

Temas de actualidad

Nuevos conceptos sobre patogenia de la hipertensión arterial

JUAN CARLOS FASCIOLO

La primera teoría sobre el mecanismo de la hipertensión arterial se debe a Bright (1836), quien realizó autopsias de pacientes que tenían "orina albuminosa", comprobando que el ventrículo izquierdo se encontraba hipertrofiado. Aunque no mencionaba la presión arterial, que había sido descubierta por Hales en 1773, creía que la condición alterada de la sangre obligaba a un mayor esfuerzo del corazón para mantener la circulación a través de los pequeños vasos sanguíneos. Bright creía que la viscosidad de la sangre estaba aumentada en estos pacientes.

Las primeras determinaciones exactas de la presión arterial en el hombre fueron realizadas por Faivre en 1856, quien en operaciones quirúrgicas conectó las arterias femorales y las braquiales con un manómetro de mercurio. Sus valores fueron de 120 mmHG para la femoral y de 115 a 120 mmHg para la branquial.

El primer dispositivo práctico para la determinación incruenta de la presión arterial en el hombre se debe a von Basch en 1880. El y Zadek (1880) estudiaron numerosos pacientes hipertensos, comprobando que algunos no presentaban signos de arterioesclerosis. El manguito neumático que hoy empleamos fue introducido por Riva Rocci en 1896.

Los estudios anatómicos de Toimbee (1846) y de Kirkes (1855) apoyaron el origen renal de la hipertensión arterial. El descubrimiento de la renina por Tigerstedt y Bergman en 1894 significó un importante apoyo para la teoría renal de origen de la hipertensión.

Las investigaciones anatomoclínicas de Volhard y Fahr atribuyeron al riñón la causa de la hipertensión arterial. Según Volhard, la sangre de los "hipertensos blancos", por oposición a los rojos, contendría una sustancia vasoespástica que sería responsable de la palidez cutánea.

En 1934, Goldblatt y sus colaboradores describieron un método confiable de producir hipertensión arterial en los animales, reduciendo el aporte sanguíneo al riñón. De esta manera no quedó ya duda alguna de que el riñón podía iniciar y mantener la hipertensión arterial.

El origen suprarrenal de la hipertensión arterial fue postulado después que las investigaciones de Oliver y Schaefer (1895) y de Takamine y de Aldrich (1905) llevaron al descubrimiento de la adrenalina. Sin embargo los estudios de Hülse (1922) no apoyaron esta teoría.

La posibilidad de que la hipertensión fuera debida a una hiperto-

nía de los centros vasomotores fue enunciada por von Monakov en 1920 y recibió apoyo de los experimentos de Koch y Mies (1922), quienes produjeron hipertensión en animales mediante la deaferentación de los barorreceptores arteriales.

Este apretado resumen de las ideas sobre el mecanismo de la hipertensión arterial nos muestra que las preguntas planteadas hace muchos años aún no han recibido una respuesta adecuada. Debemos reconocer, no obstante, que se ha recorrido mucho camino, que nuestros conocimientos se han ampliado y profundizado y que los nuevos tratamientos han mejorado el pronóstico de la enfermedad.

Hemos aprendido también en estas últimas décadas que la existencia probada de un mecanismo que produce hipertensión no implica que otros mecanismos no puedan producirla. No existe una causa única de hipertensión y es muy probable que decenas de mecanismos diferentes puedan producir hipertensión arterial en la especie humana.

La existencia de diversos modelos de hipertensión experimental ha ayudado mucho a ampliar nuestra perspectiva sobre los mecanismos de la hipertensión humana. En muchos casos los modelos experimentales han sido imitación de los hallazgos realizados por los clínicos y en otros los modelos experimentales han inspirado investigaciones clínicas.

Me reduciré ahora a exponer lo que considero los desarrollos más importantes en el campo de la fisiopatología de la hipertensión arterial en estos últimos años.

En esta última década se han intensificado los estudios sobre diversos mecanismos capaces de producir hipertensión arterial. El papel del sistema nervioso ha sido muy investigado y se ha comprobado que lesiones de zonas circunscriptas del encéfalo son capaces de producir o de inhibir la producción de hipertensión experimental.

Los estudios sobre las prostaglandinas han realizado notables progresos y ha sido posible identificar a los tromboxanos y las prostaciclina, que se cuentan entre las más potentes sustancias vasoactivas conocidas. Su participación en los mecanismos que producen hipertensión arterial no ha sido aún aclarada.

El sistema calicreína-kininas, tanto las calicreínas glandulares como las sanguíneas, ha sido objeto de importantes trabajos de investigación. No obstante su papel fisiológico, así como su posible participación en la producción de la hipertensión arterial, distan de estar firmemente establecidos.

La vasopresina u hormona antidiurética no fue considerada durante algún tiempo como posible responsable de algunos tipos de hipertensión arterial. Su intensa acción antidiurética acaparó la atención y su acción vasoconstrictora fue considerada por muchos como un efecto farmacológico, es decir que se obtenía con dosis que no se encontraban en situaciones fisiológicas o patológicas. Más recientemente, sin embargo, se pudo comprobar que la acción vasoconstrictora de la vasopresina tiene importancia fisiológica. Su papel en algunos tipos de hipertensión arterial experimental, como la producida por la administración de DCA y sal, está apoyado por algunos investigadores y negado por otros.

El mecanismo contráctil del músculo liso, y en especial el del músculo liso vascular, en el que está centrado nuestro interés, es sumamente complejo y ha sido objeto de importantes investigaciones en estos últimos años.

Es obvio que si la hipertensión arterial resulta de un aumento del tono del músculo de los vasos de resistencia, el conocimiento de la fisiopatología y la bioquímica de este músculo es esencial para la correcta interpretación de la enfermedad hipertensiva.

Me ocuparé con un poco más de extensión de la participación del músculo vascular en la hipertensión, porque tengo cierta experiencia en este campo y creo que algunas respuestas a los problemas que plantea la enfermedad se encontrarán al profundizar estas investigaciones.

El músculo liso se encuentra distribuido a lo largo de todos los vasos sanguíneos, desde las grandes arterias a las grandes venas. Su función fisiológica puede ser interpretada en relación con su ubicación. En las pequeñas arterias y arteriolas, el tono del músculo vascular permite controlar la resistencia periférica y por consiguiente la presión arterial, y también distribuir el caudal sanguíneo hacia los diferentes territorios vasculares. A nivel de los esfínteres precapilares, ade-

cua la distribución de la sangre hacia diversas áreas capilares. En el sistema venoso, en particular en las grandes venas, su función parece ser adecuar el continente vascular a su contenido sanguíneo.

Nos detendremos especialmente en el músculo vascular, comprometido con el mantenimiento y regulación de la resistencia periférica. Quiero dejar debidamente aclarado aquí que el músculo liso vascular, a pesar de su homogeneidad morfológica, muestra grandes diferencias en los aspectos funcionales y en su respuesta a los diversos agonistas vasoactivos, de acuerdo con su ubicación.

El músculo de los vasos de resistencia es el encargado de adecuar el débito arterial, es decir, el caudal de sangre que pasa del sistema arterial al venocapilar, al débito cardíaco. Cuando el tono del músculo aumenta, el calibre de los va-

sos se reduce y el débito arterial disminuye. Este desfase entre débito cardíaco y débito arterial produce un aumento de la presión arterial y este ascenso se estabiliza cuando es suficiente para elevar el débito arterial al nivel del débito cardíaco.

El músculo vascular está sujeto al control de diversos agonistas que pueden ser agrupados en tres sistemas, de acuerdo con la función fisiológica que les asignamos (Fig. 1).

El sistema nervioso, como sistema de integración, tiene la responsabilidad de mantener una presión arterial adecuada, de la cual depende su propia función y la del organismo todo. El tono del músculo de los vasos de resistencia es mantenido principalmente por el sistema nervioso, como lo demuestra el hecho de que la destrucción de la médula espinal provoca una dramática caída de la presión arterial. Los principales ago-

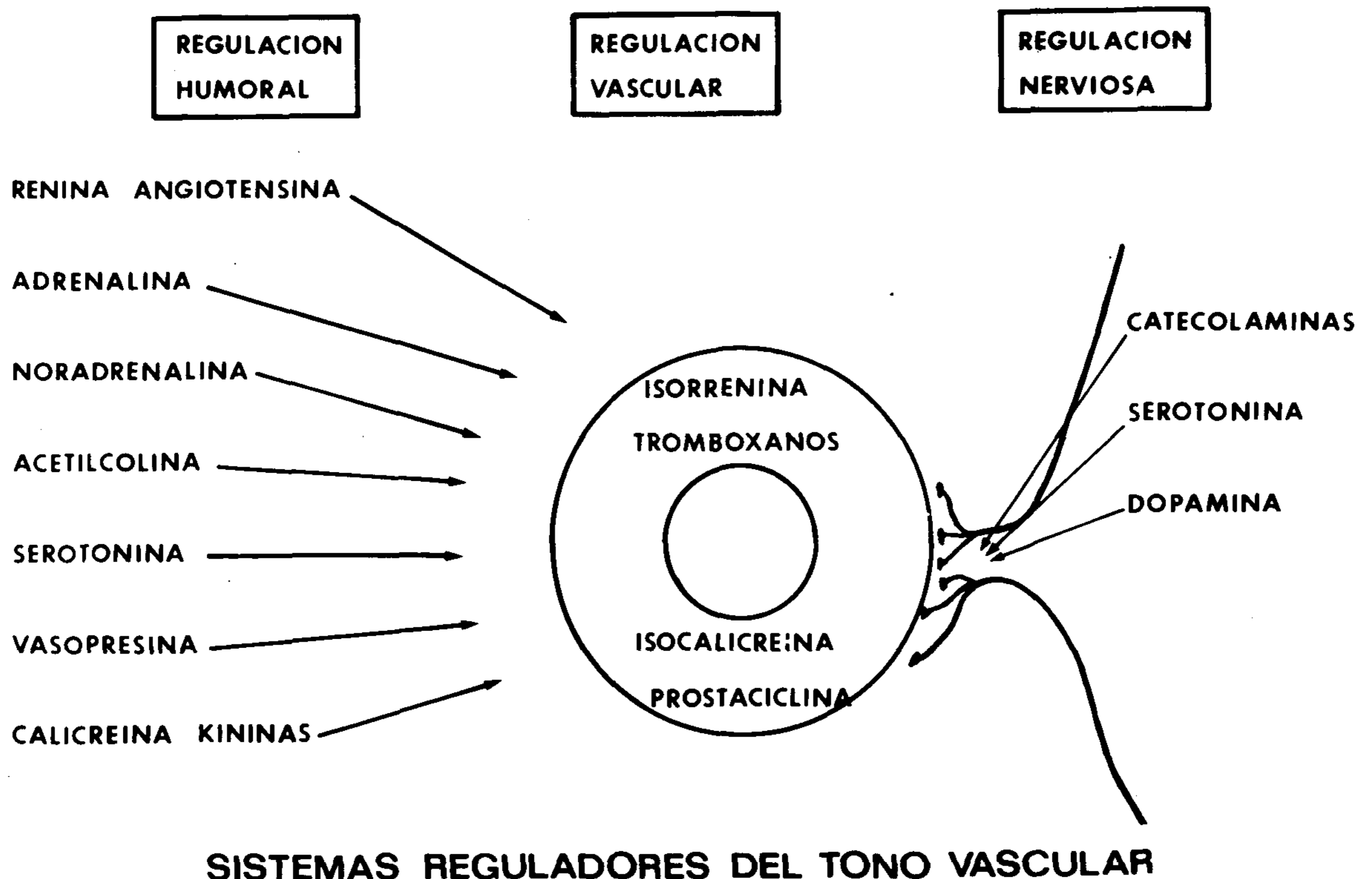


Fig. 1. El músculo liso vascular de los vasos de resistencia está sometido a la acción de sustancias que lo contraen o lo relajan. Algunas de estas sustancias son aportadas por la sangre (regulación humoral). Otras son liberadas en las terminaciones de los nervios vasculares (regulación nerviosa). Un tercer grupo de sustancias son sintetizadas en la pared vascular (regulación idiovascular).

nistas vasoactivos liberados en las terminaciones nerviosas son las catecolaminas, aunque los vasodilatadores puedan tener cierta participación en algunos circuitos vasculares.

La presión arterial no puede ser mantenida si el volumen de sangre circulante no es también conservado. El sistema de agonistas encargados de la conservación del volumen sanguíneo y de la adaptación del continente al contenido sanguíneo está integrado por tres agonistas, que tienen una interesante particularidad: no sólo tienen una enérgica acción sobre el músculo vascular, sino que también controlan el metabolismo hidrosalino y el volumen sanguíneo.

La angiotensina, además de su enérgica acción vasoconstrictora, estimula la secreción de aldosterona y de vasopresina y también la sensación de sed. La antinatriuresis y la antidiuresis, y la mayor ingestión de agua, restauran o incrementan el líquido extracelular y la volemia. La vasopresina u hormona antidiurética tiene efecto y funciones similares.

Las kininas tienen una intensa acción vasodilatadora y también efecto diurético. Uno se siente tentado de adjudicarles un papel opuesto al de la angiotensina y la vasopresina, es decir, contribuirían a reducir la volemia cuando ésta está aumentada, pero no existen suficientes pruebas de que esto ocurra.

Un tercer grupo de agonistas no es aportado con la sangre circulante, sino que se forma en las paredes de los vasos o en su inmediata proximidad. Son las prostaglandinas, tromboexanos o prostaciclina, las isorreninas y probablemente también las isocalicreínas. Su papel fisiológico, siempre interpretativo, podría ser la regulación de la perfusión sanguínea de los tejidos, desde que su efecto se ejerce localmente.

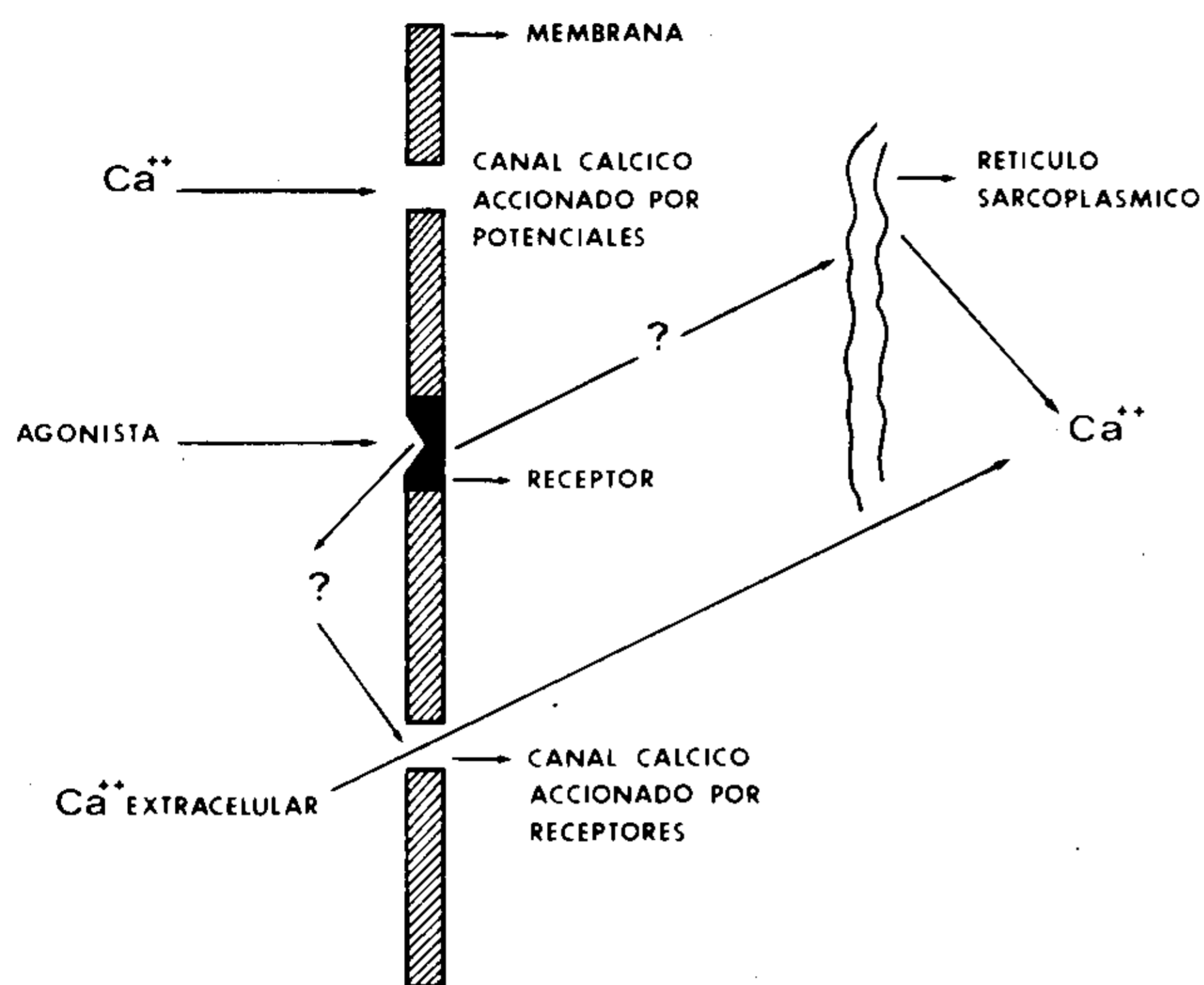
Como todas las clasificaciones, al agrupar los agonistas vasoactivos en tres sistemas independientes debemos reconocer sus limitaciones. Sabemos que tanto la vasopresina como la angiotensina pueden ser liberadas mediante estímulos provenientes del sistema nervioso y también que estas sustancias a su vez tienen acciones sobre diversos centros nerviosos relacionados con la regulación de la presión arterial y el metabolismo hidrosalino. Es decir que existe una verdadera regulación neurohumoral.

Estos tres grupos de agonistas pueden sufrir eventualmente cambios que aumentan el tono muscular de los vasos de resistencia y elevan la presión arterial. El énfasis de los estudios sobre los mecanismos de la hipertensión arterial ha sido puesto en demostrar un aumento de la concentración sanguínea de alguno de estos agonistas, que pudiera explicar el aumento del tono del músculo vascular. Pero el aumento del tono puede ser independiente del incremento de agentes vasoconstrictores y debido a trastornos del mecanismo contráctil. Ya algunos investigadores comprobaron que en algunos tipos de hipertensión arterial la respuesta vascular a ciertos agonistas vasoconstrictores puede estar aumentada.

Estamos lejos aún de comprender exactamente la compleja secuencia de eventos que lleva a la contracción del músculo liso. Sabemos que los agonistas vasoactivos deben fijarse primeramente a un receptor y éste, de alguna manera, abre canales que permiten la entrada de Ca a la célula, desde el compartimiento extracelular (Fig. 2). Dentro de la célula muscular existe Ca ligado a diversas organelas, en especial al retículo sarcoplásmico. Los agonistas vasoconstrictores, a través de un mecanismo aún no aclarado, desprenden este Ca, que pasa al sarcoplasma al estado iónico. El Ca sarcoplásmico se fija probablemente a la calmodulina y esta proteína, activada por el Ca, activa a su vez una fosforilasa, que fosforila la miosina y pone en marcha el mecanismo contráctil (Fig. 3). El tono del músculo liso vascular, es decir, su grado de contracción, depende de la concentración del ión Ca en el sarcoplasma. Con una concentración 10^{-7} ó 10^{-8} M el músculo liso se encuentra completamente relajado, mientras que está completamente contraído si la concentración asciende a 10^{-5} M. La concentración del ión calcio en el sarcoplasma regula por lo tanto el tono del músculo vascular.

La concentración del ión calcio en el sarcoplasma es 10.000 veces menor que su concentración en el líquido extracelular. Por lo tanto, el calcio debe ser activamente excluido del sarcoplasma para la conservación de sus bajos niveles celulares.

La concentración del sodio extracelular es unas 10 veces mayor que la sarcoplásmica, de



MOVILIZACION DEL CALCIO POR LOS AGONISTAS

Fig. 2. Los agonistas vasoconstrictores se fijan a receptores específicos y abren canales cálcicos que permiten la entrada de calcio a la célula. También desprenden calcio fijado al retículo sarcoplásmico y otras organelas celulares. Los mensajeros secundarios de estas acciones no son bien conocidos. El aumento de la concentración del ión calcio iónico en el sarcoplasma determina la contracción del músculo liso.

modo que el músculo corre el riesgo de ser inundado por el sodio extracelular. Existe una bomba sodio-potasio que ingresa potasio del extracelular y expelle al sodio y que funciona con la energía derivada de la hidrólisis del ATP (Fig. 4). Esta bomba puede ser paralizada mediante la ouabaina. La entrada de sodio a la célula, a través de su elevado gradiente electroquímico, proporcionaría la energía para la expulsión del calcio de la célula (Fig. 5). Si la concentración del sodio intracelular aumenta, el gradiente sódico se reduce y esto puede provocar dificultades en la expulsión del calcio y un aumento del calcio sarcoplásmico y el consiguiente aumento del tono del músculo liso. No es seguro que esta explicación sea totalmente correcta, y es posible que exista una bomba de calcio que requiera energía para su expulsión de la célula. No obstante, parece probado que un aumento del sodio sarcoplásmico produce incremento en la concentración del ión calcio e hipertensión vascular.

Desde el punto de vista hemodinámico la alteración fundamental en la hipertensión arterial es el aumento de la resistencia vascular, debi-

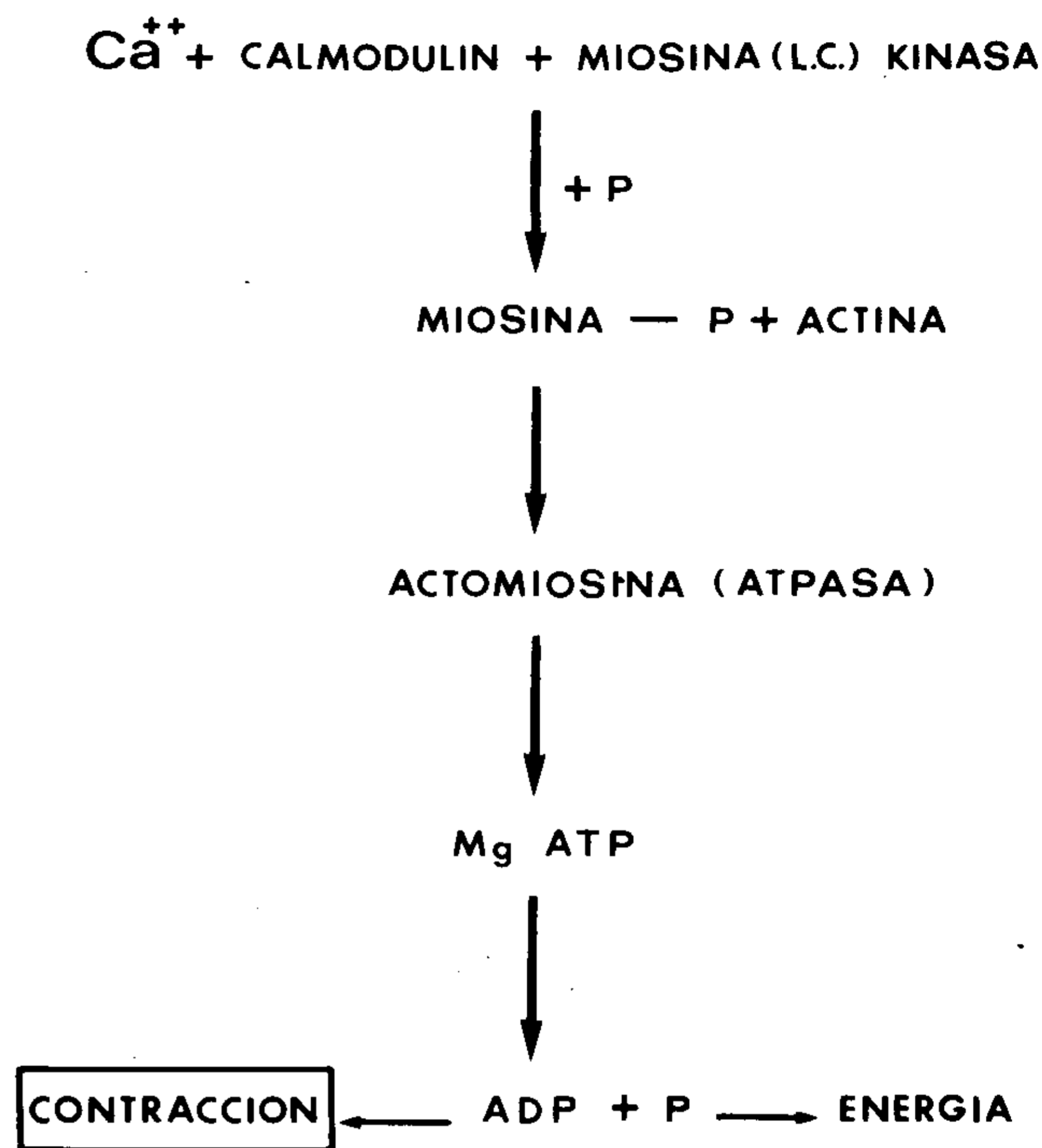


Fig. 3. El calcio se une a la calmodulina y activa una miosinokinasa. Esta fosforila a la miosina. La miosina fosforilada se une a la actina formando la actomisina. Esta actúa como una ATPasa e hidroliza el MgATP, liberando fósforo inorgánico y energía para la contracción.

do a una hipertonia del músculo liso de los vasos de resistencia. En todos los casos ese aumento está mediado a través de un incremento del calcio sarcoplásmico, cualquiera sea el mecanismo que lo origine. Puede ser consecuencia de un aumento de la concentración de los agonistas vasoconstrictores circulantes, de cambios en la permeabilidad de las membranas, de modificaciones de los canales cálcicos (Fig. 6), de alteraciones de las bombas de calcio o de la sódico-potásica, de un aumento del sodio sarcoplásmico, etc. La investigación de las posibles alteraciones del mecanismo contráctil vascular en la hipertensión arterial es una línea de trabajo que ha comenzado a desarrollarse en los últimos años y que promete importantes contribuciones para la interpretación de los mecanismos que producen hipertensión arterial.

No intentaré hacer una revisión bibliográfica de los trabajos publicados sobre el tema; mencionaré sólo algunos, lo que permitirá al lector

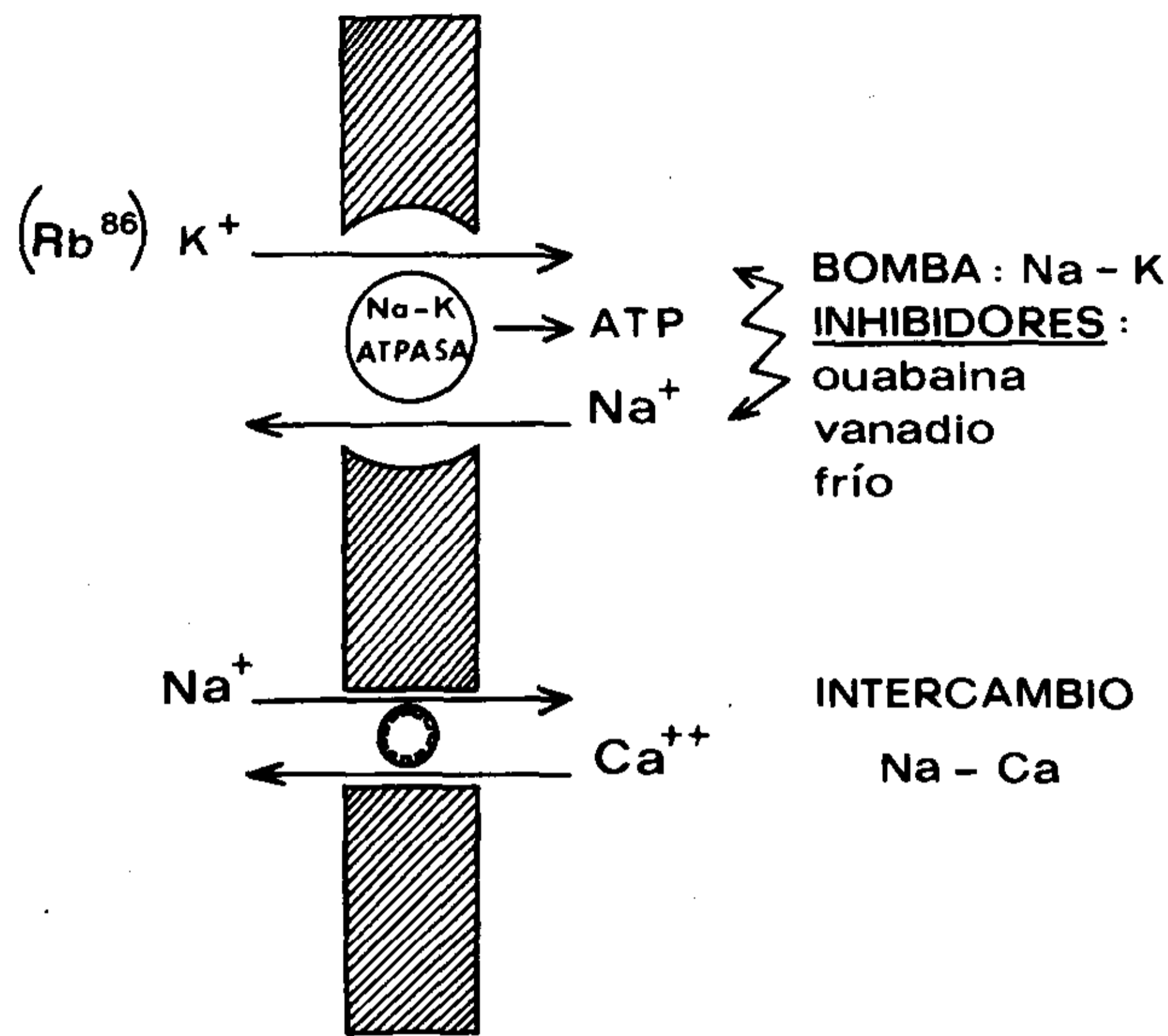
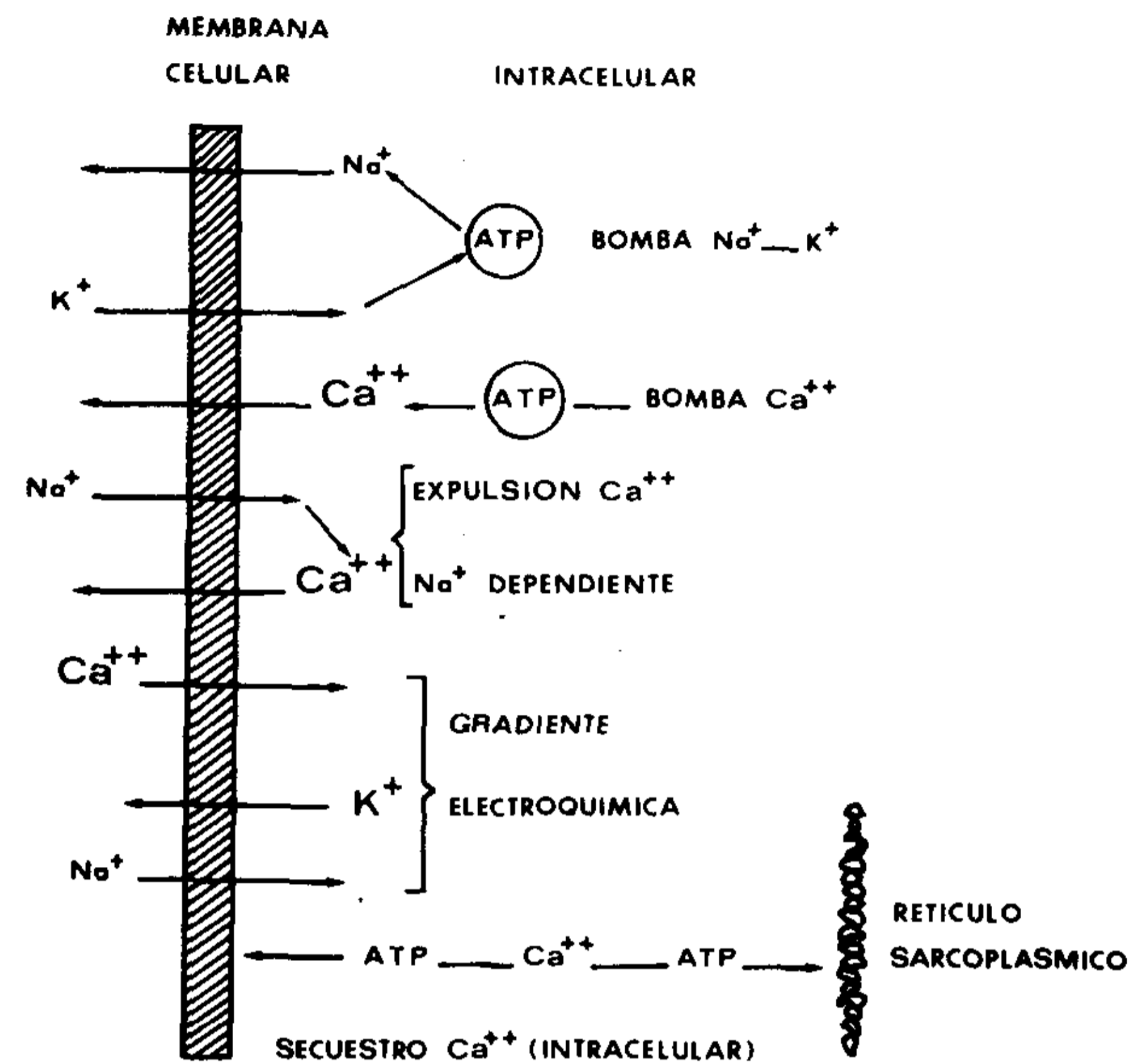


Fig. 4. La enzima responsable del funcionamiento de la bomba Na-K es la ATPasa Na-K dependiente, que hidroliza al ATP liberando energía. La actividad de la bomba del músculo liso suele medirse con la técnica del Rb^{86} . Este se comporta como el K^+ , de manera que su transferencia del compartimiento extracelular al intracelular es función de la actividad de la bomba. La inhibición de la bomba tiende a aumentar el Na^+ sarcoplásmico y esto debilita el mecanismo de intercambio Na^+ - Ca^{++} , aumentando el Ca^{++} sarcoplásmico y el tono del músculo liso.

tener una idea sobre los conceptos y las técnicas que actualmente se manejan en este campo.

Se han realizado investigaciones en varios modelos de hipertensión arterial experimental y también en casos clínicos. Devynck, Pernollet, Núñez y Meyer (1981) estudiaron el manejo del calcio por la membrana de eritrocitos de ratas con hipertensión espontánea, de la cepa de Okamoto. Comprobaron, cuando se las compara con ratas normales de la cepa Wistar, alteraciones de la fijación y expulsión del calcio que podrían producir incrementos del calcio sarcoplásmico. Estos resultados podrían ser extrapolados a los vasos de resistencia, ya que se trataría de un trastorno genético generalizado.

Rapp (1981) realizó estudios en las ratas de la cepa Dahl, sensibles y resistentes a la producción de hipertensión arterial por la administración de sal. Se les administró vanadio, que inhibe la ATPasa sodio-potasio dependiente. Las aortas de las ratas sensibles al sodio responden al vanadio con mayor contracción que las Dahl



MOVIMIENTOS DE Na^+ , K^+ y Ca^{++} EN MUSCULO LISO

Fig. 5. La bomba Na-K expulsa Na^+ sarcoplásmico e ingresa K^+ del compartimiento extracelular. El Ca^{++} sarcoplásmico es expulsado por un mecanismo que depende del ingreso de Na^+ a la célula y por una bomba de Ca que lo expulsa con consumo de energía suministrada por el ATP. El Ca^{++} y el Na^+ ingresan a la célula a través de importantes gradientes electroquímicos. La concentración de K^+ es mayor en el sarcoplasma y por ello tiende a difundir al extracelular. El Ca^{++} sarcoplásmico es fijado al retículo sarcoplásmico y otras organelas celulares mediante un proceso que requiere ATP.

resistentes, indicando que existe una diferencia cuantitativa en el mecanismo contráctil de ambos grupos.

Huot y colaboradores (1983) estudiaron el funcionamiento de la bomba sódico-potásica con la técnica de la captación de rubidio en ratas con hipertensión arterial provocada por una reducción de la masa renal. Comprobaron que la sangre de estos animales contiene un factor inhibidor de la bomba sodio-potasio que afectaría el transporte de sodio y produciría la hipertensión.

Songu-Mize y colaboradores (1983) investigaron la actividad de la bomba de sodio con la técnica del rubidio 86 en la arteria de la cola de ratas hipertensas tipo Goldblatt dos riñones. En las ratas hipertensas, la bomba sódica muestra mayor actividad, pero las lesiones a nivel de la

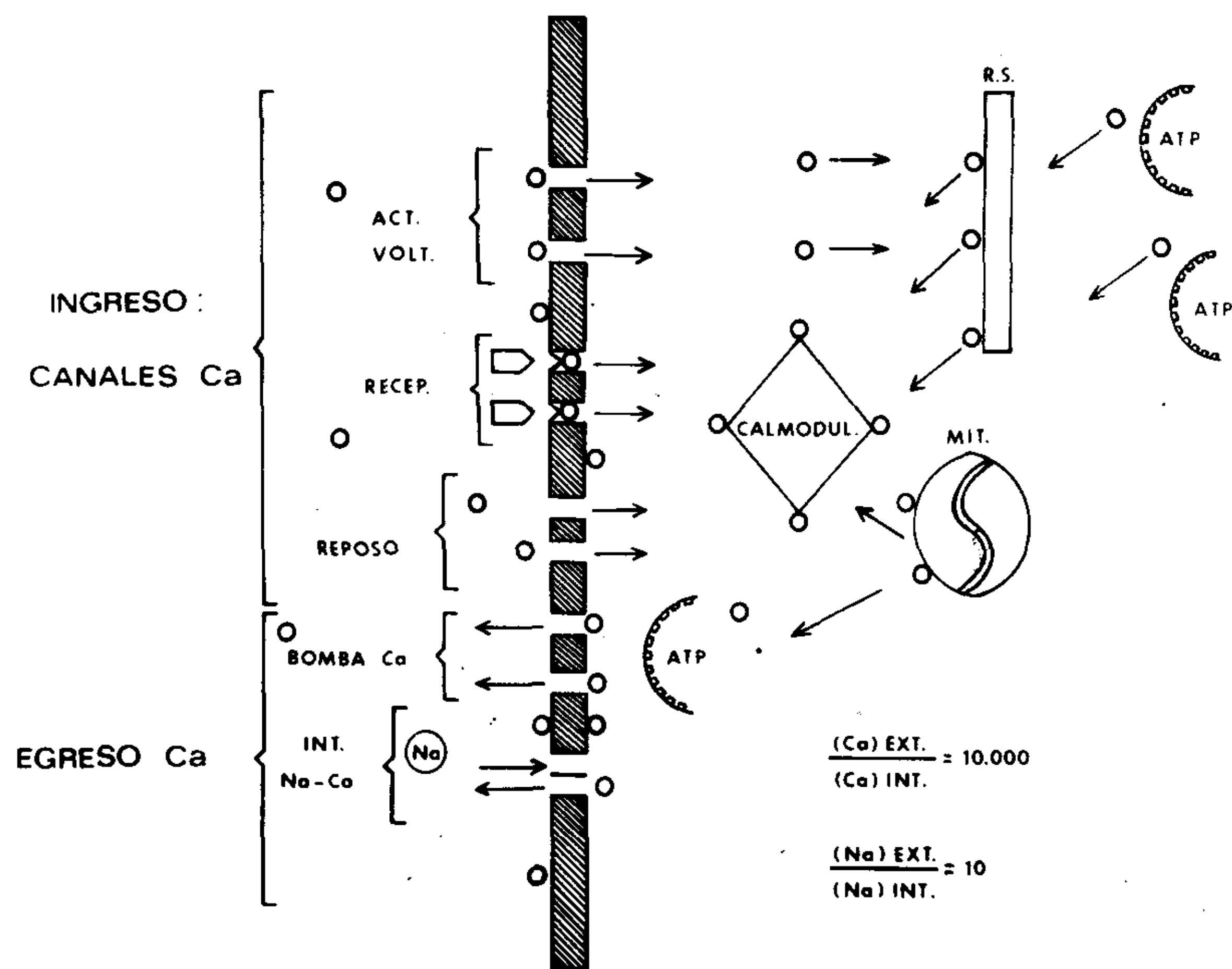


Fig. 6. Movimientos de Ca^{++} . Tres vías permiten el ingreso a la célula del Ca^{++} extracelular. Hay canales cálcicos que se abren y permiten el ingreso de Ca^{++} , cuando la célula se despolariza (canales activados por voltaje). Otros canales se hacen permeables cuando el agonista se fija al receptor (canales activados por los receptores). El Ca^{++} puede también ingresar merced al elevado gradiente electroquímico (canales de reposo). El egreso tiene lugar mediante la bomba de Ca y por el mecanismo de intercambio con Na^+ . El calcio que ingresa, de alguna manera libera Ca fijado a organelas celulares, el que se une a la calmodulina y pone en marcha el mecanismo contráctil.

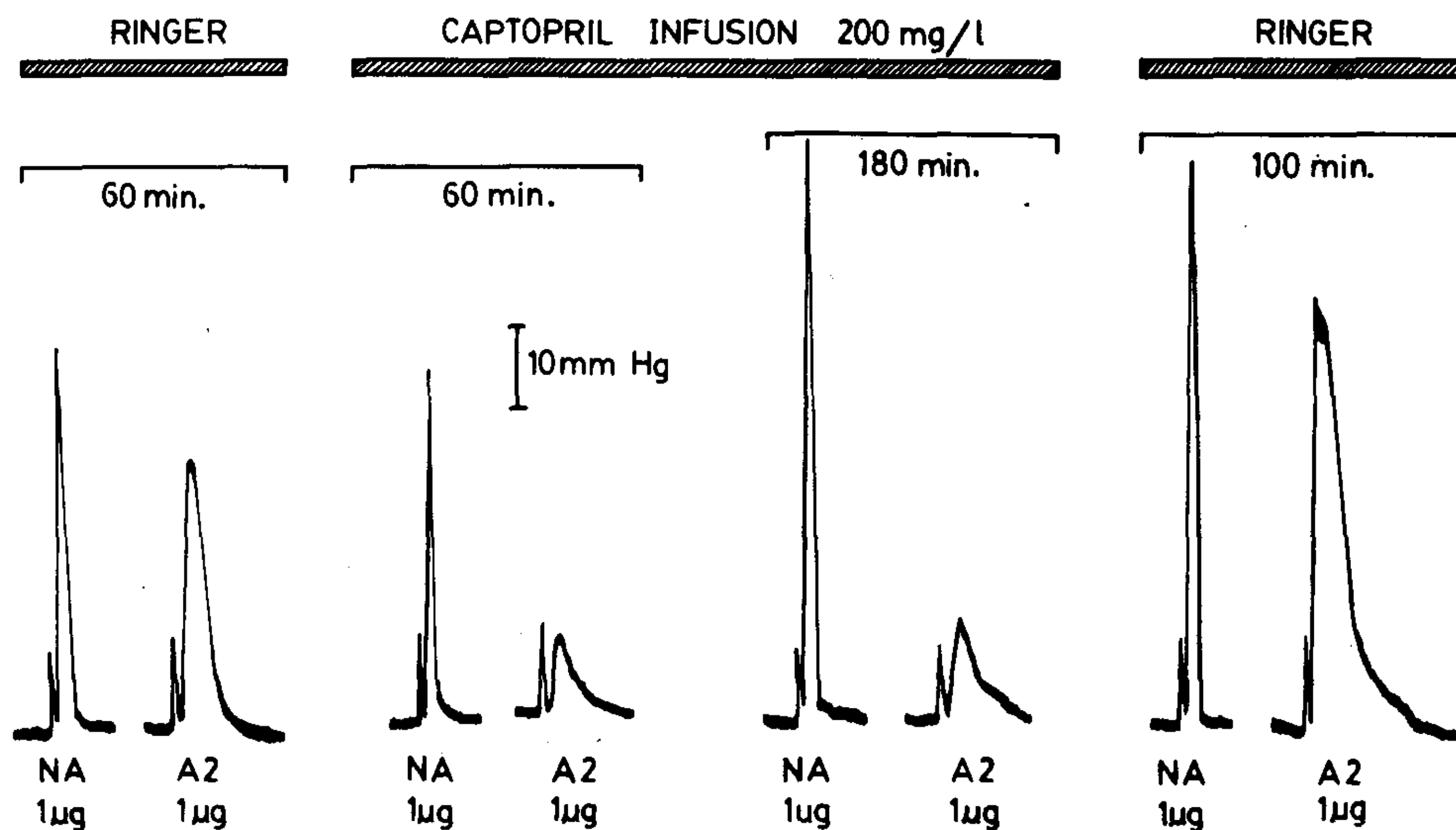


Fig. 7. Efecto vasoconstrictor de la noradrenalina (NA) y de la angiotensina II (AII) sobre el circuito vascular de la arteria mesentérica anterior de la rata perfundida con solución salina. El rápido pico que precede al más elevado, es debido al efecto volumen de la inyección y el siguiente es el aumento de la presión de perfusión debido al efecto vasoconstrictor de las sustancias inyectadas. Durante la perfusión con captopril el efecto de la angiotensina II es reducido pero no el de la noradrenalina. Al suspender el captopril la angiotensina II recupera su efecto. La potenciación de los agonistas a medida que se prolonga la perfusión es habitual en este preparado. La conclusión de este experimento es que el captopril inhibe parcialmente el efecto de la angiotensina II. Esta inhibición tiene también lugar con otro inhibidor de la enzima de conversión, el teprótide. (Experimentos personales, no publicados.)

zona anteroventral del tercer ventrículo cerebral previenen la hipertensión y los cambios de la bomba sódica. En algunos de estos modelos experimentales el cambio del mecanismo vascular pudo haber sido primitivo, pero en otros debemos admitir que éste fue la consecuencia de otra alteración, como la reducción de la masa renal o la isquemia del riñón.

Estudios recientes sugieren que la hipertensión sodio dependiente con baja renina es producida en parte por la liberación por el cerebro de un factor parecido a la ouabaina, tal vez la buscada hormona natriurética. Este factor inhibe la ATPasa sodio-potasio dependiente y por lo tanto el bombeo activo de sodio y potasio en el músculo vascular, lo que aumenta su poder contráctil (Haddy y colaboradores, 1980).

También se han descrito trastornos en el transporte de sodio en los eritrocitos de pacientes que padecen de hipertensión esencial. Estos trastornos están en cambio ausentes en pacientes con hipertensión secundaria (Mendoza y colaboradores, 1981).

Sin duda otras alteraciones del mecanismo contráctil, aún no exploradas, pueden aumentar el tono del músculo liso vascular y producir hipertensión arterial. La concentración de posibles mensajeros secundarios de los agonistas vasoconstrictores y vasodilatadores como el GMP y el AMP cíclicos, generados a través de enzimas presentes en la pared vascular, puede estar alterada y modificar el tono miógeno o la respuesta vascular a estos agonistas. Sabemos que por lo menos una importante sustancia vasoconstrictora, la angiotensina I, debe ser convertida en la pared vascular en angiotensina II para ser activa, mediante la llamada enzima de conversión o kininasa II. Experimentos realizados por nosotros nos llevan a pensar que también las angiotensinas II y III y probablemente otros agonistas muestran conversión en la pared vascular para ser activas (Fig. 7). Recientemente se ha señalado que la acción vasodilatadora de la acetilcolina sobre la aorta de conejo se debería a que estimula la síntesis de prostaglandinas por el endotelio vascular (Singer y Peach, 1982).

Cualquier mecanismo —y entre ellos los biológicos— puede presentar deficiencias en su funcio-

namiento y en el músculo vascular algunas de estas deficiencias puede incrementar el tono. Este incremento naturalmente aumenta la resistencia vascular y lleva a la hipertensión.

Ya que los diversos mecanismos que regulan la presión arterial a través del control del tono vascular están interrelacionados, una alteración en uno de estos mecanismos es capaz de producir cambios en los otros. Estos cambios secundarios pueden en ocasiones ser considerados primitivos y atribuirles ser la causa de la hipertensión arterial.

Es a veces difícil decidir sobre la causa de un fenómeno cuando diversos factores intervienen en su producción. En estos casos parece más razonable hablar de situaciones que de causas. Ciertas conclusiones que parecen apoyadas por los hechos pueden sin embargo resultar engañosas cuando se trata de decidir sobre la causa de la hipertensión arterial. Un ejemplo, aunque grosero, puede alertar sobre la necesidad de evitar conclusiones precipitadas. Una sangría puede hacer descender la presión arterial a un hipertenso, pero de este hecho no podemos concluir que su hipertensión es debida a la hipervolemia. Tampoco podríamos concluir que la hipertensión sea de origen nervioso, porque el bloqueo del sistema ortosimpático produzca descenso de la presión arterial.

Desde el reconocimiento de la hipertensión arterial se pensó correctamente que el problema residía en el aumento de la resistencia vascular. Si este incremento no es debido a la disminución del calibre de los vasos de resistencia, por modificaciones estructurales o por su reducción numérica, debe resultar de un aumento del tono del músculo liso vascular. Así lo entendieron desde un comienzo los que se interesaron en el mecanismo de la hipertensión arterial, pero las causas de esa hipertonía vascular no han sido aclaradas y la búsqueda de la respuesta continúa.

BIBLIOGRAFIA

1. Hales S: Statistical Essays. London, 1733.
2. Faivre J: Etudes experimentales sur les lésions organiques du coeur. Gaz Med de Paris, p 727, 1851.
3. von Basch S: Ueber die Messung des Blutdrucks am Menschen. Ztsch f Klin Med 2: 79, 1880.
4. Riva-Rocci S: Un nuovo sfigmomanometro. Gaz Med di

- Torino 47: 981, 1896.
5. Zadek I: Die messung des Blutdrucks am Menschen mittelst des Baschchen Apparates.
 6. Bright T: Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hospit Rev* 1: 380, 1836.
 7. Toimbee J: On the intimate structure of the human kidney and on the changes which its several component parts undergo in "Bright's disease". *Medico-Chirurgical Trans* 29: 303, 1846.
 8. Kirkes WS: On apoplexy in relation to chronic renal disease. *Med Times and Gazette London NS* 11: 515, 1855.
 9. Tigerstedt R, Bergman PG: Niere und Kreislauf. *Skandinav Arch f Physiol* 8: 223, 1898.
 10. Volhard F: Der arterielle Hochdruck. *Verhandl d Deutsch Gesellsch Finn Med* 35: 134, 1923.
 11. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW: Studies on experimental hypertension: production of persistent elevation of blood pressure by means of renal ischemia. *J Exper Med* 59: 347, 1934.
 12. Oliver G, Schaefer EA: On the physiological actions of extractus of pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiol* 18: 227, 1885.
 13. Takamine J: Adrenaline the active principle of the suprarenal gland and its mode of preparation. *Am J Pharm* 73: 523, 1901.
 14. Aldrich TB: Adrenaline (epinephrine) the active principle of the suprarenal glands. *J Am Chem Soc* 27: 1074, 1905.
 15. Hülse W: Experimentelle Untersuchungen zur Genese des essentielle Hochdrucks. *Archf Exper Path u Pharmakol* 146: 282, 1929.
 16. von Monakov P: Blutdruckstieigerung und Niere. *Deutsches Arch f Klin Med* 133: 129, 1920.
 17. Koch E, Mies H: Cronischer arterielle Hochdruck durch experimentelle Duerausschaltung des Blutdruckzugler. *Kraukeits Forschung* 7: 241, 1929.
 18. Frey E, Kraut H, Werle E: Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitores. *Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart*, 1950.
 19. Blaustein MP: The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 70: 33, 1974.
 20. Devynck MA, Pernollet MG, Muñiz AM, Meyer P: Analysis of calcium handling in erythrocyte membrane of genetically hypertensive rats. *Hypertension* 3: 397, 1981.
 21. Rapp JP: Aortic response ot Vanadate: Independence from Na-K ATPase and comparison of Dahl salt sensitive and salt resistant rats, Part II, I. *Hypertension* 3: 168, 1981.
 22. Huot SJ, Pamnani MB, Clough DL, Buggy J, Bryant J, Harder DR, Haddy FJ: sodium-potassium activity in reduced renal mass hypertension, Part II, I. *Hypertension* 5: 94, 1983.
 23. Songu-Mize E, Bealer SL, Calderwell W: Effect of anteroventral third ventricle lessions on vascular sodium pump activity in two kidneys Goldblatt hypertension, Part II, I. *Hypertensive* 5: 89, 1983.
 24. Haddy FJ: Mechanism, prevention and theraphy of sodium dependent hypertension. *Amer J Med* 69: 756, 1980.
 25. Mendoca M, Garay RP, Ben-Ishay D, Meyer P: Abnormal erythrocyte cation transportation in primary hypertension, Part I, I. *Hypertension* 3: 179, 1981.
 26. Singer HA, Peach MJ: Calcium and endothelial mediated vascular muscle relaxation in rabbit aorta, Cap II, II. *Hypertension* 4: 9, 1982.