

11227
201. 7.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran"



PARTICIPACION DEL VOLUMEN EXTRACELULAR Y
DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA EN LA
HIPERTENSION DE LA INSUFICIENCIA RENAL
CRONICA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S
DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
DR. FRANCIS B. GABBAI LAVAL

MEXICO, D. F.

ABRIL 1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

La hipertensión asociada a la enfermedad renal primaria es sin duda la causa más frecuente de la hipertensión - de tipo secundario (1). A medida que la nefropatía avanza, la frecuencia de la hipertensión aumenta, siendo -- muy alta en los estadios terminales de la enfermedad renal (2, 6). El mecanismo de ésta forma de hipertensión- ha sido estudiado extensamente, en gran parte, gracias- al surgimiento de los procedimientos dialíticos.

Debido a la incapacidad por parte del riñón enfermo pa-
ra excretar sodio y agua y tomando en cuenta la rela--
ción que existe entre exceso de sodio y elevación de la
presión arterial, se ha sugerido que la expansión de vo
lumen sea el mecanismo de producción de la hipertensión
en éstos enfermos. Esta hipótesis ha cobrado gran impor-
tancia, ya que desde los primeros estudios realizados -
con pacientes en diálisis, se demostró que la depleción
de volumen corregía la tensión arterial en la mayoría -
de los casos (7).

Por otro lado, la asociación entre hiperreninemia e hi-
pertensión maligna (8), así como el efecto hipotensor--
de la nefrectomía (9, 10), han planteado una participa-
ción importante del sistema renina-angiotensina en és-
tos enfermos.

La disponibilidad de mejores métodos dialíticos y de -- fármacos con acción bloqueadora específica del sistema renina angiotensina (11, 12) permiten evaluar en forma más precisa la contribución de cada uno de éstos factores en la génesis de la hipertensión arterial asociada a insuficiencia renal crónica.

En el presente estudio se analiza la participación del volumen extracelular y del sistema renina-angiotensina en la hipertensión arterial en pacientes en diferentes etapas evolutivas de la insuficiencia renal.

Con éste objeto, se estudió la respuesta hipotensora -- producida tanto por contracción de volumen extracelular inducida por hemodiálisis o restricción de sodio, como por el bloqueo de la enzima convertora de Angiotensina I a II con un inhibidor específico (Captopril).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 26 pacientes con insuficiencia renal crónica después de 7-15 días de suspender el tratamiento antihipertensivo, los cuáles fueron divididos en dos grupos: El primero (Grupo I), constituido por pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis periódica y el segundo (Grupo II) por pacientes con insuficiencia renal crónica moderada.

GRUPO I

Este grupo estuvo constituido por 16 pacientes, en 9 se determinó el volumen extracelular considerado como espacio de I^{131} iodotalamato y la actividad plasmática de renina, sin modificar su dieta habitual. El volumen extracelular se midió el día previo a la hemodiálisis y la APR, la tensión arterial media y peso corporal antes y después de hemodiálisis. Estos estudios se practicaron en 2-3 ocasiones en cada paciente y se expresan como el promedio de éstos valores.

Los 7 pacientes restantes del Grupo I, fueron internados en la Unidad Metabólica del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, recibieron una dieta con 40 mEq de sodio y 40 mEq de potasio a lo largo de toda su estancia. Durante una primera fase de control de 4 -

días, los pacientes no recibieron ningún tratamiento específico y siguieron su esquema habitual en diálisis. En un segundo período de 4-5 días, se les dializó y ultrafiltró diariamente hasta disminuir el espacio de iodotalamato a valores cercanos a lo normal (20-22 % del peso corporal). Posteriormente, durante una tercera etapa de 4 días, recibieron un inhibidor de la enzima convertora de Angiotensina I a Angiotensina II (Captopril) a la dosis de 50-150 mg al día. Finalmente, durante su último período de 4 días, recibieron además de captopril, indometacina a las dosis de 75 mgs diarios por vía oral. Durante la 3a. y 4a. fases, los pacientes regresaron a su esquema habitual de diálisis.

Diariamente se determinó el peso corporal a las 7 am y 7 pm, la tensión arterial en tres posiciones a las 7, 11, 15, 19, y 23 hrs. Al final de cada una de las etapas se realizaron mediciones de espacio de I^{131} iodotalamato, así como actividad plasmática de renina al inicio y al final de la diálisis.

GRUPO II

Todos los pacientes de éste grupo (10) fueron internados en la Unidad Metabólica por 21 días y se sometieron al siguiente protocolo:

Durante los primeros 7 días (período control), recibieron una dieta de 100 mEq de cloruro de sodio y 100 mEq de potasio; a partir de entonces, se redujo la ingesta de sodio a 10 mEq al día durante el resto del estudio. - El primer día de la dieta hiposódica, recibieron 120 mg de furosemide en 2 dosis (80-40 mg). Después de 7 días de dieta hiposódica (período de depleción) se les administró el inhibidor de la enzima convertidora (captopril) a la dosis de 150 mg al día durante 7 días.

Diariamente se determinó el peso corporal a las 7 am y a las 7 pm y la tensión arterial en 5 ocasiones (7, 11, 15, 19 y 23 hrs) en 3 posiciones (decúbito, sentado y de pie). Se recolectó orina de 24 hrs., diariamente para determinación de sodio, potasio y creatinina. Los días 6, 13 y 20 se midió filtración glomerular con infusión continua de I^{131} iodotalamato y los días 7, 14 y 21 se determinó actividad plasmática de renina después de 4 horas de ortostatismo, aldosterona en orina de 24 horas y volumen extracelular.

En 5 pacientes se determinó la respuesta hipotensora a una dosis única de 50 mg de captopril, para lo cual se registró la TAM basal en decúbito después de una hora de reposo y el "efecto máximo" como la TAM promedio a los 85, 90 y 95 min., simultáneamente se midió APR basal y a los 95 min. Este estudio se llevó a cabo al fi-

nal de la dieta alta en sal y de la dieta baja en sal.

El sodio y el potasio urinario fueron medidos con fotómetro de flama y la creatinina con un analizador Beckman.- La actividad plasmática de renina fue determinada por radioinmunoensayo según el método de Haber (13), con reactivos de New England y la aldosterona por radioinmunoensayo con un anticuerpo proporcionado por los Institutos Nacionales de la Salud (Sheep 088).

El espacio de I^{131} iodotalamato se obtuvo con una inyección única de $0.7 \mu\text{Ci} \times \text{Kg}$ de peso del radioisótopo, dividiendo las cuentas totales entre las cuentas en el tiempo cero. El valor en el tiempo cero se obtuvo determinando la recta definida por los puntos obtenidos a los 15, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85 y 105 minutos por regresión lineal, siendo el valor de r siempre mayor de 0.8 - (14).

Los resultados se expresan como la media \pm error standar la tensión arterial media se calculó en base a la tensión diastólica más $1/3$ de la diferencia entre la sistólica y la diastólica.

RESULTADOS

En la Tabla I se expresan las características de los pacientes del Grupo I. Seis pacientes corresponden al sexo femenino y 10 al sexo masculino, la edad oscila entre 17 y 52 años, con una media de 30 ± 2.2 años. En 13 casos, el diagnóstico se estableció en bases clínicas, -siendo en todos, menos en dos, de glomerulonefritis crónica; en los 3 casos en los que se cuenta con biopsia renal, éste fue glomerulonefritis crónica en 2 y nefroptosis en el tercero. Estos 3 pacientes tenían además el antecedente de rechazo crónico de un riñón trasplantedo. El tiempo de evolución en hemodiálisis osciló entre 1 y 84 meses con un promedio de 13.4 ± 5.4 meses.

En la Tabla II, se muestran las características de los pacientes del Grupo II. Cinco pacientes pertenecen al sexo masculino y 5 al femenino, la edad varió entre 15 y 56 años con una media de 31.8 ± 4.4 años. En 7 pacientes se estableció la causa de la insuficiencia renal --por biopsia renal, mientras que en los tres restantes, -únicamente en bases clínicas. Dos casos cursaron con nefritis túbulo intersticial, 2 con glomerulonefritis membranoproliferativa, 1 con síndrome de Alport, 1 con glomerulonefritis proliferativa endocapilar y 1 con esclerosis glomerular. Los valores de filtración glomerular variaron entre 9.1 y 60 ml/min, con una media de 28 ± 4.4 ml/min.

TABLA I.- Características Clínicas de los Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal

	NOMBRE	EDAD AÑOS	SEXO	TIEMPO EH HEMODIALISIS MESES	DIAGNOSTICO
1.-	J.F.N.	35	M	2	GN Crónica
2.-	L.B.	29	M	1	Nefritis Túbulo Intersticial
3.-	A.C.	39	F	2	GN Crónica
4.-	S.C.	30	F	4	GN Crónica
5.-	R.H.	30	M	24	GN Crónica
6.-	F.S.	36	M	2	GN Crónica
7.-	R.M.	31	M	1	GN Crónica
8.-	S.C.	32	M	1	GN Crónica
9.-	R.L.R.	31	F	20	GN Crónica
10.-	R.R.	17	F	4	GN Crónica
11.-	R.R.	52	M	2	GN Crónica
12.-	L.S.	22	F	30	GN Crónica (Bx) Rechazo Crónico
13.-	A.R.E.	20	F	84	Nefronoptisis (Bx) Rechazo Crónico
14.-	J.L.P.	24	M	30	GN Crónica (Bx) Rechazo Crónico
15.-	R.G.G.	32	M	5	GN Crónica
16.-	M.R.	20	M	3	GN Crónica

TABLA II.- Características Clínicas de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Moderada

	HOMBRE	EDAD AÑOS	SEXO	DIAGNOSTICO	FILTRACION GLOMERULAR ml/min
1.-	A.T.A.	56	F	GN Membrano Proliferativa (Bx)	35.9
2.-	O.S.F.	42	M	Nefritis Túbulo Intersticial (Bx)	34.0
3.-	J.B.P.	32	M	Síndrome de Alport (Bx)	22.7
4.-	R.R.G.	30	F	HTA Maligna	60.0
5.-	E.M.O.	20	M	Pielonefritis Crónica	34.8
6.-	M.A.V.	24	F	GN Membrano Proliferativa (Bx)	21.1
7.-	S.M.C.	22	M	Nefritis túbulo Intersticial (Bx)	18.4
8.-	P.B.E.	22	M	GN Proliferativa Endocapilar (Bx)	20.2
9.-	M.A.G.	15	F	Esclerosis Glomerular (Bx)	9.1
10.-	N.C.M.	55	F	Nefroesclerosis	23.5

En la Tabla III, se encuentran anotados los valores de la tensión arterial media (TAM) y actividad plasmática de renina (APR) antes y después de la hemodiálisis y -- los valores del volumen extracelular (VEC) de cada uno de los pacientes del Grupo I y el producto de APR (pre-diálisis) x VEC. En el caso de los pacientes internados se utilizaron éstos datos obtenidos durante el período-control. La TAM prediálisis varió entre 83.3 y 161 mmHg siendo el promedio de 132.9 ± 5.1 y descendió después -- del procedimiento a niveles entre 83.3 y 140 mmHg (\bar{x} -- 117.5 ± 4.2). La diferencia de TAM pre y post diálisis -- resultó altamente significativa ($p < .001$), pues hubo -- descenso en prácticamente todos los casos. Por otra par -- te, la APR osciló entre 1.4 y 18 ng/ml/hr (\bar{x} 9.5 ± 1.3) prediálisis y aumentó a valores entre 2.4 y 50 ng/ml/hr (\bar{x} 18.3 ± 2.9), después de la diálisis. El incremento -- resultó significativo ($p < .01$). El VEC varió entre 14 -- y 33 % del peso corporal y el producto APR x VEC entre -- 21 y 486.

Con el fin de determinar la participación del VEC y de -- la APR y del producto de APR x VEC se buscó la existen -- cia de una correlación entre éstos valores y la TAM pre -- diálisis. Tanto en el caso del volumen extracelular co -- mo en el de la actividad plasmática de renina, se encon -- tró una relación de tipo logarítmico con la TAM con un -- valor de $r = 0.69$ para ambos casos, siendo las ecuacio --

TABLA III.- Valores de TAM Pre y Post Diálisis, APR Pre y Post Diálisis, VEC y Producto APR x VEC en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal.

		TAM mmHg		PRE ng/ml/hr		VEC Peso Corporal	APR x VEC
		Pre Diálisis	Post Diálisis	Pre Diálisis	Post Diálisis		
1.-	J.B.	142.3	133.3	9.6	23.9	24.7	237.1
2.-	L.B.	145.3	115.3	7.7	13.5	20.0	154.0
3.-	A.C.	135.7	126.7	3.4	3.7	30.5	103.7
4.-	S.C.	83.3	83.3	1.4	2.4	15.0	21.0
5.-	R.M.	114.0	104.0	9.8	12.1	21.0	205.8
6.-	F.S.	116.6	86.6	5.0	9.5	23.0	115.0
7.-	R.M.	131.6	124.9	6.2	24.0	24.9	154.3
8.-	S.C.	140.0	127.5	8.7	30.0	20.0	174.0
9.-	R.L.	93.0	95.0	7.0	10.6	14.0	98.0
10.-	S.S.L.	143.3	110.0	9.0	17.5	24.5	220.0
11.-	R.R.	140.0	126.6	5.0	6.2	20.0	100.0
12.-	L.S.	153.0	116.0	13.0	18.0	31.0	403.0
13.-	A.R.E.	136.6	136.6	18.0	33.0	25.0	450.0
14.-	J.L.P.	146.0	126.0	11.0	19.7	33.0	363.0
15.-	R.G.G.	145.0	130.0	18.0	50.0	27.3	486.0
16.-	M.R.	161.0	138.8	20.4	19.8	21.2	532.4
	\bar{x}	132.9 <u>+ 5.1</u>	117.5 <u>+ 4.19</u>	9.5 <u>+1.3</u>	18.34 <u>+2.9</u>	23.4 <u>+1.29</u>	

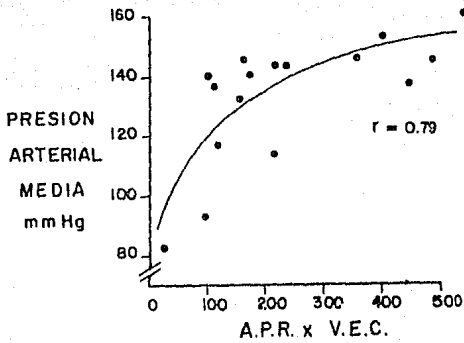


Fig. 1 Relación logarítmica entre tensión arterial media y producto de actividad plasmática de renina y volumen extracelular. El valor de r fue de 0.79 y $p < .0001$.

nes respectivas $TAM = 89 + 21 \ln APR$ y $TAM = -57 + 60.8 \ln VEC$. En el caso del producto de $APR \times VEC$ y como se ejemplifica en la figura 1, la correlación fue nuevamente de tipo logarítmico, siendo el valor de r de 0.78 en éste caso. La ecuación de la curva es $TAM = 28 + 20 \ln (APR \times VEC)$.

En la Tabla IV y la figura 2, están representados los valores de la TAM, APR, VEC y peso corporal durante el período control, de ultrafiltración y de captopril en los pacientes del Grupo I.

Durante el período control, todos los pacientes tenían hipertensión severa, la TAM varió entre 123 y 150 mmHg ($\bar{x} 132.1 \pm 4.4$), seis de los siete cursaban con hiperreninemia, los valores de APR en decúbito, prediálisis, variaron entre 2 y 20 ng/ml/hr ($\bar{x} 13.7 \pm 2.7$), además en todos menos uno, había expansión de volumen; el VEC varió entre 21 y 33 % del peso corporal ($\bar{x} 26.9 \pm 1.8$). La ultrafiltración corrigió la hipervolemia en todos los casos; al final de éste período, VEC varió entre 19 y 22 % del peso corporal ($\bar{x} 20.7 \pm 0.5$, $p < .01$); sin embargo, la hipertensión no se modificó substancialmente, pues sólo en 2 pacientes disminuyó discretamente la TA y en cambio, aumentó en 3. Los valores de TAM variaron entre 116 y 147 mmHg ($\bar{x} 131.0 \pm 3.9$ p NS). Finalmente, la hiperreninemia aumentó a 22.0 ± 4.0 ($p < .01$).

TABLA IV.- TAM, Peso Corporal, VEC y APR en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal.

		TAM mmHg	Peso Corporal	VEC %	APR ng/ml/hr
S.S.L.	Control	127.0	40.0	24.5	2.0
	Ultrafiltración	133.0	39.5	22.0	9.0
	I.E.C.	96.0	39.1	28.5	30.0
R.R.‡	Control	-----	-----	-----	-----
	Ultrafiltración	124.0	69.2	20.0	5.0
	I.E.C.	103.0	68.0	20.0	7.0
L.S.	Control	123.0	47.9	31.0	13.0
	Ultrafiltración	147.0	45.5	19.7	14.0
	I.E.C.	110.0	42.6	26.8	46.0
A.R.E.	Control	130.0	34.9	25.0	18.0
	Ultrafiltración	116.0	33.6	22.0	23.0
	I.E.C.	108.0	32.3	14.0	35.0
J.L.P.	Control	123.0	52.9	33.0	11.0
	Ultrafiltración	128.0	48.8	21.0	21.0
	I.E.C.	114.0	48.4	27.0	24.0
R.G.G.	Control	140.0	56.5	27.0	18.0
	Ultrafiltración	140.0	53.5	20.2	37.0
	I.E.C.	104.0	54.8	20.8	43.0
M.R.	Control	150.0	51.8	21.0	20.0
	Ultrafiltración	129.0	50.4	19.0	25.0
	I.E.C.	98.0	50.0	19.0	28.0
	Control	132.2 + 4.4	47.4 +3.4	26.9 +1.8	13.7 +2.7
	Ultrafiltración	131.0 + 3.9	45.2** +3.0	20.7*** +0.5	22.0** +4.0
	I.E.C.	104.7*** + 2.4	44.5 +3.0	22.3 +2.0	30.4** +4.9

* p < .05

** p < .01

*** p < .005

‡ Sólo se incluye al comparar UF vs IEC
I.E.C. Inhibidor de la enzima convertora

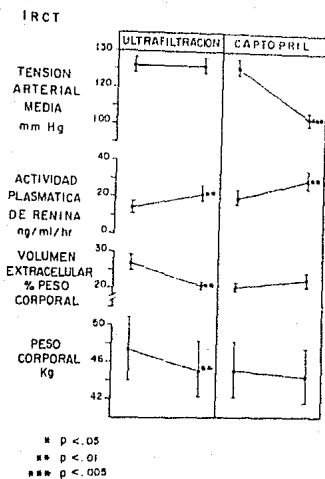


Fig. 2 Efecto de la ultrafiltración durante hemodiálisis y del bloqueo de la enzima conversora (Captopril) sobre la tensión arterial media, actividad plasmática de renina, volumen extracelular y peso corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. La corrección de la expansión de VEC no modificó la TAM, en cambio con Captopril disminuyó a lo normal.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina con el inhibidor de la enzima convertidora, a diferencia de la ultrafiltración, produjo cambios muy importantes en la tensión arterial; en todos los pacientes se observó un marcado efecto hipotensor. La TAM en éste período alcanzó niveles normales en todos los pacientes menos uno, los valores variaron entre 96 y 124 mmHg con una media de 104.7 ± 2.4 . La APR aumentó a 30.4 ± 4.9 ($p < .01$). Durante este período, el VEC se mantuvo estable o aumentó los valores individuales variaron entre 14 y 28.5 % del peso ($\bar{x} 22.3 \pm 2.0$, $p < .05$).

En la Tabla V y la figura 3, se encuentran expresados los valores de TAM, APR, aldosterona, VEC, filtración glomerular y pesos de los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada durante las 3 etapas de su estudio metabólico, es decir, control, depleción de volumen y captopril.

En la fase control, la TAM osciló entre 149 y 109 mmHg con una media de 121.3 ± 3.8 , los valores de APR fueron normales o bajos en 8 de los enfermos, y únicamente 2 presentaron hiperreninemia. El VEC se encontró en límites normales en 8 de los 10 pacientes y la filtración glomerular osciló entre 9.1 y 60 ml/min con un promedio de 28 ± 4.4 ml/min. La depleción de volumen se asoció a

TABLA V.- TAM, Peso Corporal, VEC, APR, Aldosterona y Filtración Glomerular en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Moderada durante su Estudio Metabólico.

		TAM mmHg	Peso Corporal kg	VEC % Peso	APR ng/ml/hr	ALDO Ug/24 hr	F.G. ml/min
A.T.	Control	115.0	44.0	32.6	3.9	7.3	35.9
	Depleción	111.3	41.8	26.1	10.7	17.9	34.7
	I.E.C.	86.6	41.5	28.0	18.9	14.3	37.1
O.S.F.	Control	125.2	61.8	18.0	6.9	9.3	34.0
	Depleción	132.9	61.1	18.0	10.3	46.2	29.8
	I.E.C.	105.7	60.6	13.5	17.0	20.3	37.0
J.B.P.	Control	109.2	72.1	10.2	1.1	----	22.7
	Depleción	101.6	70.9	10.0	5.6	----	17.2
	I.E.C.	90.0	70.7	10.8	18.8	----	19.9
R.R.	Control	117.0	67.5	18.0	13.5	72.5	59.9
	Depleción	115.8	67.9	14.0	15.4	240.0	29.4
	I.E.C.	101.1	67.6	16.0	28.3	83.0	49.1
E.M.O.	Control	113.7	55.4	22.0	0.9	----	34.8
	Depleción	115.4	54.6	15.0	12.0	----	33.2
	I.E.C.	109.4	54.5	13.7	18.5	----	34.4
M.A.V.	Control	134.4	48.6	19.1	0.9	21.5	21.1
	Depleción	124.4	46.5	18.1	18.6	28.7	24.4
	I.E.C.	99.4	46.8	18.3	21.8	5.6	22.3
S.M.	Control	114.2	62.7	26.0	3.2	25.9+	18.4
	Depleción	112.1	59.5	26.1	13.5	28.7	22.0
	I.E.C.	98.5	59.5	22.3	37.4	----	13.4
P.B.	Control	118.9	61.9	13.0	2.3	16.7+	20.2
	Depleción	106.9	60.7	10.3	11.7	50.3	18.2
	I.E.C.	88.7	60.3	13.0	41.0	----	19.5
M.A.G.	Control	116.5	43.0	21.3	4.7	24.1	9.1
	Depleción	120.4	41.5	22.7	5.8	29.3	6.3
	I.E.C.	110.8	39.8	17.0	18.4	11.2	11.3
N.G.	Control	149.0	51.2	15.1	3.0	----	23.5
	Depleción	126.6	51.6	10.0	5.3	----	23.2
	I.E.C.	92.3	52.1	14.0	21.4	----	23.2
\bar{x}	Control	121.3 + 3.8	56.8 +3.1	19.5 +2.0	4.0 +1.1	28.8 +10.9	28.0 +4.4
	Depleción	116.7 + 2.9	55.6** +3.2	17.2* +2.0	15.9*** +4.6	72.4 +42.1	23.8 + 2.7
	I.E.C.	98.5*** + 2.6	55.3 +3.2	16.7 +3.8	24.2*** +2.7	26.8 +14.2	26.7 +1.6

NS = No significativo

* = p .05

**

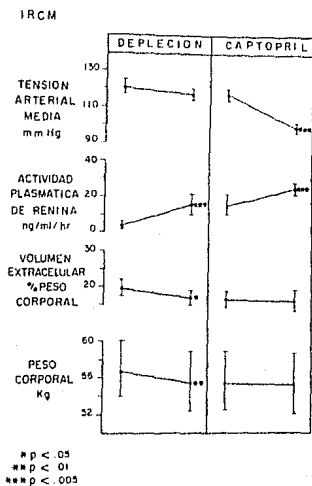


Fig. 3 Efecto de la depleción de volumen con dieta hiposódica y del bloqueo de la enzima convertora (Captopril) sobre TAM, APR, VEC y peso corporal en pacientes con insuficiencia renal crónica moderada. La TAM sólo disminuyó significativamente con Captopril.

una caída no significativa de la TA de 121.3 ± 3.8 a 116.7 ± 2.9 de un descenso del volumen extracelular de 19.5 ± 2 a 17 ± 2 ($p < 0.05$). Los valores de APR y aldosterona se incrementaron y la filtración glomerular disminuyó levemente. Con el uso de captopril, la presión arterial cayó de manera muy significativa, logrando en la mayor parte de los pacientes, niveles normales ($\bar{x} 98.5 \pm 2$). Asociado a ésto, hubo un pequeño descenso no significativo del VEC (17 ± 2 vs 16.7 ± 3.8) y un incremento en los valores de APR (15.9 ± 4.6 vs 24.2 ± 2.7) y filtración glomerular (23.8 ± 2.7 vs 26.7 ± 1.6).

En la figura 4, se encuentran graficados los cambios de la presión arterial y de la APR antes y después de la administración de captopril a la dosis de 50 mgs durante la fase de dieta alta y baja en sal. Durante la dieta alta en sodio, la TAM promedio disminuyó de 130 ± 5.3 a 119.4 ± 6.1 mmHg, y la APR se incrementó en 68.4% después de captopril. Este mismo procedimiento durante la dieta baja en sal produjo una caída muy importante de las cifras tensionales de 123.7 a 93 mmHg y asociado a ésto, un incremento de la APR de 5.5 a 20 ng/ml/hr.

Finalmente, en la Tabla VI, se muestra el efecto de la asociación de indometacina al captopril sobre la TAM, APR, VEC y peso en los pacientes del grupo I. Como se -

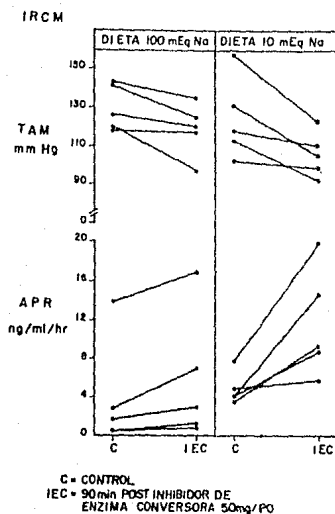


Fig. 4 Efecto agudo de la administración única de Captopril (50 mg) sobre TAM y APR durante dieta normosódica y durante dieta hiposódica en pacientes con insuficiencia crónica moderada. La respuesta hipotensora fue semejante en ambas condiciones metabólicas.

puede apreciar, la indometacina se asoció a una mayor -
caída de las cifras tensionales de 103 ± 2.3 a $95.1 \pm$
 3.9 a un descenso en los niveles de APR de 27.9 ± 4.5
a 26.9 ± 4 , a pesar de un incremento tanto en el VEC --
(21.5 ± 2.2 vs 22.4 ± 2.5 %) como en el peso corporal -
(47.8 ± 5.2 vs 48.4 ± 5.1 kg).

TABLA VI.- Efecto de la asociación de Captopril e Indometacina sobre TAM, APR, VEC y Peso Corporal en pacientes con insuficiencia Renal Terminal

	TAM mmHg		APR ng/ml/hr		VEC % Peso Corporal		Peso Corporal kg	
	C	C-I	C	C-I	C	C-I	C	C-I
R.G.J.	104.3	91.4	31.8	43.1	20.8	20.9	54.8	55.7
M.R.G.	98.0	96.3	28.0	22.0	19.0	16.6	50.0	51.1
A.R.F.	107.6	106.5	34.5	15.6	14.0	17.0	32.3	33.4
S.S.L.	95.8	78.6	29.5	32.8	28.5	29.2	39.1	39.7
R.R.	102.7	97.2	6.6	19.0	20.0	20.0	68.0	67.8
L.S.	110.4	100.3	36.9	29.0	26.8	30.5	42.6	42.4
\bar{x}	103.0	95.1	27.9	26.9	21.5	22.4	47.8	48.4
	+ 2.3	+ 3.9	+4.5	+4.0	+2.2	+2.5	+5.2	+5.1
	p < .005		NS		NS		NS	

C = Captopril 150 mg/día

I = Indometacina 75 mg/día

DISCUSION

La hipertensión arterial es una complicación frecuente que ocurre en cerca del 90 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica cuando ingresan a un programa de diálisis (2-6), además es la principal causa de muerte en éstos pacientes.

Se han propuesto dos mecanismos principales para explicar esta forma de hipertensión arterial, tales como: expansión de volumen y anormalidades en la secreción de renina.

Desde 1969, Vertes y Col. (7), demostraron que en un 95 % de los pacientes en hemodiálisis, la hipertensión arterial era volumen dependiente, ya que era posible obtener un control adecuado de las cifras tensionales con dieta baja en sal y extracción de líquidos durante la diálisis. En nuestro estudio, demostramos la existencia de una correlación significativa entre TAM pre diálisis y volumen extracelular, evidencia que habla en favor de una participación importante del volumen extracelular en la hipertensión de éstos pacientes. Es interesante puntualizar que los únicos 2 enfermos normotensos del Grupo I, cursaron con cifras de volumen extracelular en rangos normales.

Otros estudios han corroborado éstos resultados (16-18) y en algunos, las correlaciones se han hecho con volumen plasmático (16, 19-21), y en otros con sodio intercambiable (18, 20-24).

El mecanismo por el cuál la expansión del volumen aumenta las cifras de tensión arterial no es bien conocido. Teóricamente la hipervolemia aumenta el gasto cardíaco y ésto eleva la presión arterial, sin embargo, los estudios hemodinámicos característicamente demuestran que los pacientes urémicos hipertensos cursan con resistencias periféricas elevadas, mientras que el gasto cardíaco es semejante al de los normotensos (10, 16, 25-28). Dos teorías han sido propuestas para explicar la relación que existe entre expansión de volumen y aumento de las resistencias periféricas, éstas son: 1.- Autoregulación sistémica; 2.- Aumento de la reactividad de los vasos y del sistema nervioso autónomo, recientemente atribuido a la hormona natriurética.

La teoría de la autoregulación sistémica se basa en trabajos experimentales (29-34), en los cuáles se demuestran que a la expansión aguda de volumen produce aumento del gasto cardíaco y de la perfusión tisular periférica, sin embargo, después de 24-48 hrs., se activan mecanismos tisulares locales que producen vasoconstricción, limitando así la sobreperfusión. Por lo tanto, en

éstos animales experimentales, en una fase inicial se produce hipertensión por aumento del gasto cardíaco, -- mientras que en una fase más tardía, ésta es secundaria a aumento de las resistencias periféricas. Coleman y -- Cols., han demostrado esta secuencia de eventos en pacientes anéfricos (35), aunque otros autores no han podido reproducir éstos hallazgos (36). Por lo tanto, parece razonable asumir que el mecanismo de autoregulación sea en parte responsable de la vasoconstricción pe riférica de los pacientes urémicos hipertensos.

Por otro lado, desde hace varios años, se ha propuesto la existencia de una hormona natriurética en los pacientes con insuficiencia renal crónica (37-39). Esta es -- aparentemente producida a nivel del sistema nervioso -- central en presencia de expansión de volumen (40-43) y su acción consiste en incrementar la excreción de sodio a través del bloqueo de la Na-K-ATPasa en el túbulo renal (44, 45). Este bloqueo afecta también a otros sistemas de transporte de membrana en el organismo, explicando así el aumento del sodio intracelular de músculo --- (46), eritrocito (44, 45, 47) y leucocitos (48, 49) que se han demostrado en los pacientes urémicos. Debido a -- la relación que existe entre transporte de sodio y calcio, éstas células cursan también con aumento del cal--cio intracelular, lo cuál es capaz en la célula muscu--lar, de aumentar el tono basal y la contractilidad y --

por ende, explicar el aumento de las resistencias periféricas. Por otro lado, si tomamos en cuenta que éstos cambios afectan de manera semejante a las células nerviosas, incrementando la secreción de catecolaminas, contamos con otro estímulo anormal capaz de aumentar la vasoconstricción periférica. Finalmente, el hecho que la hemodiálisis normalice los valores de sodio intracelular (48-50) y baje la presión arterial, puede ser interpretada como una evidencia más en favor de ésta teoría.

Además de la contribución de la expansión de volumen, existen numerosas evidencias que sugieren que el sistema renina-angiotensina puede tener un papel predominante en el desarrollo de ésta hipertensión. Este sistema conserva su integridad funcional aún en etapas avanzadas de la insuficiencia renal. En nuestros pacientes se observó una respuesta normal a diversos estímulos, tales como depleción aguda post-diálisis, ortostatismo (G-II), dieta hiposódica e inhibición del sistema retroalimentario negativo de angiotensina II al bloquear la enzima convertidora (captopril), lo cuál confirma la integridad funcional de éste sistema. Estos hallazgos están de acuerdo en lo informado por otros autores (11, 12, 51-59).

En nuestros pacientes, la correlación observada entre TAM y APR demuestra que éste sistema contribuye a la hi

pertensión, sin embargo, la correlación fue notablemente más significativa ($r = 0.79$) cuando se analizó la relación entre TAM y el producto de APR x VEC, lo cuál indica que la hipertensión resulta de la interacción de ambos factores. Por otra parte, si consideramos que el volumen extracelular en los pacientes del grupo se encontraban considerablemente expandido (26.0 ± 1.8 vs 18 ± 1.3 % de PC) y que los niveles de APR prediálisis a pesar de haberse obtenido en decúbito, fueron muy superiores a lo máximo esperado en un sujeto normal en dieta alta en sodio (13.7 ± 2.7 vs 5 ng/ml/hr); resulta evidente que en éstos pacientes existe una interrelación anormal entre volumen y secreción de renina.

Esta alteración había sido sugerida previamente por Warren y Ferris en 1970 (60), y posteriormente, Davies y Col. (18) y Weidmann y Cols. (20), quiénes encontraron que si bien los niveles de angiotensina II o renina plasmática en los urémicos hipertensos podían ser semejantes a los sujetos normales, en realidad resultaban elevados cuando se consideraban en relación al sodio intercambiable, el cuál se encontraba aumentado en los urémicos.

De éstos resultados, se deriva un concepto importante y es que en la insuficiencia renal crónica terminal hay un reajuste en el mecanismo retroalimentario sodio/volu

men/renina. Evidencias en favor de ésto, han sido informadas en estudios no sólo en pacientes urémicos (18, 20 60, 61), sino también después del trasplante renal, el cual frecuentemente se acompaña de hipersecreción de renina en los riñones del receptor (62). Los factores responsables de éste reajuste no han sido definidos aún, - aunque es posible, como lo sugieren Weidmann y Cols., - (20), que la distorsión de la arquitectura renal secundaria a la enfermedad, produzca isquemia renal y por ende, un estímulo inapropiado para la secreción de renina a cualquier nivel de expansión de volumen.

Como mencionamos previamente, la hipertensión arterial en los pacientes con insuficiencia renal crónica, es dependiente de volumen, de renina y del producto de ambos factores. Para tratar de discernir cuál de éstos factores es el más importante, diseñamos el estudio metabólico en el cuál, durante la primera fase disminuimos el volumen extracelular y en la segunda fase, evaluamos la participación del sistema renina-angiotensina a través de un inhibidor de la enzima conversora. Los cambios -- del volumen extracelular no modificaron la tensión arterial, en cambio, el uso de captopril se asoció a una -- caída muy importante de la presión arterial en ambos -- grupos, lo cuál sugiere un papel predominante del sistema renina-angiotensina. Es importante señalar que en el Grupo 1, el VEC se redujo exclusivamente hasta alcanzar el nivel normal sin que se modificase la TAM, lo --

cuál sugiere que en la etapa terminal de la insuficiencia renal, la hipertensión resulta principalmente de -- una actividad anormal y persistente del sistema renina-angiotensina.

Esta alteración parece estar presente desde etapas más tempranas, ya que también en los pacientes con insuficiencia renal moderada, la respuesta a la depleción de volumen fue mínima y muy aparente con la inhibición del sistema renina angiotensina. Dicha activación del SRA -- se hizo aparente no sólo durante depleción de volumen, -- sino también durante dieta alta en sodio, a juzgar por la respuesta a la dosis única de captopril (Figura 4).

Esta gran sensibilidad de los pacientes urémicos hipertensos a la inhibición del SRA, es muy superior a la -- que se ha informado en hipertensión esencial y es comparable a la observada en hipertensión renovascular (11). Previamente, Bruner y Cols. (63, 64) y Johns y Cols. -- (65), habían informado resultados semejantes a los de -- éste estudio, sin embargo, sus pacientes incluyen básicamente casos de insuficiencia renal moderada, sin estudios metabólicos y el captopril, se administró asociado a otras drogas.

Debido a que algunos aspectos del mecanismo de acción de éste inhibidor no han sido aún bien definidos (11, 12, -- 66), las conclusiones basadas en su efecto hipotensor de

ben tomarse con algunas reservas. En algunos modelos experimentales (ratas con hipertensión, tipo Goldblatt II) se ha demostrado que su efecto hipotensor depende únicamente de inhibición del sistema renina-angiotensina (65, 67, -- 68), pero en condiciones asociadas con niveles de renina normales o bajos, se ha propuesto que su efecto hipotensor depende de un aumento concomitante en los niveles de bradikinina. Este hecho se explica en base a que la enzima convertidora es idéntica a la kininasa II, enzima encargada de inactivar la bradikinina. Si bien éste hecho puede ser teóricamente muy importante, la medición de bradikinina y la inhibición de su síntesis con aprotinina han arrojado resultados conflictivos (11, 12, 69-72).

Independientemente de la posible acción vasodilatadora de la bradikinina éste péptido es capaz de estimular la síntesis de prostaglandinas, por lo que también se ha propuesto que parte del efecto hipotensor de captopril sea mediado por éstas sustancias (11, 12, 66, 68).

En nuestros pacientes, la indometacina no modificó el efecto hipotensor de captopril, lo cuál demuestra éste no fue mediado por la liberación concomitante de prostaglandinas.

Estudios recientes han propuesto otro posible mecanismo de acción de captopril a través de inhibición del sistema renina-angiotensina a nivel de pared arterial (11, 12

73), ya que se sabe que en diferentes especies, incluyendo a la humana, la pared arterial posee todos los elementos para la generación local de angiotensina (74). Este sistema de pared arterial responde a los estímulos habituales y no siempre se encuentra relacionado con los niveles circulantes de renina (75). La inhibición de la -- conversión de Angiotensina I a Angiotensina II en la pared arterial con captopril, podría explicar el descenso de la presión arterial en condiciones en que los niveles plasmáticos de renina se encuentran elevados como es el caso en algunos pacientes urémicos hipertensos.

REFERENCIAS

- 1.- Sambhi M.P., Crane M.G., Genest J.: Essential ----- hypertension: New concepts about mechanisms. Ann -- Inter. Med. 79: 411-424, 1973.
- 2.- Thomson G.E., Waterhouse K., Mc Donald H.P., Jr., - and Friedman E.A.: Hemodialysis for chronic renal - failure. Arch. Int. Med. 120: 150-167, 1967.
- 3.- Schupack E., Sullivan J.E., Lee D.V.: Chronic ----- hemodialysis in "unselected" patients. Ann. Inter.- Med. 67: 708 -717, 1961.
- 4.- Curtis J.R., Eastwood J.B., Smith E.K.M., Storey J. M., Verroust P.J., de Wardener H.E., Wing A.J., and Wolfson E.M.: Maintenance hemodialysis. Q.J. Med. - 38: 49-89, 1969.
- 5.- Wilkinson R., Scott D.F., Uldall P.R., Kerr D.N.S., Swinney J.: Plasma renin and exchangeable sodium in the hypertension of chronic renal failure. Q.J. Med. 39: 377-394, 1970.
- 6.- Hegstrom R.M., Murray J.S., Pendas J.P., Bunnell J M., Scribner H.B.: Hemodialysis in the treatment of chronic uremia. Trans. Am. Soc. Art. Intern. Organs 7: 136, 1961.

- 7.- Vertes J., Cangiano J.L., Berman L.B., Goul A: ----
Hypertension in end-stage renal disease N. Engl. J.
Med. 280: 978-981, 1969.
- 8.- Brown J.J., Dusterdieck G., Fraser R., Lever A.F., -
Robertson J.I.S., Tree M., Weill J.: Hypertension -
and chronic renal failure. Br. Med. Bull 27: 128-135
1971.
- 9.- Seto D., Fritz W., Nakomoto S., Kolff W.J.: Effect-
of bilateral nephrectomy and of sodium and water --
content on hypertension. Trans. Am. Soc. Artif. ---
Int. Organs 9: 35-43, 1963.
- 10.- Del Greco F., Davies W.A., Simon N.M., Huang C., --
Krumlousky F.A.: Hypertension of chronic renal ----
failure: Role of sodium and the renal pressor system
Kidney Int. 8: S176-S183, 1975.
- 11.- Rubin B., Antonaccio M.J.: Captopril, Pharmacology -
of antihypertensive drugs. Ed. By A. Scriabine. ---
Raven Press. New York 1980, 21-42.
- 12.- Antonaccio M.J., Rubin B., Horovitz Z.P.: Effects -
of captopril in animal models of hypertension. ----
Clin Exp. Hypertension 2: 613-637, 1980.

- 13.- Haber E., Koerner T., Page L.B., Kliman B., Purno -
de A.: J. Clin. Endocrinol. Metod. 29: 1349, 1969.
- 14.- Bianchi A.: Noninvasive methods for the measurement
of renal function and renal function tests. Editor -
Cristobal G. Duarte, Little Brown and Company, 1980
pp. 75-84. Boston.
- 15.- Lundin A.P., Adler A.J., Feinroth M.V., Berlyne G.M
Friedman E.A.: Maintenance hemodialysis: Survival -
beyond the first decade. JAMA 244: 38-40, 1980.
- 16.- Cangiano J.L., Ramirez O., Ramirez R., Treviño A.,-
Campos J.A.: Normal renin uremic hypertension. Arch
Intern. Med. 136: 17-23, 1976.
- 17.- Coles G.A.: Body composition in chronic renal -----
failure. Q.J. Med. 41: 25-47, 1972.
- 18.- Davies D.L., Mc Elroy K., Atkinson A.B., Brown J.J.
Cumming A.M.M., Fraser R., Leckie B.J., Lever A.F.,
Mackay A., Morton J.J., Robertson J.I.S.: -----
Relationship between exchangeable sodium and blood-
pressure in different forms of hypertension in man.
Clin. Sci. 57: 69s-75s, 1979.

- 19.- Schultze G., Piefre S., Holzahn M.: Blood pressure-
in terminal renal failure. Fluid spaces and the ---
renin-angiotensin-system. Nephron 25: 12-24, 1980.
- 20.- Weidmann P., Beretta-Piccoli C., Steffen F., -----
Blumberg A., Reubi F.C.: Hypertension in terminal -
renal failure. Kidney Int. 9: 294-301, 1976.
- 21.- Dathan J.R.E., Johnson D.B., Goodwin F.J.: The ----
relationship between body fluid compartment volumes
renin activity and blood pressure in chronic renal
failure. Clin. Sci. 45: 77-78, 1973.
- 22.- Davies D.L., Beevers D.G., Briggs J.D., Medina A.M.
Robertson J.I.S., Schalekamp M.A., Brown J.J., ----
Lever A.F., Morton J.J., Tree M.: Abnormal relations
between exchangeable sodium and the renin-angioten-
sin system and in hypertension with chronic renal -
failure. Lacent 1: 683-686, 1973.
- 23.- Schalekamp M.A., Beevers A.G., Briggs J.D., Brown J
U., Davies D.L., Fraser R., Lebel M., Lever A.P., -
Medina A., Morton J.J., Robertson J.I.S., Tree M.:
Hypertension in chronic renal failure. An abnormal-
relation between sodium and the renin angiotensin -
system. Am. J. Med. 55: 379-390, 1973.

- 24.- Safar M.E., London G.M., Weiss Y.A., Milliez P.L.:
Over hydration and renin in hypertensive patients-
with terminal renal failure: A hemodynamic study.-
Clin. Nephrol. 5: 183-188, 1975.
- 25.- Frohlich E.D., Tarazi R.C., and Dustan H.P.: -----
Re-examination of the hemodynamics of hypertension
Am. J. Med. Sci. 257: 9, 1969.
- 26.- Kim K.E., Onesti G., Schwartz A.B., Chinitz J.L.,-
Swartz C.: Hemodynamics of hypertension in chronic
end-stage renal disease. Circulation 46: 456-464,-
1972.
- 27.- Kim K.E., Onesti G., Swartz CH.D.: Hemodynamics of
hypertension in uremia. Kidney Int. 8: S155-S162,-
1975.
- 28.- Mc Grath B.P., Tilder D.J., Bune A., Chalmers J.P.
Korner P.I., Uther J.B.: Autonomic blockade and --
the Valsava maneuver in patients on maintenance --
hemodialysis: A hemodynamic study. Kidney Int. 12:
294-302, 1977.
- 29.- Ledingham J.M., and Cohen R.D.: Circulatory change
during the reversal of experimental hypertension.
Clin. Sci. 22: 69-77, 1962.

- 30.- Ledingham J.M., and Cohen R.D.: The role of the heart in the pathogenesis of renal hypertension.- Lancet 2: 979-981, 1963.
- 31.- Langston J.B., Guyton A.C., Douglas B.H., Dorsett P.E.: Effects of changes in salt intake on ----- arterial pressure and renal function in ----- nephrectomized dogs. Circ. Res. 12: 508-512, 1963
- 32.- Coleman T.G., Guyton A.C.: Hypertension caused by salt loading in the dog III. Onset transients of cardiac output and other circulatory variables. - Circ. Res. 25: 152-160, 1969.
- 33.- Manning R.D., Jr., Coleman T.G., Guyton A.C., ---- Norman R.A., Jr., Mc Caa R.E.: Essential role of mean circulatory filling pressure in salt induced hypertension. Am. J. Physiol. 236: R40-R47, 1979.
- 34.- Guyton A.C., Coleman T.G., Young D.B., Lehmeier T E., De Clue J.W.: Salt balance and long term ---- blood pressure control. Ann. Rev. Med. 31: 15-27 1980.
- 35.- Coleman T.G., Bower J.D., Langford H.G., Guyton A.C.: Regulation of arterial pressure in the ----

anephric state. Circulation 42: 509-514, 1970.

- 36.- Kim K.E., Onesti G., Del Guercio E.T., 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: 102-110, 1980.
- 37.- Favre H.: An inhibition of sodium transport in --
the urine of dogs and humans with normal renal --
function. A study of chronically expanded -----
subjects. In Kramer H.J., and Krücker F (eds). ----
Natriuretic Hormone. Springer Verlag. New York 17,
1978.
- 38.- Bourgoignie J.J., Hwang K.H., Ipakchi E., Bricker
N.S.: The presence of a natriuretic factor in ---
urine of patients with chronic uremia. The -----
absence of the factor in nephrotic uremic -----
patients. J. Clin. Invest. 53: 1559-1567, 1974.
- 39.- Kaplan M.A., Bourgoignie J.J., Roscan J., -----
Bricker N.S.: The effect of the natriuretic -----
factor from uremic urine on sodium transport, ---
water and electrolyte content, and pyruvate -----
oxidation by the isolated toad bladder. J. Clin. -
Invest. 53: 1568-1577, 1974.

ESTA TESTE NO FUIE
29
SAIR DE LA BIBLIOTECA

- 40.- De Wardener H.E.: The natriuretic hormone. Proceedings 8th Int. Congr. of Nephrol. Athens, - 1981, Karger Basel, 47-53.

- 41.- Kaloyanides G.J., Azer M.: Evidence for a humoral mechanism in volume expansion natriuresis. J. --- Clin. Invest. 50: 1603-1612, 1971.

- 42.- Kramer H.J., Gonick H.C.: Effect of extracellular volume expansion on renal Na-K-ATPase and cell -- metabolism. Nephron 12: 281-296, 1974.

- 43.- Poston L., Sewell R.B., Wilkinson S.P., ----- Richardson P.J., Williams R., Clarkson E.M., Mac Gregor G.A., de Wardener H.E.: Evidence for a --- circulating sodium transport inhibitor in ----- essential hypertension. Brit. Med. J. 1: 847-849, 1981.

- 44.- Cole C.H., Gault M.H.: Partial isolation of a --- factor causing decreased erythrocyte membrane --- ouabain-sensitive ATPase activity in uremia. Clin Res. 21: 682, 1973 (Abstr.).

- 45.- Cole C.H.: Decreased ouabain-sensitive adenosine-triphosphatase activity in the erythrocyte ----- membrane of patients with chronic renal disease.- Clin. Sci. Mol. Med. 45: 775-784, 1973.

- 46.- Bilbrey G.L., Carter N.W., White M.G., Schiling -
G.F., Knochel J.P.: Potassium deficiency in ----
chronic renal failure. *Kidney Int.* 423, 1973.
- 47.- Welt L.G., Sachs J.R., Mc Manus T.J.: An ion ----
transport defect in erythrocytes from uremic ----
patients. *Trans. Assoc. Am. Physician* 77: 199, ---
1964.
- 48.- Edmonson R.P.S., Hilton P.J., Patrick J., Jones -
N.F.: Observations on sodium efflux from the ----
leucocyte. *Kidney Int.* 242, 1973 (Abstr.).
- 49.- Jones N.F., Patrick J.: Intracellular water, ----
potassium and sodium in uraemia studied in the --
leucocyte: Clinical correlation and effects of --
regular dialysis. 5th Int. Congres. Nephrol. ----
México City, 178, 1972 (Abstr.).
- 50.- Welt L.G., Smith E.K.M., Dunn M.J., Czerwinski A.
Proctor H., Cole C., Balfe J.W., Gitelman H.J.: -
Membrane transport defect: The sick cell. *Trans.-*
Assoc. Am. Physicians 80: 217, 1967.
- 51.- Leenen F.H.H., Galla S.J., Geyskes G.G., Murdaugh
H.V., Jr., Shapiro A.P.: Effects of hemodialysis-
and saline loading on body fluid compartments, --
plasma renin activity and blood pressure in ----

- patients on chronic hemodialysis. Nephron 18: 93
100, 1977.
- 52.- Weidmann P., Maxwell M.H.: The renin-angiotensin-
aldosterone system in terminal renal failure. ---
Kidney Int. 8: 219s-234s, 1975.
- 53.- Gutkin M., Levinson G.E., King A.S., Lasker N.: -
Plasma renin activity in end-stage kidney disease
Circulation 50: 563-574, 1969.
- 54.- Wehle B., Asaba H., Casten Fars J., Fürst P., ---
Gunnarsson B., Shaldon S., Bergström J.: -----
Hemodynamic changes during sequential ultrafiltration and dialysis. Kidney Int. 15: 411-418. 1979.
- 55.- Textor S.C., Gavras H., Tiffet C.P., Bernard D.B.,
Idelson B., Brunner H.R.: Norepinephrine and ----
renin activity in chronic renal failure. Evidence
for interacting roles in hemodialysis hypertension
Hypertension 3: 294-299, 1981.
- 55.- Henrich W.L., Katz F.H., Molinoff P.B., Schrier -
R.W.: Competitive effects of hypokalemia and ----
volume depletion on plasma renin activity, -----
aldosterone and catecholamine. Kidney Int. 12: --
279-284, 1977.

- 57.- Kahn T., Mohamad G., Bornia M., Stein R.M., -----
Krakoff L.R.: Control of plasma renin activity in
chronic stable disease. J. Lab. Clin. Med. 85: --
637-644, 1975.
- 58.- Leenen F.H., Galla S.J., Redmon D.P., Vagnucci A.
H., Mc Donald R.H., Shapiro A.P.: Relationship --
of the renin-angiotensin aldosterone system and -
sodium balance to blood pressure regulation in --
chronic renal failure of polycystic kidney -----
disease. Metabolism 24: 589-603, 1975.
- 59.- Kotchen T.A., Knight E.L., Kashgarian M., Mulrow
P.J.: A study of the renin-angiotensin system in
patients with severe chronic renal insufficiency.
Nephron 7: 317-330, 1979.
- 60.- Warren D.J., Ferris T.F.: Renin secretion in ---
renal hypertension. Lancet 1: 159-162, 1976.
- 61.- Rosen S.M., Robinson P.J.A.: Interdependence of-
exchangeable sodium and plasma renin concentra-
tion in determining blood pressure in patients -
treated by maintenance dialysis. Br. Med. J. 4:-
139-143, 1973.

- 62.- Herrera-Acosta J., Fernández M., Quiroz S., -----
Guerrero J., Chávez-Peón F., Mendoza V., Peña J.C
Mechanism of posttransplantation hypertension ---
induced by host kidneys in hypertension. Edited -
by Herman Villarreal. John Wiley and Sons. 1981,-
279-289.
- 63.- Brunner H.R., Wauters, Mc Kinstry D., Waeber B.,-
Turini G., Gavras H.: Inappropriate renin -----
secretion unmasked by captopril in hypertension -
of chronic renal failure. Lancet 2: 704-707, 1978
- 64.- Brunner H.R., Gavras H., Waeber B., Textor S.C.,-
Turini G.A., Wauters J.P.: Clinical use of an ---
orally acting converting enzyme inhibitor: -----
Captopril. Hypertension 2: 558-566, 1980.
- 65.- Johns D.W., Baker K.M., Ayers C.R., Vaugham D.E.,
Carey R.M., Peach M.J., Yancey M.R., Ortt M.E., -
Williams S.C.: Acute and chronic effect of -----
Captopril in hypertensive patients. Hypertension-
2: 567-575, 1980.
- 66.- Moore T.J., Crantz F.R., Hollenberg N.K., -----
Koletsy R.J., Leboff M.S., Swartz S.L., Levine -
L., Podolsky S., Dluhy R.G., Williams G.H.: -----
Contribution of prostaglandins to the -----
antihypertensive action of captopril in essential

essential hypertension. *Hypertension* 3: 168-173, 1981.

- 67.- Laffan R.J., Golberg M.E., High J.P., Schaeffer T.R., Waugh M.H., Rubin B.: Antihypertensive ---- activity in rats of SQ 14225 on orally active --- inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 204: 281-288, 1978.
- 68.- Mc Caa R.E., Hall J.E., Mc Cae C.S.: The effects of angiotensin-I converting enzyme inhibitors on- arterial blood pressure and urinary sodium ----- excretion. Role of the renal renin-angiotensin -- and kallikrein-kinin system. *Circ. Res. (suppl. - I)* 43: 32-39, 1978.
- 69.- Textor S.C., Brunner H.R., and Gavras H.: ----- Converting enzyme inhibition during chronic ----- angiotensin II infusion in rats. Evidence against a nonangiotensin mechanism. *Hypertension* 3: 269-276, 1981.
- 70.- Sen S., Smeby R.R., Bumpus F.M., and Turcotte J.G. Role of angiotensin system in chronic renal ----- hypertensive rats. *Hypertension* 1: 427-434, 1979.

- 71.- Vinci J.M., Horwitz D., Zusman R.M., Pisano J., -
Catt K.J., Keiser H.P.: The effect of converting-
enzyme inhibition with SQ 20881 on plasma and ---
urinary kinins, prostaglandin E and angiotensin -
II in hypertension man. Hypertension 1: 416, 1979
- 72.- Mimran A., Targhetta P., Laroche B.: The -----
antihypertensive effect of captopril. Evidence --
for an influence of kinins. Hypertension 2: 732--
737, 1980.
- 73.- Antonaccio M.L., Kerwin L., Pre and postjunctional
inhibition of vascular sympathetic function by --
captopril in SHR. Implication of vascular -----
angiotensin II in hypertension and antihypertensi
ve actions of Captopril. Hypertension 3: I54-I62,
1981.
- 74.- Garst J.B., Koletsky S., Wisenbaugh P.E., Hadady-
M., Matthews D.: Arterial wall renin and renal --
venous renin in the hypertensive rat. Clinical --
Science 56: 41-46, 1979.
- 75.- Swales J.D.: Arterial wall or plasma renin in ---
hypertension. Clin. Sci. 56: 293-298, 1979.