

## Hormona natriurética e hipertensión esencial\*

H. E. de Wardener,\*\* G. A. MacGregor \*\*\*

### Natriuretic hormone and essential hypertension

This account updates, in the light of further evidence, our proposal that the increase in peripheral resistance in essential hypertension, is largely due to an increase in the circulating concentration of the natriuretic hormone. It is proposed that the excess hormone is secreted in response to an inherited abnormality of the kidney in excreting sodium. The hypothesis therefore proposes that the natriuretic hormone forms the link between salt intake, an inherited abnormality of the kidney in excreting sodium, and the development of essential hypertension.

### Hormone natriurétique et hypertension artérielle

Cet étude rend compte, à la vue de nouvelles évidences, de notre hypothèse de que les résistances périphériques dans l'hypertension artérielle est principalement le résultat d'une élévation de la concentration de l'hormone natriurétique circulante. On suppose que cet dépassement de l'hormone se produit en réponse à une altération congénitale de l'excrétion de sodium par le rein. Nous proposons, donc, l'hypothèse de que l'hormone natriurétique constitue la liaison entre l'ingesta de sel, une anomalie congénitale dans l'excrétion rénale de sodium et l'apparition de l'hypertension artérielle essentielle.

Este estudio pone al día, a la luz de nuevas evidencias, nuestra hipótesis de que el aumento de las resistencias periféricas en la hipertensión arterial se debe principalmente a un aumento de la concentración de hormona natriurética circulante. Se supone que este exceso de hormona se produce en respuesta a una alteración congénita de la excreción de sodio por el riñón. Proponemos, pues, la hipótesis de que la hormona natriurética constituye el nexo de unión entre la ingesta de sal, una anomalía congénita en la

excreción renal de sodio y la aparición de hipertensión arterial esencial.

Cuando el volumen de los líquidos corporales aumenta, el plasma no sólo adquiere propiedades natriuréticas (2), sino que también desarrolla un aumento de la capacidad de inhibir el transporte de sodio, y en particular la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ . Gonick y cols. (1977) (3), usando extracto de plasma de rata, demostraron que la inhibición del transporte de sodio que produjo en la piel de rana probablemente fue debida, al menos en parte, a la inhibición de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ . Gruber y cols (1980) (4), usando una técnica de extracción similar pero más perfeccionada, obtuvieron una fracción de plasma de perro que también inhibía la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  de preparaciones de membrana aislada, competía con la digoxina por los anticuerpos de digoxina y desplazaba la ouabaina de sus receptores. De Wardener y cols. (1981) (5) determinaron la capacidad del plasma humano no tratado para modificar la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  por medio de una técnica citoquímica que medía la de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  renal de cobayas en células intactas. Diluciones de 1:20 a 1:500 de plasma de individuos sujetos a dieta hipersódica inhibieron la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  unas 25 veces más que el plasma de los mismos individuos, siendo la dieta hiposódica. Como la inhibición de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  se asocia a la estimulación de la glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa (G6PD) y la técnica citoquímica usada en la medición de la actividad de la G6PD en células intactas es más sencilla que la usada en la determinación de la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y se ha estado usando durante varios años, Fenton y cols (1982) (6) han puesto a punto un método para medir la capacidad de los líquidos biológicos de estimular la actividad de la G6PD *in vitro* como marcador de su capacidad de inhibir la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ . Estos autores determinaron que la capacidad del plasma de

\* Conferencia pronunciada en el III Congreso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante, que se celebró en Santiago de Compostela en mayo de 1981.

\*\* Emeritus Professor of Medicine;

\*\*\* Senior Lecturer, Blood Pressure Unit, Department of Medicine; Charing Cross Hospital Medical School, London W6 8RF.

individuos normales sujetos a una dieta hipersódica de estimular la G6PD fue aproximadamente 20 veces superior a la del plasma de los mismos sujetos cuando la dieta fue hiposódica (6).

La mayoría de investigaciones sobre la estructura de la hormona natriurética se han llevado a cabo en material natriurético de bajo peso molecular obtenido de orina que inhibía la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y estimulaba la de la G6PD (6, 7). Su peso molecular es inferior a 500: es altamente polar, relativamente resistente a la hidrólisis ácida y no contiene ningún aminoácido. Es probable que esta sustancia sea producida por el hipotálamo. Uno de los extremos aferentes que controlan el volumen sanguíneo y de este modo la secreción de hormona natriurética es el volumen de sangre intratorácico, principalmente la presión a nivel de la aurícula izquierda. La importancia cada vez mayor del volumen de sangre intratorácico por contraste con la del volumen sanguíneo total como causa de un aumento de la excreción urinaria de sodio ha sido demostrada en experimentos con el cuerpo en inmersión en el hombre. Esto aumenta el volumen sanguíneo intratorácico y origina un incremento duradero de la excreción urinaria de sodio que se mantiene a pesar de un descenso gradual del volumen sanguíneo total. Epstein y cols (1978) (8) demostraron que extractos natriuréticos obtenidos a partir de orina excretada durante natriuresis en inmersión en agua eran significativamente más activos que los obtenidos de orina control.

### **La elevación de la presión arterial en la hipertensión secundaria asociada a retención de sodio**

La expansión de volumen y la hipertensión provocada por la administración de mineralocorticoides se asocia a una elevación de la concentración de un inhibidor circulante del transporte de sodio (9). En suero y orina urémicos, Bricker y cols (1968) (10) han demostrado también la presencia de un inhibidor natriurético del transporte de sodio de pequeño peso molecular. Por otra parte, Simon (1979) (11) encontró que el suero de perros con hipertensión perinefrítica provocaba un aumento de la captación de sodio, potasio y agua en células de músculo liso de aorta cultivadas. Recientemente, Pamnani y cols. (1981) (12) han demostrado que la captación de Rb ouabaina-sensible por parte de segmentos de arteria de cola de rata normal incubados en plasma de perro hipertenso mononefrectomizado y con el riñón restante envuelto en celofana, era significativamente menor que cuando el plasma en que los incubaron era de perro normoten-

so. Estos hallazgos apoyan la sugerencia de Haddy y Overbeck (1976) (13) de que la elevación de la presión arterial en la hipertensión adquirida o inducida con retención sódica podría ser debida a un aumento de la concentración de un inhibidor del transporte de sodio.

### **Relación de un inhibidor circulante del transporte de sodio con la elevación de la presión arterial en la hipertensión hereditaria**

En el hombre, la hipertensión hereditaria de causa desconocida recibe el nombre de hipertensión esencial. En la rata, hay dos tipos de hipertensión hereditaria de causa desconocida: a) la rata Dahl hipertensa, sensible o resistente a la sal, en la cual la elevación de la presión arterial depende de una ingesta elevada de sodio, y b) la rata con hipertensión espontánea en la que la elevación de la presión arterial tiene lugar con una dieta con contenido normal de sodio.

#### *Experimentos de trasplantes cruzados*

Borst y Borts de Geus (1968) (14) fueron los primeros en proponer que la hipertensión esencial se debe a un deterioro en el control de la excreción de sodio por parte del riñón. Por medio de trasplantes cruzados en ratas Dahl hipertensas sensibles a la sal (15), ratas hipertensas de la raza Milan (16) y ratas Okamoto con hipertensión espontánea (17) se han obtenido pruebas en apoyo de dicha teoría. En los tres tipos de rata, los resultados obtenidos demuestran que «la hipertensión sigue al riñón» en aquéllas y que si se coloca un riñón de una rata joven de raza normotensa a una rata joven normotensa de raza hipertensa, ésta última no desarrollará hipertensión y viceversa. Es difícil de exagerar la importancia de este hallazgo, puesto que implica que las diversas anomalías que han sido descritas en estas tres formas de hipertensión hereditaria en ratas deben ser secundarias a una alteración renal o bien no están relacionadas con el mecanismo responsable del aumento de la presión.

#### *Pruebas de la existencia de una alteración en la excreción de sodio por el riñón*

*Excreción de sodio.* Perfundiendo riñones de ratas de 8 semanas con sangre de ratas normales, Tobian y cols. (1978) (18) demostraron que los riñones de la rata Dahl sensible al sodio eliminaban menos sodio a cada presión de perfusión que los riñones de controles normotensos. En la rata con hipertensión espontánea hay un

período transitorio que dura hasta la 6.<sup>a</sup> o 7.<sup>a</sup> semana de vida durante el cual la elevación de la presión sanguínea acontece mientras la fracción de excreción de sodio es menor, la retención acumulativa de sodio es mayor y la actividad de renina plasmática menor que en controles normotensos (19, 20). Una vez adulta, en la rata no se pueden determinar diferencias en la excreción de sodio ni en la actividad de renina plasmática. En el hombre, Grim y cols. (1979) (21) han estudiado gemelos normotensos, mono y di-cigóticos, estableciendo que la eliminación renal de una carga de sodio parece estar determinada genéticamente. Asimismo han demostrado que con una infusión relativamente lenta de suero salino (2 litros en 4 h.) los familiares en primer grado, normotensos, de pacientes con hipertensión esencial presentan una menor eliminación de sodio que los controles (22).

*Ingesta de sal.* La relación entre la ingesta de sodio y la presión arterial, tanto en poblaciones humanas como en ratas de una misma colonia, también sugiere que la anomalía genética del riñón consiste en una dificultad en la eliminación de sodio. En la revisión de Gleiberman (1973) (23) de los datos sobre 27 poblaciones, se muestra la existencia de una correlación altamente significativa entre la presión arterial y la ingesta de sal en el hombre. También demuestra que las poblaciones que consumen menos de 60 mmol/día de sodio no experimentan elevación de la presión arterial con la edad.

*Natriuresis aumentada.* Tanto la rata espontáneamente hipertensa (24) como el hombre con hipertensión esencial muestran un aumento de la natriuresis tras una infusión endovenosa rápida de suero salino (2 l. en 1 h. en el hombre) (25). En ambos, la aceleración de la natriuresis puede detectarse en una fase temprana de la vida antes de que aparezca la elevación de la presión arterial. Esta aceleración de la natriuresis es altamente sugestiva de la existencia de un estado en el cual haya la necesidad continua de oponerse a una tendencia persistente a retener sodio. Esto sucede en el aldosteronismo primario (26) y en sujetos normales a los que se administra aldosterona, incluso cuando, como en la hipertensión esencial, no hay un aumento detectable del volumen de líquido extracelular.

*Pruebas de la existencia de una elevación en la concentración de un inhibidor circulante del transporte de sodio.* Poston y cols. (1981) (27) incubaron leucocitos de individuos normotensos en suero de pacientes hipertensos. Los leucocitos normales desarrollaron una alteración del transporte de sodio similar a la que se encuentra en los leucocitos de pacientes hipertensos, en los

cuales aparece una reducción del componente sensible a la ouabaína de la tasa constante de salida de sodio. La tasa constante de salida de sodio en los leucocitos de normotensos incubados en suero de otro sujeto normal no mostró variación. Estos resultados sugieren que el suero de pacientes con hipertensión esencial contiene una concentración elevada de una sustancia que inhibe la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ . Ambrosioni y cols. (1981) (28) han encontrado que la concentración intracelular de sodio en linfocitos de individuos normotensos aumentaba tras la incubación en plasma de hipertensos. Edmunson y MacGregor (1981) (29) han observado que la tasa constante de salida de sodio de la fracción leucocítica completa de pacientes hipertensos está inversamente relacionada con la actividad de renina plasmática. MacGregor y cols. (1981) (30) han medido la capacidad del plasma para estimular la actividad de la G6PD en células intactas como marcador de su capacidad para inhibir la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  (6), encontrando que dicha capacidad era significativamente superior a la de individuos normotensos. Asimismo, vieron la existencia de una correlación significativa entre la presión sistólica, la presión arterial media o la presión diastólica y la capacidad del plasma para estimular la G6PD. Además, con el plasma de los siete pacientes hipertensos cuya actividad de renina plasmática estaba por debajo de lo normal se vio una estimulación de la G6PD significativamente superior a la del plasma de los otros hipertensos.

#### *Evidencia a favor de la existencia de una sustancia vasoactiva circulante*

Michelakis y cols. (1975) (31) inyectaron 15-20  $\mu\text{l}$  de plasma procedente de individuos hipertensos y normotensos a la rata binefrectomizada y bajo la acción de pentolinio. El plasma de pacientes hipertensos, particularmente el de aquellos con actividad de renina plasmática baja, produjo un aumento de la reactividad vascular a la noradrenalina y a la angiotensina, mientras que el plasma de sujetos normotensos no ejerció este efecto. Bloom y cols. (1976) (32) perfundieron arteria femoral aislada de conejo mediante una bomba de flujo constante. La adición de noradrenalina al plasma de pacientes hipertensos originó un aumento de la presión de perfusión superior al producido al añadirla a plasma de individuos normotensos. Tobian y colaboradores (1979) (33) han demostrado que la sangre de rata hipertensa sensible a la sal produce un aumento significativo de la resistencia vascular al perfundir las extremidades posteriores de rata normotensa sal-resistente. Campbell y colabora-

dores (1981) (34) han hecho la importante observación de que por medio de algún mecanismo humoral, una rata con hipertensión espontánea puede alterar las propiedades eléctricas (presumiblemente a través de la inhibición del transporte de sodio) de una arteria por la cual no circule sangre. Transplantaron de forma cruzada segmentos de arteria de cola de rata a la cámara anterior del ojo y vieron que el potencial de membrana en la arteria de una rata normotensa implantada en el ojo de una rata con hipertensión espontánea mostró la misma afectación que la que existe en la arteria de la cola de rata hipertensa, y viceversa. Greenberg y colaboradores (1981) (35) vieron que la vena porta de una rata de raza normotensa colocada a una rata con hipertensión espontánea adquiere las propiedades de la vena porta de la rata con hipertensión espontánea, volviéndose también menos distensible, desarrollando hipertrofia de la media y aumentando su contractibilidad al contacto con noradrenalina. No sabemos si la sustancia vasoactiva responsable de estos cambios y el inhibidor circulante del transporte de sodio son la misma cosa.

#### *Alteraciones del transporte de sodio*

*Eritrocitos.* La mayoría de los investigadores han visto que en la hipertensión esencial (36) y en la rata con hipertensión espontánea (37) existe una concentración intracelular de sodio elevada y que en el hombre dicha elevación de sodio puede reducirse a valores normales administrando diuréticos (38, 39). También se han encontrado, junto a lo mencionado, una disminución de la tasa constante de salida de sodio sensible a la ouabaína (40). Otros autores han hallado anomalías en otras formas de transporte de sodio (36).

*Células de la serie blanca.* Se está de acuerdo en que en la hipertensión esencial la concentración intracelular de sodio está aumentada y la tasa constante de salida de sodio sensible a la ouabaína está disminuida (27, 41, 42) en las fracciones leucocíticas completas y en linfocitos aislados. Estas anomalías se reversibilizan administrando diuréticos (42, 43). Jones y colaboradores (1980) (44) han puesto a punto un método para el estudio del transporte catiónico en los timocitos de rata. Han visto que el contenido intracelular de sodio de los timocitos de rata con hipertensión espontánea está elevado y que la tasa constante de salida de sodio sensible a la ouabaína está disminuida (44).

*Vasos.* Tobian y Binion (1952) descubrieron que el contenido en sodio y agua de las arterias renales extraídas post-mortem de pacientes hi-

perensos estaba elevado (45). Overbeck y cols. (1974) (46) observaron que la respuesta vasodilatadora de los vasos del antebrazo a la infusión intraarterial de potasio era menos acentuada en el paciente con hipertensión esencial y sugirieron que este fenómeno podría ser debido a una disminución de la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  en la célula de músculo liso. Los antagonistas del calcio, Nifedipina y Verapamil, producen una disminución de la presión sanguínea que es mayor en pacientes hipertensos que en normotensos (47). El Verapamil intraarterial produce un aumento del flujo sanguíneo en el antebrazo que es mayor en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos; mientras que otro vasodilatador como es el nitroprusiato produce un aumento del flujo sanguíneo igual en ambos casos (48). Esta anomalía funcional de la célula del músculo liso frente a los antagonistas del calcio en la hipertensión esencial puede deberse a una alteración del transporte de calcio, que a su vez puede ser originada por un aumento de la concentración del inhibidor del transporte de sodio, lo cual viene apoyado por el hecho de que dicha anomalía regresa administrando diuréticos (49). En la rata con hipertensión espontánea la captación de Rubidio por la arteria de la cola puede ser normal o estar aumentada (50) y la respuesta vasodilatadora a la infusión arterial de potasio es normal (51). Asimismo, hay evidencia de que la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  está o aumentada o es normal (52) y de que este aumento de actividad se debe a un aumento en el número de bombas de sodio. Overbeck (comunicación personal) ha sugerido que esto es debido al efecto duradero del inhibidor circulante del transporte de sodio. En individuos tratados con digoxina durante varios meses se observó un mecanismo análogo al aumento adaptativo de la actividad de la bomba de sodio en los eritrocitos en estudios efectuados *in vitro* (53). Un grupo de investigadores ha encontrado que el músculo liso de aorta tiene una disminución de la capacidad de acumular potasio y la de expulsar sodio y otro grupo que la membrana plasmática de músculo liso tiene una capacidad menor de unirse al calcio.

*Cambios en la presión sanguínea.* En la hipertensión arterial esencial y en la rata con hipertensión espontánea, el volumen sanguíneo es normal o bajo (54). Sin embargo, en ambas formas de hipertensión (55, 56) la compliance venosa está disminuida y hay un aumento del volumen sanguíneo central y en la relación entre el volumen intratorácico y el volumen sanguíneo total (57, 58) como ha sido demostrado en las formas secundarias de hipertensión asociadas a retención de sodio (59). La conclusión de que

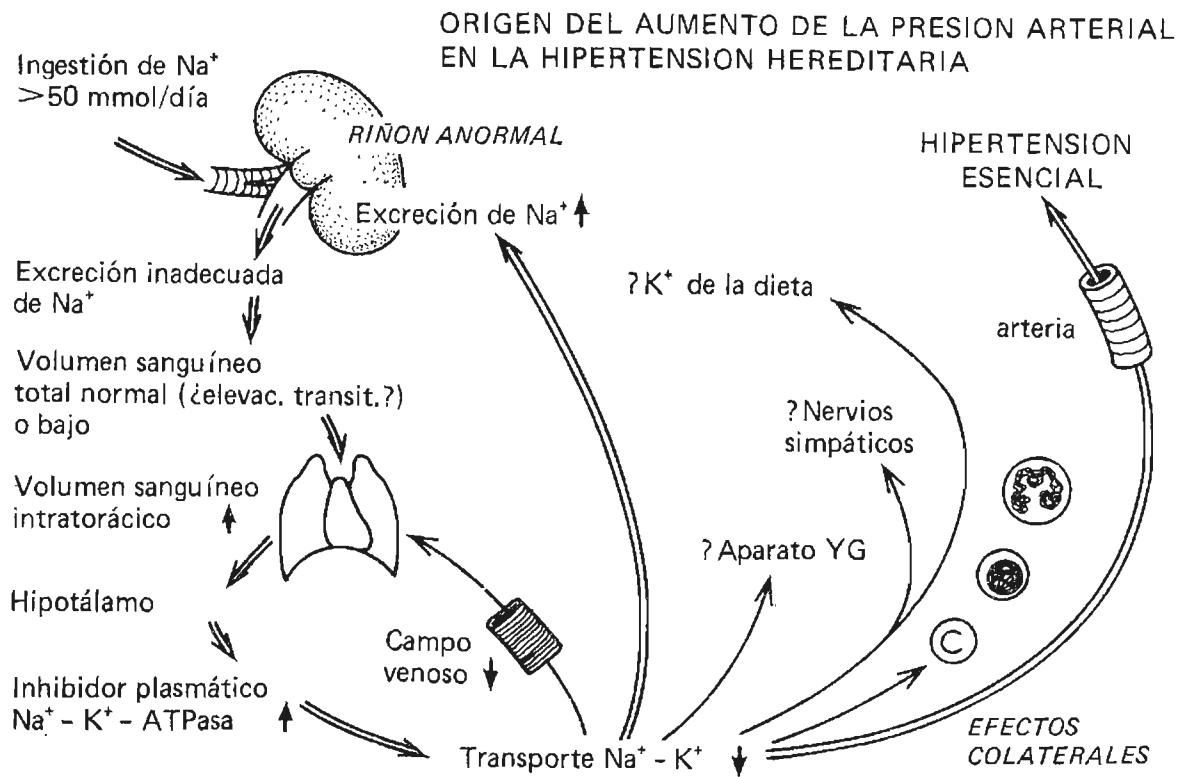


Fig. 1. Secuencia de acontecimientos propuesta para explicar el defecto congénito en la capacidad del riñón de excretar sodio, el aumento observado en la concentración de un inhibidor circulante del transporte de sodio, la ingesta de sal y la elevación de las resistencias periféricas en la hipertensión esencial. (Reproducida con la amable autorización de The Lancet.)

una elevación del tono venoso periférico desvía sangre de la periferia al tórax viene apoyada por el hallazgo de que en la hipertensión esencial la presión pulmonar enclavada está elevada (Safar y London, comunicación personal) y de que en la rata con hipertensión hereditaria la presión de la aurícula izquierda está elevada (60). Es posible por lo tanto que la concentración elevada del inhibidor circulante del transporte de sodio en la hipertensión esencial y en la rata hipertensa sea debida a una distensión prolongada del lecho vascular intratorácico y, especialmente, a una presión auricular izquierda aumentada.

*Mecanismos por los que un inhibidor circulante del transporte de sodio podría aumentar el tono del músculo liso*

Haddy (1981) ha sugerido que el inhibidor circulante del transporte de sodio reduce el flujo de la bomba de sodio (61). Esto disminuye la aportación de dicha bomba al mantenimiento del potencial de reposo transmembrana y la despolarización subsiguiente aumenta la entrada de calcio, lo cual hace aumentar la concentración intracelular de calcio libre. Blaustein (1977) (62), por otra parte, ha propuesto que un inhibidor de la  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPasa aumenta el calcio libre

intracelular por el efecto inhibitorio que tiene un sodio intracelular elevado sobre el mecanismo de intercambio de sodio y calcio. También ha sido sugerido que el tono arteriolar podría estar aumentado por el aumento de la actividad simpática producido por el inhibidor circulante del transporte de sodio.

*Secuencia de los sucesos en la hipertensión esencial (fig. 1)*

Se propone que la lesión renal congénita subyacente consiste en una dificultad en la eliminación renal de sodio que es más evidente a mayor ingesta de sodio. La dificultad en la excreción de sodio puede causar inicialmente un aumento del volumen sanguíneo total con una elevación del volumen sanguíneo intratorácico. Esto estimula al hipotálamo a producir mayor cantidad de un inhibidor circulante del transporte de sodio que actúa a nivel renal, ajustando la eliminación de sodio de modo que se mantenga un balance de sodio normal. Un balance de sodio normal, por lo tanto, se mantiene sólo por medio de un aumento prolongado del inhibidor circulante del transporte de sodio. Este aumento persistente eleva el tono y la reactividad vasculares del músculo liso de arterias y venas,

elevando así la presión arterial y disminuyendo la compliance venosa. El aumento del tono venoso es responsable de un desvío de sangre de la periferia al centro. Esto aumenta la presión intratorácica y mantiene el estímulo para una secreción elevada del inhibidor del transporte de sodio, incluso si el ajuste de la eliminación de sodio ha originado que el volumen sanguíneo total regresara a los valores normales o por debajo de ellos.

#### **Otras posibles consecuencias de una concentración elevada de un inhibidor circulante del transporte de sodio**

Se sabe que la ouabaína inhibe el enzima  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  en fragmentos aislados de membrana y en células intactas. Es posible, por lo tanto, el sugerir, a partir de las acciones conocidas de la ouabaína, algunas consecuencias de la elevación de la concentración de un inhibidor endógeno de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  en la hipertensión esencial.

**Renina plasmática.** Una proporción significativa de pacientes con hipertensión esencial tienen una actividad de renina plasmática baja. Aquellos con la actividad de renina plasmática menor son los que tienen las mayores concentraciones del inhibidor circulante del transporte de sodio, como se ha visto por las determinaciones de G6PD (30) y la tasa constante de salida de sodio en las células de la serie blanca del propio paciente (29). Los experimentos *in vitro* en preparaciones de córtex renal de rata, glomérulos aislados y riñones aislados perfundidos han demostrado que la ouabaína disminuye la producción de renina (63). Es posible por lo tanto que la actividad de renina plasmática baja de la hipertensión arterial esencial pueda ser en parte debida al efecto directo del inhibidor circulante del transporte de sodio en las células yuxtglomerulares.

**Actividad simpática.** Al desarrollar hipertensión, los hijos de padres con hipertensión establecida (64) y ratas jóvenes con hipertensión espontánea muestran una actividad simpática aumentada (65), que (en ambos) a su vez aumenta por la carga salina (64, 66). La ouabaína aumenta, *in vitro*, la producción de adrenalina a partir de la terminación nerviosa (67) y disminuye su recaptación (68), aumentando así la cantidad de noradrenalina disponible para reaccionar con las células receptoras en la membrana celular efectora. Dietz y cols. (1982) (69) han demostrado recientemente que la captación de noradrenalina por parte de las terminaciones nerviosas en un corazón aislado perfundido está

claramente reducida cuando el corazón se ha obtenido de una rata con hipertensión espontánea y que ha estado recibiendo una ingesta elevada de sodio. Las plaquetas acumulan y almacenan noradrenalina en los gránulos subcelulares de manera muy similar al almacenamiento de noradrenalina en las neuronas (70). Por lo tanto el aumento en la tasa de secreción de noradrenalina por las plaquetas de pacientes hipertensos o de parientes cercanos normotensos de pacientes hipertensos (71) puede deberse al aumento de la concentración del inhibidor circulante del transporte de sodio.

**Potasio de la dieta.** Aseveraciones y demostraciones de que la ingesta de potasio reduce la presión arterial en la hipertensión esencial, han venido apareciendo durante 50 años (72). Un aumento de la ingesta de potasio hace disminuir la presión arterial en ratas con hipertensión hereditaria (73). Dietz y cols (1981) han hallado que la alteración de la captación neuronal de noradrenalina inducida por una ingesta elevada de sodio en una rata con hipertensión espontánea mejora administrando potasio (74). De acuerdo con esta observación, Goto y cols. (1981) han demostrado que la administración de potasio reduce la respuesta presora hiperactiva en las ratas Dahl sensibles a la sal (73).

Observaciones *in vitro* han demostrado que el mantenimiento del potasio dentro de los límites fisiológicos estimula la actividad de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  en el estroma del hematíe, lo cual es un efecto opuesto al de la ouabaína. El potasio puede hacer descender la presión arterial y aumenta la captación de noradrenalina en la terminación nerviosa en hipertensiones congénitas contrarrestando el efecto de una concentración elevada del inhibidor circulante de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ .

#### **Bibliografía**

1. De Wardener, H. E.; MacGregor, G. A.: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure. It's possible role in essential hypertension. *Kidney Int.* 1980; 18: 1-9.
2. De Wardener, H. E.: Natriuretic Hormone. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53: 1-8.
3. Gonick, H. C.; Kramer, H. J.; Paul, W.; Lu, R.: Circulating inhibitor of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase after expansion of extracellular fluid volume in rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53: 329-334.
4. Gruber, K. A.; Whitaker, J. M.; Buckalew, V. M. Jr.: Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature*, 1980; 237: 743-5.
5. De Wardener, H. E.; MacGregor, G. A.; Clarkson, E. M.; Alaghband-Zadeh, J.; Bitensky, L.; Chayen, J.: Effect of sodium intake on ability of human plas-

- ma to inhibit renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Adenosine triphosphatase in vitro. *Lancet* 1981; i: 411-2.
6. Fenton, S.; Clarkson, E. M.; MacGregor, G. A.; Alaghband-Zadeh, J.; de Wardener, H. E.: An assay of the capacity of biological fluids to stimulate renal glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity in vitro as a marker of their ability to inhibit sodium-potassium dependent adenosine triphosphatase (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase) activity. *J. Endocrinol.* 1982 (in press).
  7. Clarkson, E. M.; Raw, S. M.; de Wardener, H. E.: Two natriuretic substances in extracts of urine from normal man when salt depleted and salt loaded. *Kidney Int.* 1976; 10: 381-94.
  8. Epstein, M.; Bricker, N. S.; Bourgoignie, J. J.: Presence of a natriuretic factor in urine of normal men undergoing water immersion. *Kidney Int.* 1978; 13: 152-8.
  9. Poston, L.; Wilkinson, S. P.; Sewell, R.; Williams, R.: Inhibition of leucocyte sodium transport during mineralocorticoid «escape». *Clin. Sci.* 1979; 58: 9 p.
  10. Bricker, N. S.; Klahr, S.; Puekerson, M.; Schultze, R. G.; Avioli, L. V.; Burge, S. J.: In vitro assay for a humoral substance present during volume expansion and uraemia. *Nature*, 1968; 219: 1058-9.
  11. Simon, G.: Angiopathic serum factor in perinephritic hypertensive dogs. *Hypertension*, 1979; 1: 197-200.
  12. Pamnani, M. B.; Buggy, J.; Huot, S. J.; Haddy, F. J.: Studies on the role of a humoral sodium transport inhibitor and the anteroventral third ventricle (AV<sub>3</sub>V) in experimental low renin hypertension. *Clin. Sci.*, 1981; 61: 57s-60s.
  13. Haddy, F. J.; Overbeck, H. W.: The role of humoral agents in volume expanded hypertension. *Life Sci.*, 1976; 19: 935-48.
  14. Borst, J. G. G.; Borst de Geus, A.: Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet*, 1963; 1: 677-82.
  15. Dahl, L. K.; Heine, M.: Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ. Res.*, 1975; 36: 692-6.
  16. Bianchi, G.; Fox, U.; Di Francesco, G. F.; Giovannetti, A. M.; Pagetti, D.: Blood pressure changes produced by kidney cross transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1974; 47: 435-8.
  17. Kawabe, K.; Watanebe, T. X.; Shiono, K.; Sokabe, H.: Influence of blood pressure on renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats utilizing the F<sub>1</sub> Hybrids. *Jap. Heart J.*, 1979; 20: 886-94.
  18. Tobian, L.; Lange, J.; Azer, S.; Iwai, J.; Koop, D.; Coffee, K.; Johnson, M. A.: Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood perfused kidneys of Dahl hypertension-prone rats. *Circ. Res.* 1978; 43: I-92 to I-97.
  19. Bianchi, G.; Baer, P. G.; Fox, U.; Guidi, E.: The role of the kidney in the rat with genetic hypertension. *Postgrad Med. J.*, 1977; 53 (suppl. 2): 123-135.
  20. Dietz, R.; Schömig, A.; Haebara, A.; Main, J. F. E.; Roselier, W.; Luth, J. B.; Grunberg, N.; Gross, F.: Studies on the pathogenesis of spontaneous hypertension of rats. *Circ. Res.*, 1978; 43 (suppl. 1): I-98 to I-106.
  21. Grim, C. E.; Miller, J. Z.; Luft, F. C.; Christian, J. C.; Weinberger, M. H.: Genetic influences of renin, aldosterone, and the renal excretion of sodium, potassium following volume expansion and contraction in man. *Hypertension*, 1979; i: 583-90.
  22. Grim, C. E.; Luft, F. C.; Fineberg, N. S.; Weinberger, M.: Responses to volume expansion and contraction in categorised hypertensive and normotensive man. *Hypertension*, 1979; i: 476-85.
  23. Gleiberman, L.: Blood pressure and dietary salt in human populations. *Ecol. Food Nutr.*, 1973; 2: 143-56.
  24. Willis, L. R.; Bauer, J. H.: Aldosterone in the exaggerated natriuresis of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 1978; 234 (1): F25-F35.
  25. Willassen, Y.; Offstad, J.: Renal sodium excretion and the peritubular capillary physical factors in essential hypertension. *Hypertension*, 1980; 2: 771-779.
  26. Rovner, D. R.; Conn, J. W.; Knopff, R. F.; Cohen, E. L.; Hsuek, M. T.: Nature of renal escape from the sodium-retaining effect of aldosterone in primary aldosteronism and in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1965; 25: 53-64.
  27. Poston, L.; Sewell, R. B.; Wilkinson, S. P.; Richardson, P. J.; Williams, R.; Clarkson, E. M.; MacGregor, G. A.; de Wardener, H. E.: Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Brit. Med. J.*, 1981; 282: 847-9.
  28. Ambrosioni, E.; Costa, F. C.; Montebugnoli, L.; Tartagni, F.; Magnani, B.: Increased intralymphocytic sodium content in essential hypertension: an index of impaired Na<sup>+</sup> cellular metabolism. *Clin. Sci.*, 1981; 61: 181-6.
  29. Edmonson, R. P. S.; MacGregor, G. A.: Leucocyte cation transport. It's relationship to the renin angiotensin system in essential hypertension. *Brit. Med. J.*, 1981; 282: 1267-9.
  30. MacGregor, G. A.; Fenton, S.; Alaghband-Zadeh, J.; Markandu, N.; Roulston, J. E.; de Wardener, H. E.: Evidence for a raised concentration of a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Brit. Med. J.*, 1981; 283: 1355-7.
  31. Michelakis, A. M.; Mizukoshi, H.; Huang, C.; Murakami, K.; Inagami, T.: Further studies on the existence of a sensitizing factor to pressor agents in hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975; 41: 90-6.
  32. Bloom, D. S.; Stein, M. G.; Rosendorff, C.: Effects of hypertensive plasma on the responses of isolated artery preparation to noradrenaline. *Cardiovascular Res.*, 1976; 10: 268-74.
  33. Tobian, L.; Pumper, M.; Johnson, S.; Iwai, J.: A circulating humoral pressor agent in Dahl S rats with NaCl hypertension. *Clin. Sci.*, 1979; 57: 3455-3475.
  34. Campbell, G. R.; Chamley-Campbell, J.; Short, N.; Robinson, R. B.; Hermismeyer, K.: Effects of cross transplantation on normotensive and spontaneously hypertensive rat arterial muscle membrane. *Hypertension*, 1981; 5: 534-43.
  35. Greenberg, S.; Gaines, K.; Sweatt, D.: Evidence for circulating factors as a cause of venous hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 1981; 241: H421-30.
  36. Meyer, P.; Garay, R. P.: Genetic markers in essential hypertension. *Clin. Exp. Hyper.*, 1981; 3: 4.
  37. Losse, H.; Zidek, W.; Zumkley, H.; Wessels, F.; Vetter, H.: Intracellular Na<sup>+</sup> as a genetic marker of essential hypertension. *Clin. Exp. Hyper.*, 1981; 3 (4): 627-40.
  38. Wessels, Von F.; Zumkley, H.; Losse, H.: Untersuchungen zur frage des zusammenhanges zwischen kationepermeabilitat der erythrozyten und hochdruckdisposition. *Z. Kreislaufforsch.*, 1970; 59: 415-26.
  39. Gessler, Von U.: Intra- und extrazellulare elektrolytveränderungen bei essentieller hypertonie vor



- und nach behandlung. *Z. Kreislaufforsch*, 1962; 51: 177-83.
40. Montari, A.; Borghi, L.; Canali, M.; Curti, A.; Perinotto, P.; Novarini, A.; Borghetti, A.: Altered sodium efflux in red blood cells from essential hypertensive subjects. In: *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*, eds. H. Zunkley, H. Losse. New York, G. Thieme, 1980; 135-44.
  41. Edmonson, R. P. S.; Thomas, R. D.; Hilton, P. J.; Patrick, J.; Jones, N. F.: Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential hypertension. *Lancet*, 1975; i: 1003-5.
  42. Ambrosioni, E.; Tartagni, F.; Montebugnoli, L.; Costa, F. V.; Magnani, B.: Intralymphocytic sodium in hypertensive patients: In: *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Eds. H. Zunkley, H. Losse. New York, G. Thieme, 1980; 78-86.
  43. Poston, L.; Jones, R. B.; Richardson, P. J., Hilton, P. J.: The effect of antihypertensive therapy on abnormal leucocyte transport in essential hypertension. *Clin. Exp. Hyper.*, 1981; 3: 693-701.
  44. Jones, R. B.; Patrick, J.; Hilton, P. J.: Increased sodium content and altered sodium transport of spontaneously hypertensive rat. *Clin. Sci.*, 1981; 61: 313-6.
  45. Tobian, L.; Binion, J. T.: Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation*, 1952; 5: 754-8.
  46. Overbeck, H. W.; Derifield, R. S.; Pamnani, M. B.; Sozen, T.: Attenuated vasodilator responses to K<sup>+</sup> in essential hypertensive man. *J. Clin. Invest.*, 1974; 53: 678-86.
  47. MacGregor, G. A.; Markandu, N. D.; Bayliss, J.; Brown, M.; Roulston, J. E.: Circumstantial evidence that an abnormality of calcium transport may be important in essential hypertension. *Clin. Sci.*, 1981; 60: 6 p.
  48. Robinson, B. F.; Bayley, S.; Dobbs, R. J.: Response of forearm resistance vessels to verapamil and sodium nitroprusside in normal and hypertensive man: evidence for a functional abnormality of vascular smooth muscle in primary hypertension. *Clin. Sci.*, 1981; 60: 7 p.
  49. Robinson, B. F.; Chiodini, P.; Dobbs, R. J.; Phillips, R. J. W.; Wilson, P.: On the mechanism of the abnormal response to verapamil and nitroprusside in the resistance vessels of men with primary hypertension. *Clin. Sci.*, 1981; 62: 32 p.
  50. Overbeck, H. W.; Ku, D. D.; Rapp, J. P.: Sodium pump activity in arteries of Dahl Salt-Sensitive rats. *Hypertension*, 1981; 3: 306-12.
  51. Overbeck, H. W.; Clark, D. W. J.: Vasodilator to K<sup>+</sup> in genetic hypertensive and in renal hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 1975; 86: 973-83.
  52. Abel, P. W.; Tropani, A.; Matsuki, N.; Ingram, M. J.; Ingram, F. D.; Hermsmeyer, K.: Unaltered membrane properties of arterial muscle in Dahl strain genetic hypertension. *Am. J. Physiol.*, 1981; 241: H244-7.
  53. Ford, A. R.; Aronson, J. K.; Grahame-Smith, D. G.; Carver, J. G.: The acute changes seen in cardiac glycoside receptor sites, 86 rubidium uptake and intracellular sodium concentrations in the erythrocytes of patients during the early phases of digoxin therapy are not found during chronic therapy; pharmacological and therapeutic implications in chronic digoxin therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1979; 2: 135-42.
  54. Tarazi, R. C.; Frolich, E. D.; Dustan, H. P.: Plasma volume in man with essential hypertension. *New Eng. J. Med.*, 1968; 278: 762-5.
  55. Trippodo, N. C.; Yamamoto, J.; Frolich, E. D.: Whole body venous capacity and effective total tissue compliance in SHR. *Hypertension*, 1981; 3: 104-11.
  56. Safar, M. E.; London, G. M.; Levenson, J. A.; Simon, A. Ch.; Chau, N. P.: Rapid dextran infusion in essential hypertension. *Hypertension*, 1979; 1: 615-23.
  57. Lundin, S.; Folkow, B.; Rippe, B.: Central blood volume in spontaneously hypertensive rat. *Acta Physiol. Scand.*, 1981; 112: 257-62.
  58. Ellis, C. N.; Julius, S.: Role of central blood volume in hyperkinetic borderline hypertension. *Brit. M. Heart. J.*, 1973; 35: 450-55.
  59. Yamamoto, J.; Trippodo, N. C.; McPhee, A. A.; Frolich, E. D.: Decreased total venous capacity in Goldblatt hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 1981; 240: H487-92.
  60. Noresson, E.; Rickstein, S. E.; Thoren, P.: Left atrial pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.*, 1979; 107: 9-12.
  61. Haddy, F. J.: What is the link between vascular smooth muscle, sodium pump and hypertension? *Clin. Exp. Hyper.*, 1981; 3(1): 179-82.
  62. Blaustein, M. P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: A reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.*, 1977; 232(3): C165-73.
  63. Churchill, M. C.; Churchill, P. C.: Separate and combined effects of ouabain and extracellular potassium on renin secretion from rat renal cortical slices. *J. Physiol.*, 1980; 300: 105-14.
  64. Falkner, B.; Onesti, G.; Angelakos, E.: Effect of salt loading on the cardiovascular response to stress in adolescents. *Hypertension* 1981 suppl. II; 3: II-195 to II-199.
  65. Hallback, M.: Interaction of autonomic hypersensitivity and environmental stimuli: Importance for the development of spontaneously hypertensive rats. In: *Regulation of Blood Pressure by Central Nervous System*. Eds. G. Onesti, M. Fernandes, K. Kim. New York, Grune and Stratton, 1976; 129.
  66. Schöming, A.; Dietz, R.; Roseler, W.; Luth J. B.; Mann, J. F. E.; Schmidt, M.; Weber, J.: Sympathetic vascular tone in spontaneous hypertension of rats. *Klin. Wochenschr.*, 1978; 56 suppl., 1: 131-8.
  67. Nakazato, Y.; Ohga, A.; Onoda, Y.: The effect of ouabain on noradrenaline output from peripheral adrenergic neurones of isolated guinea-pig vas deferens. *J. Physiol.*, 1978; 278: 45-54.
  68. Leitz, F. H.; Stefano, F. J. E.: Effect of ouabain and desipramine on the uptake and storage of epinephrine and neteraminol. *Europ. J. Pharmacol.*, 1970; 11: 278-85.
  69. Dietz, R.; Schöming, A.; Rascher, W.; Strasser, R.; Luth, B.; Ganten, U.; Kinbler, W.: Contribution of the sympathetic nervous system to the hypertensive effect of a high sodium diet in stroke prone spontaneously hypertensive rats (SHR-sp), 1982 (In press).
  70. Pletcher, A.; Laubescher, A.: Use and limitations of platelets as models for neurons: amine release and shape change reaction. In: *Platelets: Cellular Response mechanisms and their Biological Significance*. Eds. A. Rotman, F. A. Meyer, C. Gitler, A. Silberger. London, John Wiley and Sons Ltd., 1980, 267-75.
  71. Mattieson, I.; Hood, B.: Efflux of noradrenaline from platelets in normotensive membranes of hypertensive families. *Clin. Sci.*, 1982; 62: 151-55.
  72. Addison, W. L. T.: The use of sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide and potassium bromide in cases of arterial hypertension which



- are amenable to potassium chloride. *Can Med. J.*, 1928; 18: 281-5.
73. Goto, A.; Tobian, L.; Iwai, J.: Potassium feeding reduces hyperactive central nervous system pressor responses in Dahl salt sensitive rats. *Hypertension* 1981, suppl. II; 3: II-128 to II-134.
74. Dietz, R.; Schöming, A.; Rascher, W.; Strasser, R.; Ganten, U.; Kimber, W.: Partial replacement of sodium by potassium in the diet restores impaired noradrenaline inactivation and lowers blood pressure in SHR-sp. *Clin. Sci.*, 1981, suppl. 7; 61: 69s-71s.