

# Temas de actualidad

## Sal e hipertensión.

LUIS I. MOLEDO<sup>†</sup>, RAMIRO SANCHEZ, ENRIQUE MARCO, BERNARDO GILBERT

Hospital Instituto de Cardiología, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

<sup>†</sup> Fallecido el 6 de marzo de 1986.

Dirección para separatas: Hospital Instituto de Cardiología, Academia Nacional de Medicina, Coronel Díaz 2423, (1425) Buenos Aires, Argentina

No es posible un enfoque unicista del problema de la relación entre la sal y la hipertensión arterial (HA), ya que la etiopatogenia de la hipertensión no es uniforme y no puede concebirse una similar participación de la sal en todos los modelos de HA, ni siquiera idéntica influencia longitudinal en el curso de un mismo síndrome hipertensivo.

Se consideran a continuación las características de un modelo clínico en el que existe una clara participación del Na<sup>+</sup> y del volumen de los fluidos orgánicos, aunque no en forma exclusiva, como es el constituido por la hipertensión nefrógena (nefropatías primarias) y por la hipertensión esencial (HE), renalizada con grados variables de insuficiencia renal crónica (IRC), y luego la polémica relación entre la sal y la HE no renalizada. Como introducción se analizará la relación fisiológica entre la presión sanguínea (PS) y el balance salino (BS).

La función renal de preservación del contenido corporal de Na<sup>+</sup> está caracterizada por una amplísima elasticidad funcional que posibilita el mantenimiento del balance en la privación y en la sobrecarga. Es una función compleja que depende de varios factores y cuya característica fundamental es la rápida corrección de la carga hidrosalina sin cambios significativos de la PS. Sólo las sobrecargas extremas pueden producir algún aumento transitorio de la PS.

Entre los factores que intervienen en la excreción salina figura la presión de perfusión. Su aumento produce natriuresis y su disminución antinatriuresis, por lo menos durante un tiempo.<sup>1</sup> Esto ocurre a pesar de la autorregulación hemodinámica renal que mantiene constante el flujo sanguíneo renal (FSR) y el filtrado glomerular (FG) entre límites de presión arterial media (PAM) de 75 y 190 mmHg; se comprueba que entre estos límites de presión la excreción de Na<sup>+</sup> aumenta 8 veces.

En la Fig. 1 se expresa la curva PS/BS normal (curva 1). El punto A corresponde a una PAM

normal y a una excreción e ingreso salino normales. Cuando la PS aumenta, la excreción también lo hace, de manera tal que un muy leve aumento triplica la excreción (punto B). Si en esa circunstancia el ingreso permaneciese en el nivel anterior, se produciría contracción del volumen plasmático (VP), reducción del retorno venoso, del gasto cardíaco (GC) y de la PS, que volvería al punto A. A la inversa, cuando la PS disminuye levemente (punto C) desciende la excreción. Si el ingreso permaneciera en A se produciría expansión del VP que restablecería la PS en A.

Según Guyton este mecanismo sería autocorrector. Para que la HA de cualquier origen sea sostenida, la función renal debe modificarse desplazando la curva a la derecha y/o cambiando su pendiente. Si esto fuese correcto, la alteración del funcionamiento renal sería un requisito obligatorio de tipo permisivo para cualquier forma de HA, pues de lo contrario el baróstato renal corregiría la elevación de la PS.

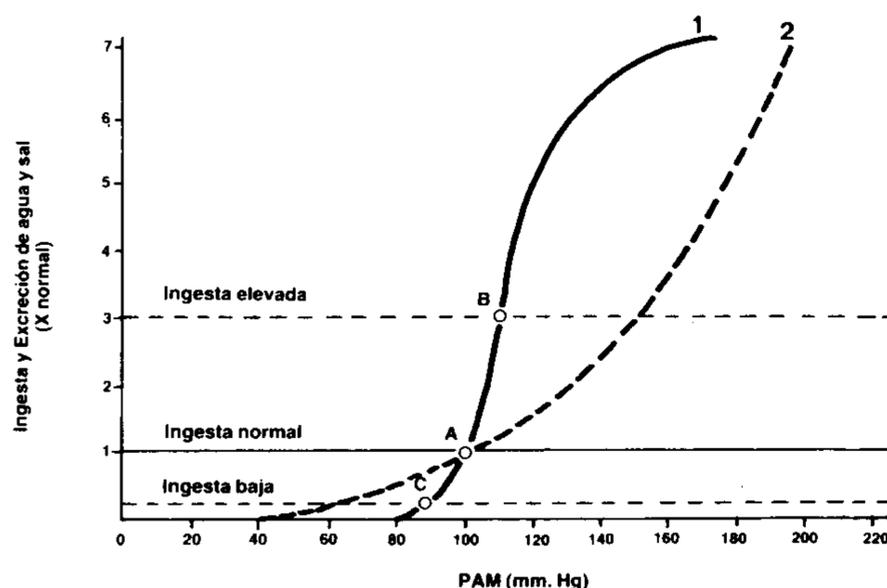


Fig. 1. Curva PS/BS normal (1) y curva de diuresis por presión (2) (ver texto).

La curva PS/BS no es exactamente la curva de diuresis por presión (Fig. 1, curva 2). En realidad, la pendiente de esta última es mucho menor, lo que indica que si la diuresis por presión fuese el único mecanismo actuante se requeriría un aumento mucho mayor de la PS para producir el mismo incremento de la natriuresis. El empujamiento de la curva normal expresa la complejidad de los mecanismos de control que intervienen en la excreción salina y que, en conjunto, modulan la relación entre la PS y el BS, incrementando la eficiencia del mecanismo de diuresis por presión. Se trata de otros factores físicos y hemodinámicas intrarrenales, de la influencia del sistema nervioso autónomo, del mecanismo renina-angiotensina, de los mineralocorticoides, del sistema caliceína-cininas, de las prostaglandinas, de la pitresina y de la o las hipotética(s) hormona(s) natriurética(s).

Si analizamos la curva PS/BS (Fig. 1, curva 1) a partir de cambios primarios del ingreso, el punto A corresponde a un ingreso, excreción y PAM normales. El empujamiento de la curva indica que en condiciones normales la PS es prácticamente insensible a los aumentos del ingreso salino.

La relación PS/BS puede ser modificada y/o desplazada por cambios de alguno de los sistemas de control o por daño renal con disminución de la función renal global<sup>4</sup>. La disminución de la pendiente de la curva (Fig. 2, curva 3) indica la pérdida de la eficiencia del mecanismo de diuresis por presión, de manera tal que se necesitaría un incremento mayor de la PS para producir la misma excreción hidrosalina, o lo que es lo mismo, un aumento

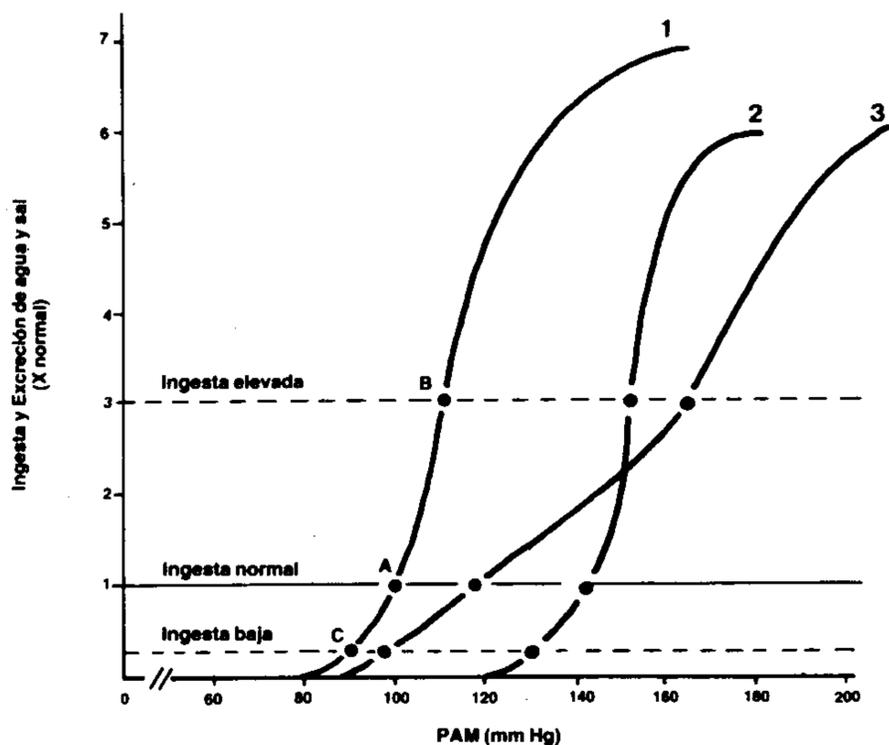


Fig. 2. Curva PS/BS normal (1); curva desplazada a la derecha (2); curva con disminución de la pendiente (3) (ver texto).

de la dependencia de la PS con respecto a los cambios del ingreso salino,<sup>5</sup> señalando que el incremento o la disminución de ese ingreso eleva o disminuye respectivamente la PS en forma significativa (aumento de la sensibilidad a la sal). En cambio, el simple desplazamiento de la curva hacia la derecha, sin cambios en la pendiente (Fig. 2, curva 2) está señalando un nivel de PS más elevado para un determinado ingreso salino y que sólo son de esperar leves descensos en respuesta a la restricción.

### SODIO-DEPENDENCIA EN LA HA POR NEFROPATIAS PRIMARIAS Y EN LA HE RENALIZADA

En esas condiciones el volumen de los fluidos orgánicos y el  $\text{Na}^+$  intercambiable ( $\text{Na}_i^+$ ) pueden presentar valores distintos según el grado de IRC. En un grupo de pacientes comprobamos que la volemia aumenta a medida que desciende el *clearance* de creatinina ( $C_{cr}$ )<sup>6</sup> (Fig. 3); ocurre que se establecen sucesivos estados de nuevo equilibrio caracterizados por  $\text{VP}_s$  cada vez mayores coincidiendo con deficiencias renales crecientes. Es habitual, por tanto, que en la uremia terminal exista expansión del VP y del  $\text{Na}_i^+$  y una relación directa entre esos índices y los niveles de presión arterial diastólica (PAD),<sup>7,8</sup> elementos ambos indicadores de volumen o de  $\text{Na}^+$ -dependencia. Esta hipótesis se corrobora por la comprobación reiterada del efecto antihipertensivo de la diálisis ultrafiltrante.

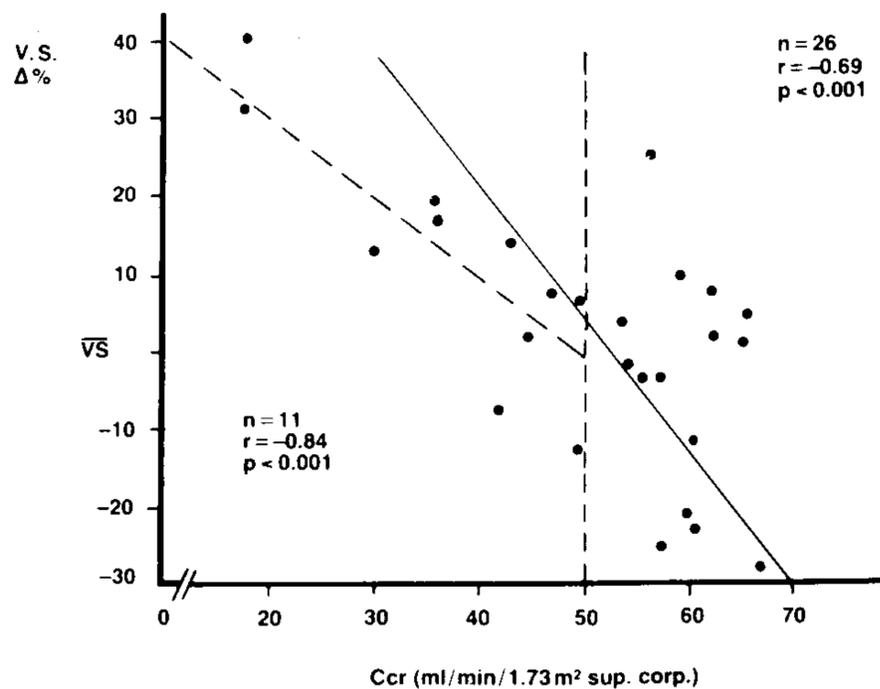


Fig. 3. Correlación inversa entre el volumen sanguíneo y la depuración de la creatinina (Ccr) en un grupo de hipertensos con grados variables de insuficiencia renal crónica. El volumen sanguíneo se expresa como variación porcentual (%) con respecto al valor promedio normal (VS). La correlación negativa es más estrecha cuando se consideran los pacientes con Ccr inferior a 50 ml/min (con permiso de Medicina, Buenos Aires)<sup>6</sup>.

También en un grupo de pacientes con IRC moderada ( $C_{cr}$  entre 68 y 18 ml/min) comprobamos una correlación directa entre la volemia y la PAD<sup>6</sup> (Fig. 4) y en otro similar, una del mismo signo entre el  $Na^+$  y la PAD (Fig. 5),<sup>9</sup> señalando volumen-dependencia y  $Na^+$ -dependencia respectivamente. Se explicaría así la acentuación de la HA a medida que se acentúa el déficit renal.<sup>6</sup>

Parece evidente, pues, la participación del  $Na^+$  en la patogenia de la HA por nefropatías y en la HE renalizada. En esas circunstancias la curva

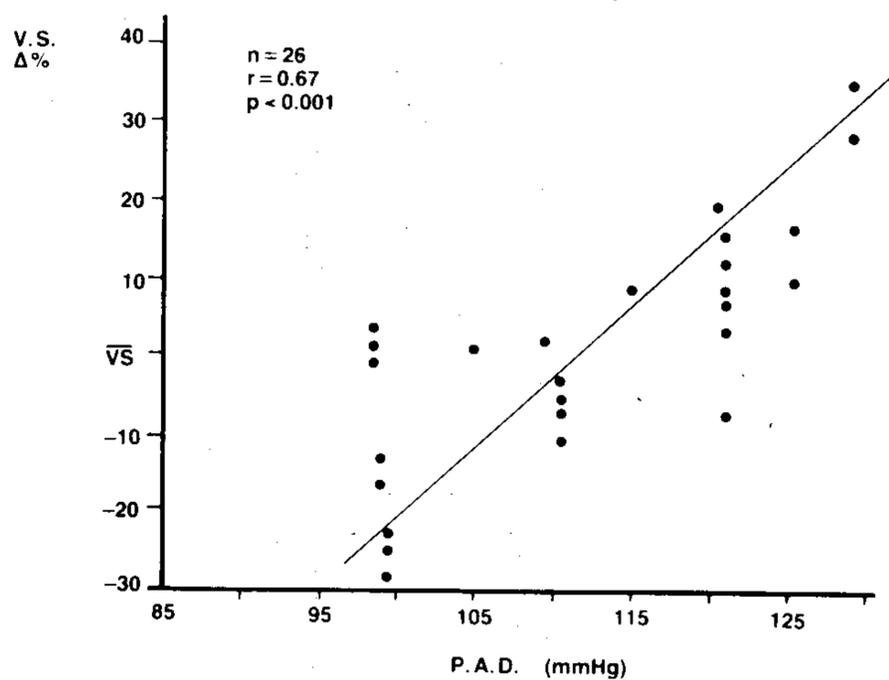


Fig. 4. Correlación directa entre la PAD y el volumen sanguíneo en un grupo de hipertensos con insuficiencia renal crónica moderada ( $C_{cr}$  entre 18 y 68 ml/min). El volumen sanguíneo se expresa como variación porcentual (%) con respecto a los valores promedio normales ( $\bar{V}S$ ) (con permiso de Medicina, Buenos Aires)<sup>6</sup>.

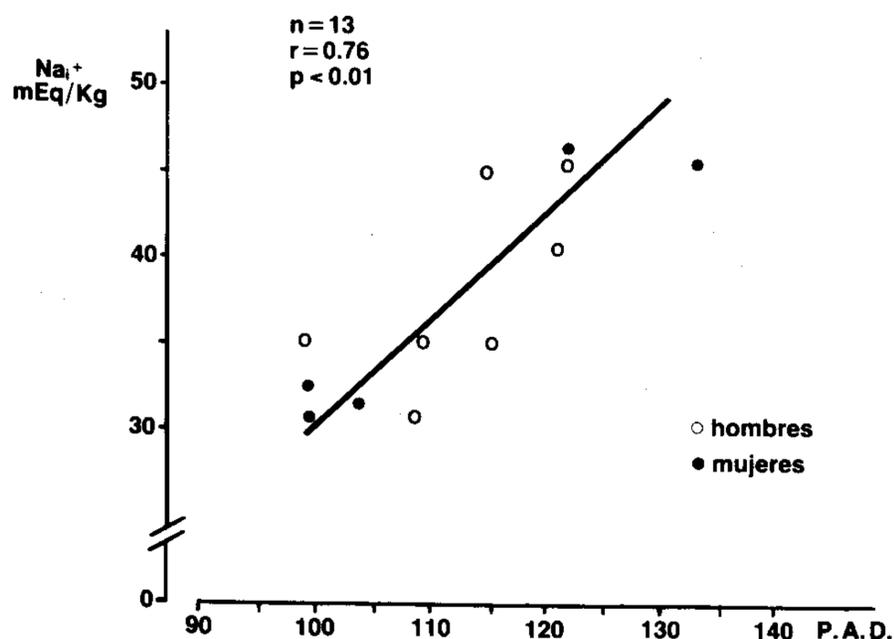


Fig. 5. Correlación directa entre la PAD y el sodio total intercambiable en un grupo de hipertensos con insuficiencia renal crónica (con permiso de Medicina, Buenos Aires)<sup>9</sup>.

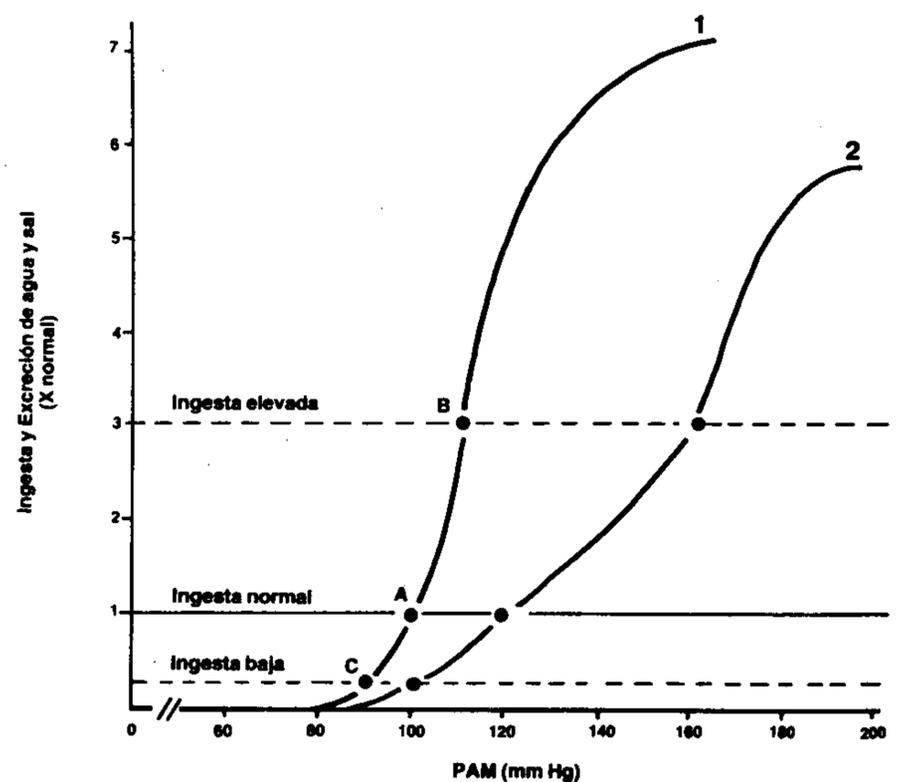


Fig. 6. Curva PS/BS normal (1) y curva PS/BS correspondiente a la hipertensión por nefropatías parenquimatosas y a la hipertensión esencial renalizada con déficit de función renal (2) (ver texto).

PS/BS se altera, desplazándose a la derecha y disminuyendo su pendiente (Fig. 6, curva 2), lo que está señalando la disminución de la eficiencia del mecanismo de diuresis por presión y elevada sensibilidad a la sal (posibilidad de agravamiento de la presión por el ingreso excesivo y de mejoría por la restricción).

Se agrega la IRC a otros modelos en los que participa también la expansión del  $Na^+$ , como son, por ejemplo, la disminución crítica experimental de la masa renal más sobrecarga hidrosalina,<sup>2,3</sup> la hipertensión DOCA-sal, la hipertensión genética sal-dependiente de la rata,<sup>10</sup> el síndrome nefrítico agudo, el modelo Goldblatt un riñón-un clip, el aldosteronismo primario, etc.

Corresponde considerar los mecanismos por los cuales el  $Na^+$  participa en la patogenia de la HA. Si bien un exceso salino suficiente implica una expansión de la volemia efectiva y ésta puede vincularse inicialmente con un aumento del GC, en su fase crónica el rasgo hemodinámico más característico es el aumento de la resistencia periférica total (RPT), de mecanismo aún en discusión. Todos los puntos de vista pueden resumirse en dos hipótesis fundamentales no necesariamente excluyentes. Son ellas: la autorregulación hemodinámica total corporal (AHTC) y el aumento de la reactividad del músculo liso vascular y de la excitabilidad de las células nerviosas.

1. La capacidad de mantener un flujo sanguíneo relativamente constante en presencia de cambios de la presión de perfusión se denomina au-

torregulación; este mecanismo es particularmente eficiente en el riñón y en el cerebro, pero también opera en otros órganos y en la circulación total.

Se ha postulado que la autorregulación tisular en el largo plazo sería responsable de la elevación de la RP en la HA por expansión del volumen.<sup>2, 1-13</sup> La expansión aumentaría en un principio el GC y disminuiría la RPT, produciéndose, por tanto, aumento de la perfusión tisular. En condiciones normales se elimina rápidamente el exceso sin cambios significativos de la PS; cuando así no ocurre, por falla de alguno de los mecanismos de control (por ejemplo exceso mineralocorticoide) o por déficit de masa renal (IRC), los cambios hemodinámicos se prolongan; se activaría entonces el mecanismo de la AHTC, lo que ocasionaría vasoconstricción periférica y aumento paulatino de la RP, con gradual descenso del PC (por aumento de la postcarga), hasta alcanzar niveles normales. Al principio la HA sería mantenida sobre otro por el GC elevado, mientras que en la fase crónica lo sería por el aumento de la RPT; al mismo tiempo la HA corregiría la expansión original en forma total o parcial (diuresis por presión).

Esta secuencia ha sido comprobada en perros con carga salina y reducción crítica de masa renal y por Coleman en un paciente anéfrico,<sup>14</sup> y aunque no en las mismas condiciones, por Kim y Onesti.<sup>15</sup> Este mecanismo que podría participar en alguna medida, ha sido cuestionado sobre la base de experimentos cuyos resultados no respaldan la teoría de la autorregulación.<sup>16, 17</sup>

2. La segunda hipótesis sostiene que las variaciones del contenido iónico celular alteran la reactividad del músculo liso vascular y la excitabilidad de las células nerviosas, promoviendo aumento de la RPT. Actualmente se vincula este mecanismo con un inhibidor del transporte de  $\text{Na}^+$  que se incrementaría en la HA volumen o  $\text{Na}^+$ -dependiente,<sup>18, 19</sup> en general, y en la IRC en particular (Fig. 7). Este factor se produciría en el cerebro<sup>18</sup> en respuesta a la expansión del volumen<sup>20</sup> y actuaría bloqueando la bomba  $\text{ATPasa Na}^+-\text{K}^+$  en las células tubulares. De esta forma corregiría total o parcialmente la expansión mediante el aumento de la natriuresis. También afectaría el transporte transmembrana en las células en general<sup>21</sup> y a él se debería el aumento del  $\text{Na}^+$  en el músculo,<sup>22</sup> los hematíes<sup>23</sup> y los leucocitos<sup>24</sup> en pacientes con IRC y en otros modelos  $\text{Na}^+$ -dependientes. Las células mostrarían una depresión del eflujo de  $\text{Na}^+$  por inhibición de la actividad de la  $\text{ATPasa ouabaína sensible}$  con la consiguiente acumulación intracelular de  $\text{Na}^+$ , inhibición secundaria del sistema de intercambio  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$

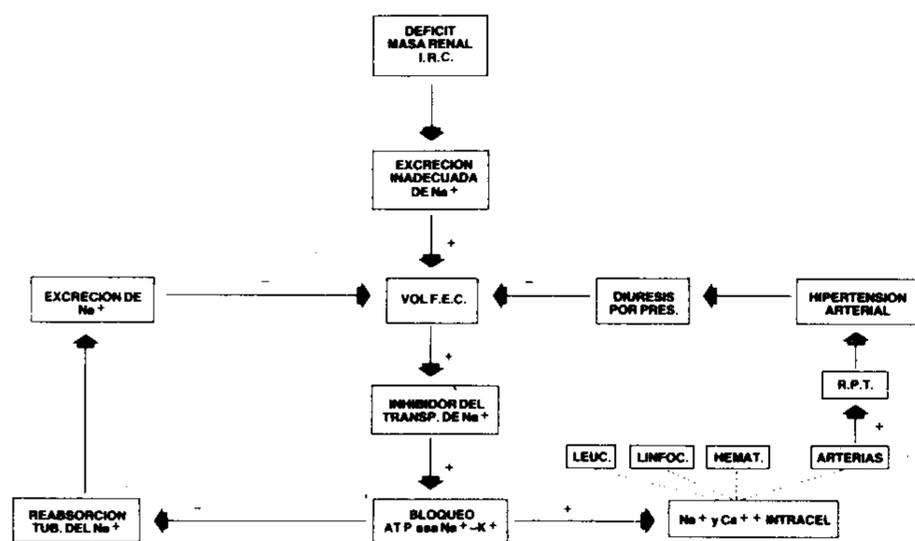


Fig. 7. Hipótesis del mecanismo de la activación del inhibidor del transporte de  $\text{Na}^+$  aplicado a la hipertensión con déficit de la función renal (ver texto).

propuesto por Blainstein y aumento del  $\text{Ca}^{++}$  citoplasmático libre. Esos cambios iónicos en el músculo liso vascular aumentarían el tono basal y la contractilidad.<sup>25</sup> En las células nerviosas se incrementarían la reactividad y la liberación de norepinefrina, proveyendo otro estímulo para la vasoconstricción.<sup>25</sup>

En síntesis, el incremento de la RPT se debería en última instancia a un inhibidor endógeno digoxina similar<sup>26</sup> que formaría parte del sistema de la(s) hormona(s). Si bien se acrecientan las evidencias en apoyo de la participación de un mecanismo de este tipo en la hipertensión de la IRC, en otros modelos  $\text{Na}^+$ -dependientes y aun en modelos sin tan clara vinculación con el  $\text{Na}^+$ ,<sup>27-31</sup> quedan todavía puntos oscuros. Un aspecto importante de aquella concepción es que destaca la significación del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, sobre todo en áreas críticas como son los vasos de resistencia; en cambio, el volumen del FEC, aumentado al comienzo, puede hallarse en niveles normales, como ha sido comprobado en la hipertensión DOCA-sal<sup>32</sup> o en el aldosteronismo primario, por obra de la hipertensión (diuresis por presión) y de la actividad del inhibidor (Fig. 7).

#### SAL Y HE NO RENALIZADA

El papel de la sal en la patogenia de la HE norenalizada es motivo de controversia y confusión. Conviene tratar este problema desde dos puntos de vista distintos: aspectos epidemiológicos y clínicos y aspectos fisiopatológicos.

#### Evidencias epidemiológicas y clínicas

Se ha relacionado el ingreso salino con la frecuencia y la severidad de la HA en diversas comunidades y aun con el incremento normal de la PS en la edad.<sup>33</sup>

Las sociedades con niveles bajos de PS y escaso incremento con la edad, como por ejemplo los indios Yanamanu de Sudamérica, tienen también un muy bajo ingreso salino. Por contraste, en algunas regiones del norte del Japón, donde los ingresos alimentarios de sal son muy elevados, existe una alta incidencia de HA y de sus complicaciones. Las dos situaciones referidas son extremas y es absolutamente ilógico deducir que los ingresos salinos intermedios en el mundo occidental serían los determinantes de la incidencia de HE que lo caracteriza.

Por otra parte, las diferencias existentes entre las diversas comunidades no permiten concluir *a priori* la existencia de una vinculación entre los ingresos salinos y los niveles de PS absolutamente determinantes; otras características alimentarias (ingresos de  $K^+$ , de  $Ca^{++}$ , de carbohidratos, de grasas), incidencia de obesidad, actividad física, rasgos culturales y distintas organizaciones sociales pueden también condicionar niveles de PS distintos. El estudio de una probable vinculación entre los ingresos espontáneamente variables y los niveles de PS en una misma comunidad. Los resultados no son concluyentes. Se comprobó correlación en algunos estudios<sup>34, 35</sup> pero no en otros.<sup>36-39</sup> Tanto las primeras comprobaciones como las segundas son poco consistentes y se puede presumir que este tipo de estudios tiene poco porvenir. Esto se debe a múltiples razones, entre las que se destaca lo inadecuado de las metodologías utilizadas para cuantificar los ingresos salinos en las poblaciones estudiadas (una determinación al azar de la excreción de  $Na^+$  en 24 horas, una anamnesis alimentaria).

Las investigaciones dirigidas a relacionar la PS con ingresos salinos variables producidos *ex profeso* en grupos relativamente pequeños demuestran que en los norteamericanos no se producen cambios de la PS o sólo pequeños cuando las modificaciones del ingreso son extremas.<sup>40-42</sup> La causa de ello se encuentra en las características ya referidas de la homeostasis normal. Esto no excluye la posibilidad de la existencia de individuos normotensos con el PS sensible a la sal. Pietnen y colaboradores<sup>43</sup> comprobaron en normotensos, descendientes directos de hipertensos, una relación directa entre el  $Na^+$  urinario y la PS. Sin embargo, comprobaron también una correlación positiva entre la PS y el peso o la masa corporal en los mismos individuos, lo que no permite diferenciar si es la obesidad, el ingreso salino o la combinación de ambos el factor determinante.

Sin duda, la cuestión más importante se refiere a la probable influencia presora de la sal en pacientes con HE reconocida. Existen a este respecto

puntos de vista distintos.<sup>44-47</sup> Kawasaki y colaboradores<sup>48</sup> y Fujita y colaboradores<sup>49</sup> suministraron dietas muy bajas en  $Na^+$  (9 mEq/día) y ricas en sal (249 mEq/día) y diferenciaron dos grupos de hipertensos (sensibles y resistentes a la sal), según que el cambio de la PS excediera o no un valor arbitrario. Parfrey y colaboradores<sup>50</sup> estudiaron tres grupos (normotensos, hipertensos leves o moderados, hipertensos severos), con ingresos elevados (350 mEq/día) y bajos (9 mEq/día) de sodio. Con la restricción no ocurrieron cambios significativos en los normotensos, como era previsible; en cambio, la PAM descendió 8 mmHg promedio en los moderados y 14,5 mmHg en los severos. Parece pues evidente que la restricción salina severa puede disminuir significativamente la PS en un número importante de pacientes con hipertensión esencial.

Sin embargo, se ha señalado que la relación entre el ingreso y los niveles de PS en la HE sería alinear; lo mismo daría una reducción desde un ingreso salino elevado a otro muy restringido (inferior a 10 mEq/día) que desde uno normal a otro muy bajo. Se ha referido asimismo que, una vez logrado un efecto antihipertensivo útil mediante una restricción salina severa, sólo bastaría un incremento leve del ingreso, hasta niveles considerados todavía bajos (aproximadamente 30 mEq/día) para que se produzca el retorno de la PS a los valores previos.<sup>51, 52</sup>

Estas observaciones indicarían una escasa o nula eficacia antihipertensiva de las dietas hiposalinas moderadas (entre 50 y 80 mEq/día aproximadamente), las únicas aceptadas por los pacientes en el largo plazo. Este punto de vista se ve apoyado por otras observaciones.<sup>53</sup> Sin embargo, no existe total acuerdo al respecto, ya que los hallazgos de Morgan y colaboradores,<sup>47</sup> Koolen y colaboradores<sup>54</sup> y los nuestros (Fig. 8)<sup>55</sup> muestran el efecto antihipertensivo significativo de las dietas hiposalinas moderadas. Desde un punto de vista práctico deben diferenciarse la restricción salina moderada como único tratamiento de la HE y la misma restricción salina como coadyuvante del tratamiento medicamentoso. En el primer caso el beneficio de la restricción es en general relativamente escaso y aleatorio; en cambio, la restricción salina moderada como coadyuvante de otros tratamientos es según nuestro criterio conveniente, habida cuenta que de esa manera se potencia el efecto antihipertensivo de los diversos fármacos.

Un hecho aceptado es que la sensibilidad individual a la sal es muy variable en la HE y que sólo el 50% de los pacientes aproximadamente responden satisfactoriamente a la restricción.<sup>56</sup> No pue-

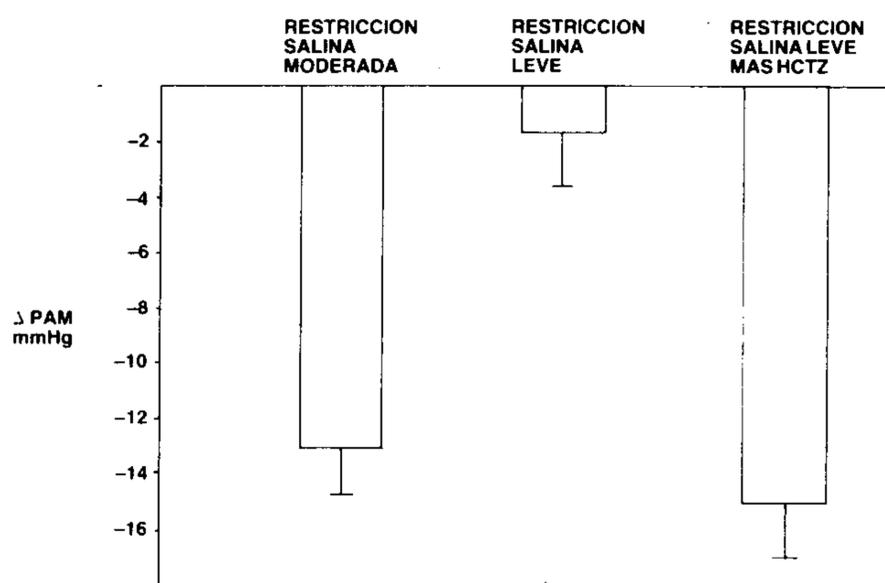


Fig. 8. Efecto antihipertensivo de la restricción salina y de la terapia con hidrocortizida (CHCTZ) en hipertensos esenciales ( $n = 13$ ). Se expresan los descensos de la PAM ( $> PAM$ ) con respecto al nivel bajo condiciones de ingreso salino libre ( $Na^+$  urinario:  $152 \pm 20$  mEq/día) previo a la restricción. La restricción moderada ( $Na^+$  urinario:  $52 \pm 6,0$  mEq/día) produjeron un descenso significativo ( $p > 0,01$ ) aproximadamente similar. En cambio, la restricción salina leve ( $Na^+$  urinario:  $9b \pm 7,0$  mEq/día) fue inefectiva ( $\bar{X} \pm ESM$ )<sup>55</sup>.

den precisarse los mecanismos responsables de esas respuestas diversas. Podría tratarse de actividades distintas del mecanismo renina-angiotensina, como se ha postulado en trabajos con pacientes,<sup>50, 54</sup> en los que se comprobó que aquellos que mostraban un mayor descenso de la PS durante la restricción presentaban escasa reactividad del sistema, y viceversa. Aún así, no está claro cuáles son los factores determinantes de esa distinta reactividad en pacientes con HE.

#### Aspectos fisiopatológicos

Como ya fuera mencionado anteriormente, la expansión del volumen del FEC y la acumulación del  $Na^+$  juegan un papel patogénico en ciertas formas de hipertensión secundaria. De manera análoga se ha postulado que la retención de  $Na^+$  y de fluido constituiría un factor patogénico inicial para el desarrollo de HE. De acuerdo con una teoría, en la HE ocurriría algo similar a lo postulado para otros modelos volumen o  $Na^+$ -dependientes, en el sentido de que la expansión inicial produciría aumento de la RPT por AHTC.<sup>57</sup> En el caso de la AHTC, el aumento de la RPT debe ser necesariamente la consecuencia de un incremento inicial del GC; el hecho de que este último no se encuentre elevado en la mayoría de los hipertensos esenciales no avala la vigencia de ese mecanismo. Obviamente esa característica no excluye, por sí misma, a la expansión inicial como fenómeno patogénico en la HE, que bien podría conducir al aumento de la RPT por otro mecanismo.

Sin embargo, resulta claro que las referencias so-

bre los volúmenes de los espacios líquidos y del estado del  $Na^+$  corporal en la HE no apoyan el punto de vista de la expansión inicial. Así, los niveles promedios del  $Na^+$  del volumen del FEC, del VP y del VS se hallaron reiteradamente normales y, más aún, los dos últimos parámetros fueron encontrados levemente disminuidos en una proporción importante de pacientes, ya sea con hipertensión límite o "borderline" o con hipertensión fija;<sup>58-63</sup> en ellos existiría un coeficiente de partición volumen plasmático/volumen intersticial (VP/VI) bajo,<sup>64</sup> resultante de un VP subnormal y un volumen FEC normal. Esa característica indicaría que la distribución entre los compartimientos intravascular-intersticial se hallaría alterada debido a la disminución de la distensibilidad o *compliance* del espacio intersticial.<sup>65</sup> Sólo raramente se ha comprobado expansión de la volemia en ausencia de déficit de la función renal.<sup>58, 62</sup>

Si bien debe tenerse en cuenta que una vez establecido el síndrome hipertensivo puede resultar imposible saber si hubo una expansión inicial (que bien pudo ser corregida por la hipertensión misma), sería lógico esperar, de ser cierta la hipótesis expuesta, valores de  $Na^+$  más elevados o por lo menos iguales, en los jóvenes hipertensos que en aquellos de mayor edad con HE de más larga data.

Trabajos recientes apuntan en dirección opuesta, ya que han comprobado valores de  $Na^+$  leve pero significativamente más bajos en los varones hipertensos menores de 35 años con respecto a la población normal y a los hipertensos mayores de 50 años.<sup>63, 66</sup> Obviamente esas observaciones no apoyan la hipótesis que sostiene la expansión del volumen como un evento inicial en la HE.

En la HE no renalizada la función renal global es normal, lo mismo que el BS, pero es obvio que la normalidad de ese BS se cumple a otros niveles de PS.

Omvik, Tarazi y Bravo<sup>67</sup> estudiaron la sensibilidad del mecanismo de diuresis por presión en hipertensos esenciales renalizados; comprobaron que las pendientes de las curvas son menores en los pacientes con HE más severa, señalando una eficiencia decreciente del mecanismo de diuresis por presión a medida que la PS es más elevada. Postulan que la pérdida de la eficiencia del mecanismo de diuresis por presión se debería a que el VP es más bajo en los pacientes con HE más severa, configurando una correlación inversa VP *versus* PAD o RPT.<sup>64</sup> Esto activaría a los mecanismos retenedores que se opondrían al mecanismo expoliador de la diuresis por presión, disminuyendo su eficiencia. Además de confirmar la ya referida correlación inversa VP *versus* PAD,<sup>68</sup> comprobamos una

correlación del mismo signo entre la PAM (o la PAD) y el  $\text{Na}_i^+$  en un grupo de pacientes menores de 50 años con HE no complicada (Fig. 9), de signo contrario a la referida en la HA con IRC y fuerte  $\text{Na}^+$ -dependencia. Nuestra observación no concuerda con otras,<sup>63, 66</sup> consistentes en la falta de correlación de hipertensos menores de 35 años y en la comprobación de una correlación positiva débil pero significativa en pacientes varones mayores de 50 años con función renal normal.

De cualquier manera, la comprobación de que la sensibilidad del mecanismo de la diuresis por presión es variable en la HE no renalizada,<sup>67</sup> la certeza de que la sensibilidad a la sal tampoco es uniforme y las evidencias que constan en la literatura,<sup>69</sup> permiten trazar las curvas PS/BS que caracterizan a la HE (Fig. 10). La curva ubicada a la izquierda es la normal; a la derecha figuran dos curvas típicas correspondientes a la HE. La curva 1 es casi vertical; en cambio, la curva 2 presenta una pendiente menor, lo que indica una menor eficiencia del mecanismo de diuresis por presión y una mayor sensibilidad a la sal. Es probable que el desplazamiento de la curva PS/BS y la pérdida de la eficiencia del mecanismo de diuresis por presión en la HE no renalizada se deban simplemente a los cambios hemodinámicos renales propios de la HE sin vinculación con el estado de la volemia del  $\text{Na}^+$ .

En la Fig. 11 se expresa la hemodinámica renal en un grupo de pacientes con HE y función renal normal. El flujo plasmático renal (FPR) se halla dentro de valores normales bajos o subnormales, las resistencias vasculares renales (RVR) están aumentadas y el filtrado glomerular (FG) normal alto; como consecuencia la fracción filtrada (FF)

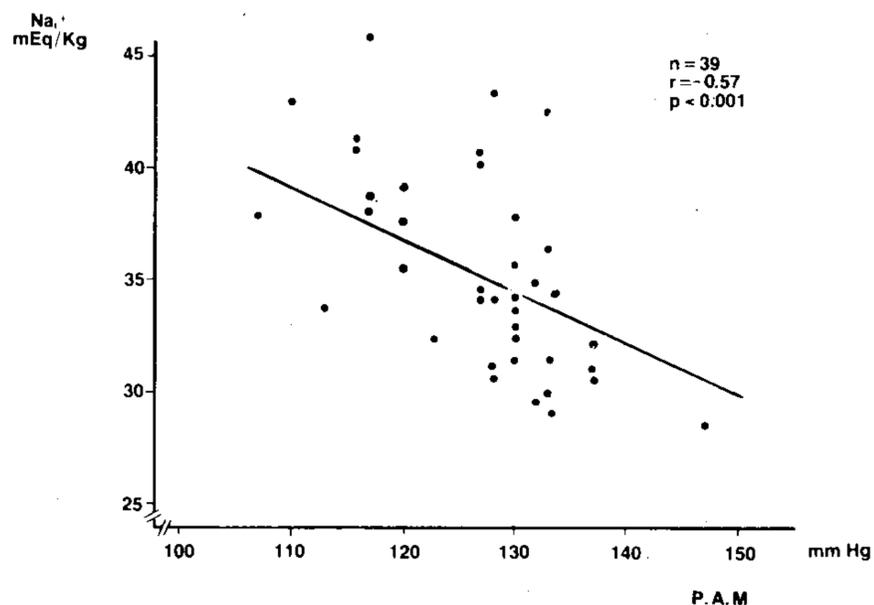


Fig. 9. Correlación inversa entre la PAM y el sodio total intercambiable en un grupo de hipertensos esenciales con función renal normal.

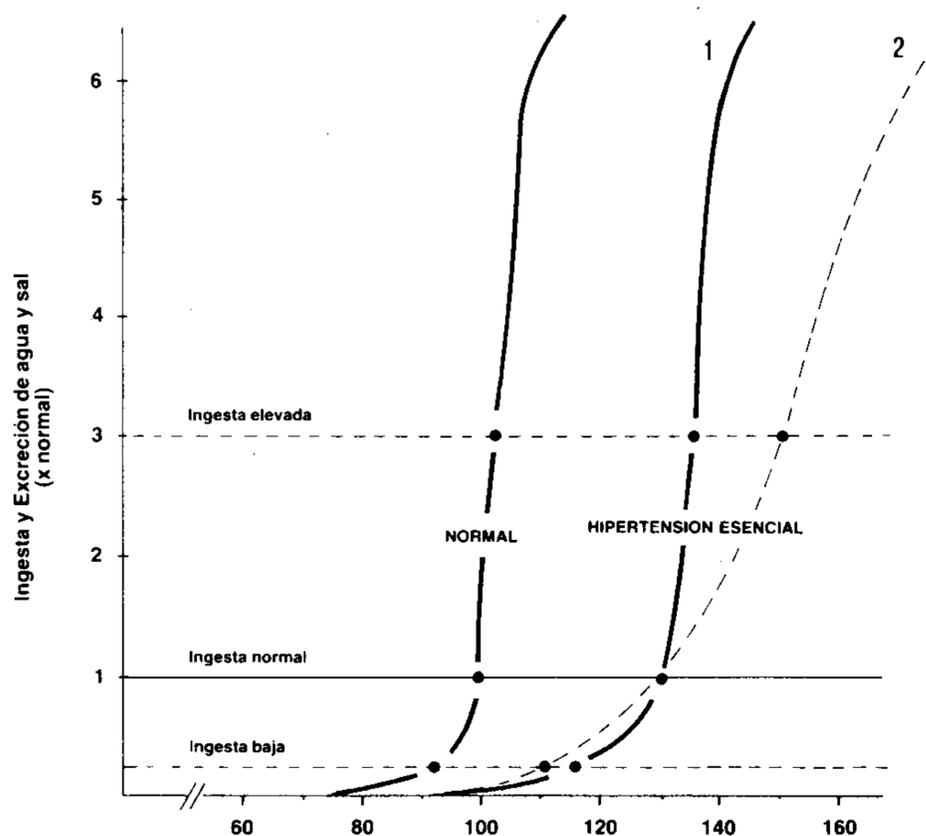


Fig. 10. Curva PS/BS normal y dos curvas correspondientes a la HE no renalizada. La curva 1 indica falta de sensibilidad a la sal y la curva 2 sensibilidad a la sal (ver texto).

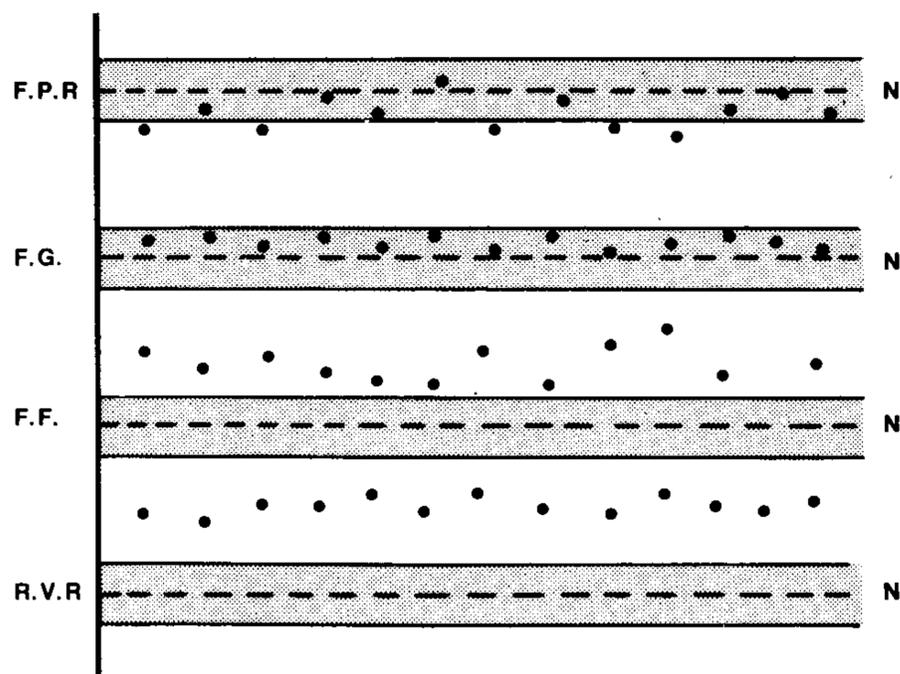


Fig. 11. Características de la hemodinamia renal en un grupo de hipertensos esenciales con función renal global normal (ver texto).

es elevada. Este cuadro hemodinámico se debe al aumento de las resistencias pre y postglomerulares. El aumento de la FF supone el aumento de la presión oncótica (PO) de la sangre peritubular, factor promotor de incremento de la reabsorción tubular proximal del  $\text{ClNa}$ . Al efecto retenedor se opondría la diuresis y natriuresis por presión (fenómeno ubicado en el asa de Henle) y del nuevo equilibrio entre ambos mecanismos opuestos resultarían los cambios en la ubicación e inclinación

de la curva PS/BS. Obsérvese que las curvas PS/BS de la IRC y de la HE no renalizada presentan algunas semejanzas; sin embargo, su génesis y significación son distintas. En el primer caso el déficit del efector y la consiguiente deficiencia en la capacidad excretora de sal constituyen el *primum movens* del desplazamiento y alteración de la curva. En el segundo, en cambio, las modificaciones hemodinámicas intrarrenales responsables del desplazamiento e inclinación de la curva no son la causa de la HA, pero participan de su patogenia como factor permisivo. Si no fuera así, el baróstato renal corregiría la HA al quedar sin oposición el mecanismo de diuresis por presión.

No sabemos aún si esos cambios hemodinámicos son de naturaleza funcional o expresión de renalización incipiente. Los trabajos de Hollenberg y colaboradores<sup>70, 71</sup> demuestran que en la mayo-

ría de los pacientes son de índole funcional y están caracterizados por el incremento del tono vasoconstrictor y de la reactividad a principios presores.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) brindan la posibilidad de profundizar el estudio de los mecanismos que determinan las características de la hemodinamia renal en la HE. Estudiamos recientemente un grupo de pacientes con HE y función renal normal tratados con enalapril durante 4 días (20 mg/día) y comprobamos un aumento significativo del FPR efectivo a las 72 horas de iniciado el tratamiento por caída acentuada de las RVI. El FG no se modificó, explicando así la disminución de la FF. La fracción excretada de  $\text{Na}^+$  ( $\text{FE Na}^+$ ) aumentó a las 72 horas, indicando una disminución de la reabsorción tubular del  $\text{Na}^+$  (Fig. 12).<sup>72</sup> El efecto vasodilatador renal se debería tanto a la reducción

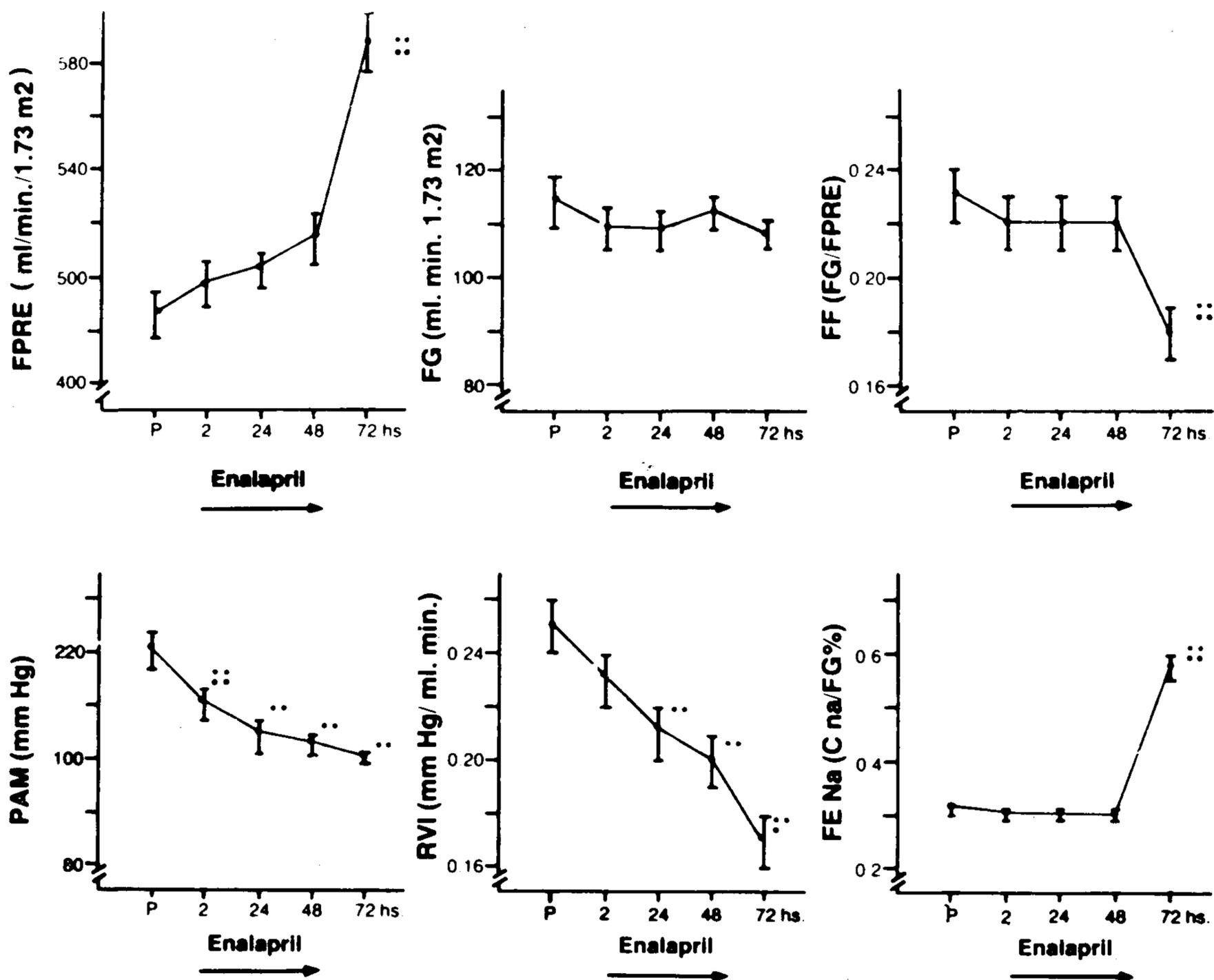


Fig. 12. Cambios hemodinámicos renales producidos por el enalapril en el corto plazo. Valores de flujo plasmático renal efectivo (FPRE), filtrado glomerular (FG), fracción filtrada (FF), presión arterial media (PAM), resistencias vasculares intrarrenales (RVI) y fracción excretada de  $\text{Na}^+$  correspondiente a placebo (P), a 2 horas después de la primera dosis y a las 24, 48 y 72 horas de iniciado el tratamiento (media  $\pm$  ESM;  $p < 0,01$  con respecto a P; \*  $p < 0,05$  con respecto a los valores previos; \*\*  $p < 0,01$  con respecto a los valores previos). (Con permiso de Drugs)<sup>72</sup>

de la angiotensina circulante como a la inhibición de la formación local intrarrenal y eventualmente a la acumulación de las cininas. La disminución de la FF indica vasodilatación predominante a nivel de la arteriola eferente, lo que concuerda con el mayor efecto vasoconstrictor de la angiotensina II a ese nivel.

En los mismos pacientes se determinó la excreción salina de los tres días previos y los cuatro días de tratamiento; se comprobó incremento de la excreción en el tercer y cuarto días a pesar de la disminución de la PS (Fig. 13), estableciéndose un balance negativo. Ocurre que la caída de la FF condicionaría la disminución de la PO peritubular con la consiguiente disminución de la reabsorción proximal; aun aceptado ese mecanismo, se requeriría una disminución relativa de la reabsorción en segmentos más distales para dar lugar al efecto natriurético.

En nuestro estudio se midió sólo el flujo cortical efectivo, lo que no permite descartar ni confirmar un probable incremento del flujo en los nefrones yuxtamedulares y en los medulares capaz de condicionar una menor reabsorción del  $\text{Na}^+$  en las asas largas de Henle.<sup>73, 74</sup> Además, los IECA podrían promover aumento de la excreción de  $\text{Na}^+$ , bloqueando el efecto estimulante de la angiotensina II sobre la reabsorción del  $\text{Na}^+$ .<sup>75, 76</sup> La influencia de la disminución de la aldosterona sobre la excreción del  $\text{Na}^+$  sería un factor concurrente.

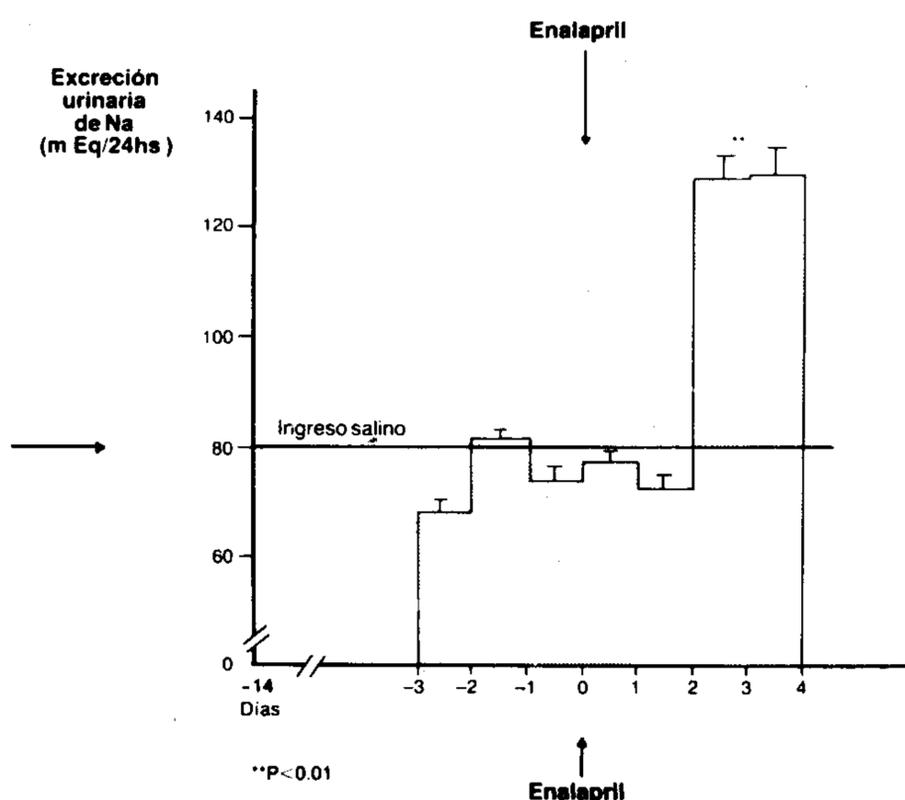


Fig. 13. Balance salino en el mismo grupo de pacientes de la Fig. 12. Excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  en los tres últimos días del período placebo y en los cuatro días de tratamiento con enalapril (media  $\pm$  ESM;  $p < 0,01$  respecto del valor previo). (Con permiso de Drugs)<sup>72</sup>.

Todo parece indicar pues que la angiotensina participa en la determinación de las características hemodinámicas renales de la HE, aun a pesar de la existencia de niveles circulantes normales, ya sea por aumento del número de los receptores u otras modificaciones en las células musculares lisas de los vasos que los hagan hiperreactivos. De cualquier manera, los cambios hemodinámicos y el efecto natriurético producidos por los IECA constituyen un mecanismo antihipertensivo, ya que implican la corrección de factores permisivos o de mantenimiento de la HE (hemodinamia renal, PS/BS).

Ha tomado auge la hipótesis que sostiene la participación de un inhibidor o principio natriurético también en la HE, de manera similar a la referida para la hipertensión  $\text{Na}^+$ -dependiente.<sup>19, 21, 77</sup> Se basa en estudios realizados en la hipertensión genética de la rata sensible a la sal<sup>77</sup> y en algunos elementos indirectos comprobados en la HE humana. Según esa hipótesis existiría en la HE un compromiso genético de la capacidad renal intrínseca de excreción de  $\text{Na}^+$ , que condicionaría el aumento del inhibidor del transporte de  $\text{Na}^+$ , que a nivel renal ajustaría continuamente la excreción, oponiéndose al efecto retenedor. Existiría, pues, una continua tendencia a la corrección de la retención que mantendría el balance sin expansión demostrable. Además, el inhibidor actuaría a nivel celular general y, como ya fue referido, condicionaría el aumento de la RPT y de la PS.

Esta hipótesis plantea varios interrogantes. En primer lugar caben aquí las mismas reservas planteadas al tratar la hipótesis de la AHTC como mecanismo inductor de incremento de la RPT en la HE, en el sentido de que también se requeriría en este caso cierto grado de expansión inicial del  $\text{Na}^+$  corporal para desencadenar la activación del inhibidor, lo que no ha sido demostrado en la HE, como ya ha sido mencionado; se ha argüido con respecto a esta objeción que la expansión puede ser leve, fugaz y difícilmente detectable, como consecuencia del efecto del inhibidor sobre la excreción del  $\text{Na}^+$ .<sup>19</sup> En segundo lugar, no hay evidencias referidas a una supuesta capacidad renal de excreción salina disminuida en la HE. Tampoco se explica por qué algunos pacientes tienen una HA francamente sensible a la sal y otros una sensibilidad mucho menor o nula y cómo se relaciona esa distinta sensibilidad con las modificaciones del contenido iónico celular; con respecto a esos interrogantes las investigaciones del grupo Hollenberg<sup>78-80</sup> plantean una posibilidad interesante; se refieren al comportamiento de la hemodinamia renal en la HE cuando se modifica el ingreso salino.

En el individuo normal y en el 50% de los hipertensos esenciales jóvenes no renalizados, el FPR aumenta significativamente cuando se pasa de una dieta restringida en sal a otra con elevado contenido en  $\text{Na}^+$ . En el 50% restante, en cambio, no se produce ese incremento. Los primeros son considerados "respondedores normales" y los segundos "respondedores anormales" por ésa y otras características. Podría postularse, de acuerdo con Hollenberg y Williams,<sup>80</sup> que la falla de ese mecanismo hemodinámico de control de efecto natriurético podría condicionar la activación de algún alternativo dirigido a evitar la expansión, como por ejemplo el inhibidor en cuestión. De ser esto así, podría relacionarse el aumento del ingreso salino con una mayor actividad del inhibidor y una acentuación de la alteración con el contenido iónico celular en los pacientes sensibles a la sal, con el consiguiente incremento de la RPT y de la PS.

Finalmente, la problemática actual en este subyugante campo se centra en dos aspectos. El primero una afirmación, ya que se han acumulado muchas evidencias sobre la existencia en la HE de alteraciones de los factores que regulan el contenido del  $\text{Ca}^{++}$  citoplasmático libre y el transporte de cationes bivalentes en las células en general y particularmente en las células musculares de los vasos.<sup>81</sup> El segundo es un interrogante referido a la existencia real de una inhibición de la bomba  $\text{ATPasa Na}^+-\text{K}^+$  ouabaína sensible en la HE. No hay acuerdo en ese aspecto.<sup>82</sup> Para algunos no ocurriría tal inhibición y se trataría en realidad de un defecto de membrana primario que alteraría la permeabilidad del transporte de iones monovalentes. Sea como fuere, este aspecto fundamental sería central en la patogenia de la HE y se vincularía de alguna manera a la sensibilidad a la sal en esa condición.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Selkurt EE: Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation* 4: 541, 1951.
2. Coleman TJ, Guyton AC: Hypertension caused by salt loading in the dog. III: Onset transients of cardiac output and other circulatory variables. *Circ Res* 25: 153, 1969.
3. Guyton AC, Coleman TJ, Lowley AW, Scheel KW, Manning RD, Norman RA: Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and hypertension. *Am J Med* 82: 584, 1972.
4. Koomans HA, Rovers JV, Boer P, Geyskes GG, Dorhout Mees EJ: Salt insensitivity of blood pressure in chronic renal failure. *Hypertension* 4: 190, 1982.
5. Luft FC, Weinberger MH: Sodium intake and essential hypertension. *Hypertension* 4 (Suppl III): 14, 1982.
6. Marcó EJ, Sánchez RA, Moledo LJ, Brea SA, Bourges MM, Gilbert BH: La volemia en la hipertensión arterial con insuficiencia renal crónica. *Medicina (Bs As)* 43: 137, 1983.
7. Frohlich ED: Pathophysiology of hypertension. In Kurtzman NA, Martínez Maldonado M (eds): *Pathophysiology of the kidney*, p 881. Ch C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1977.
8. Safar ME, London GM, Weiss YA: Overhydrated renin in hypertensive patients with terminal renal failure: a hemodynamic study. *Clon Nephrol* 5: 183, 1975.
9. Sánchez RA, Marcó EJ, Brea SA, Bourges MN, Gilbert BH, Moledo LJ: Sodio total intercambiable en la hipertensión esencial y en la hipertensión con insuficiencia renal crónica. *Medicina (Bs As)* 41: 153, 1981.
10. Dahl LK, Schackow E: Effects of chronic excess salt ingestion: experimental hypertension in the rat. *Canad Med Assoc J* 90: 155, 1964.
11. Ledingham JM, Cohen RD: The role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension. *Lancet* 2: 979, 1963.
12. Manning RD Jr, Coleman TG, Guyton AC, Norman RA Jr, McCaa RE: Essential role of mean circulatory filling pressure in salt-induced hypertension. *Am J Physiol* 236: R40, 1979.
13. Guyton AC, Coleman TG, Young DB, Lehmeier TE, DeClue JW: Salt balance and long-term blood pressure control. *Ann Rev Med* 31: 15, 1980.
14. Coleman TG, Bower JD, Langford HG, Guyton AC: Regulation of arterial pressure in the anephric state. *Circulation* 42: 509, 1970.
15. Kim KE, Onesti G, Del Guercio ET, Greco J, Fernández M, Eidelson B, Swartz C: Sequential hemodynamic changes in end-stage renal disease and the anephric state during volume expansion. *Hypertension* 2: 102, 1980.
16. Fletcher PJ, Korner PI, Angus JA, Oliver JR: Changes in cardiac output and total peripheral resistance during development of renal hypertension in the rabbit. *Circ Res* 39: 633, 1979.
17. Korner PI, Oliver JR, Casley DJ: Effect of dietary salt on hemodynamics of established renal hypertension in the rabbit. *Hypertension* 2: 794, 1980.
18. De Wardener HE: The natriuretic hormone. *Proceedings 8th Int Congr Nephrol*, p 47. Basel, Karger, 1981.
19. De Wardener HE, MacGregor GA: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 18: 1, 1980.
20. Kramer HG, Gonich HC: Effect of extracellular volume expansion on renal  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -ATPase and cell metabolism. *Nephron* 12: 281, 1974.
21. Poston L, Sewell RB, Wilkinson SR, Richardson PJ, Williams R, Clarkson EM, MacGregor GA, de Wardener HE: Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Brit Med J* 1: 847, 1981.
22. Bilbrey GL, Carter NW, White MG, Schilling GF, Knoohel JP: Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 4: 423, 1973.
23. Cole CH: Decreased ouabain-sensitive adenosine triphosphatase activity in the erythrocyte membrane of patients with chronic renal disease. *Clin Sci Mol Med* 45: 775, 1973.
24. Edmonson RPS, Hilton PJ, Patrick J, Jones NF: Observations of sodium efflux from the leukocyte (abstract). *Kidney Int* 4: 242, 1973.
25. Blanstien MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232: C 164, 1977.
26. Gruber KA, Buckalew VM: Further characterization and evidence for a precursor in the formation of plasma antinatriuretic factor. *Proc Soc Exp Biol Med* 159: 463, 1978.
27. Mizukoshi H, Michelakis AM: Evidence for the existence of a sensitizing factor to pressor agents in plasma of hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 34: 1016, 1972.
28. Haddy FJ, Pammani MB, Clough DL: Humoral factors and the sodium potassium pump in volume expanded hypertension. *Life Sci* 24: 2105, 1979.
29. Plumkett WC, Hutchins Ph M, Gruber KA, Buckalew WM: Evidence of a vascular sensitizing factor in plasma of saline-loaded dogs. *Hypertension* 4: 581, 1982.

30. Songu-Mize E, Bealer SL, Caldwell RW: Effect of AV3V lesions on development of DOCA-salt hypertension and vascular Na<sup>+</sup> pump activity. *Hypertension* 4: 575, 1982.
31. Devynck MA, Pernollet MG, Deray G, Wawquier I, Delva P, Hemming G, Cloix JF, Crabos M, Baudovim-Legros M, Meyer Ph: Investigation of the endogenous Na<sup>+</sup> pump inhibitor in essential hypertension and blood volume expansion. Tenth Scientific Meeting. International Society of Hypertension (abstracts), p 7. Interlaken, Switzerland, 1984.
32. Finasz M, Ponce J, Muller A, Villamil MF, Taquini AC: Papel de la expansión extracelular en la hipertensión por DOCA y sal en la rata. *Medicina (Bs As)* 36: 609, 1976.
33. Dahl LK: Salt and hypertension. *Am J Clin Nut* 25: 331, 1972.
34. Shibata J, Matano S: A salt restriction trial in Japan. In Gross F, Strasser T (eds): *Mild Hypertension Natural History and Management*, p 147. Pitman Medical, Bath, England, 1979.
35. Kesteloot H, Park BC, Lee CS, Brems-Heys E, Joossens JV: A comparative study of blood pressure and sodium intake in Belgium and in Korea. In Kesteloot H, Joossens JV (eds): *Epidemiology of Arterial Blood Pressure*, p 453. Martinus Nijhoff, The Hague, 1980.
36. Kesteloot H, Vuylsteke M, Costenoble A: Relationship between blood pressure and sodium and potassium intake in a Belgian male population group. In Kesteloot H, Joossens JV (eds): *Epidemiology of Arterial Blood Pressure*, p 345. Martinus Nijhoff, Hague, 1980.
37. Ljungman S, Aurell M, Hartfor M, Wikstrand J, Wilhelmsen L, Berglund G: Sodium excretion and blood pressure. *Hypertension* 3: 318, 1981.
38. Staessen J, Fagard E, Lijmen P, Amery A, Bulpitt C, Joossens JV: Salt and blood pressure in Belgium. *J Epidemiol. Community Health* 35: 259, 1981.
39. Simpson FO, Waal-Manning HJ, Bolli P, Phelan EL, Spears GFS: Relationship of blood pressure to sodium excretion in a population survey. *Clin Sci Mol Med* 55 (Suppl): 373, 1978.
40. Luft FC, Rankin LI, Bloch R: Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white normal. *Circulation* 60: 697, 1979.
41. Ramoff MS, Kensh G, Campese VM: Effect of sodium intake on plasma catecholamines in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 26, 1979.
42. Burstym P, Hornall D, Walchorn C: Sodium and potassium intake and blood pressure. *Brit Med J* 281: 537, 1980.
43. Pietinen PI, Wong O, Altschul AM: Electrolyte output, blood pressure and family history of hypertension. *Amer J Clin Nutr* 32: 997, 1979.
44. Simpson FO: Salt and hypertension: a sceptical review of the evidence. *Clin Sci* 57 (Suppl 5): 463, 1978.
45. Swales JD: Dietary salt and hypertension. *Lancet* 1: 1177, 1980.
46. Parifjs J, Joossens JV, Van der Linden L, Verstrcham G, Amery AKPC: Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension. *Am Heart J* 85: 22, 1973.
47. Morgan T, Gillies A, Morgan G, Adam W, Wilson M, Carney S: Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1: 227, 1978.
48. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 63: 193, 1978.
49. Fujita T, Henru WL, Bartter FC, Lake RC, Delea CS: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 69: 334, 1980.
50. Parfrey PS, Markandu ND, Rovitston JE, Jones BE, Jones JC, Mac Gregor GA: Relation between arterial pressure, dietary sodium intake and renin system in essential hypertension. *Brit Med J* 283: 94, 1981.
51. Watkin DM, Froeb HF, Hatch FT: Effects of diet in essential hypertension. I: Baseline study: effects in eighty-six cases of prolonged hospitalization on regular hospital diet. *Am J Med* 9: 428, 1950.
52. The rice diet in the treatment of hypertension: A report to the Medical Research Council. *Lancet* 2: 509, 1950.
53. Corcoran AC, Taylor RD, Page IH: Controlled observations of the effect of low sodium diet therapy in essential hypertension. *Circulation* 3: 1, 1951.
54. Koolen MJ, Van Brunnelen P: Sodium sensitivity in essential hypertension: role of renin-angiotensin-aldosterone system and predictive value of an intravenous furosemide test. *J Hypertension* 2: 55, 1984.
55. Giménez MI, Sánchez RA, Iglesias G, Grunfeld B, Sinsolo R, Marcó E, Moledo LI: Urinary kallikrein-like activity in normotensives and essential hypertensives under different salt intakes and diuretic treatment. Inter-American Society of Hypertension, VI Scientific Meeting. Cleveland, 1985.
56. Freis ED: Salt in hypertension and the effects of diuretics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 19: 13, 1979.
57. Cowley AW: The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* 68: 906, 1980.
58. Tarazi KC, Dustan HP, Frohlich ED, Gifford RW, Hoffman GC: Plasma volume and chronic hypertension. *Arch Intern Med* 125: 835, 1970.
59. Julius S, Pascual AV, Reilly K, London R: Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension. *Arch Intern Med* 127: 116, 1971.
60. Novak LP, Strong CG, Hung JC: Body composition in primary and secondary hypertension. In Genest J, Koiw E (eds): *Hypertension* 72, p 444. Springer, New York, 1972.
61. Lebel M, Schalekamp MA, Beevers DG: Sodium and the renin-angiotensin system in essential hypertension and mineralocorticoid excess. *Lancet* 2: 308, 1974.
62. Weidmann P, Hirsch D, Beretta-Piccoli C, Ziegler WH, Reubi FC: Interrelations among blood pressure, blood volumen, plasma renin activity and urinary catecholamines in benign essential hypertension. *Am J Med* 62: 209, 1977.
63. Beretta-Piccoli C, Davies DL, Boddy K: Relation of arterial pressure with body sodium, body potassium and plasma potassium in essential hypertension. *Clin Sci* 60: 257, 1982.
64. Tarazi RC: Hemodynamic role of the extracellular fluid in hypertension. *Circ Res* 38 (Suppl II): 73, 1976.
65. Simon AC, Safar ME, Levenson JA, Aboras NE, Alexandre JM, Pauleau NF: Extracellular fluid volume and renal indices in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1: 557, 1979.
66. Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Brown JJ, Davies DL, Lever AF, Robertson IS: Body sodium blood volume state in essential hypertension: abnormal relation of exchangeable sodium to age and blood pressure in male patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 (Suppl 1): 134, 1984.
67. Omvik P, Tarazi RC, Bravo EL: Regulation of sodium balance in hypertension. *Hypertension* 2: 515, 1980.
68. Sánchez RA, Marcó E, Iglesias GH, Brito M, Gilbert HB, Moledo LI: Desarrollo de dependencia al sodio en el tratamiento prolongado de la hipertensión esencial. *Medicina (Bs As)* (en prensa).
69. Guyton AC, Coleman TG, Young DB, Lohmeier TE, De Clue JW: Salt balance and long-term pressure control. *Ann Rev Med* 31: 15, 1980.
70. Hollenberg NK, Adams DF: The renal circulation in hypertensive disease. *Am J Med* 60: 773, 1976.
71. Hollemberg NK, Borucki LJ, Adams DF: The renal vasculature in early essential hypertension: evidence for a pathogenic role. *Medicine* 57: 167, 1978.
72. Sánchez RA, Marcó E, Gilbert HB, Raffaele P, Brito M, Giménez M, Moledo LI: Natriuretic effect and changes in renal hemodynamics induced by enalapril in essential hypertension. *Drugs* 30 (Suppl 1): 49, 1985.
73. Stein JH, Osgood RW, Kunu RT: Direct measurement of papillary collecting duct sodium transport in the rat: evidence for heterogeneity of nephron function during Ringer's loading. *J Clin Invest* 58: 767, 1976.
74. Osgood RW, Reineck HJ, Stein JH: Effect of volume expansion on sodium transport in the proximal tubule of yuxtamedullary nephrons. *Clin Res* 25: 444A, 1977.

75. Hall JE, Guyton AC, Trippodo NC: Intrarenal control of electrolyte excretion by angiotensin II. *Am J Physiol* 233: F538, 1977.
76. Hall JE, Coleman TG, Guyton AC, Balfe JW, Salgado HC: Intrarenal role of angiotensin II and (des-Asp') angiotensin II. *Am J Physiol* 236: F252, 1979.
77. Dahl LK, Knudsen KD, Twai J: Humoral transmission of hypertension. Evidence from parabiosis. *Circ Res* 1 (Suppl 24-25): 141, 1982.
78. Shoback DM, Williams GH, Moore TJ, Dluky RG, Podolsky S, Hollenberg NK: Defect in the sodium-modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest* 72: 2115, 1983.
79. Taylor TT, Moore TJ, Hollemberg NK, Williams GH: Converting enzyme inhibition corrects the altered adrenal response to angiotensin II in essential hypertension. *Hypertension* 6: 92, 1984.
80. Hollemberg NK, Williams GH: Volume control and altered renal and adrenal responsiveness to angiotensin in essential hypertension: implications for treatment with converting enzyme inhibition. *J Hypertension* 1 (Suppl I): 119, 1983.
81. Postnov JV, Orlov SN: Alteration of membrane control over intracellular calcium in essential hypertension and in spontaneously hypertensive rats. In Zumkley H, Lasse H (eds): *Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*, p 144. G Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1980.
82. Overbeck HW, Ku DD, Rapp JP: Sodium pump activity in arteries of Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 3: 306, 1981.
83. Postnov YV, Orlov SN, Schevchenko A, Adler AM: Altered sodium permeability, calcium binding and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in the red blood cell membrane in essential hypertension. *Pfluegers Arch* 371: 283, 1977.
84. Postnov YV, Orlov SN: Cell membrane alterations as a source of primary hypertension. *J Hypertension* 2: 1, 1984.