

El péptido natriurético auricular y el sistema renina-aldosterona en el anciano normal y en el hipertenso: respuesta a los suplementos del calcio.

JL García Zozaya, M Padilla Viloría, A García Sanz, JL García Sanz, S Graessel Padilla..

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Unidad de Estudio de Hipertensión Arterial.
Hospital Central de Valencia. Universidad de Carabobo.

RESUMEN

La concentración plasmática del péptido natriurético auricular se encuentra elevada en los ancianos y si son hipertensos, sus valores son mucho más altos.

Con el objeto de estudiar el péptido natriurético auricular y la respuesta del sistema angiotensina aldosterona, se le administró un suplemento de calcio oral a un grupo de ancianos hipertensos y a otro grupo de normotensos, que nos sirvió de control. Se seleccionaron 22 ancianos hipertensos (2 hombres y 20 mujeres) con una edad de 75 ± 7 años y 10 ancianos normotensos (2 hombres y 8 mujeres) con igual promedio de edad.

Se le practicaron tomas tensionales con esfigmomanómetro de Hg en tres posiciones (decúbito, sentado y de pie). Por el método de radioinmunoensayo se les dosificaron el péptido natriurético auricular, la actividad de la renina plasmática, la aldosterona plasmática. Por absorción atómica se determinó el calcio sérico total, antes y después de recibir 1,5 g/día de Ca CO_3 , por un período de 4 semanas.

En los hipertensos se obtuvieron los siguientes resultados: el péptido natriurético auricular descendió de manera importante ($p < 0,001$), en igual forma lo hizo la aldosterona ($p < 0,001$), por el contrario la renina ($p < 0,001$) y el calcio ($p < 0,001$), aumentaron sus valores. Igualmente se consiguieron las correlaciones inversas entre renina/péptido y entre péptido/calcio, pero no se observó esta relación entre aldosterona/péptido.

En los ancianos normotensos, se obtuvo un descenso del péptido ($p < 0,05$) y un incremento del calcio sérico total ($p < 0,05$).

En los hipertensos descendieron sus cifras tensionales sistólica ($p < 0,001$) y las diastólicas ($p < 0,05$). Estos resultados ponen en evidencia las relaciones tan estrechas que existen entre la tensión arterial (especialmente la sistólica), péptido, renina, aldosterona, calcio sérico en ancianos hipertensos y menos significativos en los normotensos.

En conclusión: la administración de calcio oral a ancianos, especialmente hipertensos, determinó en ellos una serie de cambios en los grupos hormonales que

manejan la homeostasis agua-sodio.

Esta acción se ejerce probablemente de manera indirecta, ya que al actuar como hipotensor, se van a corregir las alteraciones antes mencionadas en los dos grupos hormonales que intervienen en este equilibrio.

Palabras claves: Péptido natriurético, renina-aldosterona, calcio, hipertensión arterial.

INTRODUCCION

Los cardiocitos auriculares de los mamíferos, son capaces de sintetizar, almacenar y secretar el péptido natriurético auricular (PNA), en respuesta a una distensión atrial, secundaria a una expansión de volumen (1). Este péptido natriurético va a ejercer una triple acción: natriurética, diurética y vasoactiva (2,3).

Estas acciones biológicas están mediadas por receptores periféricos, con la activación consecuente del guanilil-ciclasa, el cual va, a su vez, a generar el monofosfato cíclico de guanosina (c GMP) (4).

Este péptido auricular ha sido relacionado con la patogenia de la hipertensión arterial (5). Algunos autores han reportado valores bajos de PNA en 52% de pacientes portadores de una hipertensión esencial leve y han atribuido el cuadro antihipertensivo a una producción inadecuadamente baja del PNA (6). Por el contrario otros han informado valores elevados del PNA en hipertensos esenciales (7). Esta discrepancia de criterio se entiende, si aceptamos el concepto de heterogeneidad en la patogenia de la hipertensión arterial esencial.

Este péptido ha sido poco estudiado en la hipertensión que se presenta en edades extremas de la vida.

A pesar de todo el esfuerzo científico realizado, el papel patogénico del PNA en la hipertensión esencial permanece poco claro.

En una publicación reciente (8) informábamos el incremento de los valores plasmáticos del PNA, en ancianos normotensos de nuestra comunidad. Se estudiaron también en un grupo de ancianos hipertensos, con promedio de edad igual al grupo control y se pudo observar cómo los valores del PNA, casi se multiplicaron. En dicho trabajo se hacen una serie de especulaciones, sobre los posibles mecanismos capaces de producir este aumento del PNA.

Consideramos que la hipertensión arterial del anciano, es otra entidad clínica, que cursa con valores elevados de dicha hormona, además de los otros cuadros cardiovasculares, donde ha sido ya descrito: insuficiencia cardíaca congestiva (9) y taquicardia paroxística auricular (10), etc.

En otra comunicación anterior (11), informábamos de la acción hipotensora (especialmente sistólica) del calcio oral en cierto grupo de ancianos portadores de una hipertensión arterial.

En base a estas consideraciones anteriores, se diseñó este trabajo cuyo objetivo principal es estudiar la concentración plasmática del PNA en dos grupos de ancianos: normales e hipertensos, con el mismo promedio de edad, y antes y después de suministrarles calcio oral por 4 semanas. Se analizaron sus respuestas y además sus relaciones con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

MATERIAL Y METODO

Sujetos

De un asilo de ancianos de nuestra comunidad, se seleccionaron 22 pacientes (2 hombres y 20 mujeres) portadores de una hipertensión arterial: tensión sistólica mayor de 160 mm Hg y tensión diastólica mayor de 95 mm Hg.

Todos estos sujetos eran mayores de 65 años (promedio 75 ± 7 años) y se encontraban sometidos a una mismas condiciones de vida y régimen dietético.

Después de revisar su historia clínica, se descartaron aquellos pacientes que hubieran presentado un cuadro de insuficiencia cardíaca o renal, enfisema pulmonar obstructivo crónico, diabetes mellitus, o antecedentes de litiasis renal.

A los seleccionados, se les realizó un examen

clínico integral y se les determinaron cuidadosamente sus cifras tensionales.

Estas fueron registradas en el brazo derecho y en tres posiciones: decúbito, sentado, y de pie (con intervalos de 3-5 minutos en cada toma). Se hicieron dos determinaciones en cada posición y se obtuvo un promedio.

Los controles tensionales se realizaron al inicio del estudio y 4 semanas después. Se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio.

Los pacientes seleccionados no recibían ninguna droga hipotensora, y aquellos que la recibían, se les suspendió 10 días antes del inicio del estudio. Se utilizó calcio oral como única terapia antihipertensiva.

Se les administró 1 cápsula de carbonato de calcio de 500 mg en cada comida, por un período de 4 semanas.

En general el calcio fue bien tolerado por los pacientes. También fueron seleccionados en el mismo asilo, 10 ancianos normotensos (2 hombres y 8 mujeres) con un promedio de edad semejante al grupo anterior (75 ± 7 años) que sirvió de grupo control.

A estos sujetos se les practicó una evaluación clínica previa para descartar cualquier patología y se les sometió a las mismas condiciones de estudio del grupo anterior.

Como requisito previo a su inclusión, a todos los pacientes seleccionados se les informó del objetivo y de la metodología a emplear en esta investigación. De igual manera se obtuvo la aprobación de sus familiares.

Exámenes de laboratorio

Las muestras de sangre se obtuvieron en el consultorio médico del mismo asilo donde residían los ancianos, entre las 9 y 10 am, después de 12 horas de ayuno y 1-2 horas de deambulacion. Se punzó la vena del pliegue del codo, en posición sentada, después de haber permanecido en esa posición por 10-15 minutos.

La sangre obtenida se colocó en tubos previamente enfriados, se les añadió EDTA (1 mg/ml). Las muestras se agitaron en centrifuga refrigerada a 3 000 revoluciones por minuto y se guardaron a -20°C .

Por el método de radioinmunoensayo se determinaron: el alfa polipéptido natriurético atrial, con

los equipos de Peninsula Laboratories Inc, California; también se determinaron por radioinmunoensayo la actividad de la renina plasmática (ARP) y la aldosterona plasmática (AP), mediante equipos de Cis Biomédica.

Para estas últimas hormonas se emplearon metodologías previamente publicadas (12). También se determinó el calcio sérico total (CaST), por método de absorción atómica.

Estudios estadísticos

Se realizaron los estudios básicos para este tipo de investigación clínica: media, desviaciones estándar, error estándar, coeficiente de correlación de Pearson y test de Student.

RESULTADOS

Vamos a analizar en primer lugar el Cuadro 1, donde se pueden apreciar las características demográficas y las cifras tensionales de la población estudiada. Los dos grupos son muy semejantes y comparables entre si, con la excepción por supuesto, de las cifras tensionales más elevadas en el grupo de hipertensos, de manera especial en la tensión sistólica.

Cuadro 1
Características demográficas y presión arterial en la población estudiada.

(x ± DS)

	Normotensos (N= 10)	Hipertensos (N=22)
Edad (años)	75,±7	75±17
Sexo (f /m)	2/8	2/20
Peso (kg)	55,70±14,00	54±11
Talla (m)	1,58± 0,14	1,50± 0,88
Tension arterial sistólica (mmHg)	140±48	190±18 *
Tensión arterial diástolica (mmHg)	70±9,8	89±13 **

Test de Student (T)

* p < 0,001

** p < 0,01

Se aprecian medias y desviaciones estándar, de las características demográficas y control tensional de la población estudiada. Los grupos son perfectamente comparables y van a diferir solamente en los valores tensionales sistólicos (p < 0,001) y diastólicos (p < 0,01).

Los cambios producidos en las cifras tensionales, los valores hormonales y el calcio sérico total, en ambos grupos, antes y después de recibir el calcio, pueden ser estudiados en el Cuadro 2.

La acción hipotensora del calcio se ejerce de manera muy marcada sobre la tensión arterial sistólica: de cifras basales de 190 ± 18 mm Hg bajan a valores de 163 ± 31 mm Hg (p < 0,001).

Esta significación estadística se mantuvo en las tres posiciones (decúbito, sentado y de pie) en las cuales se controlaron las cifras tensionales. En la tensión arterial diastólica la influencia del calcio, fue efectiva aunque con menor significación estadística, de valores de 89±13 mm Hg, descendió a 80 ± 13 (p < 0,05).

En los normotensos, el calcio también hizo descender los valores tensionales, pero se observó únicamente sobre la tensión sistólica tomada en posición de pie (p < 0,05), de valores de 140±18 mm Hg desciende a 119±22 mm Hg. Sobre la diastólica, hubo tendencia a descender sus valores pero, sin significación estadística.

Los estudios hormonales demuestran en primer lugar, una disminución importante de la concentración plasmática del PNA. En los hipertensos, de un valor inicial de 123±18 pg/ml desciende hasta las cifras de 97±15 pg/ml (p < 0,001).

En los normotensos también se aprecia una disminución del PNA, de un valor basal de 79±10 pg/ml desciende a niveles de 65±8 pg/ml (p < 0,05).

Con relación al SRAA, observamos en primer lugar, como la ARP, la cual presentaba valores muy bajos en estos hipertensos: 1,33±0,31 ng/ml/h, bajo la acción del calcio, sufre un ascenso a valores que casi se duplicaron: 2,46±0,76 ng/ml/h con una significación estadística de p < 0,001. En los normotensos las cifras de la renina plasmática muestran una tendencia a aumentar, aunque sin significación estadística.

Por otro lado, la aldosterona plasmática presenta valores basales muy elevados en estos hipertensos: 206±45 pg/ml y desciende hasta cifras de 150±37 pg/ml (p < 0,001), después de recibir el calcio; así mismo la relación ARP/AP se hace más fisiológica. En los normotensos la AP no presentó alteraciones manifiestas. En la Figura 1, se estudia de manera gráfica, las inter-relaciones de cuatro parámetros estudiados, tanto en normotensos como en hipertensos, antes y después de recibir el suplemento de calcio.

Cuadro 2

Valores tensionales hormonales y del calcio sérico total de los grupos estudiados antes y después de la administración de calcio por 4 semanas. (X ± DS)

	Normotensos (N= 10)		Hipertensos (N=22)	
	Basales	4 semanas	Basales	4 semanas
Tensión arterial sistólica mmHg	140,00 ± 10,00	119,00 ± 22,00 *	190,00 ± 18,00	163,00 ± 31,0 **
Tensión arterial diastólica mmHg	73,00 ± 9,80	65,00 ± 10,00	89,00 ± 18,00	80,00 ± 13,0 **
Péptido natriurético atrial (pg/ml)	79,40 ± 10,40	66,00 ± 8,30 *	123,00 ± 15,00	90,00 ± 15,0 **
Actividad de renina plasmática (ng/ml/h)	2,22 ± 0,67	2,45 ± 1,33	1,33 ± 0,91	2,46 ± 0,8 **
Aldosterona plasmática (pg/ml)	148,00 ± 32,80	146,00 ± 23,00	206,00 ± 45,00	150,00 ± 37,0 **
Calcio sérico total (mg/dl)	8,90 ± 0,29	9,20 ± 0,30	9,72 ± 0,54	9,72 ± 0,5 **

T Student:

* p < 0,05 ** p < 0,001

En este cuadro se aprecian las medias y desviaciones estándar de las cifras tensionales, de las hormonas y del calcio sérico total antes y después de recibir el calcio oral. Las diferencias son muy marcadas en el grupo de hipertensos, donde existe alta significación estadística en tensión sistólica, PNA, ARP, AP, y calcio sérico total (p < 0,001); solamente la tensión arterial diastólica mostró valores más bajos (p < 0,05).

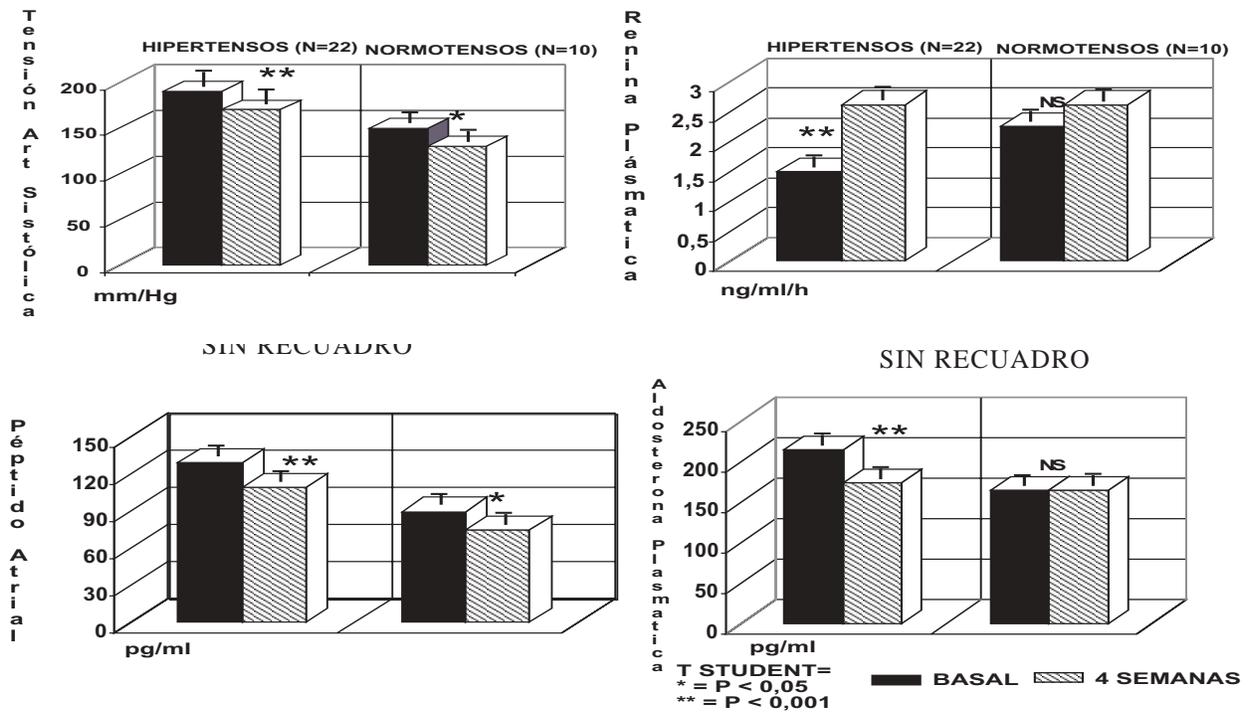


Figura 1. Se aprecian los cambios y las relaciones entre si, que sufren la tensión arterial sistólica, el péptido natriurético auricular, la renina y la aldosterona plasmática, después de administrar calcio oral por 4 semanas en los grupos estudiados (medias, error estándar). En el grupo de hipertensos los cambios son muy evidentes en los 4 parámetros (p < 0,001). En los normotensos, es significativa solamente en la tensión arterial sistólica y en el péptido natriurético atrial (p<0,05).

En dicha gráfica se aprecian los cambios producidos por el calcio, los cuales son muy manifiestos en los hipertensos. La caída de las cifras tensionales se acompaña de cambios hormonales simultáneos y muy importantes: disminución de la concentración plasmática del PNA ($p < 0,001$), incremento de la ARP ($p < 0,001$) y un descenso de la AP ($p < 0,001$). De este modo se ponen de manifiesto las relaciones estrechas que existen entre estos parámetros.

En la Figura 2 se aprecia la caída simultánea del PNA y de la AP en el grupo de hipertensos, lo que demuestra una relación alterada entre ambas hormonas. Normalmente ellas siempre se encuentran en relación inversa, mientras más alto se encuentra el PNA, más bajas son las cifras de la AP, pero en el anciano hipertenso se pierde esta relación.

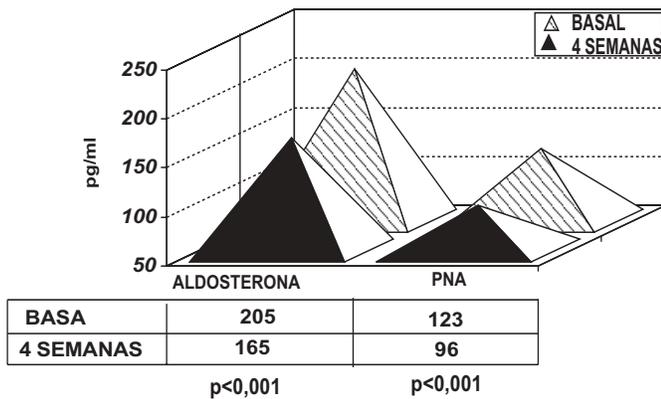


Figura 2. Se resaltan los cambios tan significativos que se producen sobre la aldosterona plasmática ($p < 0,001$) y sobre el péptido natriurético auricular ($p < 0,001$), en los ancianos hipertensos, después de administrarles CaCO_3 (1,5 g/día) por 4 semanas. Ambas hormonas bajan simultáneamente, perdiendo las relaciones inversas que existen normalmente entre ellas.

En el Cuadro 3 se muestran unos estudios de correlación de Pearson, entre la ARP y el PNA. En los normotensos se aprecia una relación inversa y significativa entre ambas hormonas ($p < 0,05$); esta correlación no se alteró después de recibir el calcio.

Por el contrario en el grupo de hipertensos se pierde por completo esta correlación, pero de manera muy interesante reaparece nuevamente, 4 semanas después de ingerir calcio oral ($p < 0,02$). En este

Cuadro 3

Estudio de correlación (r de Pearson) entre la renina plasmática (ARP) y el péptido natriurético atrial (PNA) y entre este último y el calcio sérico total (CaST) en ancianos normales e hipertensos, antes y después de recibir calcio oral.

	Normales (N=10)	Hipertensos (N=22)
ARP/PNA		
Basal	$r = -0,490$ $p < 0,050$	$r = 0,240$ $p = \text{NS}$
4 semanas	$r = -0,490$ $p < 0,050$	$r < -0,480$ $p < 0,020$
PNA/CaST		
Basal	$r = 0,008$ $p = \text{NS}$	$r = -0,439$ $p < 0,050$
4 semanas	$r = 0,100$ $p = \text{NS}$	$r = -0,250$ $p = \text{NS}$

Podemos observar en primer lugar que, en el grupo normotenso existe una correlación ARP/PNA inversa o negativa y significativa ($p < 0,05$). Los valores basales, no se modificaron después de la administración de calcio. En los hipertensos se ha perdido la correlación, la cual se recupera después de la ingestión de calcio. En la parte inferior del cuadro, se observa una correlación inversa y significativa ($p < 0,05$) entre PNA/CaST en los hipertensos únicamente, la cual desaparece después de la ingestión de calcio.

mismo cuadro se estudiaron las relaciones entre el PNA y el calcio sérico total (CaST). Esta correlación inversa y muy significativa en los hipertensos, desaparece después de la ingesta de calcio. En los normotensos no se apreció correlación entre el PNA/CaST.

Estos resultados ponen en evidencia cómo la administración de calcio oral por un lapso relativamente corto, fue capaz de producir cambios muy significativos, en los grupos hormonales más importantes que intervienen en la homeostasis de agua y sodio, los cuales se encuentran más alterados en los hipertensos.

Las alteraciones incipientes (con menos significación estadística) observadas sobre la tensión sistólica y el PNA en los ancianos normotensos, después de recibir el calcio, nos demuestra que en ellos ya se están iniciando alteraciones que, de acentuarse más, van a convertir al anciano en un hipertenso.

DISCUSION

Los resultados más importantes obtenidos en este trabajo fueron: bajo la acción de un suplemento de calcio oral por 4 semanas, se logró un descenso importante de la concentración plasmática del PNA, tanto en el grupo de normo, como hipertensos. En estos últimos se obtuvo una respuesta más significativa: el descenso del PNA se acompañó de una disminución de aldosterona plasmática, de un incremento de la renina plasmática y de la normalización de las relaciones entre ARP/PNA.

En este grupo, estos cambios hormonales, se asociaron a una disminución muy significativa de sus cifras tensionales, efecto que fue más ostensible sobre la tensión arterial sistólica (Figura 1).

Normalmente el PNA, tiende a elevar su concentración plasmática con la edad (13), pero cuando el anciano se hace hipertenso, estos valores casi se duplican (8).

No creemos que este aumento del PNA sea un factor causativo de la hipertensión arterial, sino más bien, un mecanismo compensador que trata de corregir una serie de alteraciones hemodinámicas presentes en el anciano hipertenso. En sujetos de edad avanzada, se ha demostrado una disminución de la sensibilidad de los receptores periféricos y a nivel renal, para excretar sodio (14,15). Por el contrario, se ha descrito una vasodilatación capilar periférica, posiblemente por una respuesta menos energética del sistema nervioso simpático, asociada a las alteraciones de los baro-receptores.

Estas alteraciones podrían explicar la dificultad que presentan los ancianos, tanto en aquellos con presión normal como en los hipertensos, para excretar una sobrecarga de sodio (16).

En relación a la aldosterona plasmática, es necesario recordar que los ancianos, normalmente presentan valores "inadecuadamente" elevados de dicha hormona (17) y que se incrementan aún más si el anciano es hipertenso.

Esta conducta de la aldosterona, ha sido observada también en los hipertensos esenciales leves, de menor edad (18).

En los ancianos, especialmente si estos son hipertensos, el metabolismo de la aldosterona se encuentra alterado: desaparece la correlación con la excreción diaria de sodio, se alteran sus relaciones con la renina plasmática y con el PNA. Pensamos que estas alteraciones deben jugar un papel con-

tributorio importante en la patogenia del cuadro hipertensivo que se presentan en edades extremas de la vida (19).

En los ancianos hipertensos podemos observar cómo el calcio hizo descender simultáneamente los valores del PNA y de la AP; sin embargo, no corrigió las relaciones entre ambas, las cuales se encuentran alteradas, pues sabemos que normalmente son inversas.

En estos pacientes se han perdido las relaciones normales entre el PNA y el AP. Este hecho es muy interesante porque se ha demostrado que el PNA tiene una acción inhibitoria directa y potente sobre la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal, bloqueando una serie de estímulos que van a incrementar la producción y secreción de aldosterona. Estas acciones inhibitorias se ejercen, incluso, sobre la angiotensina II y III (20,21), los estímulos más poderosos del organismo para producir aldosterona. En el anciano hipertenso se produce un fenómeno de "escape" de la aldosterona a la acción inhibitoria del PNA, es decir, el péptido atrial no logra frenar la producción aumentada de aldosterona en estos pacientes.

En relación a la renina plasmática del anciano hipertenso, observamos valores muy bajos, pero, después de recibir calcio, sus valores aumentaron, casi se duplicaron. Este ascenso de la ARP, coincidió con el descenso de la AP antes mencionado, por lo que hace que, las relaciones entre ambas hormonas sean más fisiológicas. De igual manera, observamos cómo se normalizaron nuevamente las relaciones entre la ARP/PNA, que se habían alterado con el cuadro hipertensivo.

Así que, el calcio fue capaz de incrementar la ARP y corregir sus relaciones con el PNA.

Todos estos cambios hormonales anteriormente descritos, producidos por el calcio, coincidieron con un descenso muy significativo de las cifras tensionales, especialmente la sistólica, lo que pone de manifiesto las relaciones tan estrechas que existen entre estos parámetros (22).

Lo que no ha sido aclarado totalmente, es la manera de actuar del calcio en estas circunstancias. Su acción podría ser de manera indirecta, ya que en estos casos se comporta como un hipotensor muy efectivo, en la hipertensión del anciano (11, 23). Al descender las cifras tensionales, se corrigen las alteraciones de los sistemas hormonales más importantes que intervienen en la homeostasis sodio-agua: el PNA actúa como factor natriurético y el

SRAA, como factor anti-natriurético.

Recientemente ha sido reportado (24) que reduciendo las cifras tensionales por mecanismos diferentes, utilizando inhibidores de la enzima convertidora o antagonista del calcio, se obtiene un mismo efecto: un descenso en la concentración plasmática del PNA.

Estos resultados sugieren que el efecto que ejercen los hipotensores sobre el PNA, no se realiza de manera directa, sino que es secundario a la corrección de los disturbios de la homeostasis de los fluidos orgánicos, producidos por el proceso hipertensivo.

Se ha sugerido que estas alteraciones sodio-agua van a su vez a influir sobre los trastornos del metabolismo del calcio, encontrados en cierto grupo de hipertensos (25).

Algunos autores no han reportado cambios substanciales en el PNA plasmático, después del uso de hipotensores (26), en cambio otros, si han encontrado estas respuestas positivas (27).

El calcio oral, no hay duda, actúa como un hipotensor efectivo en ciertos grupos de ancianos hipertensos, sin embargo, su mecanismo de acción no está aclarado. Es posible que actúe inhibiendo el factor hipertensivo paratiroideo (FHP), recientemente descrito, el cual actúa facilitando la entrada de calcio a la célula muscular lisa de la pared arteriolar. Este factor ha sido encontrado muy elevado en los hipertensos que cursan con cifras de renina plasmática bajas (28). El bloqueo de este factor por el calcio oral, disminuye la concentración de calcio intra-celular (interfiere su entrada) y de este modo descienden las cifras tensionales.

Otro hallazgo interesante encontrado en este estudio, fue una correlación inversa y muy significativa, entre el calcio sérico total (CaST y el PNA), que se detectó únicamente en los ancianos hipertensos. Si bien es cierto que correlación no significa causalidad, creemos que es un dato interesante, que pone en evidencia las íntimas relaciones existentes entre las alteraciones del calcio y del PNA, en ancianos que sufren de hipertensión arterial.

Estos resultados, nos sugieren que el calcio debe actuar también de manera directa sobre el PNA y debe contribuir a que descienda su concentración plasmática.

Esta acción directa del calcio, se debe ejercer probablemente estimulando los mecanismos más

importantes que actúan sobre la depuración plasmática del PNA.

El calcio podría aumentar la sensibilidad de los receptores periféricos de dicha hormona (29) y posiblemente, también contribuye a incrementar los niveles tisulares, endocelulares de las endopeptidasas (30). A este último mecanismo, se le ha asignado recientemente, una gran importancia en el catabolismo del PNA (31).

Como conclusión final: el incremento plasmático del PNA en el anciano, de manera especial en el hipertenso, se produce como un mecanismo compensador. El organismo trata de contrarrestar la elevación de las cifras tensionales, estimulando los mecanismos excretores de sodio y agua, y tratando de producir vasodilatación arteriolo-capilar. El objetivo no se logra en estos casos, porque el PNA no puede actuar a plenitud, al encontrar alterados sus receptores periféricos por la edad; tampoco logra inhibir la producción alterada de aldosterona ("escape" de aldosterona), etc.

Al administrar los suplementos de calcio, éste va a actuar como un hipotensor y se va a producir secundariamente una corrección de la homeostasis volumen-sodio; ésta, a su vez, va a determinar una disminución del PNA plasmático y a corregir las alteraciones renina-aldosterona.

Es posible que el calcio pueda actuar también de manera directa, estimulando los mecanismos que catabolizan al PNA, activando los receptores periféricos y a las endopeptidasas endocelulares y produciendo de este modo un descenso de la concentración plasmática del PNA.

REFERENCIAS

1. Widman P, Saxenhofer C, Shaw G. Atrial natriuretic peptide in man. *Am J Nephrol* 1988;8:1-14.
2. Nicholls MG, Richards AM. Human studies with atrial natriuretic factor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:199-223.
3. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, et al. Renal hemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1985;1:545-549.
4. Waldman SA, Rapaport RM, Murad F. Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues. *J Biol Chem* 1985;259:1433-1434.
5. Hollister AS, Inagami T. Atrial natriuretic factor and

- whypertensión, a review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 1991;4:850-865.
6. Talistschik J, Eishihaver T, Schaefer J, Schoel G, et al. Low plasma natriuretic peptide plasma concentration in 100 patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:45-47.
 7. Saguella GA, Markandu ND, Shores LC et al. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Lancet* 1986;1:179-181.
 8. García Zozaya JL, Padilla Viloría M, García Sanz A. Concentración plasmática del péptido natriurético atrial en ancianos hipertensos: sus relaciones con algunas hormonas y electrolitos. *Gac Méd Caracas* 1992;100:12-19.
 9. Burnett JD Jr, Kao PC, Hu DC et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-1147.
 10. Schffrin EL, Gutkowsa J, kichel O et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *N Eng J Med* 1985;312:1196-1197.
 11. García Zozaya JL. Hipertensión arterial del anciano. Algunas consideraciones fisiopatológicas. Respuesta al uso de calcio oral. *Gac Méd Caracas* 1991;99:4-30.
 12. García Zozoya, JL, Padilla Viloría M, Castro A. Valores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y otras variables fisiológicas en sujetos venezolanos normales. *Acta Cient Venez* 1984;35:419-423.
 13. Ohashi O, Fujio N, Nawata H, Kato et al. High plasma concentration of human, atrial natriuretic polipeptide in aged man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:81-85.
 14. Shannon RP, Minaken KL, Wei J, Rowe R et al. Aging and water balance in human. *Semin Nephrol* 1984;4:346-353.
 15. Clark BA, Elahi D, Shannon RP, Wei JY, Epstein F.H. Influence of age and dose on the end organ responses to atrial natriuretic peptide in human. *Am J Hypertens* 1991;4:500-507.
 16. Shannon RP, Wei J, Rowe R et al. The effect of age and sodium depletion on cardiovascular response to orthostasis. *Hypertension* 1986;8:438-443.
 17. García Zozaya, JL, Padilla Viloría, M, Castro A. The renin-angiotensin-aldosterone system in normal elderly subjects. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 1983;40:289-299.
 18. García Zozaya JL, Padilla Viloría M, Castro A. The relationship of aldosterone to mild essential hypertension. *Res Comm Chem Path Pharmacol* 1983;42:471-483.
 19. García Zozaya JL, Padilla Viloría M, Castro A. Essential arterial hypertension: plasma and urinary aldosterone. *South Med J* 1987;80:1224-1227
 20. Muller J. Regulation of aldosterone biosynthesis. En *Physiological and Clinical Aspects: Monogr. Endocrinol vol 29*, Berlin Heidelberg, N-York-Springer Verlag 1988.
 21. Muller J. Lauber M. Regulation of aldosterone biosynthesis. A continual challenge. *Am J Hypertens* 1991;4:280-288.
 22. García Zozaya JL, Padilla Viloría M, Castro A. Relationship between low plasma renin activity, low serum ionic calcium and elevated systolic arterial tension in the normotensive elderly. *Am J Hypertens* 1988;1:393-396.
 23. Takagi Y, Fukase M, Takata S, et al. Calcium treatment of essential hypertension in elderly patients evaluated by 24 hours monitoring. *Am J Hypertens* 1991;4:836-834.
 24. Kuriyame S, Tokutome G, kimura Y, et al. Atrial natriuretic peptide lowering effect of antihypertensives patients with essential hypertension. (Carta). *Am J Hypertens* 1991;4:289-290.
 25. Nakura T, Ichikawa S, Sakamaki T et al. Effect of sodium infusion on urinary calcium excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991;3:113-118.
 26. Nilsson P, Lindholm L, Schersten B et al. Atrial natriuretic peptide and blood pressure in a geographically defined population. *Lancet* 1987;11:883-885.
 27. Zaharian P, Burnett J, Ritter SG et al. Atrial natriuretic peptide in human essential hypertension. *Mayo Clin Proc* 1987;62:782-786.
 28. Pang PKT, Lewanczuk RZ. Parathyroid origin of a new circulating hypertensive factor in spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens* 1989;2:889-902.
 29. Maack T, Suzuki M, Almeida F et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675- 678.
 30. Stephenson SI, Kenny AJ. The hydrolysis of alpha human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes by endopeptidase 24.11 *Biochem J* 1987;243:183-187.
 31. Lafferty HM, Gussming M, Spokers K et al. Enkephalinase inhibitors increase plasma atrial natriuretic peptide levels, glomerular filtration, and urinary sodium excretion in rats with reduced renal mass. *Circ Res* 1989;65:644-646.