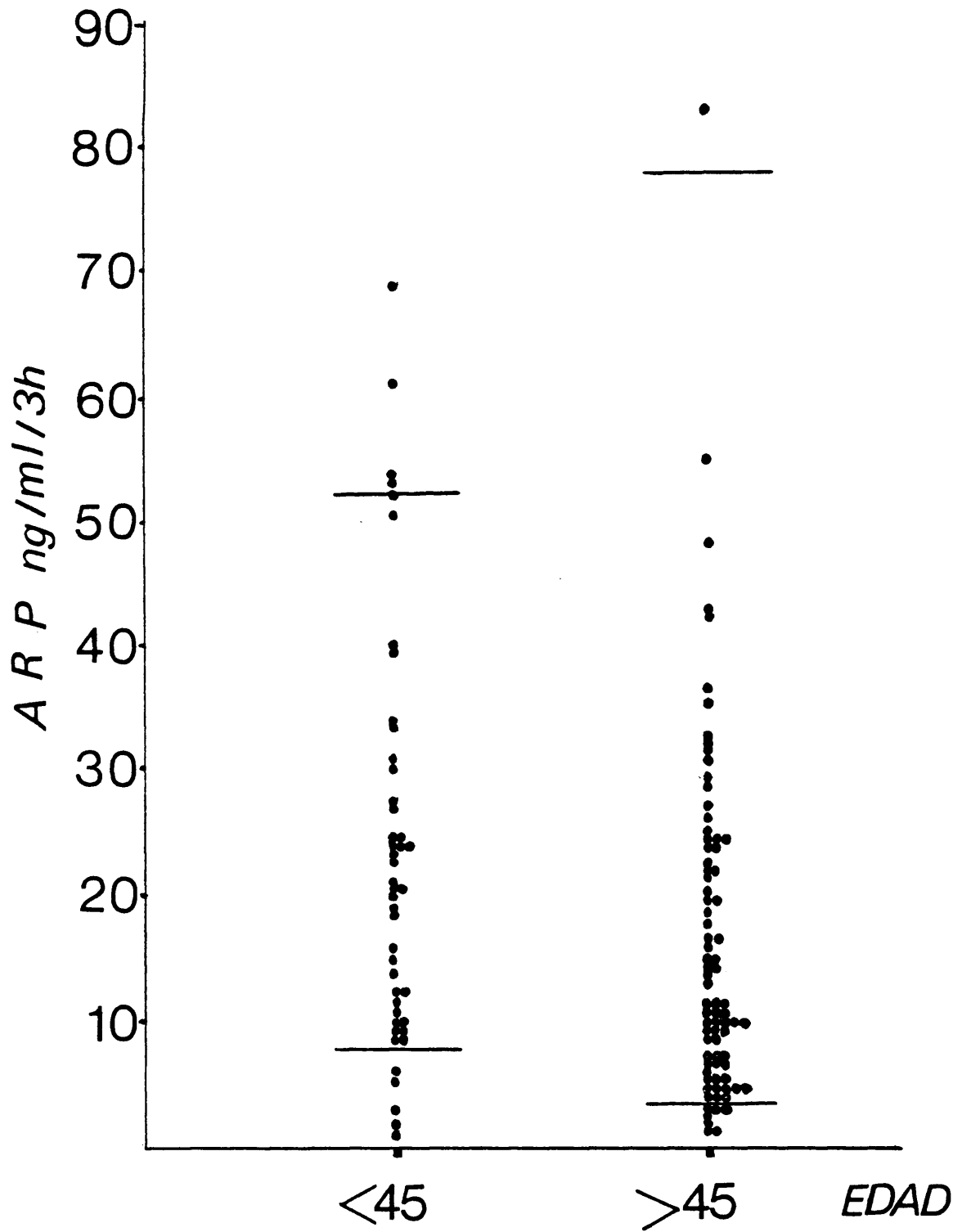
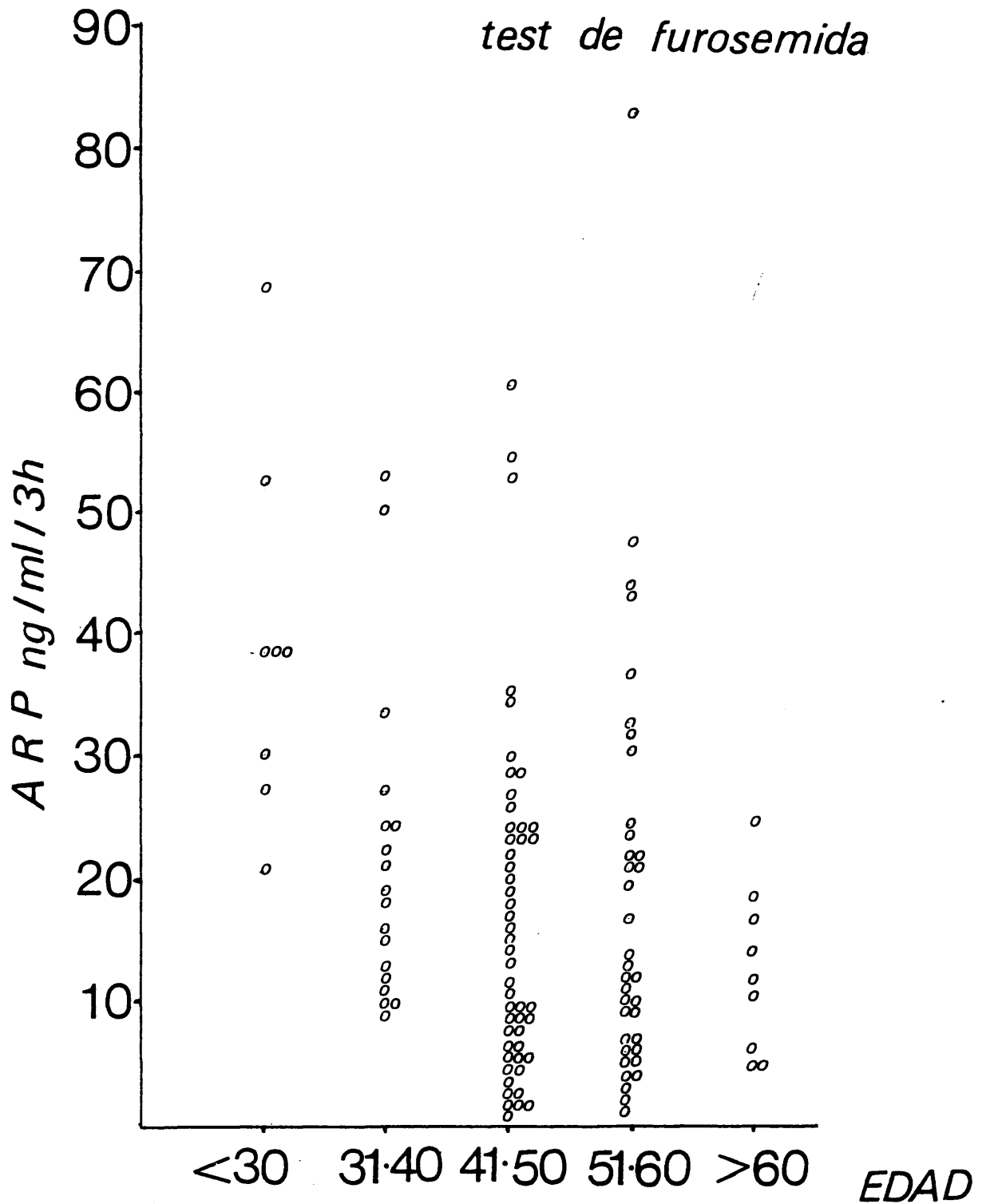


Figura 19. - Niveles de actividad de renina plasmática obtenidos en los pacientes hipertensos, dividiendo a estos por décadas. -

# HIPERTENSION ESENCIAL

test de furosemida



- b) Aldosterona plasmática. - Los valores oscilaron en el grupo control entre 6,9 y 28,3 ng/100 ml., siendo los límites de confianza para el grupo más joven de 9,4 y 24,2 ng/100 ml. y para los de mayor edad de 6,0 y 30,6 ng/100 ml.

Para los hipertensos los valores extremos eran de 1,4 y 68 ng/100 ml. La figura 20 muestra los valores individuales obtenidos en los pacientes comparando con los normales según la edad. En 8 pacientes (11,6%) los valores eran superiores y en 7 (10,2%) inferiores a los normales. Considerados como grupo, el valor medio de la hormona en los pacientes menores de 45 años (n = 25), era de  $21,2 \pm 3,8$  (ESM) ng/100 ml. y en los de edad superior (n = 45) de  $18,2 \pm 1,8$  ng/100 ml. (pNS). Al comparar estas cifras con las del grupo control, se observa una tendencia a valores más elevados, aunque sin significación estadística (figura 21).

Figura 20. - Niveles de aldosterona plasmática obtenidos en el grupo de pacientes hipertensos en situación de dieta libre y estímulo con furosemida i.v y ortostatismo, dividiéndolos según la edad. Las líneas continuas horizontales representan los límites de confianza obtenidos en el grupo control. -

HIPERTENSION ESENCIAL

test de furosemida

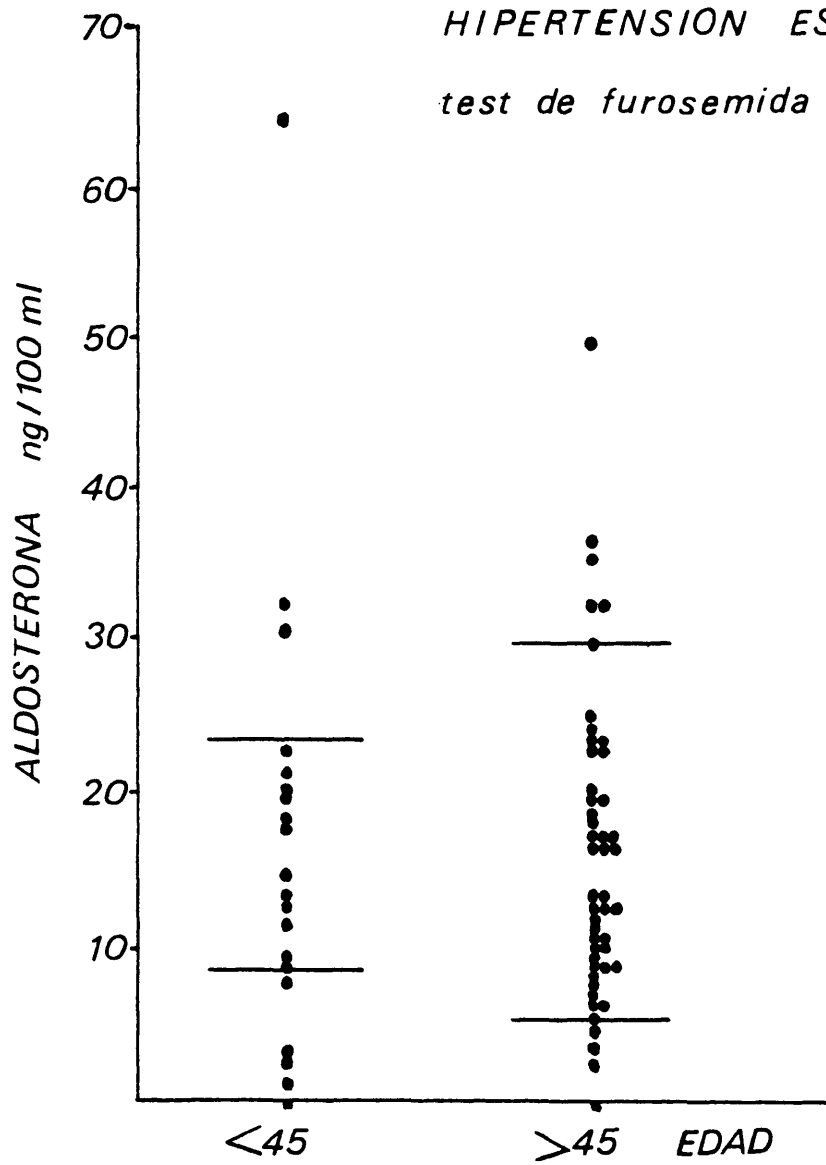
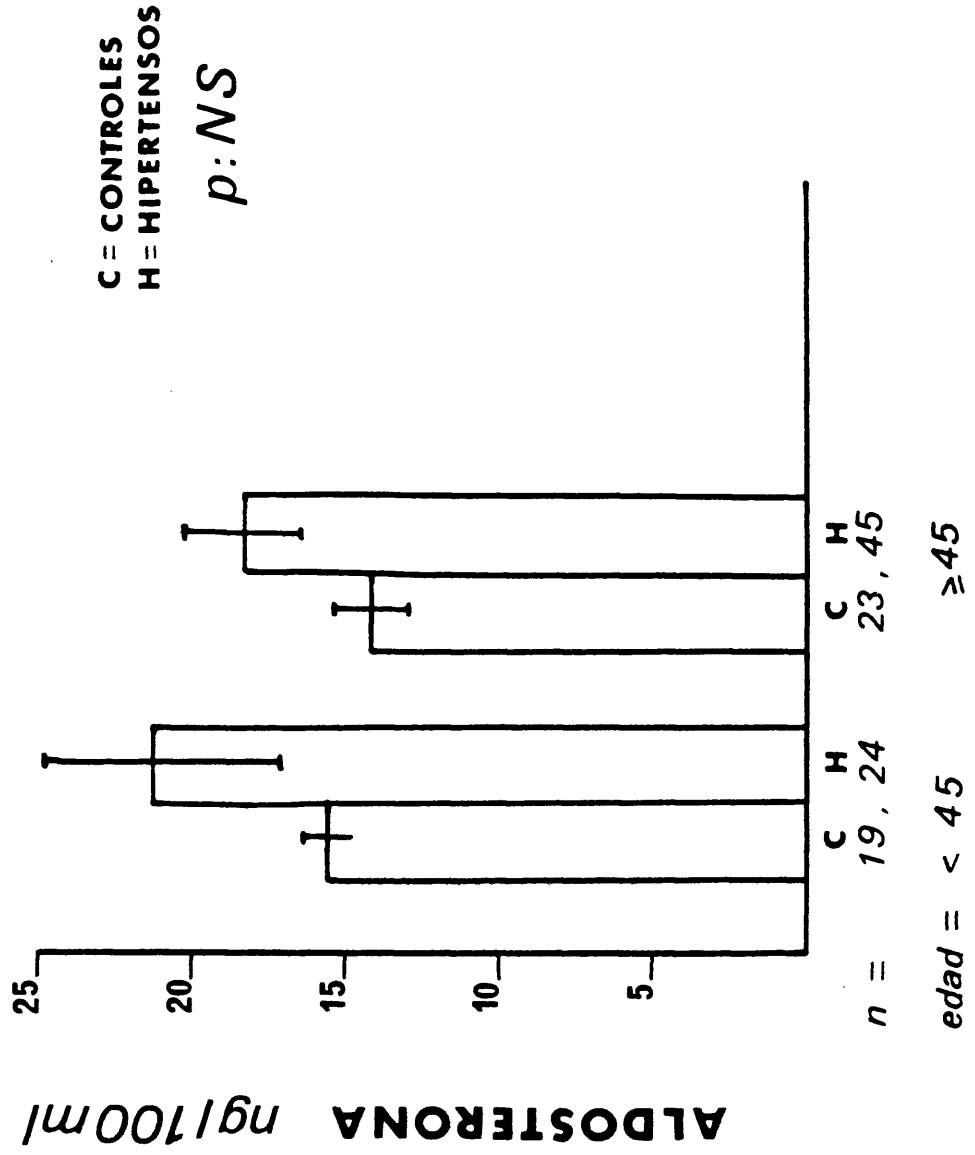


Figura 21. - Niveles de aldosterona plasmática, expresados como  $\bar{x} \pm$  ESM, obtenidos en controles e hipertensos, dividiendo a ambos según la edad. -

# HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

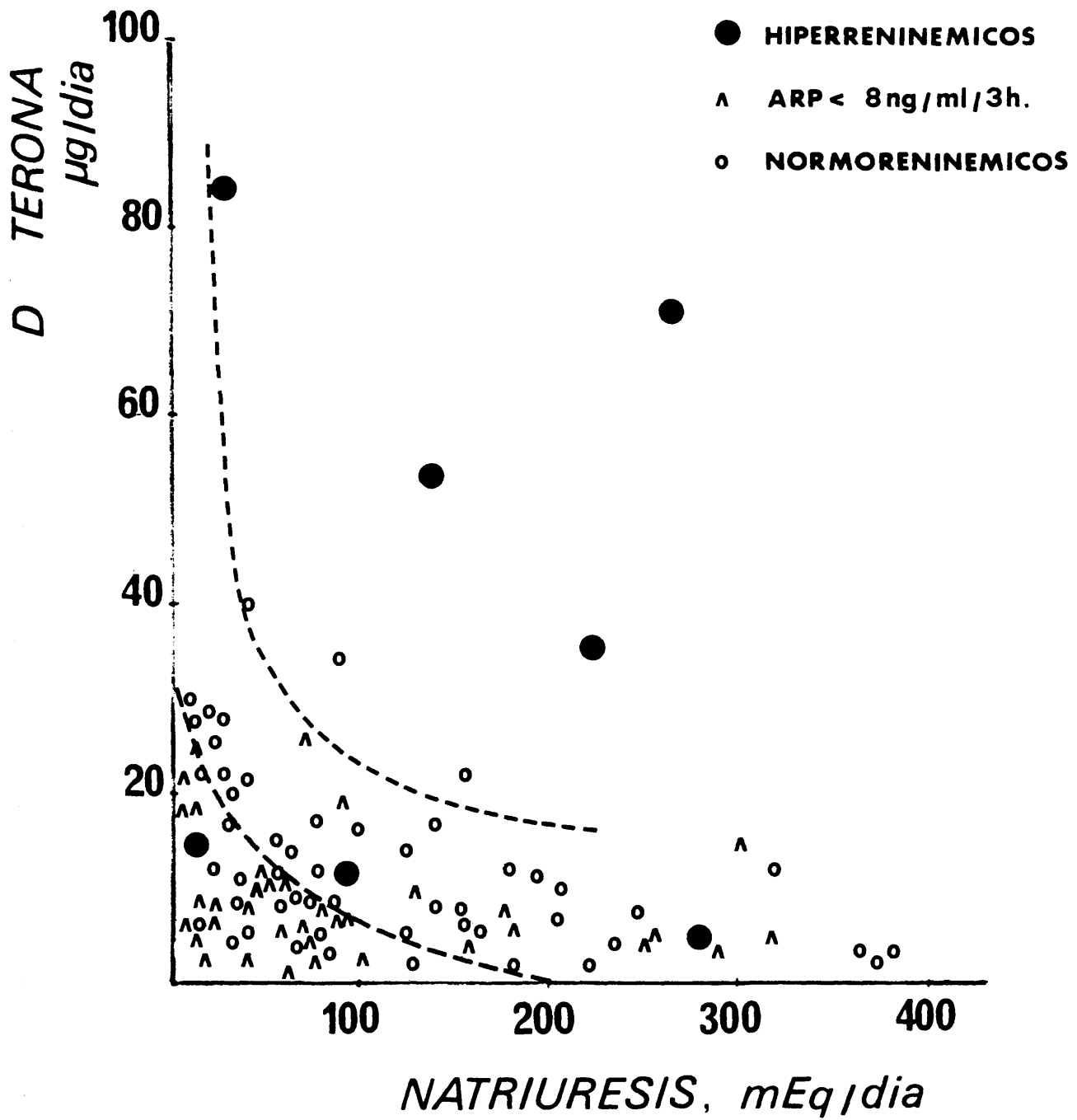
ALDOSTERONA EN PLASMA - *f* + *ortos*.



ALDOSTERONA ng/100 ml

- c) Aldosterona urinaria. - Los valores normales han sido previamente publicados (RODRIGUEZ y colaboradores, 1974). Los valores obtenidos en los sujetos normales oscilaban entre 18.9 y 82.9 ug/24 horas para natriuresis entre 9 y 35 mEq/día; entre 4.6 y 24.5 ug/24 horas para natriuresis entre 60 y 230 mEq/día y entre 4.0 y 15.7 ug/24 horas para natriuresis superiores.
- Los valores encontrados en el grupo de hipertensos variaban entre 0.6 y 82.5 ug/24 h., con natriuresis entre 10 y 390 mEq/24 h. (figura 22). Aunque existía una tendencia a valores más bajos coincidiendo con los valores menores de ARP, no se objetivó una correlación clara entre ARP y excreción urinaria de aldosterona.
- Cuando la eliminación de sodio era inferior a 100 mEq/24 h., los niveles de aldosterona estaban en el límite inferior de la normalidad o por debajo de él, siendo normales cuando la natriuresis era superior.

Figura 22. - Niveles urinarios de aldosterona obtenidos en el grupo de hipertensos, comparando contra la correspondiente natriuresis de 24 horas. Las líneas discontinúas representan los límites de normalidad. -



d) Correlación ARP-Aldosterona plasmática. -

Existe una estrecha correlación positiva entre las cifras de ARP y de aldosterona plasmática

$y = 0,667 x + 4,124$  ;  $r = 0,539$  ;

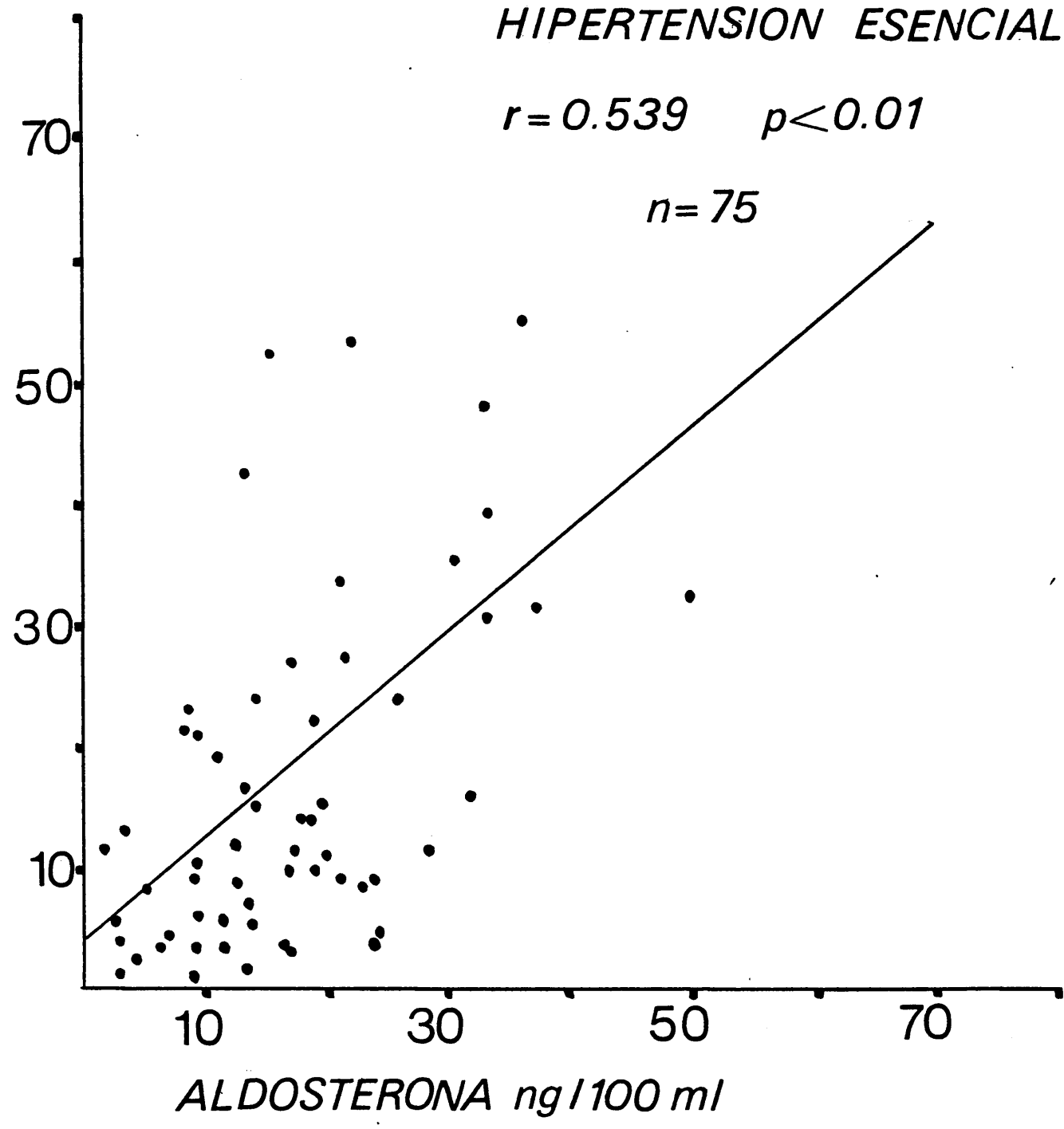
$p < 0,01$  ;  $n = 75$ ) encontrados en los pacientes hipertensos (figura 23).

Figura 23. -      Correlación entre niveles plasmáticos  
de aldosterona y actividad de renina  
obtenida en el grupo de pacientes  
hipertensos. -

*HIPERTENSION ESENCIAL*

$r = 0.539$   $p < 0.01$

$n = 75$



E) DISCUSSION

BALANCE DE SODIO Y CAMBIOS POSTURALES EN SUJETOS NORMALES. -

---

Las variaciones en la ingesta de sodio inducen en el individuo normal, modificaciones del volúmen extracelular, volúmen circulante, volúmen minuto cardíaco, flujo plasmático renal y filtrado glomerular. La disminución de su ingesta produce un decremento de todos estos parámetros, lo que da lugar a la puesta en marcha de mecanismos de defensa dirigidos fundamentalmente al mantenimiento del volúmen sanguíneo circulante. La consecución de este hecho depende en última instancia del manejo renal de sodio, contribuyendo a ello de forma permisible la aldosterona.

El presente estudio demuestra como los niveles plasmáticos de esta hormona, aumentan en respuesta a la depleción de sodio, sin mediar cambios posturales. Este hecho confirma lo descrito por otros autores (WILLIAMS y colaboradores, 1972).

Encontramos unos niveles máximos en respuesta a la dieta de 20 mEq de sodio, sin embargo, la medida de los valores obtenidos después de 8 horas de decúbito no nos permite diferencias de forma clara grupos al considerar las otras dietas. Algo parecido sucede con los niveles de actividad de renina plasmática en nuestros controles, lo que hablaría en favor de lo descrito por LARAGH y colaboradores (1966), que encuentran una buena correlación entre ambos parámetros en relación al balance de sodio, atribuyendo las modificaciones de la aldosterona a variaciones en los niveles de angiotensina II. En favor de este hecho iría además el aumento encontrado en los niveles de esta última con la deplección de sodio (CATT y colaboradores, 1970). Sin embargo, los hallazgos en este sentido son discrepantes, así BAYARD y colaboradores (1971), no encuentran correlación entre actividad de renina y aldosterona y BEST y colaboradores (1971), encuentran ausencia de incrementos de angiotensina II en respuesta a una dieta sin sal y BOYD y colaboradores (1972), vieron que el aumento de la aldosterona

plasmática era mucho mayor en esta situación que cuando infundían angiotensina II en cantidad suficiente para mantener su concentración en sangre en niveles similares a los hallados con la restricción salina.

La respuesta a la privación de sodio aparece disminuída en pacientes con hipopituitarismo (ROSS y colaboradores, 1960), lo que hablaría de un papel mediador de ACTH en esta respuesta. La administración de corticotropina en esta situación se traduce en un mayor incremento que en situación de ingesta normal de sal. Sin embargo, la sobrecarga de potasio no se traduce en el hombre en una mayor secreción de aldosterona en deplección, lo que sí tiene lugar en la situación contraria (SCHOLER y colaboradores, 1973).

El aumento de la secreción de aldosterona se relaciona directamente con el balance negativo de sodio, alcanzándose habitualmente un máximo entre el 3º y 5º día de realización de la dieta (CRABBE y colaboradores, 1958). Es

tos mismos autores encontraron una mayor respuesta secretoria si la pérdida de agua y sodio se produce de forma brusca, lo que no coincide con lo encontrado por nosotros, que a igual pérdida de peso hallamos una respuesta superior si ésta se establece de forma lenta a lo largo de cinco días de dieta, que si lo hace en pocas horas con la administración de un diurético.

A diferencia de lo que sucede con la restricción, la sobrecarga de sodio, induce en el individuo normal una disminución en la secreción del mineralocorticoide, llegando incluso a la supresión, cuando se rebasan los 450 mEq diarios (MULROW y colaboradores, 1956).

La deplección de sodio no ha supuesto en nuestra experiencia un estímulo para la secreción de progesterona, lo que difiere de lo descrito por GENEST y colaboradores, (1972), que encuentran elevación de esta hormona en respuesta a la deplección inducida mediante la utilización conjunta de dieta y diuréticos.

Los cambios posturales, se han acompañado en todos -  
nuestros casos de un aumento de los niveles plasmáticos  
de aldosterona, en cualquier situación de balance de so-  
dio, lo que va acompañado de incrementos similares en  
la actividad de renina plasmática, guardando ambos pará-  
metros una correlación aceptable. Este dato similar al  
descrito por otros autores (SASSARD y colaboradores,  
1976), hablaría en favor de que el sistema renina-angio-  
tensina fuese el elemento estimulador de la secreción de  
aldosterona, yendo además en favor de ello el hallazgo  
por distintos grupos de incrementos en los niveles circu-  
lantes de angiotensina II circulante con el ortostatismo  
(KALA y colaboradores, 1974; TUCK y colaboradores, -  
1976). La deambulación permite además una mejor  
diferenciación de la influencia del balance de sodio so-  
bre los niveles plasmáticos de aldosterona, siendo ade-  
más llamativo el hecho de que en situación de dieta li-  
bre, la furosemida no sea un claro estímulo cuando se  
suma al ortostatismo, si bien con la utilización con-  
junta de ambos, alcanzamos niveles diferenciables



de las restantes situaciones estudiadas con ingesta de sal normal o elevada.

La influencia de la deplección de sodio sobre la respuesta de la hormona a la deambulación parece mayor, en nuestra experiencia, cuando aquella se establece a lo largo de varios días, que cuando se consigue de forma aguda mediante la utilización de un diurético.

La influencia del balance de sodio sobre los niveles de aldosterona y la correlación de ambas en respuesta al ortostatismo viene recogida por la correlación existente entre niveles de la hormona y natriuresis de 24 horas, lo que también sucede para los niveles de actividad de renina plasmática. Esta relación ya descrita por BUHLER y colaboradores (1974), facilita el estudio y la aplicación clínica de la determinación de los niveles plasmáticos de aldosterona, y muestra además, cómo el balance de sodio es especialmente influyente sobre la secreción de aldosterona en situación de deplec-

ción, en tanto que cuando la ingesta de sal es normal la sensibilidad del sistema frente a variaciones importantes del aporte de sodio es prácticamente nula.

Pensamos en conclusión, que los cambios en los niveles plasmáticos de aldosterona secundarios a variaciones del balance de sodio y la postura guardan una correlación con la actividad de renina plasmática, lo que hablaría en favor de que el sistema renina-angiotensina fuese el principal regulador de la secreción de aldosterona en estas situaciones, a través de modificaciones en los niveles circulantes de angiotensina II.

La progesterona plasmática no se modifica en respuesta a la deplección de volúmen.

## INFLUENCIA DE LA EDAD EN SUJETOS NORMALES . -

---

Nuestros resultados muestran únicamente una tendencia no significativa a valores más bajos de actividad de renina plasmática con la edad en sujetos normales, sin que aparezcan modificaciones en los niveles plasmáticos de aldosterona.

Estudios realizados por WEIDMANN y colaboradores, - (1975), demuestran la existencia de descensos en la concentración de renina, actividad de renina y aldosterona plasmáticas con la edad, comparando dos grupos de sujetos de edades entre 20 y 30 años y entre 62 y 70 años. La diferencia era especialmente manifiesta en situación de dieta pobre en sodio y respuesta al ortostatismo, siendo escasa con ingesta normal de sal y en decúbito. - CRANE y HARRIS (1976), estudiando sujetos normales entre 20 y 80 años, encuentran un descenso en los nive-

les de actividad de renina plasmática y en la excreción de aldosterona con la edad especialmente manifiestos en la década entre 70 y 80 años sin modificaciones del sustrato de renina. Estos mismos autores demuestran además una menor respuesta en edades avanzadas en la mujer que en el hombre.

Una disminución en la tasa de secreción de aldosterona con la edad fué demostrada ya en el año 1967 por FLCOD y colaboradores, que encontraban una disminución del 55% de la tasa de secreción en la octava década de la vida.

Si bien nuestros resultados no confirman estos hallazgos, ello puede ser debido a que la edad más avanzada en nuestro grupo era de sólo 68 años y el grupo de sujetos estudiados de edad superior a 60 años, era de sólo cinco. La inclusión en nuestro estudio de sujetos de edad superior podría quizás cambiar nuestras conclusiones. Por otra parte, el descenso es especialmente manifiesto en situa-

ción de dieta pobre en sodio y respuesta al ortostatismo y nuestro diseño experimental no incluía este estudio para ver las modificaciones dependientes de la edad.

A pesar de esto, la comparación de los valores que obtuvimos en el grupo de pacientes con hipertensión esencial, contra controles de edad similar, mostró revestir gran importancia para la clasificación de los pacientes por sus cifras de actividad de renina plasmática, como veremos más adelante.

## INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL

En 1962, NOWACZYNSKY y colaboradores, describieron variaciones en la eliminación urinaria de aldosterona durante el ciclo menstrual. Por la misma época REICH (1962), estimó que la cantidad de aldosterona durante la fase luteínica, es aproximadamente el doble que durante la fase folicular. Un aumento en los niveles plasmáticos de actividad de renina y de aldosterona durante la segunda mitad del ciclo menstrual, ha sido igualmente descrito (KATZ y ROMFH, 1972; SUNDSFJORD y AAKVAAG, 1973; MICHELAKIS y colaboradores, 1975).

La medida de la tasa de secreción de aldosterona ha mostrado un aumento progresivo a medida que el ciclo menstrual progresa, con un pico máximo inmediatamente antes de la menstruación (GRAY y colaboradores, 1968).

Estas variaciones de la aldosterona han sido interpreta-das por KATZ y ROMFH (1972), como mediadas a través

del efecto natriurético de la progesterona.

La respuesta al ortostatismo en condiciones de ingesta normal de sodio, ha mostrado en nuestro trabajo un incremento en los niveles plasmáticos de aldosterona, superior durante la fase luteínica del ciclo menstrual al existente en hembras y en varones durante el folicular.

Esta diferencia aparece igualmente cuando se suma al ortostatismo el estímulo de la administración de un diurético. En esta situación estudiamos un pequeño grupo de mujeres menopáusicas, cuyo comportamiento fué similar al de los varones y mujeres en la primera mitad del ciclo, con valores significativamente menores.

Cuando estudiamos a las mujeres en situación de dieta pobre en sodio, la respuesta es similar a lo largo del ciclo menstrual y a la obtenida en varones.

La respuesta al ortostatismo alcanza además niveles similares independientemente del balance de sodio durante la segunda mitad del ciclo, lo que no sucede en el resto de los grupos estudiados.

Estas variaciones no las encontramos cuando valoramos los niveles basales de la hormona, ni se acompañan de variaciones similares en los niveles de actividad de renina plasmática.

La explicación de estos hallazgos no parece fácil. Es un hecho establecido que la existencia de un cuerpo lúteo funcional es necesario para que se produzcan las modificaciones de aldosterona durante el ciclo menstrual, ya que como demostraron SUNDSFJORD y AAKAAG, (1973) y MICHELAKIS y colaboradores (1975), en ciclos anovulatorios, no se producen modificaciones del esteroide reflejadas en variaciones de su eliminación urinaria ó de sus niveles plasmáticos. Estas observaciones hablarían en favor de que la progesterona jugase

un papel en las modificaciones de la aldosterona.

La administración crónica de progesterona ha mostrado ser un estímulo para la actividad de renina plasmática y la excreción urinaria de aldosterona con una correlación positiva entre ambos parámetros (SUNDSFJORD, 1971). El estímulo mediador del aumento, se ha considerado que es la natriuresis que induce la administración de la progesterona, lo que estimularía la secreción de renina, con aumento secundario de los niveles de angiotensina II circulante y por ende, de la secreción de aldosterona.

En favor de este hecho, iría la disminución de los parámetros antes citados, con la sobrecarga de sal, continuando la administración de progesterona (SUNDSFJORD, 1971). El estudio de los niveles de angiotensina II durante el ciclo menstrual, apoyaría esta teoría (SUNDSFJORD y AAKVAAG, 1970).

En nuestro estudio, queda claramente establecida la existencia durante la segunda mitad del ciclo menstrual y respuesta al ortostatismo, de una disociación entre balance de sodio y aldosterona, así como entre actividad de renina plasmática y aldosterona, lo que sugiere la existencia de otros factores actuando sobre el control de la secreción del esteroide.

La respuesta a los cambios posturales depende fundamenmentalmente de incrementos en la tasa de secreción de la aldosterona, si bien su aclaramiento metabólico desciende como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo hepático con el ortostatismo (BALIKIAN y colaboradores, 1968). Nos parece poco probable que los cambios encontrados sean dependientes de modificaciones de este último factor, ya que es un hecho conocido que el balance de sodio no influye sobre él (GENEST y colaboradores, 1975) y, por tanto, las modificaciones deberían aparecer igualmente en la dieta de restricción de sodio.

Situaciones de disociación entre renina y aldosterona con hiperrespuesta de esta última, ha sido descrita en otras situaciones como en situaciones de hambre (SPARK y colaboradores, 1975), indicando que al menos en algunas circunstancias, factores no bien conocidos podrían controlar la secreción de aldosterona.

La ausencia de respuesta en los niveles plasmáticos de aldosterona, en ausencia de sistema renina-angiotensina, en nuestros pacientes anéfricos contrasta con los hallazgos de OELKERS y colaboradores (1974), y de OBARIL y colaboradores (1975), que encuentran en sujetos normales en respuesta a la administración del progestageno, variaciones en la excreción urinaria de aldosterona, no siempre acompañada de modificaciones similares en la actividad de renina plasmática. Parece que la integridad de la función renal es necesaria para que tengan lugar las variaciones en la secreción de aldosterona, independientemente de los factores causantes de ella y, por tanto, que la natriuresis podría ser el elemento desencadenante de las modificaciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## PACIENTES BINEFRECTOMIZADOS

El advenimiento de las técnicas de depuración extrarrenal, ha permitido el estudio experimental en el humano binefrectomizado, de los factores que regulan la secreción de aldosterona.

BERMAN y colaboradores (1972), demostraron en este tipo de pacientes, ausencia de niveles de renina circulante y de generación de angiotensina I, estudiando a los pacientes en situación de estímulo dependiente del balance de sodio y de la postura. Estos resultados no concuerdan con lo encontrado por otros autores (Mc KENZIE y MONTGOMERIE, 1969; DUCROCT y colaboradores, 1970) y por nosotros que si detectamos en alguna ocasión niveles de angiotensina I generada, sin embargo, este hallazgo no justifica en absoluto las modificaciones de los niveles plasmáticos de aldosterona que hemos encontrado en respuesta a las diferentes situaciones estudiadas y únicamente hablaría en fa

vor de un posible origen extrarrenal de renina.

La técnica de la hemodiálisis indujo en todos nuestros pacientes una deplección de volúmen, un balance negativo de potasio y una corrección de la acidosis metabólica, sin modificaciones significativas en los niveles plasmáticos de aldosterona, ni de cortisol. Este último dato podría ser interpretado como secundario a un aumento en la secreción de ACTH, reflejado en el aumento de los niveles plasmáticos de cortisol al final de la diálisis, a diferencia de lo que sucede cuando ésta no tiene lugar, otros factores como el volúmen de distribución y pool endógeno de cortisol podrían además influir sobre el incremento de los niveles plasmáticos de la hormona.

Considerados de forma independiente, cada uno de estos factores influiría en direcciones distintas sobre la secreción de aldosterona. La deplección de sodio que en el sujeto normal produce aumentos en la secreción, no se ha mostrado en nuestros pacientes como tal, si bien la de-

plección de potasio actuaría como freno. Por otro lado, un posible incremento en la secreción de ACTH podría influir en sentido positivo sobre la suprarrenal aumentando la producción de aldosterona.

A diferencia de lo encontrado por nosotros Mc CAA y colaboradores (1972), encontraron un aumento de la aldosterona plasmática en respuesta a la hemodialisis, con un diseño experimental superponible al nuestro.

El cortisol plasmático tampoco descendió en este estudio de forma significativa siguiendo el ritmo circadiano y si lo hicieron el potasio y sodio plasmáticos, pudiendo el descenso de éste último, y quizás el ACTH, ser los causantes de las modificaciones de la aldosterona. El trabajo de VETTER y colaboradores (1975), descartaría un posible papel jugado por el ACTH, ya que el aumento de la aldosterona se acompaña de decrementos del cortisol durante la hemodialisis. Incremento en la secreción de aldosterona en respuesta a la deplección de volumen indu-

cida por la hemodialisis en ausencia de modificaciones del sodio plasmático ha sido también encontrado por CARR y MAHESH (1975).

El efecto de la deplección de sodio sobre la aldosterona, induciendo aquél a través de la ultrafiltración en dialisis, sin modificarse los niveles séricos de sodio, se ha mostrado como ineficaz en la experiencia de WEIDMAN y colaboradores, (1973), y WILLIAMS y colaboradores, (1973); Mc CAA y colaboradores (1973) por el contrario encuentran que constituye un estímulo, si se acompaña de descenso del sodio plasmático. La medida simultánea de la tasa de secreción y del aclaramiento metabólico durante la hemodialisis, mostró que el aumento en los niveles plasmáticos de aldosterona era fundamentalmente debido a modificaciones de la tasa de secreción de la hormona (READ y colaboradores, 1973).

Las variaciones posturales no modificaron en nuestro estudio los niveles plasmáticos de aldosterona en los cuatro

pacientes estudiados, coincidiendo con lo descrito por COOK y colaboradores (1973 a). Este hecho contrasta con lo encontrado por WEIDMANN y colaboradores, (1973) y MITRA y colaboradores (1972), que encontraron un aumento significativo de la aldosterona plasmática con la deambulación.

Las razones de este incremento no aparecen claras, descartado el sistema renina-angiotensina, se han invocado modificaciones del aclaramiento metabólico de la hormona como factor causal, sin embargo, la medida de este parámetro por WEIDMANN y colaboradores (1973), mostró que durante los cambios posturales podía encontrarse aumentado o disminuído sin relación con la variación de aldosterona y sí con el flujo de la fístula arterio-venosa utilizada habitualmente para acceso a la circulación de estos pacientes. MITRA y colaboradores (1972), encuentran una correlación entre los incrementos de aldosterona y aumentos similares de cortisol plasmático, no pudiendo descartar el ACTH como factor causal. Otro

factor a tener en cuenta en la presencia o ausencia de respuesta sería la magnitud del pool de potasio - - WEIDMANN y colaboradores (1973).

El potasio se mostró en nuestro estudio como un estimulador de la secreción de aldosterona, con un aumento significativo de sus niveles plasmáticos a las dos horas de la ingesta oral de 0,7 mEq/Kg. de peso. Este efecto coincide con lo descrito por otros autores, en respuesta a modificaciones agudas del potasio plasmático (WEIDMANN y colaboradores, 1973), o bien en relación con las variaciones del potasio plasmático en los periodos interdialisis (BAYARD y colaboradores, 1971). Las variaciones de ambos parámetros consideradas en el individuo aislado guardan una estrecha correlación (COOKE y colaboradores, 1973 a), siendo las modificaciones de ambos parámetros dependientes de los niveles de potasio intracelular (COOKE y colaboradores, 1973; GOODWIN y colaboradores, 1974). No encuentran, sin embargo, correlación entre potasio y aldosterona.

terona.

La respuesta normal de la aldosterona a una infusión de angiotensina II en dosis subpresora y presora, estaba abolida en cuatro de los cinco pacientes que estudiamos, Mc CAA y colaboradores (1973); WILLIAMS y colaboradores (1973) y WCODS y colaboradores (1974), han descrito resultados similares a los nuestros, sin embargo, GOODWIN y colaboradores (1974) y WEIDMANN y colaboradores (1973), describen respuestas significativas aunque pobres después de la infusión.

Esta falta de respuesta podría ser atribuida a la ausencia del efecto trófico de la angiotensina II sobre la adrenal. En este sentido AGUILERA y MARUSIC (1971), han demostrado que la administración crónica de angiotensina II ó renina a perros hipofisectomizados y nefrectomizados, produce un aumento de la conversión de corticosterona a aldosterona, lo que no tiene lugar en experimentos agudos. OELKERS y colaboradores (1975)

encuentran que en el individuo normal la infusión prolon  
gada de angiotensina II, aumenta la respuesta de la cor-  
teza suprarrenal a infusiones posteriores de la misma  
sustancia.

Estos hechos hablarían en favor de un estímulo trófico  
de la angiotensina II sobre la suprarrenal, ausente en  
individuos binefrectomizados, que explicaría la ausen-  
cia de respuesta a la infusión de esta sustancia y a la  
que GOODWIN y colaboradores (1974) atribuyeron la es  
casa respuesta que obtuvieron utilizando diferentes es-  
tímulos en pacientes binefrectomizados. Quedaría -  
por explicar por qué si esta es la razón, uno de nues-  
tros pacientes, respondió con un claro aumento de la  
aldosterona plasmática, especialmente teniendo en cuen  
ta que el tiempo de binefrectomía no era menor en es-  
te paciente que en el resto del grupo estudiado.

Otro de los factores que se han invocado como respon-  
sables de la falta de respuesta suprarrenal frente a es

te estímulo ha sido la utilización de heparina, de forma intermitente durante las hemodialis. La heparina es un inhibidor conocido de la producción de aldosterona, hecho conocido desde las observaciones de hipoaldosteronismo en pacientes sometidos a tratamiento crónico con heparina (MAJCCR y FORD, 1969) y la supresión de la respuesta a la secreción de aldosterona en sujetos sometidos a deplección de sodio (BAILEY y FORD, 1969). El lugar de acción de la heparina no es bien conocido, aunque se sabe que además de la síntesis de aldosterona, actúa inhibiendo la 18-hidroxycorticosterona y la corticosterona (ABBOTT y colaboradores, 1966; CASPARIE y colaboradores, 1967).

Los pacientes incluidos en nuestro estudio recibían dosis de heparina que oscilaban entre 240 y 480 mg. por semana, dosis inferior a la descrita por BAILEY y FORD (1969) como inhibidora de la secreción. Por otro lado BAYARD y colaboradores (1971) y WEIDMANN y colaboradores (1973), estudian el efecto de una infusión

de heparina sobre los niveles plasmáticos de aldosterona en pacientes anéfricos y no encuentran modificaciones de éstos.

Estos resultados indicarían que la heparina no sería responsable de la falta de respuesta suprarrenal a la influencia de angiotensina II en anéfricos.

La respuesta de la aldosterona plasmática a la infusión de ACTH fué positiva en todos nuestros pacientes, si bien encontramos variaciones individuales en los incrementos que oscilan entre un 50 y un 400% de los niveles basales. Nuestros resultados son acordes a lo descrito por - - Mc CAA y colaboradores (1973 a). En contraste con - nuestros hallazgos WEIDMANN y colaboradores (1973) y GOODWIN y colaboradores (1974), encuentran ausencia de respuesta y/o aumento poco importante, siendo negativa la respuesta al ACTH encontrada por WILLIAMS y colaboradores (1973).

Un papel mediador del ACTH sobre la secreción de aldosterona en pacientes anéfricos ha sido descrito por VETTER y colaboradores (1974), estudiando los picos secretorios de aldosterona que coincidían con elevaciones similares del cortisol plasmático en la noche anterior a la hemodialisis. Estos mismos autores describen además la existencia, después de la dialisis, de picos secretorios no mediados por ACTH.

Las discrepancias existentes en los resultados, son difíciles de explicar, al menos de momento, aunque factores tales como el potasio plasmático y/o la deplección de volúmen probablemente jueguen un papel en la modulación de la respuesta suprarrenal al ACTH.

Los valores basales obtenidos en nuestros pacientes anéfricos, son en general menores que los encontrados en sujetos normales, si bien hemos encontrado algunos valores elevados especialmente al comienzo de la hemodialisis y en relación con la existencia de hiperpotasemia.

No hemos podido corroborar los hallazgos de DEHENE-  
FFE y colaboradores (1975), que demostraron una co-  
rrelación entre los incrementos de la aldosterona plasmá-  
tica y los valores basales de la hormona, analizando va-  
lores de GOODWIN y colaboradores (1974) y WEIDMANN  
y colaboradores (1973).

En conjunto, nuestra impresión, es que en ausencia del  
sistema renina-angiotensina, el potasio y el ACTH cons-  
tituyen los principales moduladores de la secreción de  
aldosterona. También sugiere nuestro trabajo que el  
riñón es esencial para que tenga lugar la respuesta habi-  
tual a la deplección de volúmen y a los cambios postura-  
les.

La ausencia de respuesta a la administración de proges-  
terona, ya ha sido comentada en el apartado de variacio-  
nes dependientes del ciclo menstrual.

## HIPERTENSOS ESENCIALES

El estudio de los niveles plasmáticos de aldosterona - en la hipertensión arterial esencial, ha mostrado en nuestro estudio una tendencia a valores más elevados que en los sujetos normales, en respuesta al estímulo combinado de furosemida y 3 horas de ortostatismo. - Este hecho iría de acuerdo con lo descrito por GENEST y colaboradores (1975). Estos autores encuentran un aumento significativo en los niveles plasmáticos de aldosterona secundario a un descenso del aclaramiento metabólico de la hormona, asociado a un descenso - del flujo sanguíneo hepático del 12% y a un aumento de la unión de la aldosterona a una proteína plasmática similar a la transcortina. Otros autores, sin embargo, han encontrado niveles plasmáticos de la hormona normales en la hipertensión esencial (ODDIE y colaboradores, 1972).

Nuestro trabajo demuestra además la existencia en la hipertensión arterial esencial de eliminaciones urinarias de aldosterona, medida como 18-oxoglucurónido, bajas cuando las eliminaciones de sodio en orina eran inferiores a los 100 mEq diarios, siendo normales los niveles cuando las natriuresis eran superiores a esa cifra.

El estudio de las eliminaciones urinarias de la hormona ha mostrado valores elevados en la hipertensión severa y maligna (GENEST y colaboradores, 1956), lo que hizo pensar que la hipertensión arterial humana podría ser un estado de hiperaldosteronismo crónico, sin embargo, el estudio de la eliminación urinaria de aldosterona, en la hipertensión moderada o leve no mostró eliminaciones altas del esteroide (HERNANDO y colaboradores, 1957). Nuestros resultados estudiando pacientes con hipertensión moderada o leve, muestran eliminaciones urinarias del esteroide normales cuando la ingesta de sodio es superior a los 100 mEq diarios, sin

embargo en respuesta a la deplección de volúmen inducida por una dieta carente de sodio, la eliminación se encuentra en el límite bajo de la normalidad o es inferior a este, lo que iría de acuerdo con lo descrito por WEINBERGER y colaboradores (1965) y WILLIAMS y colaboradores (1970 a), que encuentran una disminución en la respuesta secretora de la aldosterona con la deplección de sodio en la hipertensión arterial esencial. LARAGH y colaboradores (1972), estudiando hipertensos de idénticas características, encuentran sin embargo, eliminaciones urinarias normales en situaciones de deplección sódica.

La respuesta de la secreción de aldosterona a la expansión de volúmen ha demostrado que al menos un 65% de los pacientes muestran un retraso en la supresión comparativamente con sujetos normales (WILLIAMS y DLUHY, 1975).

El estudio de los niveles de actividad de renina plasmá-

tica en la hipertensión arterial esencial y su clasificación en normales, elevadas o bajas (LARAGH y colaboradores, 1972), permitió inicialmente la identificación de cada uno de estos tres grupos con factores dependientes de volúmen y/o vasoconstricción que explicarían desde un punto de vista fisiopatológico la hipertensión (LARAGH, 1973). Según el esquema propuesto por este autor, un hipertenso esencial con cifras bajas de actividad de renina plasmática tendría como factor fundamental causante de la hipertensión un aumento de volúmen circulante, demostrado por la existencia de un volúmen extracelular expandido (JOSE y colaboradores, 1970), respondiendo por tanto de forma positiva a una terapéutica diurética (GUTIERREZ MILLET y colaboradores, 1975). Por el contrario, los poseedores de niveles elevados de actividad de renina, tendrían como componente más importante, la vasoconstricción dependiente de los niveles elevados de angiotensina II y la actitud terapéutica iría dirigida a frenar el componente de construcción arteriolar.

Entre estos dos grupos se encontrarían aquellos pacientes cuya actividad de renina plasmática fuese normal. - El comportamiento de la aldosterona no aparece tan claramente definido, como parece desprenderse del hecho de que LARAGH y colaboradores (1972), describan hasta un total de 8 subtipos al clasificar a los hipertensos conjuntamente por sus cifras de renina y aldosterona.

Al clasificar a los hipertensos esenciales respecto a sus cifras de actividad de renina plasmática, nuestros resultados difieren de los descritos por la mayoría de los autores (LARAGH y colaboradores, 1972; CREDITOR y - LOSCHKY, 1967; GUTIERREZ MILLET y colaboradores, 1975), en relación al porcentaje de pacientes incluidos en cada grupo. Esta diferencia puede ser debida por un lado a que todos los pacientes de nuestro estudio tenían una función renal normal. El tanto por ciento de hiperreninemicos aumenta claramente en nuestra serie si incluimos en el estudio pacientes con insuficiencia renal - (RUILOPE, 1976). En esta situación, nuestra opinión

acorde a la de otros autores (CHRISTLIEB y colaboradores, 1974), es el que el aumento podría explicarse sobre la base de un aumento de la secreción de renina secundario al daño renal. Por otro lado, esta discrepancia puede ser debida, al menos en parte, a que en nuestra serie de controles sanos utilizados para establecer los límites de normalidad, son de edad comparable a la de los hipertensos, mostrando además el análisis estadístico la existencia de una correlación negativa significativa entre niveles de actividad de renina plasmática y edad en el grupo de hipertensos estudiados.

En base a estos hallazgos la importancia que para la respuesta terapéutica tienen los niveles de actividad de renina plasmática difiere de la descrita por LARAGH (RUILOPE, 1976).

El comportamiento de la aldosterona muestra en nuestro estudio una discrepancia en relación a los niveles de actividad de renina plasmática, existiendo una buena corre-

lación con los niveles plasmáticos y no con los urinarios. Una posible explicación de este hecho, es que factores tales como alteraciones del aclaramiento metabólico de la aldosterona, podrían justificar la correlación entre los niveles plasmáticos. De otro lado la ausencia de relación con los niveles urinarios, es especialmete manifiesta con la deplección de sodio inducida a través de la dieta y en esta situación no hemos determinado los niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina.

Nuestros resultados no nos permiten corroborar en su totalidad la teoría de (LARGH, 1973), sobre la patogenia de la hipertensión esencial, que, por otro lado, ha sido debatida por otros autores (LEBEL y colaboradores, 1974; PADFIELD y colaboradores, 1975). La teoría propuesta por BROWN y colaboradores (1976), podría quizás ser un camino abierto a la investigación.

En conclusión, el estudio de los niveles plasmáticos de aldosterona, muestra una tendencia a niveles más elevados que en sujetos normales, con una correlación buena con los niveles de actividad de renina plasmática medidos simultáneamente. La medida de los niveles urinarios de aldosterona ha mostrado ausencia de respuesta en situaciones de deplección de sodio sin relación con los niveles de actividad de renina plasmática. La medida de este último parámetro muestra como hallazgos más significativos el escaso número de pacientes hiperreninémicos cuando la función renal de los pacientes es normal y en los considerados como hiporreninémicos que la edad es un factor a considerar en la patogenia de este grupo de enfermos.

F) CONCLUSIONES

- 1) Los niveles plasmáticos de aldosterona aumentan en el individuo normal en respuesta a la deplección de sodio, sin mediar cambios posturales.
- 2) La respuesta es superior cuando siendo similar la pérdida de peso, la deplección se establece a lo largo de varios días que cuando lo hace agudamente mediante la utilización de un diurético.
- 3) Encontramos los niveles basales máximos de aldosterona en respuesta a la realización durante 5 días de una dieta conteniendo 20 mEq de sodio. No encontramos diferencias en ellos cuando la dieta es libre o contiene 130 ó 250 mEq de sodio.
- 4) El comportamiento de los niveles de actividad de renina plasmática es similar al de la aldosterona en las distintas situaciones de balance de sodio estudiadas, lo que habla en favor de que el sistema renina-angiotensina sea el responsable de las modificacio-

nes del esteroide.

- 5) La deplección de sodio inducida mediante dieta o diuréticos, no constituye un estímulo para la secreción de progesterona.
- 6) El ortostatismo supone un estímulo para la secreción de aldosterona en cualquier situación de balance de sodio, en el individuo normal.
- 7) La respuesta al ortostatismo es máxima en situación de deplección de sodio inducida mediante la realización de una dieta pobre en sal.
- 8) A igual grado de deplección de sodio, medida por la pérdida de peso, la respuesta a la deambulación es mayor si aquella se establece a lo largo de varios días, que si se hace de forma aguda inducida por la administración intravenosa de furosemida.

- 9) El ortostatismo permite una mejor diferenciación de la influencia del balance de sodio sobre la secreción de aldosterona.
- 10) En situación de dieta libre, la furosemida, no supone un claro estímulo añadido al ortostatismo sobre la secreción de aldosterona.
- 11) Existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos de aldosterona y actividad de renina plasmática en respuesta al ortostatismo y la natriuresis de 24 horas utilizada como expresión del balance de sodio del individuo.
- 12) En respuesta al ortostatismo, existe una buena correlación entre niveles de aldosterona y actividad de renina plasmática, lo que hablaría en favor de que el sistema renina-angiotensina fuese el mediador de los cambios secretorios de la aldosterona inducidos por la deambulación.

- 13) Los valores de aldosterona, tanto basales como en respuesta al ortostatismo, alcanzan niveles similares cuando la ingesta de sodio es superior a los 100 mEq diarios.
  
- 14) Hasta los 70 años, no existe una disminución en la secreción de aldosterona en respuesta al estímulo combinado de furosemida y 3 horas de ortostatismo con la edad. Sí parece existir una tendencia a valores más bajos de actividad de renina plasmática.
  
- 15) El comportamiento de la aldosterona durante la fase luteínica del ciclo menstrual, muestra en respuesta al ortostatismo, no hay relación entre balance de sodio y secreción de aldosterona, ni entre actividad de renina plasmática y aldosterona, lo que sugiere que otros factores distintos al sistema renina-angiotensina actúen además de este sobre el control de la secreción del esteroide en es-

ta fase del ciclo.

- 16) Ese factor es desconocido, lo localizamos en el riñón al no encontrar variación en la secreción de aldosterona en pacientes binefrectomizados en respuesta a la inyección de progesterona.
- 17) En ausencia de sistema renina-angiotensina, el potasio y el ACTH constituyen los dos reguladores fundamentales de la secreción de aldosterona, lo que se deduce del estudio realizado en pacientes anéfricos.
- 18) La presencia del riñón y a través de él del sistema renina-angiotensina, es necesaria para que el balance de sodio, la postura y la infusión de angiotensina II influyan sobre la secreción de aldosterona.
- 19) La binefrectomía conduce a la desaparición del sistema renina-angiotensina, aunque la existencia de

mínimos niveles de angiotensina I generada, iría en favor de un origen extrarrenal de renina.

- 20) En la hipertensión esencial existe una tendencia a niveles más elevados de aldosterona plasmática, comparando con sujetos normales. Estos niveles guardan una buena correlación con los de actividad de renina plasmática.
  
- 21) La eliminación urinaria de aldosterona en la hipertensión esencial muestra una tendencia a valores bajos en situación de deplección de sodio. Los niveles de aldosterona urinaria no se relacionan con los niveles de actividad de renina plasmática.
  
- 22) En la clasificación de los pacientes hipertensos - esenciales por sus cifras de actividad de renina plasmática, la edad es un factor a tener en cuenta. La denominada hipertensión esencial hiporreninémica depende, al menos, en parte de este factor.

- 23) El por ciento de pacientes diagnosticados de hipertensión esencial hiperreninémica, es muy bajo, - excluyendo aquellos que tengan disminución de la función renal y contando con un grupo de controles de edad similar.

B I B L I O G R A F I A

---

- ABBOTT, E.C., GORNALL, A.G., SUTHERLAND, D.J.A., STIEFEL, M., LAIDLAW, J.C. - The influence of a heparin like compound on hypertension, electrolytes and aldosterone in man.  
Can. Med. Ass. J. 94, 1155, 1966
- ADDISSON, T. - On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules.  
London . S. Highley, 1855
- AGUILERA, G., MARUSIC, E.T. - Role of the renin angiotensin system in the biosynthesis of aldosterone.  
Endocrinology 89, 1524, 1971
- ALTON, H., GOODALL, M. - Influence of ACTH on cholesterol accumulation by the adrenal.  
Biochem. Pharmacol. 18, 1373, 1969
- ARMBRUSTER, H., VETTER, W., BECKERHOFF, R., NUSSBERGER, J., VETTER, H., SIEGENTHALER, W. - Diurnal variations of plasma aldosterone in supine man: relationship to plasma renin activities and plasma cortisol.  
Acta Endocrinol. 80, 95, 1975
- ARNOLD, J. - Ein Beitrag zu der feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren. -  
Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 35, 64, 1866
- AUGUST, J.T., NELSON, D.H., THORN, G.W. - Response of normal subjects to large amounts of aldosterone.  
J. Clin. Invest. 37, 1549, 1958
- AYERS, C.R., DAVIS, J.C., LIEBERMAN, F., CARPENTER, C.C., BERMAN, M. - The effects of chronic hepatic venous congestions on the metabolism of d,l-aldosterone and d-aldosterone  
J. Clin. Invest. 41, 884, 1962

- AYRES, P.J., GOULD, R.P., SIMPSOM, S.A.S., TAIT, J.F.  
The in vitro demonstration of differential corticosteroid production within the ox adrenal gland.  
Biochem. J. 65, 19 P, 1956
- AYRES, P.J., GARROD, O., TAIT, S.A.S., TAIT, J.F.  
Primary aldosteronism (conn's syndrome) - En: An International Symposium on Aldosterone, editado por A.F. Müller y C.M. O'Connor.  
Boston: Little, Brown, 1958, p. 143.
- AXERALD, B.J., CATES, J.E., JOHNSON, B.B., LUETSCHER, J.A., Jr. - Factors regulating the output of sodium-retaining corticoid of human urine.  
J. Clin. Endocr. Metab. 14, 783, 1954
- BAILEY, R.E., FORD, H.C. - The effect of heparin on sodium conservation and on the plasma concentration, the metabolic clearance and the secretion and excretion rates of aldosterone in normal subjects.  
Acta Endocr. 60, 249, 1969
- BALIKIAN, H.M., BRODIE, A.H., DALE, S.L., MELBY, J.C., TAIT, J.F. - Effect of posture on the metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in man.  
I. Clin. Endocrinol Metab. 28, 1630, 1968
- BANTING, F.G., GAIRNS, S. - Adrenal insufficiency in dogs  
J. Physiol. (Lond.) 100, 1926
- BARGER, A.C., BERLIN, R.D., TULENKO, J.F. - Infusion of aldosterone, 9-alpha-fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized unanesthetized dogs. Effects on electrolyte and water excretion  
Endocrinology 62, 804, 1958

- BARTTER, F. C., LIDDLE, G. W., DUNCAN, L. E., DELEA, C.  
The role of extracellular fluid volume in the control of aldosterone secretion  
J. Clin. Invest. 35, 688, 1956
- BARTTER, F. C., CASPER, A. G. T. -DELEA, C. S. SLATER, J. D. H  
On the role of the kidney in control of adrenal steroid production  
Metabolism 10, 1006, 1961
- BAUMANN, E. J., KURLAND, S. - Changes in the inorganic constituents of blood in suprarenalectomised cats and rabbits  
J. Biol. Chem. 71, 281, 1927
- BAYARD, F., COOKE, C. R., TILLER, D. J., BEITINS, J. Z., KOWARSKY, A., WALKER, G., MIGEON, C. J. - The regulation of aldosterone secretion in anephric man  
J. Clin. Invest. 50, 1585, 1971
- BERLINER, R. W. - The renal transport of electrolytes  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 324, 1958
- BERMAN, L. B., VERTES, S. V., MITRA, S., GOULD, A. B. - Renin angiotensin system in anephric patients.  
N. Eng J. Med. 268, 58, 1972
- BEST, J. B., BETT, J. H. N., COGHLAN, J. P., CRAN, E. J., SCOGGINS, B. A. - Circulating angiotensin II and aldosterone levels during dietary sodium restriction  
Lancet, 2, 1353, 1971
- BEUMER, H. - Die Herkunft des cholesterins bei der Verdauungs lipamie  
Arch. exp. Path. Pharmak. 77, 375, 1914
- BIGLIERI, E. G., GANONG, W. F. - Failure of aldosterone infusions to inhibit aldosterone secretion in hypophysectomised dogs.  
Excerpta Med (Amst.) Series III, 15, 223, 1962

- BINNION, P.F., DAVIS, J.O., BROWN, T.C., OLICHNEY, M. J.  
Mechanism regulating aldosterone secretion during sodium  
depletion  
Amer. J. Physiol. 208, 655, 1965
- BIRON, P., CHRETIEN, M., KOIW, E., GENEST, J. - Effects  
of angiotensin infusions on aldosterone and electrolyte  
excretion in normal subjects and patients with hypertension  
and adrenocortical disorders.  
Br. Med. J 1, 1569, 1962
- BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A.,  
GODING, J.R., MUNRCE, J.A., PETERSON, R.E. -  
WINTOUR, M. - Humoral stimulation of adrenal cortical  
secretion.  
J. Clin. Invest. 41, 1606, 1962
- BLAIR-WEST, J., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A. - Eviden-  
ce against an aldosterone feed-back mechanism within the  
adrenal gland.  
Acta Endcr. (Conpenh.) 41, 61, 1962 a.
- BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A.,  
GODING, J.R., WINTOUR, M., WRIGTH, R.D. - The control  
of aldosterone secretion.  
Recent Prog. Horm. Res. 19, 311, 1963
- BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., CRAN, E., -  
DENTON, D.A., FUNDER, J.W., SCOGGINS, B.A. -  
Increased aldosterone secretion during sodium depletion  
with inhibition of renin release.  
Amer. J. Physiol. 224, 1409, 1973
- BLYTHE, W.B., D'AVILA, D., GITELMAN, H.J. -  
WELT, L.G. - Further evidence for a humoral natriuretic  
factor.  
Circulation Res., 28, suppl. II, 21, 1971
- BOYD, G.W., ADAMSON, A.R., ARNOLD, M., - -  
JAMES, V.H.T., PEART, W.S. - The role angiotensin II  
in the control of aldosterone in man  
Clin. Sci. 42, 91, 1972

- BRESCIA, M.J., CIMINO, J.E., APPEL, K., - -  
HURWITH, B.J. - Chronic hemodialysis using venipuncture  
and a surgically created arteriovenous fistula  
N Eng J Med. 275, 1089, 1966
- BROWN, J.J., DAVIES, D.L., LEVER, A.F., ROBERTSON  
J.I.S. - Influence of sodium loading and sodium depletion  
on plasma-renin in man.  
Lancet 2, 278, 1963
- BROWN, J.J., FERRIS, J.B., FRASER, R., LEVER, A.F.,  
ROBERTSON, J.I.S. - Aldosterone excess and adrenal car-  
cinoma.  
Br. Med. J. 1, 686, 1972
- BROWN, J.J., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S., -  
SCHAÑEKAMP, M.A. - Pathogenesis of essential hypertension  
Lancet 1, 1217, 1976
- BROWN-SEQUARD, G.E., Experimental research on the  
physiology and pathology of the adrenal capsules.  
C. r. Seanc. Soc. Biol. 43, 422, 1856
- BÜHLER, F.R., LARAG, J.H., SEALEY, J.E., BRUNNER, H.R. -  
Plasma aldosterone-renin interrelationships in various forms  
of essential hypertension  
En "Hypertensión Manual" Editado por J.H. Laragh. Yorke  
Medical Books. New York - 1974 - p.353
- BUSH, I. E. - Methods of paper chromatography of steroids  
applicable to the study of steroids in mamalian blood and  
tissues.  
Biochem. J. 50, 370, 1952
- CARPENTER, C.C., DAVIS, J.O., AYERS, C.R. - Relation  
of renin, angiotensin II, and experimental renal hypertension  
to aldosterone secretion.  
J. Clin. Invest. 40, 2026, 1961

- CARR, A.A., MAHESH, V.B. - Control of aldosterone Secretion  
En "Research on steroids" vol. VI. Editado por H. Brenner  
North Holland Publishing Co. Amsterdam, 1975, p. 119
  
- CASADO, S., GUTIERREZ-MILLET, V., HERNANDO, L. -  
Aplicación del radioinmunoanálisis de angiotensina I a la de-  
terminación de actividad de renina plasmática en humanos.  
Rev. Clin. Esp. 131, 195, 1973
  
- CASPARIE, A.F., BENRAAD, J.J., KLOPPENBORG, P.W.C.  
MAJCOR, C.J.H. - Effect of heparin on the corticosteroid se-  
cretion rate with a description of the double isotope method used.  
Acta Endocr. suppl. 119, 140, 1967
  
- CASTLES, T.R., WILLIAMSON, H.E. - Mediation of aldosterone  
induced antinatriuresis via RNA synthesis (31834)  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 124, 717, 1967
  
- CATT, K.J., CAIN, M.D., COGHLAN, J., ZIMMET, P., CRAN,  
E.J., BEST, J.B. - Metabolism and blood levels of angiotensin  
II in normal subjects, renal disease and essential hypertension  
Circulation Res. 27, suppl. 2, 177, 1970
  
- COHEN, E.L., CONN, J.N., ROVNER, D.R. - Postural augmen-  
tation of plasma renin activity and aldosterone excretion in normal  
people.  
J. Clin. Invest. 46, 418, 1967
  
- COLLINS, K.J. - The action of exogenous aldosterone on the se-  
cretion and composition of drug-induced sweat.  
Clin. Sci. 30, 207, 1966
  
- COOKE, C.R., HORVATH, J.S., MOORE, M.A., BLEDSOE, T.,  
WALKER, W.G. - Modulation of plasma aldosterone concentra-  
tion by plasma potassium in anephric man in the absence of a  
change in potassium balance  
J. Clin. Invest. 52, 3028, 1973

- COCKE, C.R., RUIZ-MASA, F., KOWARSKI, A., MIGEON, C.J., WALKER, G.W. - Regulation of plasma aldosterone concentration in anephric man and renal transplant recipients. *Kidney Intern.* 3, 160, 1973 a.
- COPE, C. - Discussion on the regulation and biological affects of aldosterone.  
En: *Aldosterone*, editado por E.E. Beaulieu y P. Robel. Oxford Blackwell 1964, p. 281.
- CRABBE, J. - Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro. *J. Clin. Invest.* 40, 2103, 1961
- CRABBE, J., ROSS, E.J., THORN, G.W. - The significance of the secretion of aldosterone during dietary sodium deprivation in normal subjects. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 1159, 1958
- CREDITOR, M.C., LOSCHKY, U.K. - Plasma renin activity in hypertension. *Am. J. Med.* 43, 371, 1967
- CHART, J.J., SHIPLEY, E.G. - The mechanism of sodium retention in cirrhosis of the liver. *J. Clin. Invest.* 32, 560, 1953
- CHESTER JONES, I. - Variation in the mouse adrenal cortex with special reference to the zona reticularis and to brown degeneration, together with a discussion of the "cell migration" theory. *Quart. J. Microscop. Sci.* 89, 53. 1948
- CHEVILLE, R.A., LUETSCHER, J.A., HANCOCK, E.W., DOWDY, A.J., NOKES, G.W. - Distribution, conjugation and excretion of labelled aldosterone in congestive heart failure and in controls with normal circulation: development and testing of a model with an analog computer. *J. Clin. Invest.* 45, 1302, 1966

- CHRISTLIEB, A.R., GLEASON, R.E., HCKLER, R.B., LAULER, D.P. - Renin: a risk factor for cardiovascular disease?  
Ann. Intern. Med. 81, 7, 1974
  
- DAVIDSON, E.T., VENUTO, F., WESTPHAL, U. - Steroid-protein interactions, IX. Interaction of aldosterone with human serum proteins in competition with Spirolactones and other steroids.  
Endocrinology, 71, 893, 1962
  
- DAVIS, J.O.,  
The role of the adrenal cortex and the kidney in the pathogenesis of cardiac edema.  
Yale J. Biol. Med. 35, 402, 1063
  
- DAVIS, J.O., CARPENTER, C.C.J., AYERS, C.R., HOLMAN, J.E., BAHN, R.C. - Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney.  
J. Clin. Invest. 40, 684, 1961
  
- DEANE, H.W., GREEP, R.O. - A morphological and histochemical study of the rat's adrenal cortex after hypophysectomy with comments on the liver  
Am. J. Anat. 79, 117
  
- DEANE, H.W., SHAW, J.H., GREEP, R.O.,  
The effect of altered sodium or potassium intake on the width and cytochemistry of the zona glomerulosa of the rat's adrenal cortex.  
Endocrinology 43, 133, 1948

- DEHENEFFE, J., CUESTA, V., ROBERTSON, I. - The control of aldosterone in anephric man  
Clin. Sci. Mol. Med. 48, 465, 1975
- DENTON D, A., GODING, J. R. - WRIGTH, R. D. - Control of adrenal secretion of electrolyte-active steroids  
Brit. Med. J. 2, 447, 1959
- DUCROT, H., KLEINKNECHT, D., JUNGERS, P. - Blood pressure, hemodynamics, renin and body fluid in renal man.  
Proceedings of the Fourth International Congress of Nephrology. Estocolmo, 1969, ed. por N. Alwall, F. - Berglund, B. Josphson - S. Karger - Basilea, 1970, p. 65
- EARLEY, L. E. - Influence of hemodynamic factors on sodium reabsorption  
Am. NY Acad. Sci. 139, 312, 1966
- EDELMAN, I. S., BCGROCH, R., PORTER, G. A. - On the mechanism action of aldosterone on sodium transport. The role of protein synthesis  
Proc. Natl. Acad. Sci. US 50, 1169, 1963
- ELIAS, H., PAULY, J. E. - Structure of human adrenal cortex  
Endocrinology 58, 714, 1956
- FANESTIL, D. D., PORTER G. A., EDELMAN, I. S. - Aldosterone stimulation of sodium transport.  
Biochim. Biopys. Acta 135, 74, 1967
- FINN, A. L., WELT, L. G. - Effect of aldosterone administration on electrolyte excretion and glomerular filtration rate in the rat.  
Am. J. Physiol. 204, 243, 1963

- FITZ, A.E., ARMSTRONG, M. L. - Plasma vasoconstrictor activity in patients with renal, malignant and primary hypertension.  
Circulation 29, 409, 1964
- FLOOD, C., LAYNE, D.S., RAMCHARAN, S., ROSSIPAL, E., TAIT, J.F., TAIT, S.A.S. - Investigation of the urinary metabolites and secretion rates of aldosterone and cortisol in man and a description of methods for their measurement.  
Acta Endocr. (Copenh.) 36, 237, 1961
- FLOOD, C., GHERANDACHE, C., PINCUS, O., TAIT, J.F., TAIT, S.A.S., WILCOUGHBY, S. - The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects.  
J. Clin. Invest. 46, 961, 1967
- FRENCH, I.W., MANERY, J.F. - The effect of aldosterone on electrolytes in muscle, kidney cortex and serum.  
Can. J. Biochem. 42, 1459, 1964
- FUNDER, J.W., BLAIR-WEST, J.R., GOCHLAN, J.P., DENTON, D.A., SCOGGINS, B.A., WRIGHT, R.D. - Effect of plasma ( $K^+$ ) on the secretion of aldosterone.  
Endocrinology 85, 381, 1969
- GEELHOED, G.W., VANDER, A.J. - The role of aldosterone in renin secretion  
Life Sci. 6, 525, 1967
- GENEST, J., LEMIEUX, G., DAVIGNON, A., KOIW, E., NOWACZYNSKI, W., STEYERMARK, P. - Human arterial hypertension: a state of mild chronic hyperaldosteronism.  
Science 125, 505, 1956
- GENEST, J.E., KOIW, E., NOWACZYNSKI, W., SANDOR, T. - Study of urinary adrenocortical hormones in human arterial hypertension (abstract).  
First International Congress of Endocrinology. Copenhagen, 1960

- GENEST, J., NOWACZYNSKI, W., KUCHEL, O. - Plasma progesterone levels and 18-hydroxydeoxycorticosterone secretion rate in benign essential hypertension in humans. En Hypertension-1972, editado por Genest, J., Koiv, E., Springer-Verlag. Berlin 1972, p.293
- GENEST, J., NOWACZYNSKI, D., BOUCHER R., KUCHEL, O., ROJO-ORTEGA, J. M. - Aldosterone and renin in essential hypertension. Can. Med. Ass. J. 113, 421, 1975
- GINN, H. E., CADE, R. - Aldosterone secretion in magnesium deficient rats. Physiologist. 4, 40, 1961
- GOCKE, D. J., GERTEN, J., SHERWOOD; L. M., LARAGH, J. H. Physiological and pathological variations of plasma angiotensin II in man. Correlation with renin activity and sodium balance. Circulation Res. 24, Suppl. I, 131, 1969
- GOLDBLATT, H., LYNCH, J., MANZZOL, R., SUMMERVILLE; W. - Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. I. Exp. Med. 59, 347, 1934
- GOMEZ SANCHEZ, C., KEM, D. C., KAPLAN, N. M. - A radioimmunoassay for plasma aldosterone by immunologic purification. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 795, 1973
- GOODWIN, T. J., V. H. T., PEART, W. S. - The control of aldosterone secretion in nephrectomized man. Clin. Sci. Mol. Med. 47, 235, 1974

- GORDON, R. D., KUCHEL, C., LIDDLE, G. W., ISLAND, D. P. -  
Role of sympathetic nervous system in regulation renin and  
aldosterone production in man.  
I. Clin. Invest. 46, 599, 1967
  
- GOTTSCHEW, M. - Struktur und embryonale Entwicklung  
der Nebennieren bei Säugetieren.  
Arch. Anat. Physiol. Leipzig 1883, 412, 1883
  
- GRAY, M. J., STRAUSFELD, K. S., WATANABE, M.,  
SIMS, E. A. H., SCLOMAN, S. - Aldosterone secretory rates  
in the normal menstrual cycle.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 1269, 1968
  
- GREEP, R. O., DEANE, H. W. - Cytochemical evidence for  
the cessation of hormone production in the zona glomerulosa  
of the rat's adrenal cortex after prolonged treatment with  
deoxycorticosterone acetate.  
Endocrinology 40, 417, 1947
  
- GROSS, F. - Renin und Hypertension. Physiologische oder  
pathologische Wirkstoffe  
Klin. Wschr. 36, 693, 1958
  
- GROSS, F., LOUSTALOT, P., SULSER, F. - Die Bedeutung  
von Kochsalz für den Cortexon-Hochdruck der Ratte und  
Gehalt der Tiere an pressorischen Substanzen.  
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 219, 381, 1956
  
- GUTIERREZ MILLET, C., CASADO PEREZ, S., RUILOPE  
URIOSTE, L. M., HERNANDO AVENDAÑO, L. - Estudio  
de la actividad de renina plasmática en la hipertensión ar-  
terial esencial. Hipertensión hiporreninémica.  
Rev. Clin. Esp. 137, 105, 1975

- HANING, R., TAIT, S.A.S., TAIT, J.F. - In vitro effects of ACTH, angiotensins, serotonin and potassium on steroid output and conversion of corticosterone to aldosterone by isolated adrenal cells  
Endocrinology 87, 1147, 1970
- HARTMAN, F.A., BROWNELL, K.A., HARTMAN, W.E. - A further study of the hormone of the adrenal cortex  
A. J. Physiol. 95, 670, 1930
- HARTMAN, F.A., SPOOR, H.I. - Cortin and the sodium factor of the adrenal.  
Endocrinology 26, 871, 1940
- HELMER, O.M. - Renin activity in blood from patients with hypertension.  
Can. Med. Assoc. J. 90, 221, 1964
- HERNANDO L., CRABBE, J., ROSS, E.J., REDDY, W.J., RENOLD, A.E., NELSON, D.H., RHORN, G.W. - Clinical experience with a physicochemical method for estimation of aldosterone in urine.  
Metabolism 6, 518, 1957
- HICKIE, J.B., LAZARUS, L. - Aldosterone metabolism in cardiac failure.  
Austr. Ann. Med. 15, 289, 1966
- HIERHOLZER, K., STOLTE, H. - The proximal and distal tubular action of adrenal steroids on sodium reabsorption  
Nephron 6, 188, 1969
- HOLLANDER, W., KRANISCH, D.M., CHOBANIAN, A., MELBY, J.C. - Metabolism and distribution of intravenously administered d-aldosterone -1,2- $H^3$  in the arteries, kidney and heart of dog  
Circulation Res. 18, suppl. 1, 35, 1966

- JOHNSON, B. B., LIEBERMAN, A. H., MULROW, P. J. - Aldosterone excretion in normal subjects depleted of sodium and potassium  
J. Clin. Invest. 36, 757, 1957
- JOSE, A., CROUT, R., KAPLAN, N. M. - Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volumen, blood pressure and sympathetic nervous system.  
Ann. Intern. Med. 72, 9, 1970
- KALA, R., FYHRQUIST, F. EISALO, A. - Effect of shortterm upright posture on plasma angiotensin II  
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33, 87, 1974
- KATZ, F. H., KAPPAS, A. - The effects of estradiol and estriol on plasma levels of cortisol and thyroid hormone-binding globulins and on aldosterone and cortisol secretion rates in man.  
I. Clin. Invest. 46, 1768, 1967
- KATZ, F. H., ROMFH, P. - Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 819, 1972
- KLIMAN, B., RAHILL, J., BARTTER, F. C. - Alterations in aldosterone secretion during sustained maximal ACTH treatment  
Abstr. Program. 43rd Meeting Endocrine Soc. NY. 1961, p 74
- KOWARSKI, A., FINKELESTEIN, J., LORAS, B, MIGEON, C. J. - The in vivo stability of the tritium label in d-aldosterone-<sup>3</sup>-1, 2-<sup>3</sup>H when used for measurement of aldosterone secretion rate by the double isotope-dilution method.  
Steroids 3, 95, 1964

- LAIDLAW, J.C., COHEN, M., GORNALL, A.G. - Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy  
J. Clin. Endocr. Metab. 18, 222, 1958
- LANGAN, J., JACKSON, R., ADLIN, E. V., CHANNICK, B. J. - A simple radioimmunoassay for urinary aldosterone  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 189, 1974
- LARAGH, J.H. - Relation of aldosterone secretion to hypertensive vascular disease.  
Circulation Res. 9, 792, 1961
- LARAGH, J.H. - Vasoconstriction volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles  
Amer. J. Med. 55, 261, 1973
- LARAGH, J.H., STOERK, H. C. - A study of the mechanism of secretion of the sodium-retaining hormone (aldosterone)  
J. Clin. Invest. 36, 383, 1957
- LARAGH, J.H. - ANGERS, M., KELLY, W.G., LIEBERMAN, S. - The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man.  
J. Amer. Med. Ass. 174, 234, 1960
- LARAGH, J.H., ULICK, S.U., JANUSZEWICZ, W., - DEMING, A.B., KELLY, W.G., LIEBERMAN, S. - Aldosterone secretion in primary and malignant hypertension  
J. Clin. Invest. 39, 1091, 1960 a.
- LARAGH, J.H., SEALEY, J.E., SOMMERS, S.C. - Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects.  
Circulation Res. 18, suppl. 1, 158, 1966

- LARAGH, J. H., BAER, L., BRUNNER, H. R., BUHLER, F. R., SEALEY, J. E., VAUGHAN Jr. E. D. - Renin angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease.  
Am. J. Med. 52, 633, 1972
- LEBEL, M., SCHALEKAMP, M. A., BEEVERS, D. G., BROWN, J. J., DAVIES, D. L., FRASER, R., KREMER, D., LEVER, A. F., MORTON, J. J., ROBERTSON, J. I. S., - TREE, M., WILSON, A. - Sodium and the renin-angiotensin system in essential hypertension and mineralocorticoid excess.  
Lancet 2, 308, 1974
- LEVITAN, R., INGELFINGER, J. F. - Effect of d-aldosterone on salt and water absorption from the intact human colon.  
J. Clin. Invest. 44, 801, 1965
- LEVY, L. E., BLALOCK, A. - A method for transplanting the adrenal gland of the dog with reestablishment of its blood supply.  
Ann. Surg. 109, 84, 1939
- LIBERMAN, B., WAJCHENBERG, B. L., PIERONI, R. R. - Water and electrolyte metabolism in adrenal and pituitary insufficiency II. Effect of glucocorticoids and mineralocorticoids on sodium metabolism with special reference to exchangeable sodium.  
Metabolism 15, 992, 1966
- LUCIS, O. J., DYRENFURTH, I., VENNING, E. H. - Effect of various preparations of pituitary and diencephalon on the in vitro secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal gland.  
Can. J. Biochem. 39, 901, 1961
- LUETSCHER, J. A., Jr., DEMING, Q. B. - Treatment of nephrosis with cortisone.  
J. Clin. Invest. 29, 1576, 1950

- LUETSCHER, J.A., Jr., AXERALD, B.J. - Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 87, 650, 1954
- LUETSCHER, J.A., Jr., CURTIS, R.H. - Observations on aldosterone in human urine.  
Fed. Proc. 14, 746, 1955
- LUETSCHER, J.A., Jr., DEMING, Q.A., JOHNSON, B. B. - Treatment of nephrosis with pituitary ACTH  
J. Clin. Invest. 30, 1530, 1951
- LUETSCHER, J.A., CAMARGO, C.A., CHEVILLE, R.A., HANCOCK, E. W., DOWDY, A. J., NOKES, G. W. - Further studies on the distribution, conjugation and excretion of aldosterone.  
Excerpta Med. Int. Congr. Series 132, 421, 1966
- LUETSCHER, J.A., GANGULY, A., MELADA, G. A., DOWAY, A. J. - Abnormal regulation of aldosterone in hypertension.  
Adv. Intern. Med. vol. 20, 183, 1974
- LUSE, S. - Fine structure of adrenal cortex.  
En: The adrenal cortex. Eisenstein. A. B. - Editado por Churchill. Londres, 1967, p. 1
- MACH, R.S., FABRE, J., DUCKERT, A., BORTH, R., DUCOMMUN, P. - Action clinique et metabolique de l'aldosterone (electrocortine)  
Schweiz. Med. Wschr. 84, 407, 1954
- MAJNARICH, J. J., DILLON, R. N. - Chromatographic evidence for a new corticoid in placental extracts.  
Arch. Biochem. Biophys. 49, 247, 1954

- MAJCOR, C. L., JANSEN, A. P., SCHLATMANN, R. J. A., VAN DER KORST, J., PRENEN, H. - Heparin and related sulphated poly saccharides as diuretic aldosterone suppressing drugs in man and dog. Acta Cardiol. (Brux.) 17, 657, 1962
- MANCHEÑO, E., DURAN, F., ORIOL-BOSCH, A. - Cuantificación de corticosteroides en plasma y orina mediante análisis por desplazamiento competitivo. Med. Clin. 65, 345, 1975
- McALLISTER, R. G., VAN WAY, C. W., DAYANI, K., - ANDERSON, W. J., TEMPLE, E., MICHELAICIS, A. M., COPPAGE, W. S., CATES, J. A. - Malignant hypertension: effect to therapy on renin and aldosterone. Circulation Res. 28, Suppl. 2, 160, 1971
- McCAA, R. E., McCAA, C. S., READ, D. G., BCWER, J. D., GUYTON, A. C. - Increased plasma aldosterone concentration in response to hemodialysis in nephrectomized man. Circ. Research. 31, 473, 1972
- McCAA, R. E., McCAA, C. S., READ, D. G., BOWER, J. D., GUYTON, A. C. - Increased plasma aldosterone concentration in response to hemodialysis in nephrectomized man. Circ. Research, 33, 313, 1973 a.
- McCAA, R. E., MONTALVO, J. M., McCAA, C. S. - Role of the pituitary in the regulation of aldosterone secretion IRCS Medical Sciences 4, 124, 1976
- MICHELAKIS, A. M., HORTON, R. - The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man Circulation Res. 27, Suppl. I, 185, 1970

- MICHELAKIS, A. M., YOSHIDA, H., DORMCIS, J. C. - Plasma renin activity and plasma aldosterone during the normal menstrual cycle.  
Am. J. Obst. Gynecol. 123, 724, 1975
- MITRA, S., GENUTH, S. M., BERMAN, L. B. VERTES, V. - Aldosterone secretion in anephric man.  
N Eng. J. Med. 286, 61, 1972
- McKENZIE, J. K., MONTGOMERIE, J. Z. -Renin-like activity in the plasma of anephric man.  
Nature (Lond.) 223, 1156, 1969
- MORRIS, D. J., BEREK, J. S., DAVIS, R. P. - The physiological response to aldosterone in adrenalectomized and intact rats and its sex dependende.  
Endocrinology 92, 989, 1973
- MULLER, J. - Aldosterone stimulation in vitro III Site of action of different aldosterone stimulating substances on steroid biosynthesis.  
Acta Endocr. (Copenh.) 52, 515, 1966
- MÜLLER, A. F., MANNING, E. L., RIONDEL, A. M. - Diurnal variation of-aldosterone related to position and activity in normal subjects and patients with pituitary insufficiency. En : An International Symposium on Aldosterone. Editado por Müller, A. F., O'Connor, M., Churchill, Londres, p. 111, 1958
- MULROW, P. J., GANONG, W. F. - The effects of hemorrhage upon aldosterone secretion in normal and hypophysectomized dogs.  
J. Clin. Invest. 40, 579, 1961

- MULROW, P. J., LIEBERMAN, A. H., JOHNSON, B. B., LUETSCHER, J. A., Jr. - Potassium to sodium ratio as an index of aldosterone output. J. Clin. Invest. 35, 726, 1956
- MULROW, P. J., GANONG, W. F., CERA, G., KULJIAN, A. - The nature of the aldosterone-stimulating factor in dog kidneys. J. Clin. Invest. 41, 505, 1962
- NEHER, R. - Aldosterone and other adrenocortical hormones in human adrenals and adrenal tumours. En "An International Symposium on Aldosterone". Editado por Müller, A. F. y O'Connor, C. M. - Churchill, Londres, 1958, p. 11.
- NELSON, D. H., AUGUST, J. T. - Abnormal response of oedematous patients to aldosterone or deoxycortone. Lancet, 2, 883, 1959
- NIELSEN, I., MOLLER, I. - On the mechanism of renin stimulation: the effect of postural change, salt depletion, and exercise. Acta Med. Scand. 186, 494, 1969
- NOWACZYNSKI, W. J., KOIW, E., BIRON, P., CHRETIEN, M., GENEST, J. - Effects of angiotensin infusions on urinary excretion of compound III and substances other than aldosterone. Can. J. Biochem. 40, 727, 1962
- ODDIE, C. J., COGHLAN, J. P., SCOGGINS, B. A. - Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11-deoxycortisol. J. Clin. Endocr. Metab. 34, 1039, 1972
- OELKERS, W., SCHÖNESHÖFER, M., BLÜMEL, A. - Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. J. Clin. Endocrinol Metab. 39, 882, 1974

- CELKERS, W., SCHÖNESHÖFER, M., SCHULTZE, G., BROWN, J. J., FRASER, R., MORTON, J. J., - - LEVER, A. F., ROBERTSON, I. S. - Effect of prolonged low-dose angiotensin II infusion on the sensitivity of adrenal cortex in man.  
Cir. Research Suppl. I, 36 y 37, I-49, 1975
- OSLER, W. - Case of Addison's disease-death during treatment with suprarenal extract.  
Bull. Johns Hopkins Hosp. 7, 208, 1896
- PADFIELD, P. L., BEEVERS, D. G., BROWN, J. J., - DAVIES, D. L., LEVER, A. F., ROBERTSON, J. I. S., SCHALEKAMP, M. A. D., TREE, M., TITTERINGTON, M. - Is low-renin hypertension a stage in the development of essential hypertension or a diagnostic entity?  
Lancet, 1, 548, 1975
- PEARLMAN, W. H. - Circulating steroid hormone levels in relation to steroid hormone production.  
Ciba Fdu. Coll. Endocr. 11, 233, 1957
- PETERS, J. P., WELT, L. G., SIMS, E. A. N., ORLOFF, J., NEEDHAM, J. - Salt wasting syndrome associated with cerebral diseases.  
Trans. Assoc. Am. Physicians. 63, 57, 1950
- RAUSCHKOLB, E. W., FARRELL, G. L. - Evidence for diencephalic regulation of aldosterone secretion.  
Endocrinology 59, 526, 1956
- RAUSCHKOLB, E. W., FARRELL, G. L., KOLETSKY, S. - Aldosterone secretion after hypophysectomy  
Am. J. Physiol. 184, 55, 1956 a.
- READ, V. H., McCAA, C. S., BOWER, J. D., McCAA, R. E. - Effect of hemodialysis on the metabolic clearance rate, plasma concentration and blood production rate of aldosterone in anephric man.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 773, 1973

- REICH, M. - The variation in urinary aldosterone levels of normal females during their menstrual cycle. Aust. Ann. Med. 11, 41, 1962
- RODRIGUEZ, J., MANCHEÑO, E., PEREZ MODREGO, S., FRANCO MANERA, R., CRICL, A. - Relación entre natriuresis, aldosterona urinaria y actividad de renina en plasma en sujetos normales. Libro de Resúmenes de la VIII Reunión de la S. E. de Nefrología p. 76, Madrid, 1974
- RODRIGUEZ RODRIGUEZ, F. J., FERNANDEZ TRESGUE- RRES, J., LIAÑC GARCIA, F., FRANCO MANERA, R., CRICL BOSCH, A. - Medida de la actividad de renina plas- mática por radioinmunoanálisis - Utilidad de los Kit co- merciales. Med. Clin. 62, 605, 1974 a.
- ROSENFELD, G., ROSEMBERG, E. UNGAR, F., DORFMAN, R.I. Regulation of the secretion of aldosterone-like material. Endocrinology 58, 255, 1956
- ROSS, E. J., HURST, P. E. - Effect of prolonged administra- tion of aldosterone and corticosterone on plasma and uri- nary electrolytes in man. Clin. Sci. 28, 91, 1965
- ROSS, E. J., VAN'T HOFF, W., CRABBE, J., THORN, G. W. - Aldosterone excretion in hypopituitarism and after hypophysectomy in man. Am. J. Med. 28, 229, 1960
- RUILOPE, L., RUBIO, M., LOPEZ-VIDRIERC, E., RODRI- GUEZ, F. J., GARCIA-ROBLES, R. - Respuesta del cortisol (F) y aldosterona (A) plasmáticos en distintos estados de in- suficiencia adrenal. Libro de Resúmenes de la XII Reunión de la Sociedad Españo- la de Endocrinología - Tenerife, 1976. p. 33.

- RUILOPE, L. M. -  
Resultados no publicados - 1976
- SARASON, E. L. - Morphologic changes in the rat's adrenal cortex under various experimental conditions.  
Arch. Pathol. 35, 373, 1943.
- SASSARD, J., VINCENT, M., ANNA T, G., BIZOLLON, C.A. -  
A kinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man.  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 20, 1976
- SCHÖLER, D., BIRKHAUSER, M., PEYTREMANN, A., -  
RICNDEL, A. M., VALLOTTON, M. B., MULLER, A. E. -  
Response of plasma aldosterone to angiotensin II, ACTH and potassium in man.  
Acta Endocrinol. 72, 293, 1973
- SELYE, H. - The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation.  
J. Clin. Endocr. Metab. 6, 117, 1946
- SHARP, G. W. G., LEAF, A. - Mechanisms of action of aldosterone.  
Physiol. Rev. 46, 593, 1966
- SHEPPARD, H., SWENSON, R., MOWLES, T. F. - Steroid biosynthesis by rat adrenal - Functional zonation.  
Endocrinology 73, 819, 1963
- SIEBENMANN, R. E. - Zur Lokalisation der Aldosteron bildung in der menschlichen Nebennierenrinde.  
Schweiz. Med. Wochschr. 89, 837, 1959
- SIEGEL, S. - Estadística no paramétrica.  
Ed. Trillas - México - 1972
- SIMSON, S. A. S., TAIT, J. F., BUSH, I. E. - Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex.  
Lancet, 2, 226, 1952

- SIMPSON, S.A.S., TAIT, J.F. - Physicochemical methods of detection of a perviously unidentified adrenal hormone. Mem. Soc. Endocr. 2, 91, 1953
- SIMPSON, S.A., TAIT, J.F., WETTSTEIN, A., NEHER, R., VON EUW, J., REICHSTEIN, T. - Isolierung eines neuen kristallisierten hormons aus Nebennieren mit besonders hoher wirksamkeit auf den mineralstoffwechsel. Experientia 9, 333, 1953.
- SIMPSON, S.A.S., TAIT, J.F., WETTSTEIN, A., NEHER, R., VON EUW, J., SCHINDLER, D., REICHSTEIN, T. - Die Konstitution des Aldosterons. Helv. Chim. Acta 37, 1200, 1954
- SINGER, B., STACK-DUNNE, M.P. - The secretion of aldosterone and corticosterone by the rat adrenal. J. Endocr. 12, 130, 1955
- SLATER, J.D., TUFFLEY, R.E., WILLIAMS, E.S., - - BERESFORD, C.H., SONKSEN, P.H., EDWARDS, R.H., EKINS, R.P., McLAUGHLAN, M. - Control of aldosterone secretion during acclimatization to hypoxia in man. Clin. Sci. 37, 327, 1969
- SONNENBLICK, E.H., CANNON, P.J., LARAGH, J.H. - The nature of the action of intravenous aldosterone : evidence for a role of the hormone in urinary dilution. J. Clin. Invest. 40, 903, 1961
- SPARK, R.F., ARKY, R.A., BOULTER, P.R., SAUDEK, C.D., O'BRIAN, J.T. - Renin aldosterone and glucagon in the natriuresis of fasting. N Eng. J. Med. 292, 1335, 1975
- STONE, D., HECHTER, O. - Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals. The site of action of ACTH in corticosteroidogenesis. Arch. Biochem. 51, 457, 1954

- STRAUSS, M. B., EARLEY, L. E. - An enquiry into the role of "sodium retaining" steroids in the homeostasis of body sodium in man.  
Trans. Ass. Am. Physns. 72, 200, 1959
- SULYA, L. L., McCAA, C. S., READ, V. N., BOMER, D. -  
Uptake of tritiated aldosterone by rat tissues.  
Nature, 200, 788, 1963
- SUNDSFJORD, J. A. - Plasma renin activity and aldosterone excretion during prolonged progesterone administration.  
Acta Endocrinol. 67, 483, 1971
- SUNDSFJORD, J. A., AAKVAAG, A. - Plasma angiotensin II and aldosterone excretion during the menstrual cycle.  
Acta Endocrinol. 64, 452, 1970.
- SUNDSFJORD, J. A., AAKVAAG, A. - Variations in plasma aldosterone and plasma renin activity throughout the menstrual cycle, with special reference to the pre-ovulatory period.  
Acta Endocrinol. 73, 499, 1973
- SWANN, H. G. - The pituitary-adrenocortical relationship.  
Physiol. Rev. 20, 493, 1940
- SWINGLE, W. W., PFIFFNER, J. J. - An aqueous extract of the suprarenal cortex which maintains the life of bilaterally adrenalectomized cats.  
Science, 71, 321, 1930.
- TAIT, J. F., SIMPSON, S. A. S., GRUNDY, H. M. - The effect of adrenal extract on mineral metabolism.  
Lancet, 1, 122, 1952.
- TAIT, J. F., TAIT, S. A. S., LITTLE, B., LAUMAS, K. R. - The disappearance of 7-H-3-aldosterone in the plasma of normal subjects.  
J. Clin. Invest. 40, 72, 1961.

- TAIT, J. F., LITTLE, B., TAIT, S. A. S., FLOOD, C. -  
The metabolic clearance rate of aldosterone in pregnant and nonpregnant subjects estimated by both single injection and constant infusion methods.  
J. Clin. Invest. 41, 2093, 1962
- TAIT, S. A. S., SCHULSTER, D., OKAMOTO, M., -  
FLOOD, C., TAIT, J. F. - Production of steroids by in vitro superfusion of endocrine tissue II Steroid output from bisected whole, capsular and decapsulated adrenals of normal intact, hypophysectomized and hypophysectomized-nephrectomized rats as a function of time of superfusion.  
Endocrinology 86, 360, 1970
- TANZ, R. D. - Studies on the inotropic action of aldosterone on isolated cardiac tissue preparations; including effects of pH, ouabain and SC-8109.  
J. Pharmac. exp. Ther. 135, 71, 1962
- TIGERSTED, R., BERGMANN, P. - Niere und kreislauf  
Skandinav. Arch. Physiol. 8, 223, 1898
- TUCK, M. L., DLUHY, R. G., WILLIAMS, G. H. - Sequential responses of the renin-angiotensin-aldosterone axis to acute postural change: effect of dietary sodium.  
J. Lab. Clin. Med. 86, 754, 1976
- VANCURA, P., SHARP, G. W. G., MALT, R. A. - Kinetics of RNA synthesis in toad bladder epithelium: action of aldosterone during the latent period.  
J. Clin. Invest. 50, 543, 1971
- VANDER, A. J., MALVIN, R. L., WILDE, W. S., LAPIDES, J., SULLIVAN, L. P., McMURRAY, V. M. - Effects of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption.  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 99, 323, 1958
- VENNING, E. H., DYREN FURTH, I., GIROUD, C. J. P. - Aldosterone excretion in healthy persons.  
J. Clin. Endocr. Metab. 16, 1326, 1956

- VETTER, W., ZARUBA, K., ARMBRUSTER, H., BECKERHOFF, R., RECK, G., SIEGENTHALER, W. - Control of plasma aldosterone in supine anephric man. Clin. Endocrinol. 3, 411, 1974
  
- VETTER, W., ZARUBA, K., ARMBRUSTER, H., BECKERHOFF, R., SIEGENTHAELER, W. - Einflub der Hamodialyse auf die Plasmaaldosteronkonzentration bei nierenlosen Patienten. Klin. Wschr. 53, 17, 1975
  
- VEYRAT, R., DE CHAMPLAIN, J., BOUCHER, R., GENEST, J. - Measurement of human arterial renin activity in some physiological and pathological states. Can. Med. Ass. J. 90, 215, 1964
  
- VIEDMA, J.A. - Métodos estadísticos. Ed. del Castillo - Madrid - 1972
  
- WEIDMANN, P., HORTON, R., MAXWELL, M.H., FRANKLIN, S.S., FICHMAN, M. - Dynamic studies of aldosterone in anephric man. Kidney Intern. 4, 289, 1973
  
- WEIDMANN, P., DE MYTTENAERE-BURSZTEIN, MAXWELL, M.H., DE LIMA, J. - Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. Kidney Intern. 8, 325, 1975
  
- WEINBERGER, M.H., DOWDY, A.J., NOKES, G.W., LUEFSCHER, J.A. - Plasma renin activity and aldosterone secretion and aldosterone secretion in hypertensive patients during high and low sodium intake and administration of diuretic. J. Clin. Endocr. Metab. 28, 359, 1965
  
- WELDON, V.W., KOWARSKI, A., MIGEON, C.J., OZOLINES, B. - Aldosterone secretion values in normal subjects from infancy to adulthood. Pediatrics, 39, 713, 1967

- WERBIN, H., CHAIKOF, I. L. - Utilization of adrenal gland cholesterol for synthesis of cortisol by the intact normal and the ACTH-treated guinea pig  
Arch. Biochem. Biophys. 93, 476, 1961
- WESSON, L.G. Jr. - Electrolyte excretion in relation to diurnal cycles of renal function.  
Medicine 43, 547, 1964
- WESTPHAL, U. - Steroid-protein interactions.  
Monographs on Endocrinology, vol. 4. Springer, Berlin, 1971
- WILLIAMS, M.A., BABA, W.I. - The localization of (<sup>3</sup>H) aldosterone and (<sup>3</sup>H) cortisol within renal tubular cells by electron microscope autoradiography.  
I. Endocrinol. 39, 543, 1967
- WILLIAMS, G.H., DLUHY, R.G., UNDERWOOD, R.H. - The relationship of dietary potassium intake to the aldosterone stimulating properties of ACTH.  
Clin. Sci. 39, 489, 1970
- WILLIAMS, G.H., ROSE, L.I., DLUHY, R.G., - -  
McAUGHN, D., JAGGER, P., HICKLER, R.B., LAULER, D.P. - Abnormal responsiveness of the renin-aldosterone system to acute stimulation in patients with essential hypertension.  
Ann. Intern. Med. 72, 317, 1970 a.
- WILLIAMS, G.H., CAIN, J.P., DLUHY, R.G., UNDERWOOD, R.H. Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man.  
J. Clin. Invest. 51, 1731, 1972
- WILLIAMS, G.H., BAILEY, G.L., HAMPERS, C.L., -  
LAULER, D.P., MERRIL, J.P., UNDERWOOD, R.H.,  
BLAIR-WEST, J.R., COGHLAN, J.P., DENTON, D.A.,  
SCOGGINS, B.A., WRIGHT, R.D. - Studies on the metabolism of aldosterone in chronic renal failure anephric man  
Kidney Intern. 4, 289, 1973

- WILLIAMS, G. H. , DLUHY, R. G. - Dynamic studies of aldosterone secretion in patients with essential hypertension. En "Epidemiology and Control of Hypertension". Editado por P. Oglesby. Georg Thieme Publishers 1975, p.247
- WOLFE, L. K. , GORDON, R. D. , ISLAND, D. P. , LITTLE, G. D. - An analysis of factors determining the circadian pattern of aldosterone excretion. J. Clin. Endocr. Metab. 20, 1261, 1960
- WOLFF, H. P. , KOCZOREK, K. R. , JESCH, W. , BUCHBORN, E. - Untersuchungen uber die Aldosteronausscheidung bei Leberkranken Klin. Wschr. 34, 366, 1956
- WOLFF, H. P. , TORBICA, M. M. - Determination of plasma aldosterone. Lancet, 1, 1346, 1963
- WOODS, T. J. C. , McCAA, R. E. , BOWER, J. D. , McCAA, C. S. - Aldosterone response to angiotensin II in patients with terminal renal failure and after bilateral nephrectomy. Trans. Amer. Soc. Artif. Organs. XX, 154, 1974
- YANKOPOULAS, N. A. , DAVIS, J. O. , KLIMAN, B. , - - PETERSON, R. E. - Evidence that a humoral agent stimulates the adrenal cortex to secrete aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. J. Clin. Invest. 38, 1278, 1959
- YOUSSEFNAJEDIAN, E. , FLORENSA, E. , COLLINS, W. P. , SOMMERVILLE, I. F. - Radioimmunoassay of plasma progesterone. J. Steroid Bioch. 3, 893, 1972

Adenda a la Bibliografía. -

- BIELD, A. - The internal secretory organs.  
Their physiology and pathology.  
New York : Win Woods, 1913
  
- CRANE, M.G., HARRIS, J.J. - Effect of aging on  
renin activity and aldosterone excretion.  
I. Lab. Clin. Med. 87, 947, 1976
  
- McCAA, R.E., BOWER, J.D., McCAA, C.S. -  
Relative influence of acute sodium and volume  
depletion on aldosterone secretion in nephrec-  
tomized man.  
Circul. Research 33, 555, 1973
  
- OPARIL, S., EHRLICH, E.N., LINDHEIMER, M.D. -  
Effect of progesterone on renal sodium handling  
in man: relation to aldosterone excretion and plasma  
renin activity  
Clin. Sci. Mol. Med. 49, 139, 1975

∞000∞