

## ALGUNOS ASPECTOS DE LA REGULACION RENAL DE LA TENSION ARTERIAL. REVISION

Bernardo Rodríguez-Iturbe\*

### RESUMEN

Se revisan las influencias que se ejercen sobre la tensión arterial a través de el volumen intravascular, la resistencia periférica y el índice cardíaco. Se actualizan investigaciones recientes sobre las acciones hemodinámicas de los sistemas renina-angiotensina y prostaglandinas, y se estudia las evidencias existentes de trastornos en los parámetros hemodinámicos en los pacientes con hipertensión reno-parenquimatosa sin uremia y en la etapa urémica terminal.

Se detallan los resultados obtenidos con nefrectomía bilateral en el tratamiento de la hipertensión no-controlable, y se hacen comentarios sobre la regulación hemodinámico-hormonal en el paciente anéfrico.

### EL RIÑON EN LA REGULACION DE LA TENSION ARTERIAL

Desde un punto de vista general, la importancia del riñón en la hipertensión arterial puede apreciarse al considerar que este órgano ocupa una posición central en la encrucijada de la regulación de la tensión arterial en condiciones normales. En efecto, por una parte es el órgano regulador de la eliminación de sodio y agua, de forma que el mantenimiento del Na intercambiable total y el control de volumen y osmolaridad del sistema corporal dependen de un funcionamiento eficiente del nefrón y de su

---

\* *Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, y Depto. de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal N° 1430. Maracaibo, Venezuela.*

respuesta apropiada a la multitud de estímulos positivos y negativos que, partiendo de diversos orígenes, convergen en el riñón.

Por otra parte, la producción de renina es el factor limitante que modula indirectamente la concentración de Angiotensina II mediante el control de la disponibilidad de Angiotensina I.

Finalmente la producción renal de prostaglandinas cada vez parece más importante en los mecanismos de contrabalance para la autoregulación de la tensión arterial.

### Factores hemodinámicos generales

La tensión arterial es el resultado de la fuerza de bombeo cardíaco y la resistencia periférica, y la interrelación Resistencia Periférica, volumen intravascular e índice cardíaco es el triángulo hemodinámico que determina el nivel tensional en un momento determinado (Fig. 1). En esta revisión se hace necesario analizar las influencias fisiológicas que se ejercen sobre cada uno de los elementos de este triángulo.

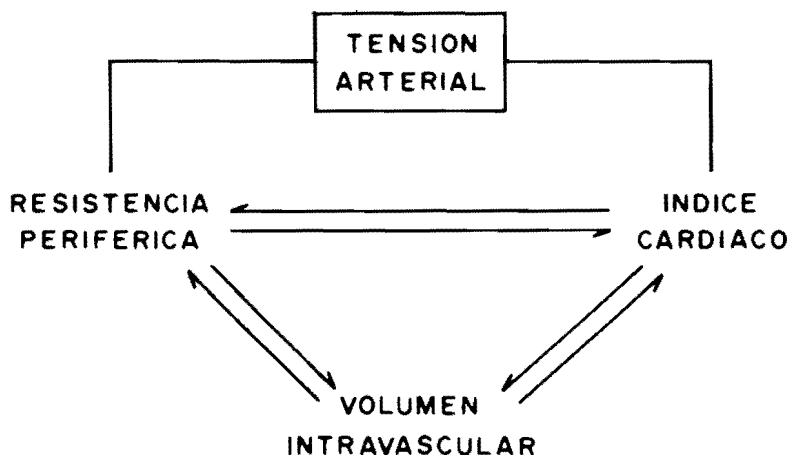


Fig. 1.— Interrelación entre Tensión Arterial, Resistencia Periférica, Índice Cardíaco y Volumen Intravascular.

El volumen intravascular depende del agua y Na corporal total. El Na intercambiable total ( $INa$ ) es básicamente mantenido por el balance entre las ingestas y la eliminación renal de este catión, que depende principalmente de la influencia mineralocorticoide sobre la reabsorción de Na. La aldosterona es pues la influencia fisiológica predominante sobre el  $INa$ .

Como se indica gráficamente en la Fig. 2, la angiotensina II estimula la reabsorción de Na y agua independientemente de su efecto sobre la aldosterona, y la prostaglandina E (PGE<sub>2</sub>) tiene un efecto opuesto a la angiotensina sobre el Na y agua. El aumento del  $I_{Na}$  determina incremento en el volumen intravascular por la concomitante retención obligada de agua que responde al imperativo fisiológico del mantenimiento de iso-osmolaridad. Además de la reabsorción obligatoria de agua, que en forma pasiva acompaña a la reabsorción activa de ClNa en el riñón, incrementos en el  $I_{Na}$  estimulan directamente receptores centrales que responden con la producción de ADH en los núcleos hipotalámicos y con la experiencia consciente del fenómeno de la sed. Los estudios iniciales (58, 111) indicaban que el estímulo perceptible era la hiperosmolaridad, sin embargo trabajos más recientes indican que incrementos en la concentración de Na, independientemente de la osmolaridad estimulan los receptores centrales (4, 88). La importancia relativa de la concentración de Na vs. osmolaridad ha sido detallado en revisiones recientes (1). Adicionalmente, es probable que el estímulo de la sed y producción de ADH que induce la angiotensina (99, 100) sea ejercida, por lo menos en parte, mediante facilitación de la percepción de incrementos de Na a nivel central (1, 289). De cualquier forma, ADH y sed inducen incrementos del agua corporal total que en balance con  $I_{Na}$  mantienen el volumen intravascular (Fig. 2).

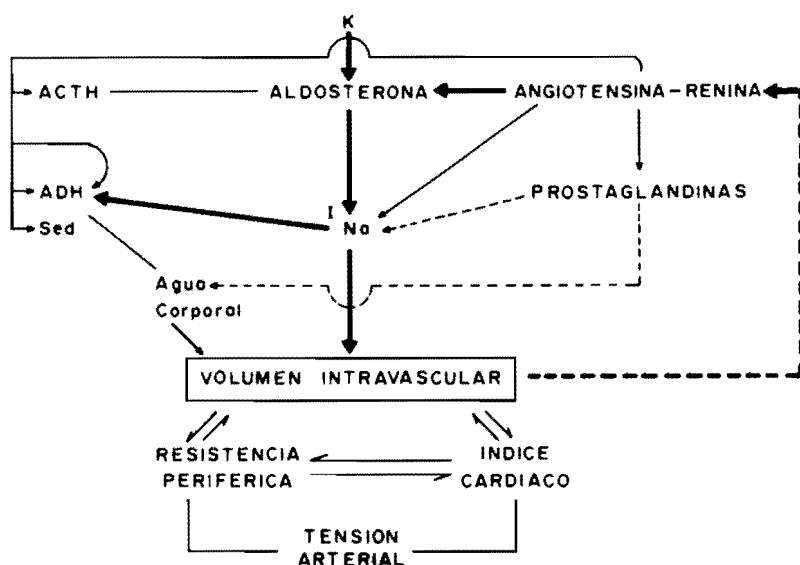


Fig. 2.— Influencias operativas en el control del Volumen Intravascular. ACTH: Hormona adrenocorticotrópica; ADH: Hormona Antidiurética; K: Potasio;  $I_{Na}$  = Sodio Intercambiable corporal;  $\leftarrow$ : Influencia estimulante;  $\leftarrow$ --- = influencia depresora.

El sistema renina-angiotensina es estimulado por disminuciones de volumen, y su estímulo constituye una influencia positiva de gran importancia en la producción de aldosterona en prácticamente todas las especies (64, 85, 106). Incrementos en el K (21, 26) igualmente estimulan la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Finalmente, el ACTH también estimula directamente la producción de aldosterona (14, 44) pero su efecto es probablemente menos importante que el ejercido por K y angiotensina II (84). En la Fig. 2 se aprecia que la interrelación de los varios factores se completa con la influencia positiva del sistema renina-angiotensina sobre ACTH, ADH, sed y producción de prostaglandinas (1, 32-46, 101, 102). Estas últimas ejercen una influencia negativa sobre el  $I_{Na}$  disminuyendo la reabsorción renal de Na y además inducen incrementos de la depuración de agua libre ( $CH_2O$ ).

El gasto cardíaco como expresión de la fuerza de bombeo en la circulación es determinante directo de la tensión arterial. Como se señala en la Fig. 3, algunos de los factores positivos los constituyen las catecolaminas circulantes y la estimulación nerviosa directa de las terminaciones simpáticas, la concentración iónica, específicamente de Ca, asegura la contractibilidad miocárdica (17, 53). La angiotensina II es también factor estimulante, por lo menos in vitro (16, 30). La hipoxia sistémica moderada, puede influenciar positivamente el índice cardíaco y este estímulo pudiera tener particular importancia en el urémico donde la anemia es un hallazgo universal (31, 71). La hipoxia cardíaca intensa, por otra parte, es un factor que deprime la contractibilidad como lo son la hipercapnia, la acidosis y

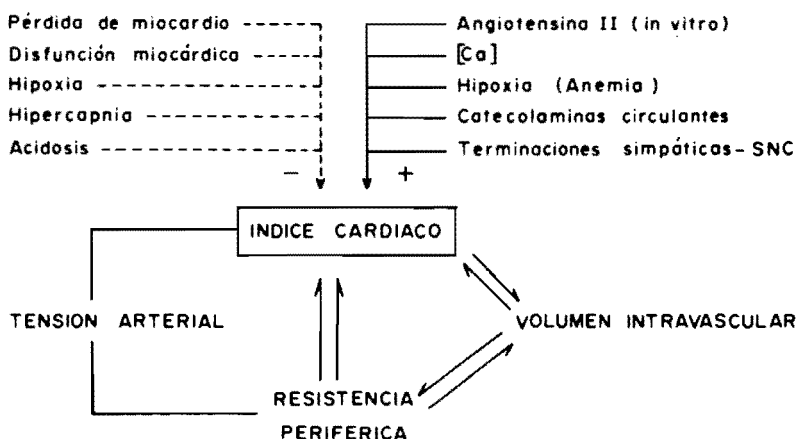


Fig. 3.— Influencias operativas sobre el Índice Cardíaco. SNC = Sistema Nervioso Central; [Ca] = concentración de calcio;  $\longrightarrow$  = influencia estimulante;  $\cdots$  = influencia depresora.

por supuesto, la pérdida de músculo cardíaco (Fig. 3). La disfunción miocárdica obviamente tiende a reducir el índice cardíaco y en el caso del paciente con insuficiencia renal existen opiniones controversiales acerca de la existencia de una miocardiopatía tóxica de la uremia, independiente de la existencia de hipertensión, arterioesclerosis, etc (51, 95).

La resistencia periférica depende del grado de contracción o dilatación de los vasos periféricos. Influencias que incrementan o deprimen el tono vascular periférico se recogen en la Fig. 4. El eje sistema nervioso central-terminaciones simpáticas y las catecolaminas circulantes son influencias ampliamente conocidas y objeto, por otra parte, de revisiones recientes (41). Pertinente a esta discusión es el hecho de que la concentración de cationes en la pared vascular, específicamente incrementos en Na y posiblemente Ca y Mg, sensibilizan a la pared arterial a los estímulos vasoconstrictores, de tal forma que influencias determinantes de un balance positivo de Na, mantenidas por largo tiempo pueden ser factor determinante en la elevación de la resistencia periférica del paciente hipertenso con insuficiencia renal.

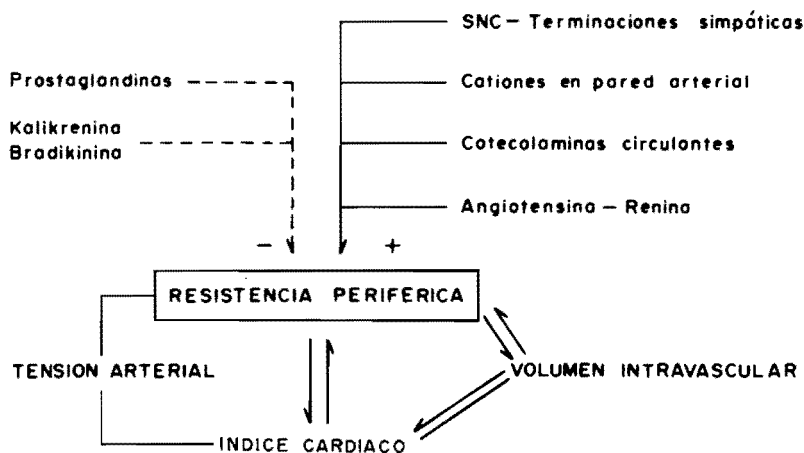


Fig. 4.— Influencias operativas sobre la Resistencia Periférica. SNC = Sistema Nervioso Central;  $\leftarrow$  — = influencia estimulante;  $\leftarrow$  - - - = influencia depresora.

La angiotensina II es el constrictor arteriolar por excelencia y su papel en la hipertensión renovascular ha sido ampliamente investigado y revisado con autoridad recientemente (19). Más aún, se han hecho especulaciones teóricas sugiriendo similitudes entre el modelo experimental de hipertensión de Goldblatt sin nefrectomía contralateral y la hipertensión en el urémico crónico (63).

El sistema de las prostaglandinas y el sistema Kalikrenina-Bradikinina ejercen una influencia depresora en la resistencia periférica ejercida a través de vasodilatación del árbol arteriolar.

### Factores humorales renales

Una revisión general de los factores humorales del control de la tensión arterial está más allá de los límites de este trabajo. Resumiremos solamente algunos aspectos de los sistemas Renina-angiotensina y Prostaglandina que por su producción renal caen más específicamente dentro del tema en discusión.

#### a.— Sistema Renina-Angiotensina:

La renina es una enzima proteolítica producida por las células juxtaglomerulares que actuando sobre una  $\alpha$ -globulina circulante (angiotensinógeno) libera el decapeptido angiotensina I (Angio I) de poca actividad biológica. La angiotensina II (Angio II) resulta de la acción de una enzima de conversión sobre la Angio I que elimina 2 aminoácidos adicionales. Por cuanto la enzima de conversión y el angiotensinógeno están normalmente en concentraciones muy por encima de las necesarias, la concentración de Angio II es determinada por la cantidad de renina circulante. Existen además en el plasma sub-unidades peptídicas de la molécula de Angio II (98). Una de ellas, des-asp-Angio II (Angio III) parece tener poco efecto en la tensión arterial y sin embargo, estimula en forma importante la producción de aldosterona (49), pero su papel en la regulación homeostática es incierto en los momentos actuales (45).

La secreción de renina está influenciada por una serie de factores que se recogen en la Tabla I y que se han resumido en revisiones recientes (45).

**TABLA I**

#### INFLUENCIAS SOBRE LA SECRECIÓN DE RENINA

- 
- |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Nivel de TA y/o Volumen Intravascular percibido a través de baro-receptores en arteriola aferente.                               |
| 2. Estimulación de terminales simpático-adrenérgicos mediada probablemente por Beta-receptores en región juxtaglomerular.           |
| 3. Relación inversa con Angiotensina II circulante.                                                                                 |
| 4. Relación inversa con K sérico.                                                                                                   |
| 5. Suministro de Na y Cl al túbulo distal, posiblemente percibida a través de cambios en la concentración de Na en la mácula densa. |
-

La Angio II es el vasopresor más potente por unidad de peso conocido (41, 64), pero además se le conocen múltiples acciones que se resumen en la Tabla II. La disponibilidad de antagonistas específicos han permitido desarrollar numerosísimas investigaciones. Las actividades intrínsecas de análogos y antagonistas de Angio II han sido resumidas recientemente (19). Es importante enfatizar que incrementos de la actividad de renina plasmática (ARP) pueden asociarse o no a hipertensión arterial (Tabla III) y que

**TABLA II**  
**ACCIONES DE ANGIOTENSINA II**

---

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| – Contracción de músculo liso.                                               |
| – Incrementa contractibilidad miocárdica (in vitro).                         |
| – Estimula liberación de catecolaminas.                                      |
| – Estimula la secreción de aldosterona.                                      |
| – Acción indirecta sobre la TA mediada por SNC.                              |
| – Estimula producción de ADH.                                                |
| – Facilita percepción del estímulo [Na] en el SNC para la producción de ADH. |
| – Estimula la sed.                                                           |
| – Estimula la síntesis de PGE <sub>2</sub> .                                 |
| – Autorregulación de flujo renal.                                            |
| – Disminuye la excreción renal de Na.                                        |
| – Aumenta la fracción de filtración.                                         |

---

**TABLA III**  
**CONDICIONES ASOCIADAS A INCREMENTOS DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA**

---

| Con hipertensión          | Con tensión arterial normal         |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Renovascular              | Depleción de Na                     |
| Hipertensión maligna      | Cirrosis con ascitis                |
| Obstrucción urinaria      | Hemorragia                          |
| Algunos pacientes con IRC | Síndrome nefrótico                  |
|                           | Hiperplasia juxtaglomerular         |
|                           | Modelo experimental de insuf. card. |
|                           | Embarazo                            |

---

por otra parte, la hipertensión arterial puede asociarse a disminución de ARP: la llamada "hipertensión con renina baja" (52). Las razones para los diferentes niveles de TA en las condiciones clínicas anotadas en la Tabla III no son claras. Sin embargo, parece claro que los incrementos de Angio II en todas las condiciones no asociadas a hipertensión representan un mecanismo homeostático para tratar de mantener la tensión arterial a niveles normales. Dicho en forma diferente la no existencia de niveles altos de Angio II resultaría en hipotensión arterial. Este hecho se sospechaba por la existencia de una respuesta disminuida a infusiones de Angio II en estas enfermedades (que sugería la existencia de taquifilaxis) pero pudo comprobarse definitivamente con el uso de antagonistas de angiotensina, cuya administración se asocia con caídas de la TA (57, 90, 94, 113).

#### b.— Prostaglandinas:

Los efectos hemodinámicos de las prostaglandinas están diagramados en la Fig. 5. PGE<sub>2</sub> y PGA son vasodilatadores circulantes (68, 81) y deprimen el índice cardíaco (81). Adicionalmente ejercen una acción indirecta sobre el volumen intravascular al estimular la excreción de Na y agua (7). Este efecto sirve de contrapeso a la acción opuesta ejercida por Angio II, y para explicarlo no es necesario invocar una acción directa pues, puede ser secundario a los efectos hemodinámicos intra-renales de PGE<sub>2</sub> (81), a pesar de que estudios in vitro indican que las prostaglandinas afectan el transporte trans-membranoso de Na (11, 70). Estudios en humanos indican que PGA y PGE<sub>2</sub> sufren cambio en relación con la depleción de Na y dietas

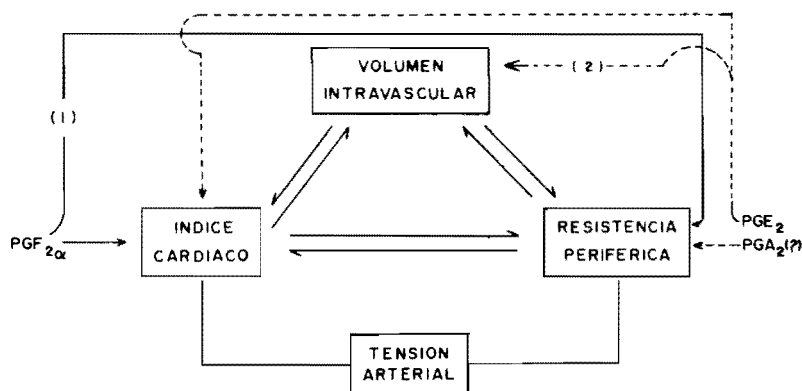


Fig. 5.— Efectos hemodinámicos de las Prostaglandinas. PGE = Prostaglandina E; PGA = Prostaglandina A; PGF<sub>2</sub> = Prostaglandina F<sub>2</sub>; <— = influencia estimulante; <--- = influencia depresora; (1) Acción Indirecta facilitando liberación de neurotransmisor; (2) Acción Indirecta mediada por efectos hemodinámicos intrarenales.

altas en Na que son paralelos a los que experimenta la ARP. Sin embargo, no es evidente la interpretación de estudios que indican que Indometazina (inhibidor de las prostaglandinas) es un agente efectivo en el tratamiento de la depleción de Na y K en la enfermedad de Batter (38, 110) y en la atenuación de la natriuresis inducida por furosemina (93) y el ácido etacrínico (120).

Por otra parte, una variedad de estudios han demostrado que PGE incrementa la depuración de agua libre ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), pero no está claro si esta acción se ejerce incrementando la cantidad de filtrado intratubular que llega al túbulo distal (acción proximal), o bien mediante la modulación de la acción de ADH en nivel distal. Se ha considerado posible que PGE pueda inhibir la generación de AMP cíclico generado por ADH (6, 7). Aparte de esta acción periférica antagónica de ADH, es posible que a nivel central las prostaglandinas estimulan la producción de esta hormona (112, 121).

Las acciones demostradas de  $\text{PGE}_2$  sugieren que el balance Angio II- $\text{PGE}$  mantiene fisiológicamente el flujo renal y la resistencia periférica. Los inhibidores de las prostaglandinas incrementan la resistencia periférica en el animal experimental (65, 72) y el humano (93). Dietas deficientes en ácido arachidónico (precursor de prostaglandinas) incrementan la frecuencia de hipertensión experimental de alta ingesta de Na, y la administración de esta sustancia mejora la tensión arterial en ratas con hipertensión espontánea y alta ingestión de Na (24, 97). Sin embargo, los estudios en ratas son de difícil interpretación por cuanto en estos animales la infusión de PGE induce elevaciones tensionales (96). Recientemente fué descrito un paciente cuya hipertensión esencial mejoró con la aparición de un tumor renal productor de PGA y en quien la tensión arterial se elevó nuevamente con la resección quirúrgica del neoplasma coincidiendo con la caída de PGA (123).

La  $\text{PGE}_2$  se sintetiza en grandes cantidades por el riñón (108) y se metaboliza a nivel del pulmón (80, 105). Estudios recientes sugieren sin embargo, que 1/3 de la PGE escapa la degradación pulmonar (48).  $\text{PGF}_2\alpha$  también se produce en el riñón, pero en cantidades pequeñas (80). Esta sustancia es capaz de estimular el índice cardíaco (34) y por cuanto facilita la liberación de neurotransmisor adrenérgico (60, 103) ejerce una influencia positiva sobre la resistencia periférica (Fig. 5).  $\text{PGF}_2\alpha$  no parece afectar la función renal, y más aún, la demostración de PGE-9-ketoreductasa en el tejido renal (70), ha sugerido que una posible forma de limitar localmente los efectos de  $\text{PGE}_2$  pudiera ser su transformación intrarrenal a  $\text{PGF}_2\alpha$  (81).

El problema en relación al origen de PGA es más complejo. Aún cuando algunos autores creen que PGA probablemente sea sintetizado por el riñón (66, 67) y se han descrito PGA disminuída en pacientes con hipertensión esencial (66, 122), otros autores no han logrado encontrar PGA en tejido renal, ni en la sangre venosa renal, ni sistémica (28, 43), por ello existen dudas substanciales sobre la existencia de PGA in vivo y pudiera ser que lo que se ha medido como PGA represente un proceso in vitro de transformación de PGE (27).

Aparte de los efectos hemodinámicos generales, PGE y PGA incrementan el flujo sanguíneo renal (13, 22) y los inhibidores de las prostaglandinas (65, 104). Además, existe la demostración de que PGE induce redistribución de flujo intrarrenal con incremento en flujo cortical (7), y existe la posibilidad de que PG mediatize el aumento del flujo sanguíneo renal observado con bradikina, furosemida, ácido etacrínico y obstrucción ureteral (20, 79). De cualquier forma la influencia de PG en la autorregulación de flujo sanguíneo renal y filtración glomerular no es determinante por cuanto este fenómeno homeostático se mantiene a pesar de bloqueo de las prostaglandinas (8, 92, 109); sin embargo, PGE contribuye al flujo renal en estado basal porque inhibición de PGE produce caída del flujo sanguíneo basal (de reposo) del riñón (107).

Los estímulos fisiológicos para la producción de PGE no están totalmente claros. Se sabe, sin embargo, que Angio II y la estimulación adrenergica inducen liberación renal de PGE (81).

## CONCEPTOS GENERALES TEORICOS SOBRE LA HIPERTENSION EN ENFERMEDAD RENAL

Es conveniente señalar desde el comienzo que la hipertensión arterial no es un acompañante obligado de la enfermedad renal parenquimatosa. Sin embargo, la frecuencia de este signo físico es tan elevada que importa analizar las maneras como pueden las afecciones renales producir una elevación sostenida de la tensión arterial. En forma general, las enfermedades renales pueden producir elevación tensional bajo 3 mecanismos: 1) al asociarse con producción exagerada de renina en respuesta a una disminución de flujo sanguíneo renal; 2) al experimentarse un número decreciente de nefronas funcionantes y finalmente, 3) por la existencia de un sostenido incremento de la reabsorción tubular. La relación teórica de la tensión arterial diastólica con la excreción de Na en las tres circunstancias mencionadas ha sido objeto de un brillante estudio teórico por Guyton y colaboradores (25, 54, 55). Resumiendo estos estudios puede sugerirse que la curva de la relación tensión arterial-excreción de Na y H<sub>2</sub>O tiene una forma igual a la normal en la vasoconstricción renal pero para cada

nivel de excreción de Na, el nivel tensional es más elevado. La curva correspondiente a incremento de reabsorción tubular de Na es prácticamente con una pendiente de 45° y la curva que corresponde a disminución del número de nefrones se hace rápidamente plana por cuanto la pérdida de nefrones se caracteriza por la imposibilidad de variar flexiblemente la excreción de Na y agua en respuesta a variaciones del balance corporal de estos elementos.

La simplicidad de esta concepción teórica ayuda desde el punto de vista conceptual, pero es obvio que en la situación clínica coexisten varios de los factores mencionados en cada paciente.

#### La hipertensión en la enfermedad renal parenquimatosa crónica

La Tabla IV recoge la frecuencia con que se encuentra hipertensión en pacientes estudiados al comienzo de un programa de Hemodiálisis Crónica. Se destaca igualmente el hecho de que, etiológicamente, los pacientes normotensos corresponden frecuentemente a enfermedades túbulo-intersticiales y que aquellos cuya tensión arterial es incontrolable son frecuentemente pacientes con nefrosclerosis (117).

**TABLA IV**  
**HIPERTENSION EN PACIENTES EN HEMODIALISIS**

| Pacientes en hemodiálisis | n   | Normotensos | Hipertensos  |                 |
|---------------------------|-----|-------------|--------------|-----------------|
|                           |     |             | Controlables | No-Controlables |
| Weidman y Maxwell (1975)  | 290 | 17%         | 68%          | 15%             |
| H.U.M.*                   | 80  | 10%         | 87.5%        | 2.5%            |

\* H.U.M. = Hospital Universitario de Maracaibo.

Una recopilación de 9 centros de Hemodiálisis (117) arroja un porcentaje de 15% de hipertensión no controlable (Tabla IV). Estos resultados están por encima de nuestra experiencia que recoge solamente 2,5% con hipertensión no-controlable con ajuste de volumen y propanolol (Rodríguez-Iturbe, B., García, R., Rubio, L.: Observaciones no publicadas).

La Tabla V recoge las mediciones de parámetros hemodinámicos realizados por varios grupos en pacientes con enfermedad reno-parenquimatosa urémica y no-urémica (91, 114).

**TABLA V**  
PARAMETROS HEMODINAMICOS EN LA HIPERTENSION RENO-PARENQUIMATOSA

|                                                                                | Sin uremia  |             | Con uremia  |             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                                                | Normotensos | Hipertensos | Normotensos | Hipertensos |
| Tensión arterial media<br>(N = 91 ± 1.6 mmHg)                                  | 87.7 ± 9.4  | 126 ± 12    | 93 ± 1.8    | 139 ± 2.9   |
| Índice cardíaco<br>(N = 3.4 ± .08 L/min/m <sup>2</sup> )                       | 3.1 ± .3    | 3.6 ± .8    | 4.6 ± .2    | 4.4 ± .1    |
| Resistencia periférica<br>(2187 ± 59 dyn/seg/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> ) | 2148 ± 339  | 2837 ± 89   | 1670 ± 61   | 2703 ± 120  |
| Volumen sanguíneo<br>(80 ± 11 ml/kg LBM)                                       |             |             | 82 ± 12.6   | 86 ± 16     |
| Na intercambiable total<br>(51 ± 39 mEq/Kg LBM)                                |             |             | 57 ± 7.3    | 60 ± 10.4   |

\* Diferencias significativas. (Datos obtenidos de Davies et al 1973; Onesti et al 1975, Weidman et al 1976).

Los parámetros humorales han sido también estudiados en detalle (114-119) y los datos recogidos de esos estudios se resumen en la Tabla VI. Del análisis de los datos disponibles puede establecerse que ARP se encuentra elevada en los hipertensos no-controlables y ausente (desde el punto de vista práctico, pues existen pequeñas cantidades de renina de producción extra-renal) en los pacientes anéfricos. Los niveles de aldosterona plasmática se encuentran elevados en uremia crónica (y especialmente en los pacientes hipertensos no-controlables) y muy bajos después de nefrectomía bilateral.

**TABLA VI**  
RENINA Y ALDOSTERONA EN INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

|                                                      | NORMOTENSOS | HIPERTENSOS          |                 | ANEFRICOS   |
|------------------------------------------------------|-------------|----------------------|-----------------|-------------|
|                                                      |             | Controlables         | No-Controlables |             |
| ARP (N = 50-600 ng/100 ml/3 hs)                      | 324 ± 375   | 395 ± 482            | 5.432 ± 4.117   | N.D.*       |
| Aldosterona plasmática<br>(N = 2.9 ng/100 ml)        | 8 ± 10      | 5 ± 10               | 60 ± 20         | 1.6 ± 0.9   |
| Rata de Secreción de Aldosterona (N = 50-118 ug/día) |             | 200 - 400 (rango) ** |                 |             |
| Rata de Depuración Metabólica<br>N = 1660 ± 290      |             |                      |                 | 1165 ± 350  |
| 2446 ± 169                                           |             |                      |                 | 1610 - 3360 |

\* Niveles muy bajos pueden detectarse

\*\* Los datos no permiten separación de subgrupos (Datos obtenidos de Weidman P. et al 1973; Weidman P et al 1975; Weidman P y Maxwell M. 1975, Williams et al 1973).

La rata de secreción de aldosterona está elevada en uremia crónica, sin que sea posible hacer subgrupos de acuerdo a la existencia ó nó de hipertensión. Finalmente, la rata de depuración metabólica parece estar disminuída en el paciente anéfrico.

En relación al tiempo de duración de la hipertensión en enfermedad reno-parenquimatosa sin uremia, se han adelantado mediciones que sugieren que en una etapa inicial el índice cardíaco se eleva en respuesta posiblemente a elevaciones del volumen intravascular. Sin embargo, después de dos años ó más la resistencia periférica mantiene la elevación de la tensión arterial (91). Tal evolución, se recoge gráficamente en la Fig. 6, pero todavía esta evolución en tiempo está por demostrarse en forma definitiva.

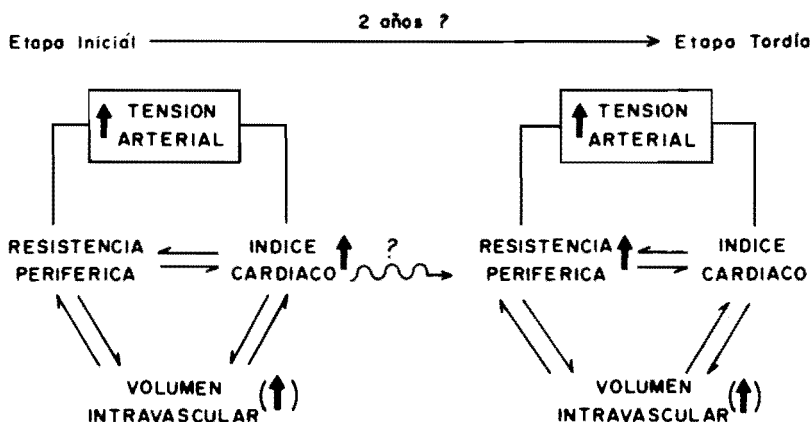


Fig. 6.— Posible evolución de la hipertensión en pacientes con enfermedad renal sin uremia.

En los pacientes hipertensos con enfermedad reno-parenquimatosa en la etapa urémica terminal, los estudios sugieren que existen elevaciones de resistencia periférica, volumen intravascular e índice cardíaco (91, 114, 117) (Fig. 7). Sin embargo, los incrementos del índice cardíaco están

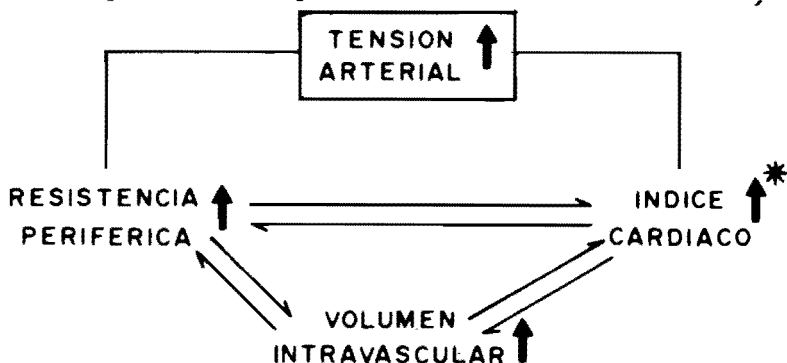


Fig. 7.— Hipertensión en pacientes urémicos con enfermedad reno-parenquimatosa. \* = Índice Cardíaco aumentado por la existencia de anemia.

directamente relacionados al grado de anemia y la corrección de la misma se acompaña de caída del índice cardíaco a valores normales o sub-normales (91).

### **Hipertensión en la insuficiencia renal aguda**

Estudios numerosos han demostrado la existencia de niveles elevados de ARP y Angio II en insuficiencia renal aguda tanto experimental (40, 100) como clínica (62-74) y en la obstrucción urinaria baja con hidronefrosis (12). Como además se sabe que la Angio II puede inducir a insuficiencia renal aguda en el animal experimental, se han realizado numerosos estudios tendientes a clarificar el papel etiopatogénico de la Angio II en la insuficiencia renal aguda.

Sin embargo, los resultados distan mucho de ser uniformes. La disminución de flujo sanguíneo renal se considera el mecanismo mediante el cual Angio II pudiera tener un papel causal, pero estudios recientes han puesto en duda la existencia de una disminución de flujo sanguíneo renal en algunas formas experimentales de insuficiencia renal aguda (15). Además, hay resultados conflictivos en relación a la menor incidencia de insuficiencia renal con manipulaciones tendientes a depletar previamente de renina al animal (33, 73). Igualmente la supresión de ARP por medios inmunológicos y farmacológicos en el tratamiento y prevención de la insuficiencia renal aguda experimental ha dado resultados decepcionantes en varios laboratorios (39, 90).

### **Nefrectomía e hipertensión en uremia**

El uso de la nefrectomía bilateral como preparación al trasplante renal ha permitido estudiar al paciente anéfrico con detalle en relación a su respuesta a diferentes manipulaciones hemodinámicas. Por una parte, las mediciones humorales de ARP y metabolismo de la aldosterona en el estado anéfrico fueron mencionadas anteriormente (Tabla VI).

En el caso del paciente nefrectomizado cuya ARP es inexistente desde un punto de vista práctico, la secreción de aldosterona responde a disminución de volumen, caída de la presión arterial y disminución de la concentración de Na (75, 76); sin embargo, la influencia más importante es el nivel de K. Estudios bien diseñados (26, 56) han demostrado claramente la dependencia de la secreción de aldosterona del estado de K corporal y de la [K] sérico. El papel del ACTH como estímulo de la secreción de aldosterona en anéfricos no está bien estudiado pero se supone de menor importancia.

En general, en la mayoría de los pacientes, la tensión arterial y el volu-

men intravascular son interdependientes. Sin embargo, ha sido claramente demostrado que: 1) la relación del Na intercambiable total y la tensión arterial es totalmente diferente en los pacientes anéfricos que eran hipertensos antes de la nefrectomía, comparada con los que eran normotensos. En estos últimos existe muy poca variación tensional con variaciones importantes del Na intercambiable y es difícil ó imposible, producirles hipertensión con incrementos tolerables del  $I_{Na}$ . 2) Existe la posibilidad de que una hipertensión arterial, previamente no-controlable, se mejore con la nefrectomía bilateral. Los resultados generales de la nefrectomía bilateral en varios centros fueron recogidos por Weidman y Maxwell (117) y en base a sus datos se ha elaborado la Tabla VII. Es aparente que la mejoría tensional parece relacionada a la existencia de ARP elevada antes de la nefrectomía.

**TABLA VII**  
**RESULTADOS DE NEFRECTOMIA BILATERAL PARA**  
**EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSION ARTERIAL**

|                |       | ARP PRE-NEFRECTOMIA |         |
|----------------|-------|---------------------|---------|
|                |       | ARP ↑               | ARP - N |
| MEJORIA DE TA  | 83,2% | 86,8%               | 13,2%   |
| SIN CAMBIOS TA | 17,8% | 21,8%               | 78,2%   |

(Datos obtenidos de 129 pacientes reportados de varios centros recogidos por Weidman P y Maxwell M.H., 1975).

Con el advenimiento de potentes vasodilatadores periféricos y bloqueadores-beta la necesidad de nefrectomía bilateral para el tratamiento de la hipertensión ha disminuído. De cualquier forma existe un grupo pequeño de pacientes en diálisis crónica que mantienen niveles altos de ARP y un volumen extracelular elevado y a quienes, al reducirseles el volumen extracelular por ultrafiltración durante la diálisis, se les observa un empeoramiento de las cifras tensionales. Este empeoramiento tensional se asocia a incrementos de ARP que ocurren como respuesta a disminución del volumen. Este tipo de pacientes puede responder a tratamiento médico intenso, pero si el tratamiento no reduce la tensión arterial, la nefrectomía bilateral puede estar indicada después de comprobar que la hipertensión es, en efecto, renino-dependiente.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido ayudado por la Asociación de Amigos del Riñón y fondos para Diálisis y Trasplante del Ejecutivo del Estado Zulia.

## ABSTRACT

**Some aspects of the renal regulation of the arterial blood pressure. A review.** *Rodríguez-Iturbe B. (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario. Apartado Postal N° 1430. Maracaibo, Venezuela). Invest Clín 19(4): 156-181, 1978.*— This review analyzes the influences that bear upon the blood pressure through the intravascular volume, peripheral resistance and cardiac index. Recent investigations on the hemodynamic actions exerted by the renin-angiotensin and prostaglandins systems are discussed, and their relationship with alterations in hemodynamic parameters in the reno-parenchymatous hypertensive patient, with and without uremia. The results obtained with bilateral nephrectomy in the treatment of hypertension are analyzed and the hemodynamic and humoral homeostatic mechanisms in the anephric patient are discussed.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ANDERSON B: Regulation of body fluids. *Ann Rev Physiol* 39: 185-200, 1977.
- 2— ANDERSON B, ERICKSSON L, FERNANDEZ O, KOLMODIN CG, OLTNER R: Centrally mediated effects of sodium and angiotensin II on arterial blood pressure and fluid balance. *Acta Physiol Scand* 85: 398-407, 1972.
- 3— ANDERSON B, LESKELL LG, RUNDGREN M: Duration of central action of angiotensin II estimated by its interaction with CSF  $\text{Na}^+$ . *Acta Physiol Scand* 93: 472-476, 1975.
- 4— ANDERSSON B, OLSSON K: On the central control of body fluid homeostasis. *Cond Reflex* 8: 147-159, 1973.
- 5— ANDERSSON B, WESTBYE O: Synergistic action of sodium and angiotensin on brain mechanisms controlling fluid balance. *Life Sci* 9: 601-608, 1970.
- 6— ANDERSSON RJ, BERL T, Mc DONALD K, SCHRIER RW: Evidence for an in vivo antagonism between vasopresin and prostaglandin in the mammalian kidney. *J Clin Invest* 56: 420-426, 1975.
- 7— ANDERSSON RJ, BERL T, Mc DONALD K, SCHRIER RW: Prostaglandins: Effects on blood pressure, renal blood flow, sodium and water excretion. *Kidney Int* 10: 205-215, 1976.

- 8- ANDERSSON RJ, TAHER MS, CRONIN RE, Mc DONALD KM, SCHRIER RW: Effect of  $\beta$ -adrenergic blockade and inhibitors of angiotensin II and prostaglandins on renal autoregulation. *Am J Physiol* 229: 731-736, 1975.
- 9- AYER G, GRANDCHAMP A, WYLER T, TRUNIGER B: Internal hemodynamics in glycerol-induced myohemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Circ Res* 29: 128-135, 1975.
- 10- BAILLIE MD, BARBOUR JA, HOOK JB: Effects of indomethacin on furosemide-induced changes in renal blood flow. *PSEBM* 148: 1173-1176, 1975.
- 11- BARRY E, HALL WJ: Stimulation of sodium movement across frog skin by prostaglandins  $E_1$ . *J Physiol (London)* 200: 83-84, 1969.
- 12- BELMAN AB, KROPP KA, SIMON NM: Renal-pressor hypertension secondary to unilateral hydronephrosis. *N Engl J Med* 278: 1133-1136, 1968.
- 13- BERL T, SCHRIER RW: Mechanism of effect of prostaglandin  $E_1$  on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *J Clin Invest* 52: 463-471, 1973.
- 14- BIGLIERI EG, LOPEZ JM: Adrenocorticotropic and plasma aldosterone in man. *Ann NY Acad Sci* 297: 361-369, 1977.
- 15- BLANTZ RC: The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J Clin Invest* 55: 621-635, 1975.
- 16- BLUMBERG AL, ACKERLY JA, PEACH MJ: Differentiation of neurogenic and myocardial angiotensin II receptors in isolated rabbit atria. *Circ Res* 36: 719-726, 1975.
- 17- BRAUNWALD E: Mechanism of contraction of the normal and failing heart. 2nd. Edition. Little Brown, Boston 1976.
- 18- BROWN JJ: Renin acute renal failure: studies in man. *Brit Med J* 1: 253-258, 1976.
- 19- BUMPUS FM, KHOSLA MC: Pathogenic factors involved in renovascular hypertension: State of the art. *Mayo Clin Proc* 52: 417-423, 1977.
- 20- CADNAPAP HORNCHAI P, AISENBREY GA, McCOOL AL, Mc DONALD KM, SCHRIER RW: Intrarenal humoral substances and hyperemic responses to ureteral occlusion. *Proc 7th Ann Meeting Am Soc Nephrol Washington, 1974, p. 15.*

- 21- CANNON PJ, AMES RP, LARAGH JH: Relation between potassium balance and aldosterone secretion in normal subjects and in patients with hypertensive or renal tubular disease. *J Clin Invest* 45: 865-879, 1966.
- 22- CARR AA: Hemodynamic and renal effects of a prostaglandin, PGA, in subjects with essential hypertension. *Am J Med Sci* 259: 21-26, 1970.
- 23- CHEDRU M, BAETHKE R, OKEN DE: Renal cortical flow and glomerular filtration in nyo hemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1: 232-239, 1972.
- 24- COHEN M, SZTOKALO J, HIRSCH E: The antihypertensive action of arachidonic acid in the spontaneous hypertensive rat and its antagonism by anti-inflammatory agents. *Life Sci* 13: 317-325, 1973.
- 25- COLEMAN TG, GUYTON AC, COWLEY AW, YOUNG DB, DE CLUE JW, CEVESE A: Renal abnormalities that do and do not cause hypertension. *Proc 6th Int Cong. Nephrol Florence, 1975. Karger, Basel. 1976, p. 266-273.*
- 26- COOKE CR, HORVATH JR, MOORE MA, WALKER WG, BLEDSOE T: Modulation of plasma aldosterone concentration by plasma potassium in anephric man in the absense in potassium balance *J Clin Invest* 52: 3028-3032, 1973.
- 27- CROWSHAW K: Incorporation of L-<sup>14</sup>C arachidonic acid into de lipids of rabbit renal slices and conversion to prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2d</sub>. *Prostaglandins* 3: 607-620, 1972.
- 28- CROWHAW K, Mc GIFF JC: Renal prostaglandins, in *Proceedings of International Conference of Mechanism of hypertension, London. Edited by Sambhi MP., 1973.*
- 29- DAVIES DL, SHALEKAMP MA, BEEVERS DG, BROW JJ, BRIGGS JD, LEVER AF, MEDINA AM, MORTON JJ, ROBERTSON JS, TREE M: Abnormal relation between exchangable sodium and the renin-angiotensin system in malignant hypertension and in hypertension with chronic renal failure. *Lancet* 1: 683-687, 1973.
- 30- DEMPSEY PJ, Mc CALLUM ZT, KENT KM, COOPER T: Direct myocardial effects of angiotensin II. *Am J Physiol* 220: 477-81, 1971.
- 31- DESFROGES JD, DAWSON JP: The anemia of renal failure. *Arch Inter Med.* 101: 326-345, 1958.

- 32- DEVYNCK MA, MEYER P: Relative actions of angiotensin on vessels, adrenals and brain. Proc 6th Intern Congr Nephrol, Florence, 1975. Krager, Basel. 1976. pp. 236-242.
- 33- DI BONA GF, Mc DONALD FD, FLAMENBAUM W, DAMMIN GH, OKEN DE: Maintenance of renal function in salt-loaded rats despite severe tubular necrosis induced by HgCl<sub>2</sub>. Nephron 8: 205-220, 1971.
- 34- DUCHARME DW, WEEKS JR, MONTGOMERY RG: Studies on the mechanism of the hypertensive effect of prostaglandin F<sub>2</sub>: J Pharmacol Exp Ther 160: 1-10, 1968.
- 35- ERICKSSON L: Effect of lowered CSF sodium concentration on the central control of fluid balance. Acta Physiol Scand 91: 61-68, 1974.
- 36- ERICKSSON L, FYHRQUIST F: Effect of centrally infused angiotensin II on altered CSF Na concentration of plasma renin activity. Acta Physiol Scand 93: 34-4A, 1976.
- 37- ERSLEV AJ: Management of the anemia of chronic renal failure. Clin Nephrol 2: 174-1976, 1974.
- 38- FICHMAN M, ZIA P, SPECKART P, GOLUB M, TELFER N, RUDE R: Amer J Med 60: 785, 1976.
- 39- FINN WF, ARENDS HORST WJ, GOTTSCHALK CW. Pathogenesis of oliguria in acute renal failure. Circ Res 36: 675-681, 1975.
- 40- FLAMENBAUM W, Mc NEILL JS, KOTCHEN TA, SALADINO AJ: Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. Circ Res 31: 682-689, 1972.
- 41- FROLICH ED: The adrenergic nervous system and hypertension: State of the art. Mayo Clin Proc 52: 361-368, 1977.
- 42- FROLICH JC, SWEETMAN BJ, CARR K, HOLLIFIELD JW, OATES JA: Prostaglandin production in the renal medulla. Proceedings of the 48th meeting of American Oil Chemist Society., Philadelphia, October 1974. p. 212.
- 43- FROLICH JC, SWEETMAN BJ, CARR K, OATES JA: Assessment of the levels of PGA<sub>2</sub> in human renal plasma by gas chromatography and mass spectrometry. Prostaglandins 10: 185-195, 1975.
- 44- GANONG WF: Effects of sympathetic activity and ACTH on renin and aldosterone secretion. In Hypertension' 72. Ed. by Genest J, Koiwe E. Springer-Verlag. Berlin. 1972. pp. 4-13.

- 45- GAVRAS H, OLIVER JA, CANNON PJ: Interrelations of renin, angiotensin II, and sodium in hypertension and renal failure. *Ann Rev Med* 27: 485-521, 1976.
- 46- GIMBRONE MA, ALEXANDER RW: Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultures of human vascular endothelium. *Science* 189: 219-220, 1975.
- 47- GLOSSMAN H, BAUKAL AJ, CATT KJ: Properties of angiotensin II receptors in bovine and rat adrenal cortex. *J Biol Chem* 249: 285-834, 1974.
- 48- GOLUB M, ZIA P, MATSUNO M, HORTON R: Metabolism of prostaglandins A, and E, in man. *J Clin Invest* 56. 1404-1410, 1975.
- 49- GOOD FRIEND TL, PEACH MJ: Angiotensin II (Des-Apartic-Acid)- angiotensin II. Evidence and speculation for its role as an important agonist in the renin-angiotensin system. *Circ Res Suppl* I to vols 36, 37: 38-48, 1975.
- 50- GROSS JB, BARTTER EC: Effects of prostaglandins A, E<sub>1</sub> and F<sub>2</sub> on renal handling of salt and water. *Am J Physiol* 225: 218-224, 1973.
- 51- GUERON M, BERLYNE GM, NORD E, ARI JE: The case against the existence of a specific uremic cardiomyopathy. *Nephron* 15: 2-4, 1975.
- 52- GUNNELL JC, McGUFFIN WL Jr: Low renin hypertension. *Ann Rev Med* 26: 259-275, 1975.
- 53- GUYTON AC. *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation*. 2nd Edition. Saunders, Philadelphia 1973.
- 54- GUYTON AC, COLEMAN JG, COWLEY AW, MANNING RD, NORMAN RA, FERGUSON JD: A system analysis approach to understanding long-range blood pressure control and hypertension. *Circ Res* 35: 159-176, 1974.
- 55- GUYTON AC, COLEMAN JG, GRANGER HJ: Circulation: overall regulation. *Am Rev Physiol* 34: 13-46, 1972.
- 56- HENRICH WL, KATZ F, MOLINOFF PB, SCHRIER RW: Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int* 12. 279-284, 1977.

- 57- JAKSCHIK BA, MARSHALL GR, KOURIK JL, NEEDLEMAN P: Profile of circulating vasoactive substances in hemorrhagic shock and their pharmacological manipulation. *J Clin Invest* 54. 842-852, 1974.
- 58- JEWELL PA, VERNEY EB: An experimental attempt to determine the site of neurohypophyseal osmoreceptors in the dog. *Philos Trans Roy Soc London Ser B*. 240: 197-324, 1957.
- 59- JOHNSTON HH, HERZOG JP, LAULER DP: Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Am J Physiol* 213: 939-946, 1968.
- 60- KADOWITZ PJ, SWEET CS, BRODY MJ: Influence of prostaglandin on adrenergic transmission to vascular smooth muscle. *Cir Res (Supp. LLL)*: 2, 36-59, 1972.
- 61- KENT KW, GOODFRIEND TL, Mc CALLUM ZT, DEMPSEY PJ, COOPER T: Inotropic agents in hypoxic cat myocardium. *Circ Res* 30. 196-204, 1972.
- 62- KOKOT F, KUSKA J: Plasma renin activity in acute renal insufficiency. *Nephron* 6: 115-127, 1969.
- 63- LARAGH JH: Indicators of renin dependency and of surgical curability in renal hypertension. *Proc 6th Int Congr Nephrol. Florence, 1975. Krager, Basel. 1976. pp. 334-347.*
- 64- LARAGH JH, SEALY JE: The renin-angiotensin aldosterone hormonal system and regulation of sodium, potassium and blood pressure homeostasis. *Handbook of Physiology. Section 8. pp. 831-908. Amm Physiol Soc Washington, D.C. 1973.*
- 65- LARSSON C, ANGGARD E: Arachidonic acid lowers and indomethacin increases the blood pressure of the rabbit. *J Pharm Pharmacol* 25. 653-655, 1973.
- 66- LEE JB: Hypertension, natriuresis and the renomedullary prostaglandins: An overview. *Prostaglandins* 3: 551-579, 1973.
- 67- LEE JB, ATTALAH AA: Renal Prostaglandins. *Nephron* 15. 350-368, 1975.
- 68- LEE J, KANNEGIESER H, O'TOOLE J, WESTURA E: Hypertension and the renomedullary prostaglandins. A study of the antihypertensive effects of PGA. *Ann NY Acad Sci* 180: 218-240, 1971.

- 69- LEE JB, Mc GIFF JC, KANNEGIESSIR H, AYKENT YY, MUDD JG, FRAWLEY TF: Antihypertensive renal effects of Prostaglandin A, in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 74: 703-710, 1971.
- 70- LIPSON LC, SHARP GW: Effect of prostaglandins E<sub>1</sub> on sodium transport and osmotic water flow in trad bladder. *Amer J Phisiol* 220: 1046-1052, 1971.
- 71- LOGE JB, LANGE RD, MOORE CV: Characterization of the anemia associated with renal insufficiency. *Amer J Med* 24: 4, 1958.
- 72- LONIGRO AJ, ISKOWITZ HD, CRAWSHAW K, Mc GIFF JC: Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog. *Circ Res* 37: 712-717, 1973.
- 73- MARTINEZ-MALDONADO M, TSAPARAS MN, EKNOYAN G, SUKI WN: Renal actions of prostaglandins: Comparison with acetylcholine and volume expansion. *Am J Physiol* 222: 218-224, 1973.
- 74- MASSANI ZM, FINKIELMAN S, WORCEL M, AGREST A, PALADINI AC: Angiotensin blood levels in hypertensive and non-hypertensive disease. *Clin Sci* 30: 473-483, 1966.
- 75- Mc CAA RE, BOWER JD, Mc CAA CS: Relative influence of acute sodium and volumen depletion on aldosterone secretion in nephrectomized man. *Circ Res* 33: 555-562, 1973.
- 76- Mc CAA RE, BOWER JD, Mc CAA CS, READ DG, GUYTON AC. Increased plasma aldosterone concentration in response to hemo-dialysis in nephrectomized man. *Circ Res* 31: 473-480, 1972.
- 77- Mc DONALD FD, THIEL G, WILSON DR, DI BONA GF, OKEN DE: The prevention of acute renal failure in the rat by long-term saline loading: Possible role of the renin-angiotensin axis. *PSEBM* 131: 610-614, 1969.
- 78- Mc GIFT JC, CROWSHAW K, TERRAGNO NA, LONIGRO AJ: Release of prostaglandinlike substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ Res Suppl I to vol 26, 27*: 121-130, 1970.
- 79- Mc GIFT JC, ITSKOWITZ HD, TERRAGNO NA: The actions of bradikinia and eledoisin in the canine isolated kidney. Relationship to prostaglandins. *Clin Sci* 49: 125-131, 1975.

- 80- Mc GIFT JC, TERRAGNO NA, STRANO JC, LEE JB, LONIGRO AJ, NIG KKF: Selective passage of prostaglandins across the lung. *Nature (London)* 223: 743-745, 1969.
- 81- Mc GIFT JC, VANE JR: Prostaglandins and the regulation of blood pressure. *Kidney Int* 8: 5262-5270, 1975.
- 82- MICHELAKIS AM, HORTON R: The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man. *Circulation Res Suppl I* to vols 26 y 27 185-194, 1970.
- 83- Mc KINLEY MJ, BLAINE EH, DENTON DA. Brain Osmoreceptors, cerebrospinal fluid electrolyte composition and thirst. *Brain Res* 70: 532-537, 1974.
- 84- NEWTON MA, LARAGH JH: Effect of corticotropin on aldosterone excretion and plasma renin in normal subjects, in essential hypertension and primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 1006-1013, 1968.
- 85- OLSSON K: Studies on central regulation of secretion of antidiuretic hormone (ADH) in the goat. *Acta Physiol Scand* 78: 465-474, 1969.
- 86- OLSSON K: Further evidence of the importance of CSF Na concentration in the central control of fluid balance. *Acta Physiol. Scand* 88: 183-188, 1973.
- 87- OLSSON K: Attenuation of dehydrative thirst by lowering of the CSF Na. *Acta Physiol Scand* 94: 536-538, 1975.
- 88- OLSSON K: Efficiency of intraventricular glycerol infusions in lowering CSF Na and inhibiting ADH-release. *Acta Physiol Scand* 96: 24A-25A, 1976.
- 89- OLSSON K, KOLMODIN R: Accentuation by angiotensin II of the antidiuretic and dipsogenic responses to intracarotid infusions of NaCl and fructose. *Acta Endocrinol* 75: 333-41, 1974.
- 90- OKEN DE, COTES SC, FLAMENBAUM W, POWEL-JACKSON JD, LEVER AF: Active and passive immunization to angiotensin in experimental acute renal failure. *Kidney Int.* 1: 406-412, 1975.
- 91- ONESTI G, KWAN EK, FERNANDES M, NEFF MS, GRECO JA, DEL GUERCIO ET, FLYNN JJ, SWARTZ C: Hypertension of renal parenchymal disease: hemodynamic patterns and mechanisms. *Proc 6th Int Cong Nephrol. Florence, 1975, Krager, Basel 1976, p. 284-304.*

- 92— OWEN T, EHRHART J, WEIDNER J, HADDY FJ: Effects of indomethacin on blood flow, reactive hyperemia and autoregulation in the dog. *Kidney Fed Proc* 33: 348, 1974.
- 93— PATAK RV, MOOKERJIE BK, BENTZEL CJ, HUPERT PE, BABEJ M, LEE JB: Antagonism of the effects of furosemide by indomethacin in normal and hypertensive man. *Prostaglandins* 10: 649-659, 1975.
- 94— POWEL-JACKSON JD: Protection against angiotensin II. *Lancet* 1: 774-776, 1972.
- 95— PROSSER D, PARSONS V: The case for a specific uremic myocardiopathy. *Nephron* 15: 4-7, 1975.
- 96— PUGSLEY DJ, BEILIN LJ, PETO R: Renal prostaglandin synthesis in the Goldblatt hypertensive rat. *Cir Res Suppl I to vols 36, 37*: 81-88, 1975.
- 97— ROSENTHAL J, SIMONE PG, SILBERGLEIT A: Effects of prostaglandin deficiency on natriuresis, diuresis and blood pressure. *Prostaglandin* 5: 435-440, 1974.
- 98— SEMPLE PF, MORTON JJ: Angiotensin II and its heptapeptide and hexapeptide fragments in arterial and venous blood of man. *Proc Clin Sci Mol Med* 418: 3p. 1975.
- 99— SEVERS WB, DANIELS-SEVERS AE. Effects of angiotensin on the central nervous system. *Pharmacol Rev* 25: 415-449, 1973.
- 100— SEVERS WB, DANIELS-SEVERS AE, SUMMY-LONG J, RADIO JG: Effects of centrally administered angiotensin II on salt and water excretion. *Pharmacology* 6: 242-252, 1971.
- 101— SEVERS WB, SUMMY-LONG J: The role of angiotensin in thirst. *Life Sci* 17: 1513-1526, 1975.
- 102— SEVERS WB, SUMMY-LONG J, TAYLOR JS, CONNOR JD: A central effects of angiotensin: Release of pituitary pressor material. *J Pharmacol Exp Ther* 174: 27-34, 1970.
- 103— SWEET CS, KADOWITZ PJ, BRODY MJ: A hypertensive response to infusion of prostaglandin F<sub>2</sub> into the vertebral artery of the conscious dog. *Eur J Pharmacol* 16: 229-232, 1971.
- 104— TANNEN BAUM J, SPLAWINSKI JA, OATES JA, NIES AS: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. Effect on renal function. *Circ Res* 36: 197-203, 1975.

- 105-- TERRAGNO DA, CROWSHAW K, TERRAGNO NA, McGIFT JC: Prostaglandin synthesis by bovine arteries and veins. *Circ Res Suppl* I to vols. 36, 37: 76-80, 1975.
- 106-- TERRAGNO NA, TERRAGNO A: Role of naturally occurring vasoactive principles in hypertension. *States of the art. Mayo Clin Proc* 52: 449-458, 1977.
- 107-- VANE JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 231: 232-235, 1975.
- 108-- VAN DORP DA: Recent developments in the biosynthesis and analysis of prostaglandins. *Ann NY Acad Sci* 180: 181-195, 1975.
- 109-- VENUTO RC, O'DOURISIO T, FERRIS TF, JTEIN JH: Prostaglandins and renal function. II: The effect of prostaglandin inhibition on autoregulation of blood flow in the intact kidney. *Prostaglandins* 9: 817-828, 1975.
- 110-- VERBERCKMOES R, VAN DAMME B, CLEMENT J, MICHELSEN P: Batter's syndrome with hyperplasia of renomedullary interstitial cells. Successful treatment with indomethacin. *Kidney Int* 9: 302, 1976.
- 111-- VERNEY EB: The antidiuretic hormone and factors which determine its release. *Proc Soc London Ser B* 135: 25-106, 1947.
- 112-- VILHARDT H, HEDQUIST P: A possible role of prostaglandin E<sub>2</sub> in the regulation of vasopressin secretion in rats. *Life Sci* 9: 825-830, 1970.
- 113-- WATKINS BW, HURDLE EW, WILLIAMS JR: *Fed Proc* 34: 367, 1975.
- 114-- WEIDMAN P, BERETTA-PICOLI C, STEPHEN F, BLUMBERG A, REUBI FC: Hypertension in terminal renal failure. *Kidney Int* 9: 294-301, 1976.
- 115-- WEIDMAN P, DE LIMA J, HIRSCH D, MAXWELL MH: Control of aldosterone responsiveness in terminal renal failure. *Kidney Int* 7: 351-359, 1975.
- 116-- WEIDMAN P, HORTON R, MAXWELL MH, FRANKLIN SS, FICHMAN M: Dynamic studies of aldosterone in anephric man. *Kidney Int* 4: 289-298, 1973.
- 117-- WEIDMAN P, MAXWELL MH: The renin-angiotensin system in terminal renal failure. *Kidney Int* 8: S219-S234, 1975.

- 118- WEIDMAN P, MAXWELL MH, LUPU AN, LEWIN AJ, MASSRY SG: Plasma renin activity and blood pressure in terminal renal failure. *N Eng J Med* 285: 757-762, 1971.
- 119- WILLIAMS GH, BAILEY GL, HAMPERS CL, LAULER DP, MERRIL JP, UNDERWOOD RH, BLAIR-WEST JR, COGHLAN JP, DEREK AD, SCOGGINS BA, WRIGTH RD: Studies on the metabolism of aldosterone in chronic renal failure and anephric man. *Kidney Int* 4: 280-288, 1973.
- 120- WILLIAMSON HE, BOURLAND WA, MARCHAND GR: Inhibition of ethacrynic induced increase in renal blood flow by indomethacin. *Prostaglandins* 8: 297-301, 1974.
- 121- YAMAMOTO M, SHARE L, SHADE RE: ADH release during ventricular cisternal perfusion PGE<sub>2</sub> in the dog. *Fed Proc* 34: 311, 1975.
- 122- ZUSMAN RM, CALDWELL BV, MULROW PJ, SPEROFF L: The role of prostaglandin A in the control of sodium homeostatic and blood pressure. *Prostaglandins* 3: 679-690, 1973.
- 123- ZUSMAN RM, SNIDER JJ, CLINE A, CADWELL BV, SPEROFF L: Antihypertensive function of a renal cell carcinoma: Evidence for a prostaglandins. *Ann NY Acad Sci* 180: 181-195, 1975.
-