

RESULTADOS

PROTOCOLO 1. EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA SARALASINA (figuras 1-3 y tablas 1-6).

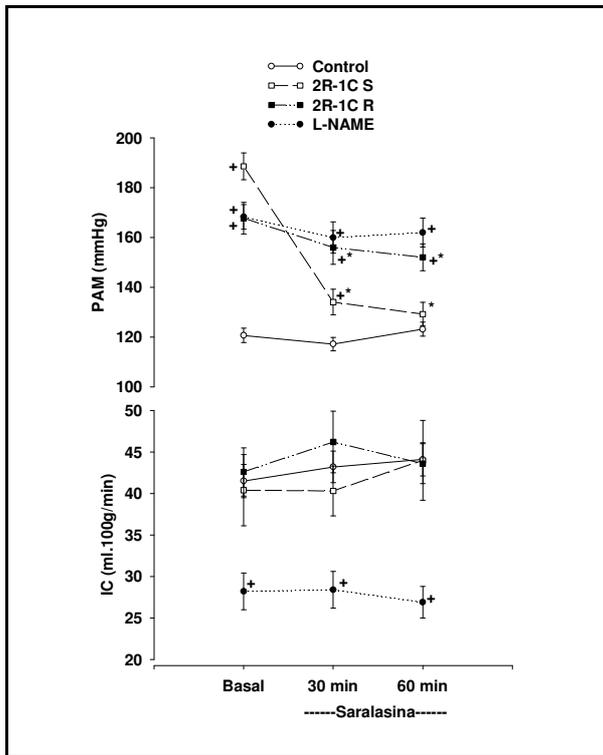


Figura 1. Efecto de la saralasin sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC).

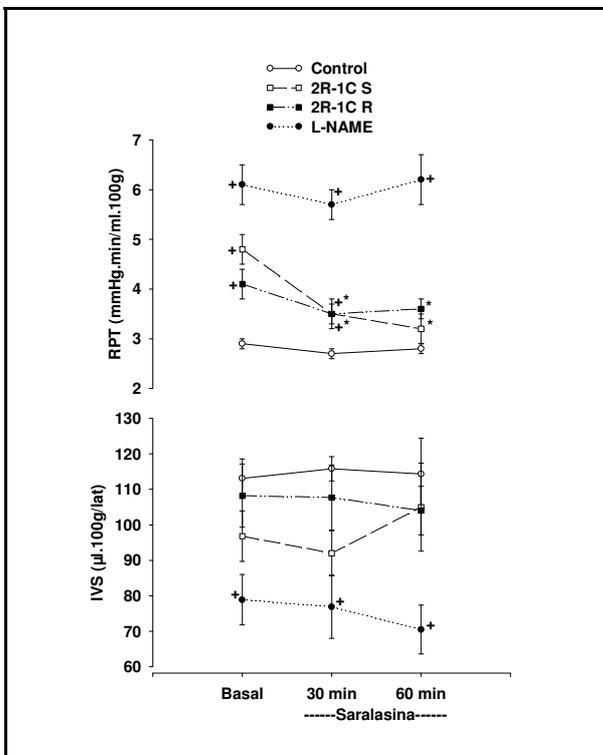


Figura 2. Efecto de la saralasin sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS).

El peso de los animales controles fue de 353.3 ± 9.3 g. La infusión de saralasin no produjo ningún efecto sobre la PAM, FC, IC, IVS, RPT y Hto ni a los 30 ni a los 60 minutos.

Los animales hipertensos 2R-1C sensibles tuvieron un peso de 290.0 ± 10.7 g. Transcurrieron 22.7 ± 1.5 días desde que se les colocó el clip. Partieron de una PAM basal muy superior a la de los animales controles y sí mostraron una significativa reducción de la PAM a los 30 minutos y una normalización de la misma a los 60 minutos de infusión de saralasin. Los valores de FC, IC, IVS y Hto no se modificaron durante la infusión de saralasin. La reducción de la PAM fue a expensas de las RPT que partiendo de un valor mayor que las presentadas por los animales controles se normalizan a los 60 minutos de la infusión de saralasin. Además de la PAM y las RPT, los animales 2R-1C sensibles presentan una FC superior a la de los animales controles. El IC, IVS y Hto de los animales 2R-1C sensibles no presenta diferencias significativas respecto a los controles.

Los animales 2R-1C resistentes presentaron un peso medio de 294.2 ± 19.0 g. Pasaron 22.2 ± 0.8 días desde que se les colocó el clip. Su PAM basal fue superior a la de los animales controles. La infusión de saralasin redujo la PAM de manera

significativa a los 30 y 60 minutos pero no llega a normalizarse en este último periodo. La FC, que parte de valores similares a los de los controles, aumenta significativamente durante la infusión de saralasin a los 30 y 60 minutos. El IC, IVS y Hto no se modifican a lo largo de la infusión ni muestran diferencias basales respecto de los controles. La reducción de la PAM también se debe a la disminución de las RPT que produce la saralasin.

En los animales NAME crónico, cuyo peso medio fue de 340.0 ± 13.7 g y días de ingestión de L-NAME 23.0 ± 1.3 , la infusión de saralasin no produjo ningún efecto sobre las variables hemodinámicas estudiadas. Comparándolo con los animales controles, la

PAM basal fue superior en los NAME crónico. Esta PAM elevada se consiguió a expensas de las RPT ya que tanto el IC como el IVS fueron significativamente menores que en los animales controles. Ni la FC ni el Hto. fueron diferentes de los controles.

La respuesta de los animales 2R-1C sensibles es diferente a la de los 2R-1C resistentes, como cabía esperar. Parten de diferentes niveles de PAM basal, superior en los sensibles. En los animales sensibles, la saralasin es capaz de normalizar la PAM a los 60 minutos de infusión, mientras que en los resistentes no (129.2 ± 4.7 vs 152.0 ± 5.4). El mismo efecto se observa en las RPT, los animales sensibles las normalizan y en los resistentes permanecen elevadas (3.2 ± 0.3 vs 3.6 ± 0.2).

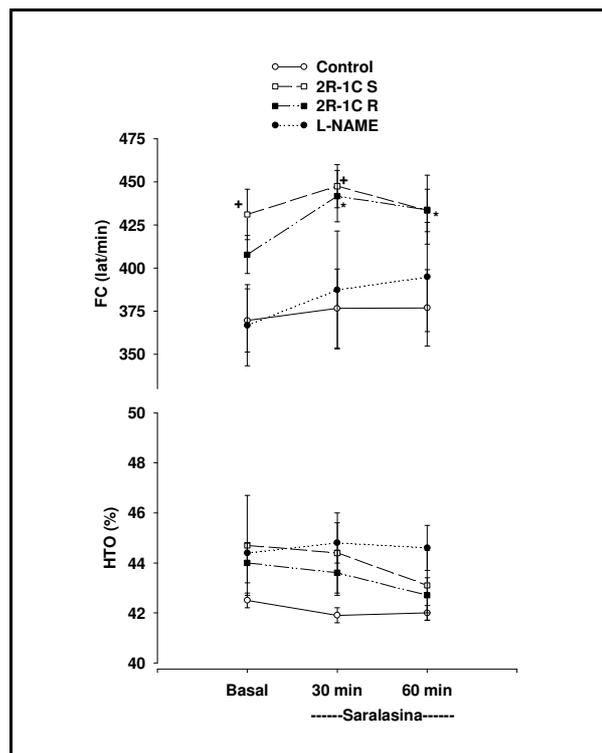


Figura 3. Efecto de la saralasin sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO).

Tabla 1. Efectos de la saralasin sobre la presión arterial media (mmHg).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR 60 MIN
CONTROL	120.6 ± 2.9	117.1 ± 2.7	123.1 ± 2.8
2R-1C SENSIBLES	$188.5 \pm 5.4+$	$134.0 \pm 5.1+*$	$129.2 \pm 4.7*$
2R-1C RESISTENTES	$167.7 \pm 6.3+!$	$155.9 \pm 6.8+*$	$152.0 \pm 5.4*$
NAME CRÓNICO	$168.2 \pm 4.9+$	$159.9 \pm 6.3+$	161.9 ± 5.8

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; !, p<0.05 vs 2R-1C sensible.

Tabla 2. Efectos de la saralasin sobre la frecuencia cardíaca (lat/min).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR 60 MIN
CONTROL	369.6 ± 18.3	376.6 ± 22.9	376.9 ± 22.1
2R-1C SENSIBLES	431.1 ± 14.7+	447.5 ± 12.5+	433.4 ± 12.3
2R-1C RESISTENTES	407.8 ± 11.0	441.7 ± 14.9+*	433.8 ± 20.0*
NAME CRÓNICO	366.8 ± 23.5	387.3 ± 34.1	394.8 ± 31.7

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 3. Efectos de la saralasin sobre el índice cardíaco (ml.100g/min).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR 60 MIN
CONTROL	41.5 ± 2.0	43.2 ± 1.9	44.1 ± 2.0
2R-1C SENSIBLES	40.4 ± 2.3	40.3 ± 3.0	44.0 ± 4.8
2R-1C RESISTENTES	42.6 ± 2.9	46.2 ± 3.7	43.6 ± 2.4
NAME CRÓNICO	28.2 ± 2.2+	28.4 ± 2.2+	26.9 ± 1.9+

+, p<0.05 vs CONTROL.

Tabla 4. Efectos de la saralasin sobre el índice de volumen sistólico (μl.100g/lat).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR 60 MIN
CONTROL	113.1 ± 5.5	115.8 ± 3.4	114.3 ± 10.1
2R-1C SENSIBLES	96.8 ± 7.1	92.0 ± 6.3	105.0 ± 12.4
2R-1C RESISTENTES	108.2 ± 8.9	107.7 ± 9.2	104.0 ± 6.8
NAME CRÓNICO	78.9 ± 7.1+	76.9 ± 8.9+	70.5 ± 6.9+

+, $p < 0.05$ vs CONTROL.

Tabla 5. Efectos de la saralasin sobre las resistencias periféricas totales (mmHg.min/ml.100g).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR 60 MIN
CONTROL	2.9 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1
2R-1C SENSIBLES	4.8 ± 0.3+	3.5 ± 0.3+*	3.2 ± 0.3*
2R-1C RESISTENTES	4.1 ± 0.3+	3.5 ± 0.2+*	3.6 ± 0.2*
NAME CRÓNICO	6.1 ± 0.4+	5.7 ± 0.3+	6.2 ± 0.5+

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 6. Efectos de la saralasin sobre el hematocrito (%).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR 60 MIN
CONTROL	42.5 ± 0.3	41.9 ± 0.3	42.0 ± 0.3
2R-1C SENSIBLES	44.7 ± 2.0	44.4 ± 1.6	43.1 ± 1.4
2R-1C RESISTENTES	44.0 ± 0.8	43.6 ± 0.9	42.7 ± 0.7
NAME CRÓNICO	44.4 ± 0.4	44.8 ± 0.8	44.6 ± 0.9

RESPUESTA A LA SARALASINA EN ANIMALES 2R-1C.

Como se ha descrito antes, los animales 2R-1C no responden de manera homogénea a la administración de saralasin. Así, se describen dos grupos de animales 2R-1C que responden positivamente a la saralasin (2R-1C sensibles) o que no responden a la saralasin (2R-1C resistentes). A continuación se exponen los resultados obtenidos, con el objeto de caracterizar estos dos grupos de animales.

DIFERENCIAS BASALES ENTRE 2R-1C SENSIBLES Y RESISTENTES (tabla 7).

Para comprobar si existían diferencias basales decidimos reagrupar a todos los animales hipertensos 2R-1C sensibles (n=32) y resistentes (n=32) y comparar todos los valores hemodinámicos basales obtenidos. Además, medimos el volumen sanguíneo total a un grupo de cinco animales sensibles (n=5) y a otro grupo de cinco animales resistentes (n=5) para determinar si existían diferencias en este parámetro. Como puede observarse en la tabla 7, los animales sensibles a saralasin se diferencian de los resistentes en que parten inicialmente con una PAM más elevada determinada por las RPT más altas, ya que en el IC no existen diferencias. Los animales 2R-1C resistentes cuentan con un volumen sanguíneo total más elevado que no se refleja ni en el IC ni en el IVS. La FC y el Hto tampoco los diferencian.

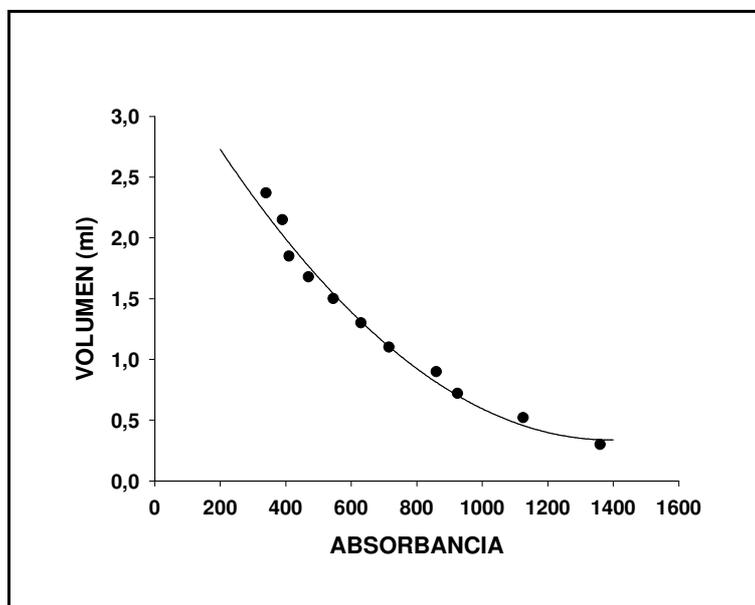
Tabla 7. Parámetros basales de los grupos 2R-1C sensibles y resistentes a saralasin.

	SENSIBLES	RESISTENTES
DÍAS DE CLIP	22.1 ± 0.6	22.2 ± 0.5
PESO	299.1 ± 7.6	304.8 ± 8.7
PAM	180.4 ± 4.1	166.2 ± 2.9 *
FC	415.9 ± 8.1	402.3 ± 8.9
IC	40.6 ± 1.8	41.0 ± 1.3
IVS	98.5 ± 4.2	107.8 ± 3.8
RPT	4.8 ± 0.3	4.2 ± 0.1*
Hto.	42.9 ± 0.8	44.6 ± 0.5
VOLEMIA	7.6 ± 0.7	10.8 ± 0.6*

* $p < 0.05$ resistentes vs sensibles. El volumen está determinado en dos grupos formados por 5 animales cada uno. El resto de variables en dos grupos de 32 animales.

La siguiente figura representa la curva estándar de la que se obtuvieron los volúmenes plasmáticos, como se ha indicado en métodos. La ecuación de la curva es:

$$Y = 1.7 \cdot 10^{-6} X^2 - 4.7 \cdot 10^{-3} X + 3.6$$



PROTOCOLO 2. EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LOSARTÁN (figuras 4-6 y tablas 8-13).

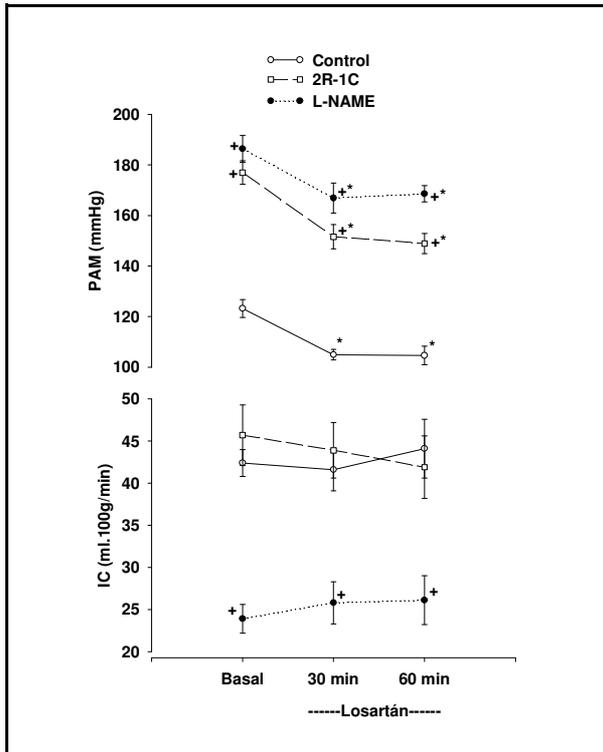


Figura 4. Efecto del losartán sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC).

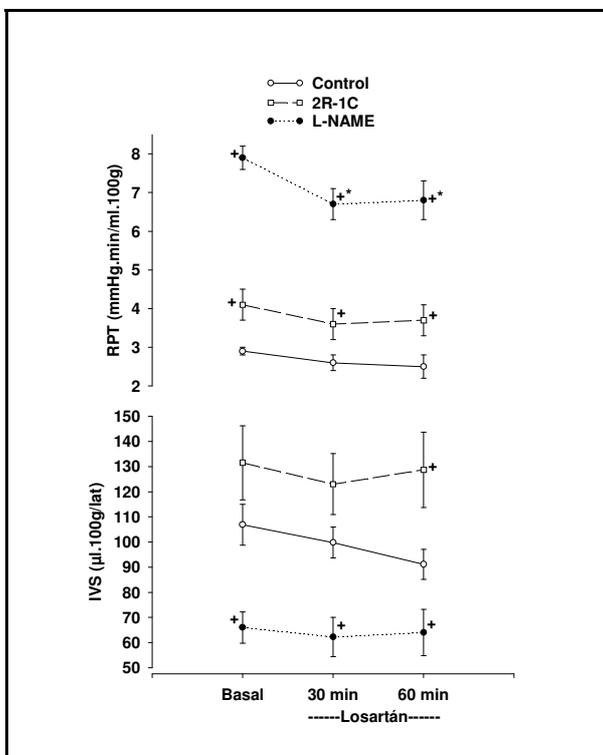


Figura 5. Efecto del losartán sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS).

El peso de los animales controles fue de 355.0 ± 8.7 g. El losartán produjo una disminución significativa de la PAM a los 30 y 60 minutos. El losartán también tiende a disminuir las RPT, pero sin alcanzar una significación estadística. El resto de las variables IC, IVS, Hto no se modifican, sólo la FC aparece elevada a los 60 minutos.

Los animales hipertensos 2R-1C presentaron un peso de 313.3 ± 22.8 g. Los experimentos se realizaron 21.2 ± 2.5 días después del clipado. Partiendo de una PAM basal más elevada que los animales controles, el losartán redujo la PAM, sin normalizarla, en un 15.8 %. El resto de las variables no se modificaron. No obstante, tanto el IC como las RPT disminuyeron, siendo las responsables del descenso de la PAM. Así, el IC tuvo un descenso máximo del 6.6 % a los 60 minutos y las RPT del 10.5 % a los 30 minutos.

Los animales NAME crónico pesaron 373.3 ± 10.7 g y bebieron L-NAME durante 24.7 ± 0.7 días. El losartán disminuyó la PAM, que en el periodo basal fue superior a la de los animales controles, un 10.4 % máximo a los 30 minutos mediante una reducción del 15.8 % de las RPT. Esta reducción de la PAM se acompañó de un incremento de la FC. El resto de variables no se modificaron.

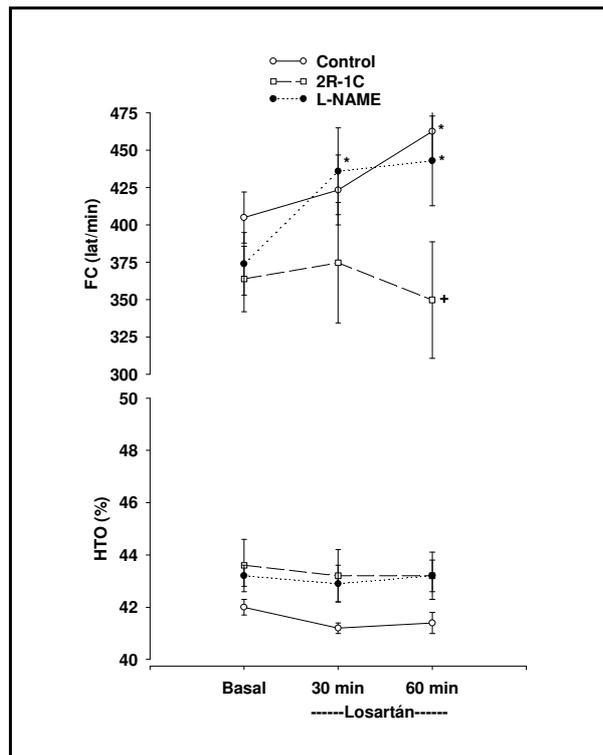


Figura 6. Efecto del losartán sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO).

Tabla 8. Efectos del losartán sobre la PAM (mmHg).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS 60 MIN
CONTROL	123.2 ± 3.5	104.9 ± 2.1*	104.6 ± 3.7*
2R-1C	177.0 ± 4.7+	151.6 ± 4.8+*	148.9 ± 4.0+*
NAME CRÓNICO	186.4 ± 5.3+	166.9 ± 5.9+*	168.6 ± 3.2+*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 9. Efectos del losartán sobre la FC (lat/min).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS 60 MIN
CONTROL	405.1 ± 17.0	423.4 ± 23.4	462.7 ± 19.0*
2R-1C	363.9 ± 21.9	374.7 ± 40.3	349.8 ± 39.1+
NAME CRÓNICO	373.8 ± 21.3	435.6 ± 29.3*	443.5 ± 29.8*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 10. Efectos del losartán sobre el IC (ml.100g/min).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS 60 MIN
CONTROL	42.4 ± 1.6	41.6 ± 2.5	44.1 ± 3.5
2R-1C	45.7 ± 3.6	43.9 ± 3.3	41.9 ± 3.7
NAME CRÓNICO	23.9 ± 1.7+	25.8 ± 2.5+	26.1 ± 2.9+

+, p<0.05 vs CONTROL.

Tabla 11. Efectos del losartán sobre el IVS (µl.100g/lat).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS 60 MIN
CONTROL	106.9 ± 8.1	99.8 ± 6.1	91.1 ± 6.0
2R-1C	131.5 ± 14.7	123.0 ± 12.1	128.7 ± 15.0+
NAME CRÓNICO	66.0 ± 6.2+	62.2 ± 7.8+	64.0 ± 9.2+

+, p<0.05 vs CONTROL.

Tabla 12. Efectos del losartán sobre las RPT (mmHg.min/ml.100g).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS 60 MIN
CONTROL	2.9 ± 0.1	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.3
2R-1C	4.1 ± 0.4+	3.6 ± 0.4+	3.7 ± 0.4+
NAME CRÓNICO	7.9 ± 0.3+	6.7 ± 0.4+*	6.8 ± 0.5+*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 13. Efectos del losartán sobre el Hto (%).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS 60 MIN
CONTROL	42.0 ± 0.0	41.2 ± 0.2	41.4 ± 0.4
2R-1C	43.6 ± 1.0	43.2 ± 1.0	43.2 ± 0.9
NAME CRÓNICO	43.2 ± 0.4	42.9 ± 0.7	43.2 ± 0.6

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA SARALASINA Y EL LOSARTÁN (figura7 y tabla 14).

En los animales controles, el efecto del losartán sobre la PAM es significativamente mayor que el de la saralasin. Esto es debido a que ésta aumenta el IC mientras que el losartán lo disminuye, ya que las RPT descienden de forma similar con ambas drogas.

En las ratas hipertensas 2R-1C sensibles a saralasin, el efecto de esta droga sobre la PAM es mucho mayor que el que produce el losartán y es debido a una reducción significativamente más pronunciada de las RPT, ya que el efecto sobre el IC es similar.

En los animales hipertensos L-NAME, la saralasin y el losartán tienen efectos parecidos.

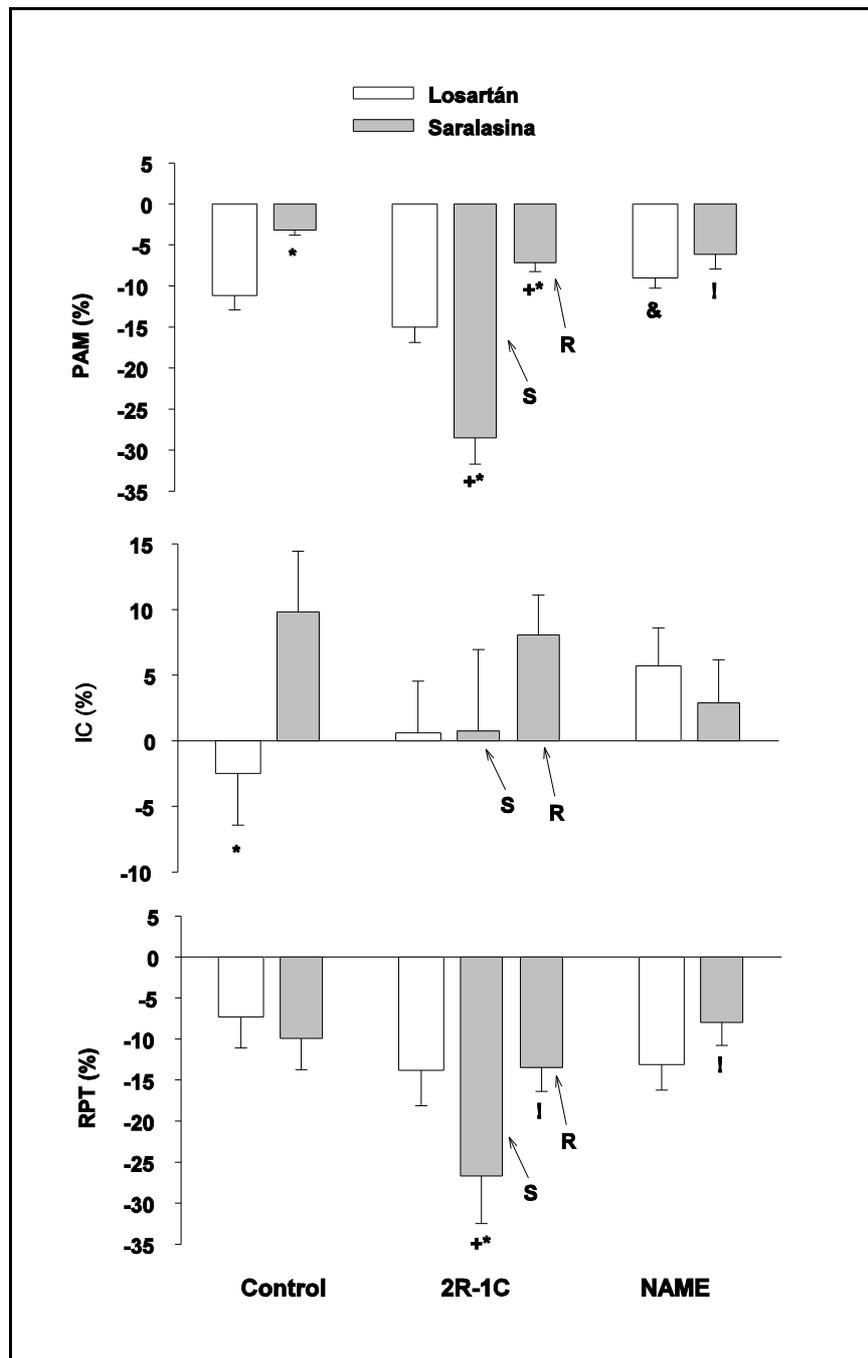


Figura 7. Efectos comparativos del losartán y saralasin.

El losartán y la saralasin tienen mayor efecto en las ratas 2R-1C que en las NAME sobre la PAM. Sin embargo, sólo la saralasin disminuye más las RPT en las ratas 2R-1C que en las NAME.

Tabla 14. Efectos comparativos de la saralasinina y el losartán en los grupos experimentales.

Sobre PAM (%)	Saralasinina	Losartán
Control	-3.18 ± 0.62	-11.17 ± 1.74*
2R-1C Sensibles	-28.54 ± 3.17+	-15.02 ± 1.86*
2R-1C Resistentes	-7.15 ± 1.10+!	
NAME	-6.15 ± 1.80!	-9.02 ± 1.25&

+, p<0.05 vs Control; *, p<0.05 vs Saralasinina; !, p<0.05 vs 2R-1C sensible; &, p<0.05 vs 2R-1C.

Sobre IC (%)	Saralasinina	Losartán
Control	9.81 ± 4.62	-2.50 ± 3.92*
2R-1C Sensibles	0.73 ± 6.23	0.59 ± 3.93
2R-1C Resistentes	8.06 ± 3.05	
NAME	2.89 ± 3.27	5.69 ± 2.92

*, p<0.05 vs Saralasinina.

Sobre RPT (%)	Saralasinina	Losartán
Control	-9.94 ± 3.81	-7.27 ± 3.75
2R-1C Sensibles	-26.70 ± 5.78+	-13.80 ± 4.26*
2R-1C Resistentes	-13.47 ± 2.91!	
NAME	-7.98 ± 2.75!	-13.13 ± 3.08

+, p<0.05 vs Control; *, p<0.05 vs Saralasinina; !, p<0.05 vs 2R-1C Sensibles.

PROTOCOLO 3. EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR (PNA, figuras 8-10 y tablas 15-20).

Los animales controles pesaron 356.7 ± 5.6 g. El PNA disminuyó la PAM un 9.4 %, debido a la reducción del IVS y del IC (28.4 %). Las RPT aumentaron de una manera no significativa y la FC y el Hto sí aumentaron significativamente. Los animales 2R-1C sensibles pesaron 302.5 ± 16.9 g y los experimentos se realizaron 22.4 ± 0.9 días después del clipado. Su PAM basal fue superior a la de los animales controles. El PNA disminuyó la PAM un 33 % a expensas de una reducción del IC y del IVS de un 36.3 %. El Hto aumentó. Las RPT aumentaron de forma no significativa. La FC no se modificó. Los animales 2R-1C resistentes pesaron 308.8 ± 18.4 g. Los experimentos se realizaron 22.2 ± 1.0 días tras el clipado. Su PAM basal fue superior a los animales controles. El PNA disminuyó la PAM en un 16.6 % a expensas de la reducción del IC (33 %). El IVS se comportó de forma similar al IC. Las RPT sí aumentaron de forma significativa un 25 %. El Hto. aumentó aproximadamente un 11 %. La FC no se modificó. Los animales hipertensos NAME crónico pesaron 341.7 ± 9.2 g. y bebieron L-NAME durante 20.3 ± 0.8 días. Su PAM fue superior a la de los animales controles. El PNA produjo una disminución de la PAM de un 26.4 % a expensas de una disminución en el IC del 24.1%. El IVS disminuyó más que el IC (35.5

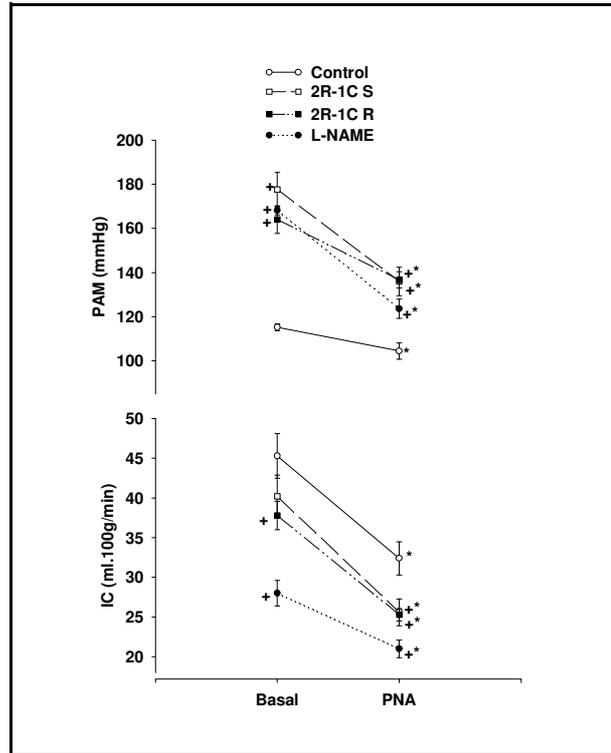


Figura 8. Efecto del PNA sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC).

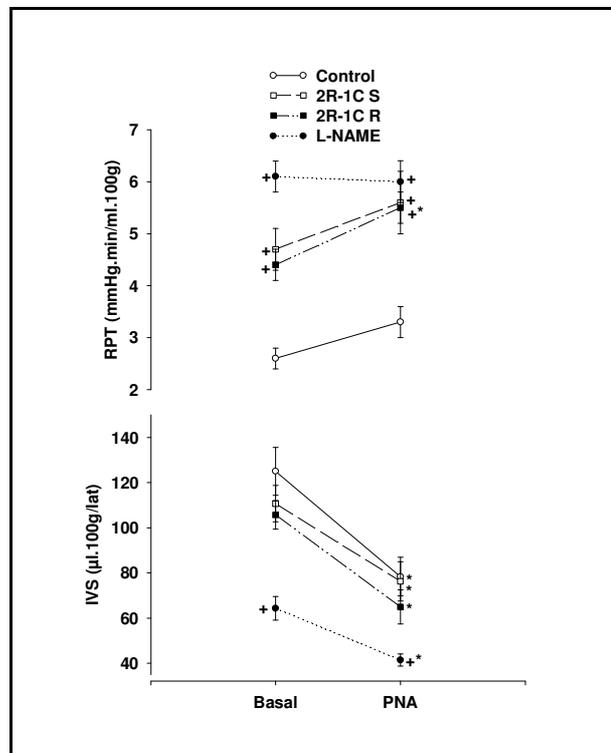


Figura 9. Efecto del PNA sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS).

%) pero no se refleja en el IC por que la FC se eleva de manera muy significativa a 506.8 ± 6.6 lat/min.

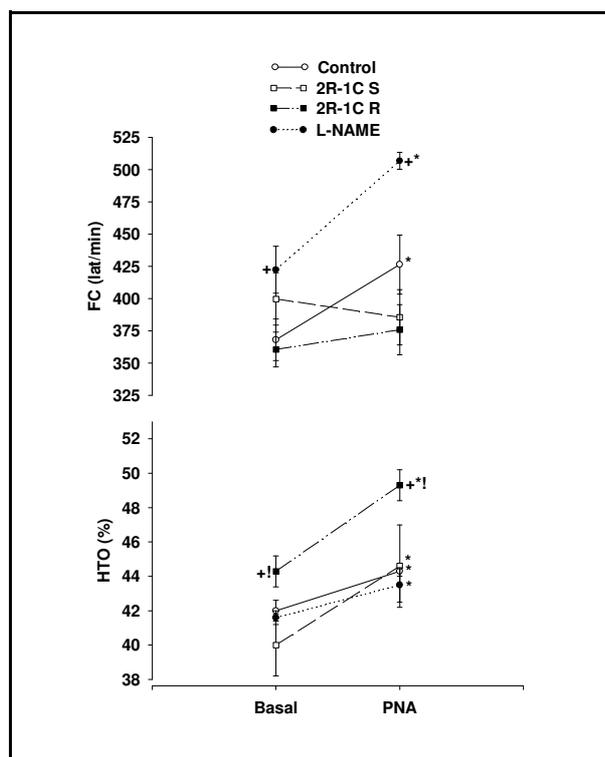


Figura 10. Efecto del PNA sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO).

Tabla 15. Efectos del PNA sobre la PAM (mmHg).

	BASAL	PNA
CONTROL	115.2 ± 1.6	$104.5 \pm 3.7^*$
2R-1C SENSIBLES	$177.6 \pm 7.8^+$	$136.0 \pm 6.4^{+*}$
2R-1C RESISTENTES	$164.0 \pm 6.2^+$	$136.7 \pm 3.7^{+*}$
NAME CRÓNICO	$168.1 \pm 2.0^+$	$123.6 \pm 4.3^{+*}$

⁺, $p < 0.05$ vs CONTROL; *, $p < 0.05$ vs BASAL.

Tabla 16. Efectos del PNA sobre la FC (lat/min).

	BASAL	PNA
CONTROL	368.0 ± 16.1	$426.4 \pm 23.0^*$
2R-1C SENSIBLES	399.7 ± 20.3	385.5 ± 21.4
2R-1C RESISTENTES	360.5 ± 13.4	375.8 ± 19.4

NAME CRÓNICO	422.4 ± 18.3+	506.8 ± 6.6+*
--------------	---------------	---------------

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 17. Efectos del PNA sobre el IC (ml.100g/min).

	BASAL	PNA
CONTROL	45.3 ± 2.8	32.4 ± 2.1*
2R-1C SENSIBLES	40.2 ± 2.7	25.6 ± 1.7+*
2R-1C RESISTENTES	37.8 ± 1.8+	25.3 ± 0.8+*
NAME CRÓNICO	28.0 ± 1.6+	21.0 ± 1.1+*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 18. Efectos del PNA sobre el IVS (µl.100g/lat).

	BASAL	PNA
CONTROL	125.0 ± 10.6	78.4 ± 8.5*
2R-1C SENSIBLES	104.6 ± 8.2	68.7 ± 5.6*
2R-1C RESISTENTES	108.3 ± 5.6	69.4 ± 4.2*
NAME CRÓNICO	64.4 ± 5.2+	41.5 ± 2.7+*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 19. Efectos del PNA sobre las RPT (mmHg.min/ml.100g).

	BASAL	PNA
CONTROL	2.6 ± 0.2	3.3 ± 0.3
2R-1C SENSIBLES	4.7 ± 0.4+	5.6 ± 0.6+
2R-1C RESISTENTES	4.4 ± 0.3+	5.5 ± 0.3+*
NAME CRÓNICO	6.1 ± 0.3+	6.0 ± 0.4+

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 20. Efectos del PNA sobre el Hto (%).

	BASAL	PNA
CONTROL	42.0 ± 0.6	44.3 ± 0.3*

2R-1C SENSIBLES	40.0 ± 1.8	44.6 ± 2.4*
2R-1C RESISTENTES	44.3 ± 0.9+!	49.3 ± 0.9+*!
NAME CRÓNICO	41.6 ± 0.4	43.5 ± 1.0*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; !, p<0.05 vs 2R-1C sensibles.

PROTOCOLO 4. EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL PNA EN ANIMALES PRETRATADOS CON SARALASINA (figuras 11-13 y tablas 21-26).

Los animales controles pesaron 360.0 ± 8.5 g. La PAM no se modificó con la infusión de saralasin ni con la sobreinfusión de PNA. La saralasin sólo muestra efecto sobre el IC y el IVS que los aumenta sobre el valor basal a los 30 minutos. El PNA produce una reducción significativa del IC y del IVS a los 60 minutos que no se traduce en una disminución de la PAM porque reflejamente aumentan de una forma significativa la FC y las RPT. El PNA produce un aumento del hematocrito.

Los animales hipertensos 2R-1C sensibles pesaron 305.0 ± 15.6 g. Los experimentos se realizaron 22.2 ± 0.6 días tras el clipado. Los valores basales de PAM, FC y RPT son superiores a los animales controles.

La saralasin produjo una reducción de la PAM del 34.8 % mediante una reducción de las RPT (39.6 %) sin modificar ni el IC ni el IVS ni el Hto. La hipotensión aumentó reflejamente la FC. Cuando se sobreinfunde el PNA la hipotensión es todavía mayor pero ahora es a expensas del IC ya que disminuye el IVS y la FC y las RPT no se modifican respecto del valor que habían alcanzado con la saralasin.

Los animales hipertensos 2R-1C resistentes pesaron 302.4 ± 15.8 g. Los experimentos se realizaron 22.1 ± 0.8 días después de colocarles el clip. Partieron de cifras de PAM superiores a los animales controles y la saralasin sólo tuvo efecto significativo sobre las RPT. Sin embargo, esto no se reflejó en la PAM, que aunque disminuyó unos 10 mmHg no llegó a ser estadísticamente significativo. El PNA sí reduce la PAM por una reducción del IVS y del IC del 38.4 %. No obstante, la PAM no llega a normalizarse a los 60 minutos (127.7 ± 3.3) porque se incrementan de manera significativa las RPT. El PNA produce mayor efecto sobre el Hto, el IVS y el IC en los animales resistentes que en los sensibles a saralasin tras la infusión de ésta. En los animales resistentes el PNA aumenta las RPT tras la infusión de saralasin y en los sensibles no las modifica.

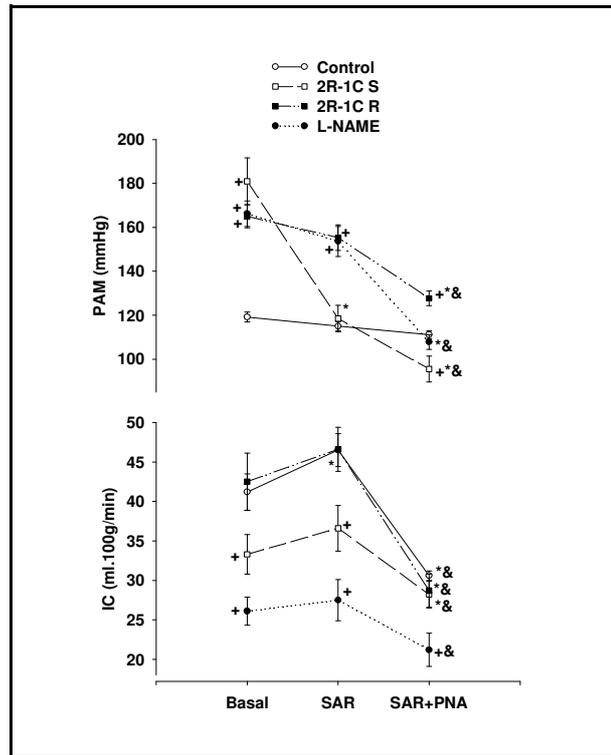


Figura 11. Efecto del PNA sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC) en animales pretratados con saralasin.

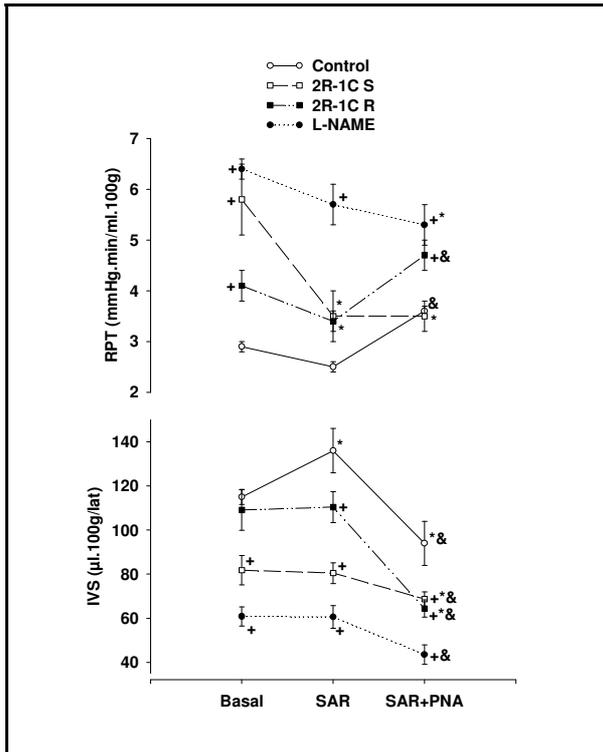


Figura 12. Efecto del PNA sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS) en animales pretratados con saralasin.

Los animales hipertensos NAME crónico pesaron 346.0 ± 16.1 g y estuvieron bebiendo L-NAME durante 23.6 ± 1.5 días. Su PAM basal fue superior a los animales controles (166.2 ± 5.8). La saralasin no tuvo efecto sobre ninguna de las variables hemodinámicas estudiadas. El PNA sí tuvo efecto sobre la PAM, que la normalizó (107.8 ± 3.3). Ésto lo consiguió con una disminución del IVS e IC y de las RPT. No obstante las RPT a los 60 minutos todavía permanecían elevadas sobre los valores de los animales controles (5.3 ± 0.4 vs 3.6 ± 0.1). Hubo un aumento reflejo de la FC. El Hto. no se modificó.

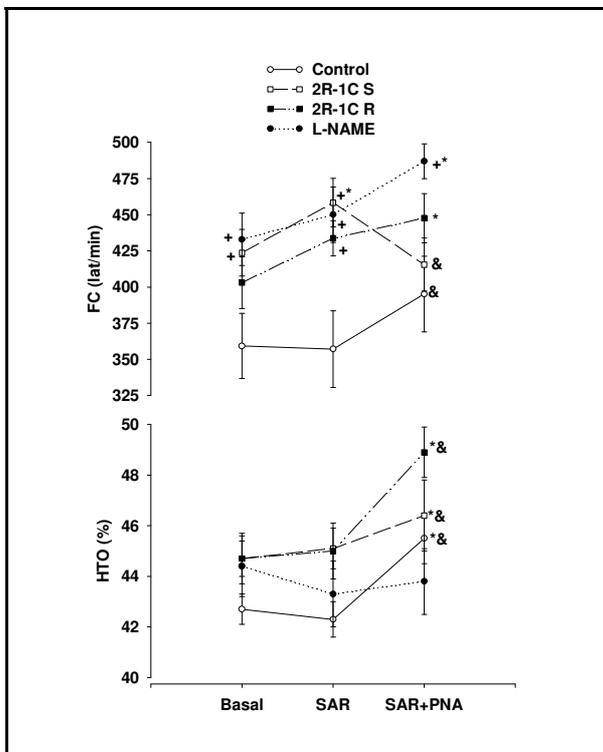


Figura 13. Efecto del PNA sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO) en animales pretratados con saralasin.

Tabla 21. Efectos del PNA en animales pretratados con saralasinina sobre la PAM (mmHg).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR+PNA 60 MIN
CONTROL	119.2 ± 2.2	115.0 ± 2.1	111.1 ± 1.7
2R-1C SENSIBLES	181.0 ± 10.7+	118.5 ± 6.0*	95.5 ± 5.9+*&
2R-1C RESISTENTES	165.0 ± 5.2+	155.3 ± 5.8+	127.7 ± 3.3+*&
NAME CRÓNICO	166.2 ± 5.8+	153.6 ± 6.8+	107.8 ± 3.3*&

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs SAR 30 MIN.

Tabla 22. Efectos del PNA en animales pretratados con saralasinina sobre FC (lat/min).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR+PNA 60 MIN
CONTROL	359.2 ± 22.5	357.1 ± 26.5	395.2 ± 26.1&
2R-1C SENSIBLES	423.7 ± 16.1+	458.3 ± 16.8+*	415.5 ± 18.3&
2R-1C RESISTENTES	403.0 ± 17.9	433.7 ± 12.1+	447.6 ± 17.0*
NAME CRÓNICO	432.9 ± 18.1+	450.0 ± 19.3+	487.0 ± 12.0+*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs SAR 30 MIN.

Tabla 23. Efectos del PNA en animales pretratados con saralasinina sobre el IC (ml.100g/min).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR+PNA 60 MIN
CONTROL	41.2 ± 2.3	46.5 ± 2.1*	30.6 ± 0.6*&
2R-1C SENSIBLES	33.3 ± 2.5+	36.6 ± 2.9+	28.2 ± 1.7*&
2R-1C RESISTENTES	42.5 ± 3.6	46.6 ± 2.8	28.7 ± 2.1*&
NAME CRÓNICO	26.1 ± 1.8+	27.5 ± 2.6+	21.2 ± 2.1+&

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs SAR 30 MIN.

Tabla 24. Efectos del PNA en animales pretratados con saralasinina sobre el IVS ($\mu\text{l}.100\text{g}/\text{lat}$).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR+PNA 60 MIN
CONTROL	115.0 \pm 3.4	135.8 \pm 10.3*	94.2 \pm 10.1*&
2R-1C SENSIBLES	81.8 \pm 6.7+	80.5 \pm 4.7+	68.7 \pm 3.3+*&
2R-1C RESISTENTES	109.1 \pm 9.2	110.4 \pm 7.0+	64.4 \pm 3.9+*&
NAME CRÓNICO	60.8 \pm 4.4+	60.6 \pm 5.1+	43.5 \pm 4.4+&

+, $p < 0.05$ vs CONTROL; *, $p < 0.05$ vs BASAL; &, $P < 0.05$ vs SAR 30 MIN.

Tabla 25. Efectos del PNA en animales pretratados con saralasinina sobre las RPT ($\text{mmHg}. \text{min}/\text{ml}.100\text{g}$).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR+PNA 60 MIN
CONTROL	2.9 \pm 0.1	2.5 \pm 0.1	3.6 \pm 0.1&
2R-1C SENSIBLES	5.8 \pm 0.7+	3.5 \pm 0.5*	3.5 \pm 0.3*
2R-1C RESISTENTES	4.1 \pm 0.3+	3.4 \pm 0.2*	4.7 \pm 0.3+&
NAME CRÓNICO	6.4 \pm 0.2+	5.7 \pm 0.4+	5.3 \pm 0.4+*

+, $p < 0.05$ vs CONTROL; *, $p < 0.05$ vs BASAL; &, $P < 0.05$ vs SAR 30 MIN.

Tabla 26. Efectos del PNA en animales pretratados con saralasinina sobre Hto (%).

	BASAL	SAR 30 MIN	SAR+PNA 60 MIN
CONTROL	42.7 \pm 0.6	42.3 \pm 0.7	45.5 \pm 1.0*&
2R-1C SENSIBLES	44.7 \pm 0.7	45.1 \pm 0.8	46.4 \pm 1.4*&
2R-1C RESISTENTES	44.7 \pm 1.0	45.0 \pm 1.1	48.9 \pm 1.0*&
NAME CRÓNICO	44.4 \pm 1.2	43.3 \pm 1.3	43.8 \pm 1.3*&

*, $p < 0.05$ vs BASAL; &, $P < 0.05$ vs SAR 30 MIN.

PROTOCOLO 5. EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA SARALASINA EN ANIMALES PRETRATADOS CON PNA (figuras 14-16 y tablas 27-32).

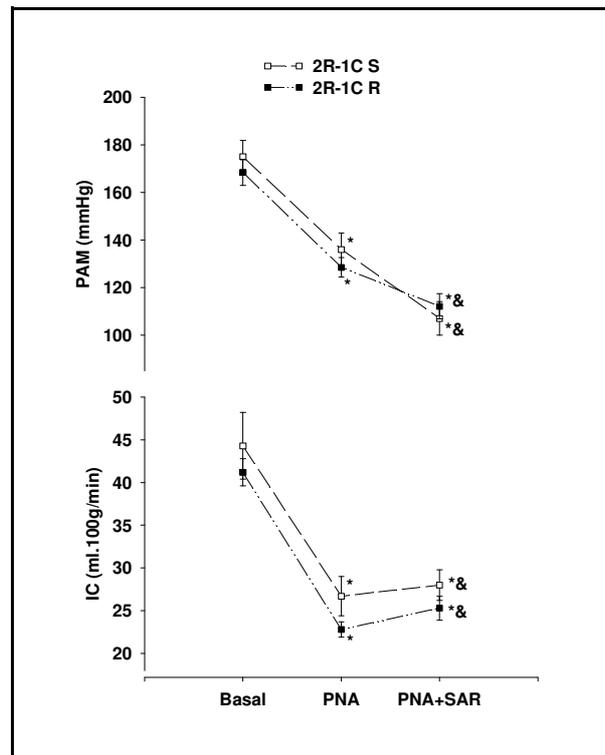


Figura 14. Efecto de la saralasin sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC) en animales pretratados con PNA.

Los animales hipertensos 2R-1C sensibles pesaron 298.7 ± 16.5 g. Los experimentos se realizaron 21.1 ± 1.3 días tras la colocación del clip. El PNA redujo la PAM un 22.3 % a expensas de una disminución del IVS y del IC (39.7 %). Este efecto tan importante sobre el IC no se refleja en la disminución de la PAM porque provoca un incremento de las RPT de un 30.9 %. El PNA aumenta el valor del hematocrito de una forma significativa (10.0 %). La sobreinfusión de saralasin desde los minutos 30 a 60 redujo todavía más la PAM debido a una disminución de las RPT. No tuvo efecto sobre la FC, IC, IVS, Hto.

Los animales hipertensos 2R-1C resistentes tuvieron un peso de 313.9 ± 15.9 g y estuvieron clipados durante 23.0 ± 1.1 días. El efecto del PNA y del PNA más saralasin fue exactamente el mismo que en animales sensibles.

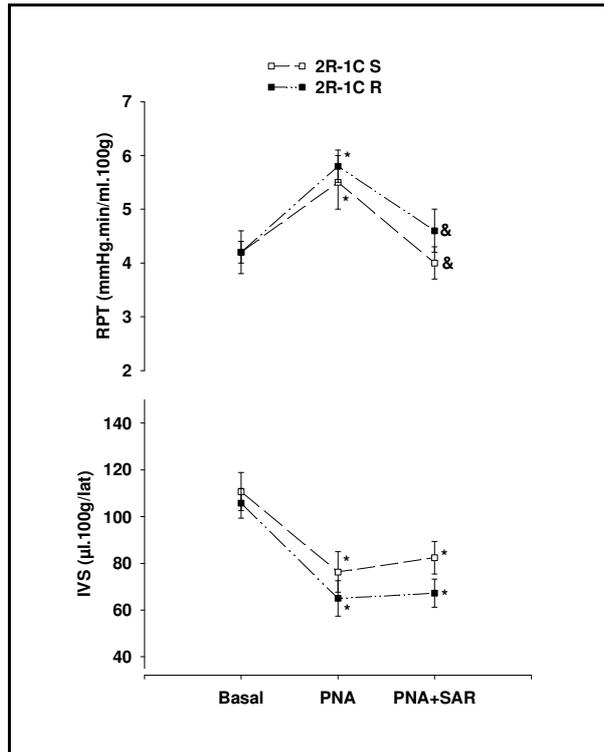


Figura 15. Efecto de la saralasin sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS) en animales pretratados con PNA.

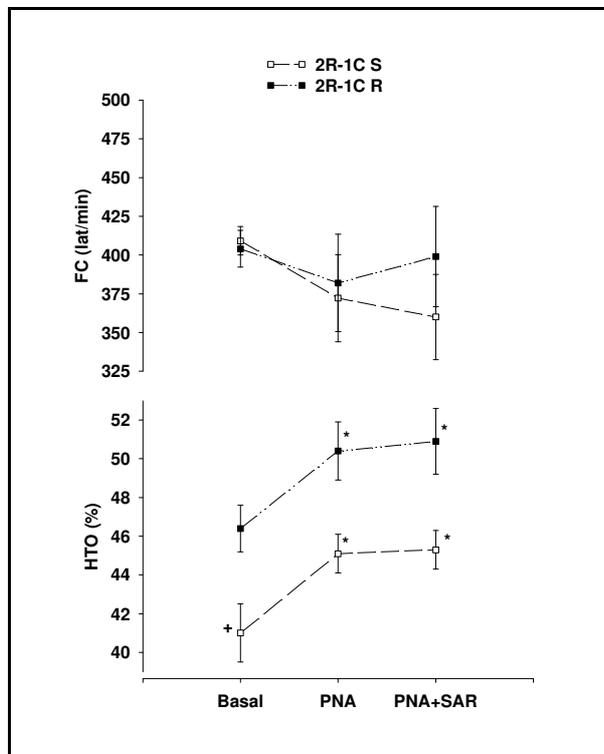


Figura 16. Efecto de la saralasin sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO) en animales pretratados con PNA.

Tabla 27. Efectos de la saralasinina en animales pretratados con PNA sobre la PAM (mmHg).

	BASAL	PNA 30 MIN	PNA+SAR 60 MIN
2R-1C SENSIBLES	174.8 ± 6.9	135.7 ± 7.0*	107.0 ± 7.1*&
2R-1C RESISTENTES	168.4 ± 5.4	128.5 ± 4.1*	112.1 ± 5.3*&

*, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs PNA 30 MIN.

Tabla 28. Efectos de la saralasinina en animales pretratados con PNA sobre la FC (lat/min).

	BASAL	PNA 30 MIN	PNA+SAR 60 MIN
2R-1C SENSIBLES	409.2 ± 9.2	372.1 ± 28.2	360.0 ± 27.5
2R-1C RESISTENTES	404.0 ± 11.9	382.0 ± 31.4	399.0 ± 32.3

Tabla 29. Efectos de la saralasinina en animales pretratados con PNA sobre el IC (ml.100g/min).

	BASAL	PNA 30 MIN	PNA+SAR 60 MIN
2R-1C SENSIBLES	44.3 ± 3.9	26.7 ± 2.3*	28.0 ± 1.8*
2R-1C RESISTENTES	41.2 ± 1.6	22.8 ± 0.9*	25.3 ± 1.4*

*, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 30. Efectos de la saralasinina en animales pretratados con PNA sobre el IVS (µl.100g/lat).

	BASAL	PNA 30 MIN	PNA+SAR 60 MIN
2R-1C SENSIBLES	110.7 ± 8.1	76.3 ± 8.7*	82.4 ± 7.0*
2R-1C RESISTENTES	105.7 ± 6.3	65.0 ± 7.6*	67.2 ± 6.0*

*, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 31. Efectos de la saralasinina en animales pretratados con PNA sobre las RPT.

	BASAL	PNA 30 MIN	PNA+SAR 60 MIN
2R-1C SENSIBLES	4.2 ± 0.4	5.5 ± 0.5*	4.0 ± 0.3&
2R-1C RESISTENTES	4.2 ± 0.2	5.8 ± 0.3*	4.6 ± 0.4&

*, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs PNA 30 MIN.

Tabla 32. Efectos de la saralasinina en animales pretratados con PNA sobre el Hto (%).

	BASAL	PNA 30 MIN	PNA+SAR 60 MIN
2R-1C SENSIBLES	41.0 ± 1.5	45.1 ± 1.0*	45.3 ± 1.0*
2R-1C RESISTENTES	46.4 ± 1.2+	50.4 ± 1.5*	50.9 ± 1.7*

+, p<0.05 vs 2R-1C Sensibles; *, p<0.05 vs BASAL.

PROTOCOLO 6. EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL PNA EN ANIMALES PRETRATADOS CON LOSARTÁN (figuras 17-19 y tablas 33-38).

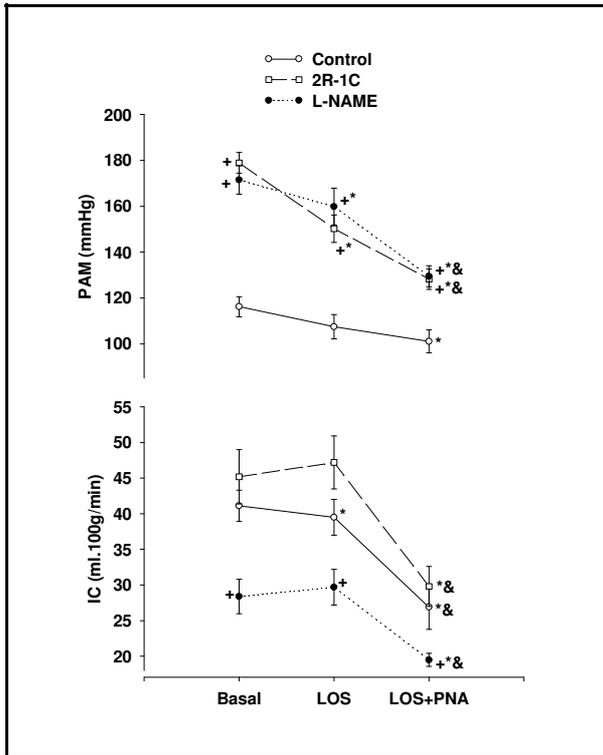


Figura 17. Efecto del PNA sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC) en animales pretratados con losartán de forma aguda.

PAM a costa de la disminución del IC (34.5 % respecto del valor basal). Las RPT y el Hto se incrementaron respecto del valor de los 30 minutos. Los animales hipertensos NAME crónico pesaron 344.0 ± 10.0 g. Recibieron L-NAME en el agua de bebida durante 20.2 ± 0.2 días. Su PAM basal fue superior a la de los controles y disminuyó significativamente a los 30 minutos de administrar el losartán. El cambio fue pequeño (7%) y no se acompañó de otras modificaciones en el resto de las variables. El PNA disminuyó más la PAM (24.4 % del valor basal), por la reducción del

Los animales controles pesaron 365.0 ± 7.4 g. El losartán no produjo efecto a los 30 minutos sobre ninguna de las variables hemodinámicas medidas. El PNA produjo una disminución de la PAM debido a un descenso en el IVS e IC. El hematocrito, RPT y FC aumentaron. Los animales hipertensos 2R-1C pesaron 320.0 ± 24.2 g. Los experimentos se llevaron a cabo a los 24.8 ± 2.4 días después del clipado. Su PAM basal fue superior a la de los animales controles. El losartán redujo la PAM a los 30 minutos un 15.8 % a expensas de la disminución de las RPT (17.8%). La FC aumentó significativamente y el resto de las variables no se modificaron. El PNA redujo la

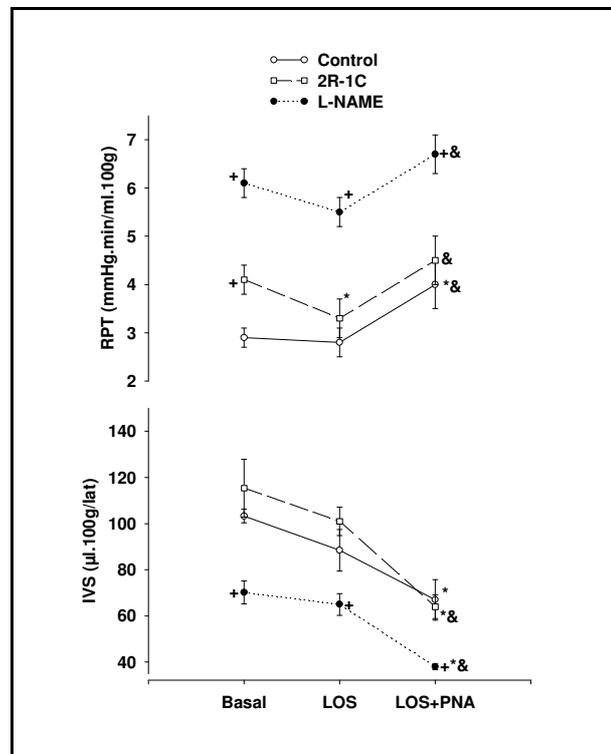


Figura 18. Efecto del PNA sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS) en animales pretratados con losartán de forma aguda.

IVS y el IC (30.2 % del valor basal). Se incrementaron las RPT, la FC y el Hto.

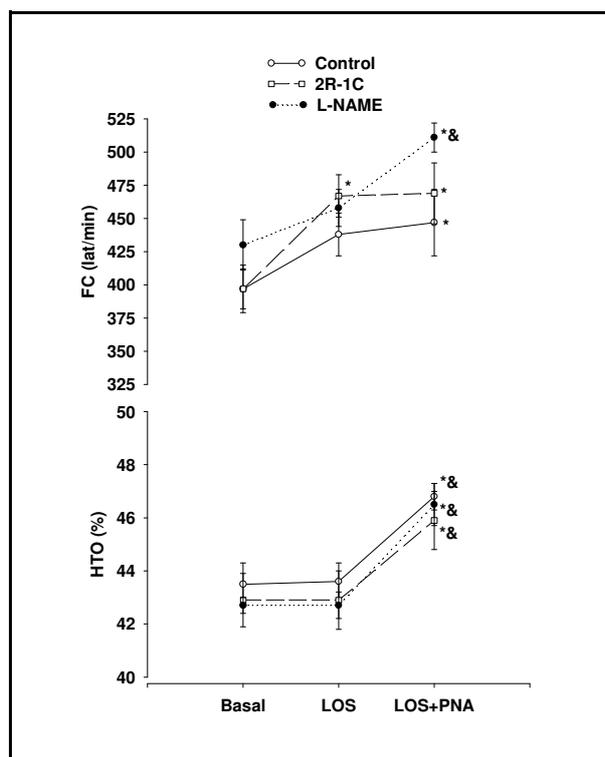


Figura 19. Efecto del PNA sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO) en animales pretratados con losartán de forma aguda.

Tabla 33. Efectos del PNA en animales pretratados con losartán sobre la PAM (mmHg).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS+PNA 60 MIN
CONTROL	116.2 ± 4.4	107.4 ± 5.3	101.0 ± 5.0*
2R-1C	178.9 ± 4.5+	150.2 ± 6.0+*	128.2 ± 4.5+* &
NAME CRÓNICO	171.5 ± 6.2+	159.8 ± 8.0+*	129.4 ± 4.6+* &

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs LOS 30 MIN.

Tabla 34. Efectos del PNA en animales pretratados con losartán sobre la FC (lat/min).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS+PNA 60 MIN
CONTROL	397.2 ± 18.2	437.7 ± 16.0	446.8 ± 25.3*
2R-1C	397.3 ± 14.6	466.9 ± 15.7*	469.3 ± 23.0*
NAME CRÓNICO	430.4 ± 18.9	458.2 ± 13.8	511.23 ± 11.0* &

*, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs LOS 30 MIN.

Tabla 35. Efectos del PNA en animales pretratados con losartán sobre el IC (ml.100g/min).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS+PNA 60 MIN
CONTROL	41.1 ± 2.2	39.5 ± 2.5*	26.9 ± 3.1*&
2R-1C	45.2 ± 3.8	47.2 ± 3.7	29.8 ± 2.8*&
NAME CRÓNICO	28.4 ± 2.4+	29.7 ± 2.5+	19.5 ± 0.9*&

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs LOS 30 MIN.

Tabla 36. Efectos del PNA en animales pretratados con losartán sobre el IVS (μl.100g/lat).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS+PNA 60 MIN
CONTROL	103.3 ± 3.0	88.4 ± 9.0	66.7 ± 8.8*
2R-1C	115.4 ± 12.5	100.8 ± 6.2	63.5 ± 5.1*&
NAME CRÓNICO	70.2 ± 5.0+	64.7 ± 4.7+	38.0 ± 1.3+*&

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs LOS 30 MIN.

Tabla 37. Efectos del PNA en animales pretratados con losartán sobre las RPT (mmHg.min/ml.100g).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS+PNA 60 MIN
CONTROL	2.9 ± 0.2	2.8 ± 0.3	4.0 ± 0.5*&
2R-1C	4.1 ± 0.3+	3.3 ± 0.4*	4.5 ± 0.5&
NAME CRÓNICO	6.1 ± 0.3+	5.5 ± 0.3+	6.7 ± 0.4+&

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs LOS 30 MIN.

Tabla 38. Efectos del PNA en animales pretratados con losartán sobre el Hto (%).

	BASAL	LOS 30 MIN	LOS+PNA 60 MIN
CONTROL	43.5 ± 0.8	43.6 ± 0.7	46.8 ± 0.5*&
2R-1C	42.9 ± 1.0	42.9 ± 1.1	45.9 ± 1.1*&
NAME CRÓNICO	42.7 ± 0.3	42.7 ± 0.5	46.5 ± 0.8*&

*, p<0.05 vs BASAL; &, P<0.05 vs LOS 30 MIN.

PROTOCOLO 7. EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL PNA EN ANIMALES TRATADOS CRÓNICAMENTE CON LOSARTÁN (figuras 19-21 y tablas 39-45).

Los animales controles pesaron 314.3 ± 5.3 g. y recibieron losartán en el agua de bebida durante 14.9 ± 0.4 días. El efecto del PNA sobre la PAM fue una disminución del 6.1 %. El efecto sobre el IC fue muy significativo ya que lo disminuyó en un 24.4 %. La elevación de las RPT (24.5 %) equilibró el efecto tan grande sobre el IC y por eso no se refleja en la PAM. El IVS disminuyó de forma similar al IC. La FC y el Hto no se modificaron.

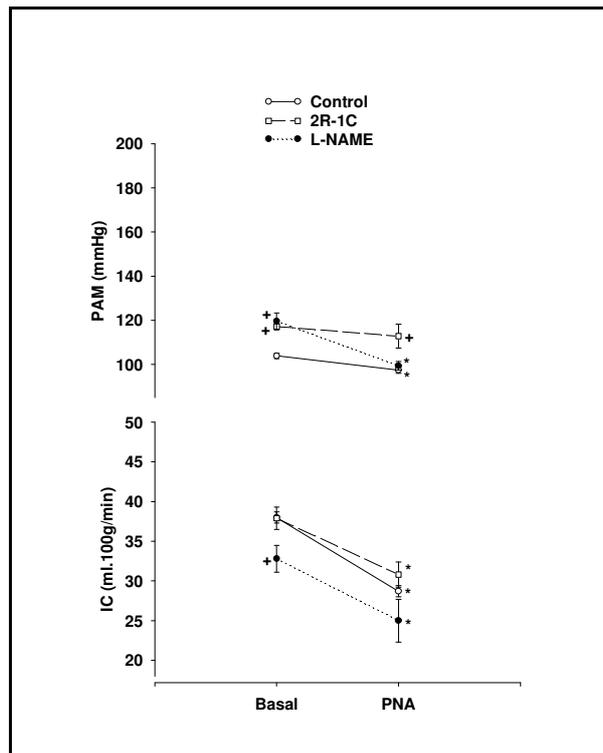


Figura 20. Efecto del PNA sobre la presión arterial media (PAM) y el índice cardíaco (IC) en animales pretratados con losartán de forma crónica.

Los animales hipertensos 2R-1C pesaron 310.0 ± 7.4 g. Los experimentos se realizaron 21.8 ± 0.3 días después del clipado. Durante todo este tiempo recibieron losartán en el agua de bebida. Su PAM basal fue ligeramente superior a los animales controles. El PNA no tiene efecto sobre la PAM porque se equilibra la reducción del IC de un 18.6 % con el incremento de las RPT en un 18.9 %. Existe un aumento significativo de la FC y del Hto (9.1%).

Los animales hipertensos NAME crónico pesaron 347.5 ± 2.2 g. y recibieron L-NAME y losartán simultáneamente durante 19.2 ± 0.2 días. Su PAM fue superior ligeramente a la de los animales controles. El efecto del PNA sobre la PAM fue una disminución del 16.5 %. Esto se debió fundamentalmente a una reducción del IC (24.0 %) ya que las RPT aumentaron aunque de modo no significativo. El IVS disminuyó mucho más que el IC (36.4 %), pero el fuerte incremento de la FC (514.2 ± 25.99 lat/min) no permitió que se reflejara en el IC y la PAM. El Hto aumentó significativamente.

Para asegurarnos de que los animales 2R-1C iban a ser realmente hipertensos y que el losartán, antagonizando los efectos de la AII, lo estaba evitando, y no era un defecto de la técnica del clipado, comparamos el peso de los riñones clipados y el de los no-clipados de los animales que recibieron el losartán crónicamente con el peso de los mismos en animales que sí fueron hipertensos por no contener losartán su agua de bebida. La tabla 39 contiene estos datos.

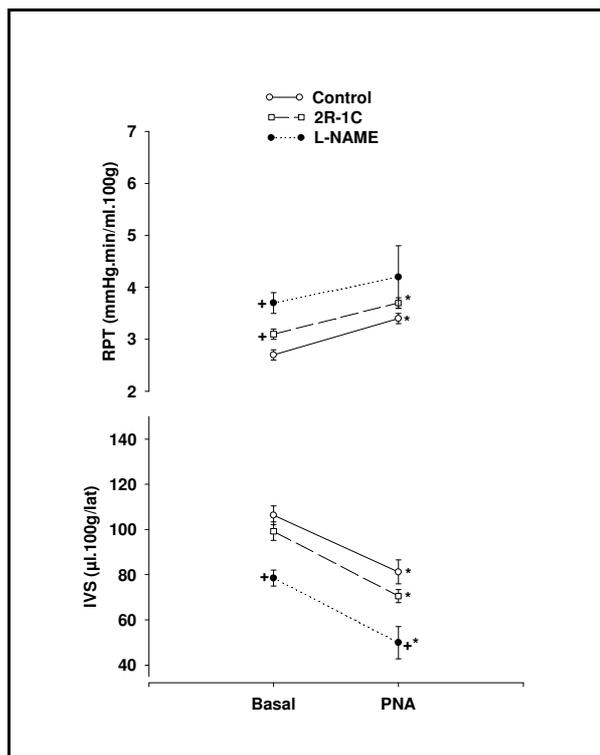


Figura 21. Efecto del PNA sobre las resistencias periféricas totales (RPT) y el volumen sistólico (IVS) en animales pretratados con losartán de forma crónica.

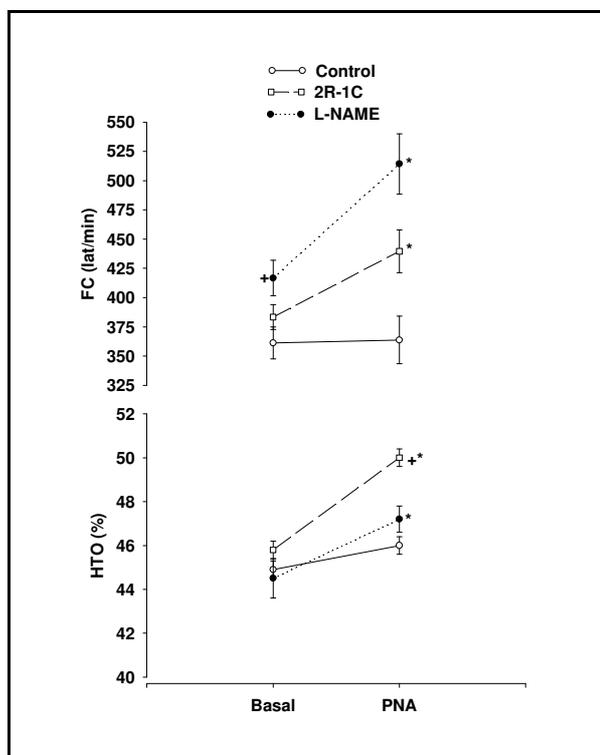


Figura 22. Efecto del PNA sobre la frecuencia cardíaca (FC) y el hematocrito (HTO) en animales pretratados con losartán de forma crónica.

Tabla 39. Pesos de los riñones en los animales hipertensos 2R-1C.

	RIÑÓN CLIPADO	RIÑÓN NO-CLIPADO
2R-1C	0.31 ± 0.02 (12)	0.53 ± 0.03 (12)*
2R-1C + LOS CRÓNICO	0.35 ± 0.02 (6)	0.52 ± 0.02 (6)*

* $p < 0.05$ riñón no clipado vs riñón clipado. Los valores se expresan en gramos de riñón por cada 100 gramos de peso del animal. Los números entre paréntesis es el número de riñones pesados.

Los pesos de los riñones de los animales 2R-1C tratados crónicamente con losartán fueron similares a los animales 2R-1C que desarrollaron la hipertensión. Los riñones clipados tuvieron significativamente menos peso que los no clipados en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticas entre los riñones de los animales hipertensos y los clipados tratados crónicamente con losartán.

Tabla 40. Efectos del PNA en animales tratados crónicamente con losartán sobre la PAM (mmHg).

	BASAL	PNA
CONTROL + LOS CRÓNICO	103.9 ± 1.2	97.5 ± 1.4*
2R-1C + LOS CRÓNICO	117.2 ± 1.6+	112.8 ± 5.4+
NAME + LOS CRÓNICO	119.6 ± 3.7+	99.4 ± 1.9*

+, $p < 0.05$ vs CONTROL; *, $p < 0.05$ vs BASAL.

Tabla 41. Efectos del PNA en animales tratados crónicamente con losartán sobre la FC (lat/min).

	BASAL	PNA
CONTROL + LOS CRÓNICO	361.2 ± 13.6	363.8 ± 20.3
2R-1C + LOS CRÓNICO	383.4 ± 10.6	439.6 ± 18.2*
NAME + LOS CRÓNICO	416.7 ± 15.1+	514.2 ± 25.9*

+, $p < 0.05$ vs CONTROL; *, $p < 0.05$ vs BASAL.

Tabla 42. Efectos del PNA en animales tratados crónicamente con losartán sobre el IC (ml.100g/min).

	BASAL	PNA
CONTROL + LOS CRÓNICO	38.0 ± 0.7	28.7 ± 0.7*
2R-1C + LOS CRÓNICO	37.9 ± 1.4	30.8 ± 1.6*
NAME + LOS CRÓNICO	32.8 ± 1.7+	25.0 ± 2.7*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 43. Efectos del PNA en animales tratados crónicamente con losartán sobre el IVS (μ l.100g/lat).

	BASAL	PNA
CONTROL + LOS CRÓNICO	106.3 \pm 4.2	81.2 \pm 5.3*
2R-1C + LOS CRÓNICO	99.2 \pm 4.1	70.5 \pm 2.9*
NAME + LOS CRÓNICO	78.5 \pm 3.6+	49.9 \pm 7.1+*

+, p<0.05 vs CONTROL; *, p<0.05 vs BASAL.

Tabla 44. Efectos del PNA en animales tratados crónicamente con losartán sobre las RPT (mmHg.min/ml.100g).

	BASAL	PNA
CONTROL + LOS CRÓNICO	2.7 \pm 0.1	3.4 \pm 0.1*
2R-1C + LOS CRÓNICO	3.1 \pm 0.1+	3.7 \pm 0.1*
NAME + LOS CRÓNICO	3.7 \pm 0.2+	4.2 \pm 0.6

Tabla 45. Efectos del PNA en animales tratados crónicamente con losartán sobre el Hto (%).

	BASAL	PNA
CONTROL + LOS CRÓNICO	44.9 \pm 0.4	46.0 \pm 0.4
2R-1C + LOS CRÓNICO	45.8 \pm 0.4	50.0 \pm 0.4+*
NAME + LOS CRÓNICO	44.5 \pm 0.9	47.2 \pm 0.6*

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL PNA EN LOS DIFERENTES GRUPOS EXPERIMENTALES (figura 23 y tabla 46).

Efectos sobre la PAM.

- En los controles, ninguno de los tratamientos modificó la respuesta al PNA. En los 2R-1C sensibles, la saralasin potenció y el losartán crónico prácticamente anuló el efecto hipotensor del PNA. En los animales L-NAME, la saralasin potenció y el losartán crónico disminuyó el efecto hipotensor del PNA.

- El efecto del PNA fue siempre mayor en todos los grupos de animales hipertensos, excepto en los 2R-1C tratados crónicamente con losartán en los que el efecto del PNA fue casi nulo.

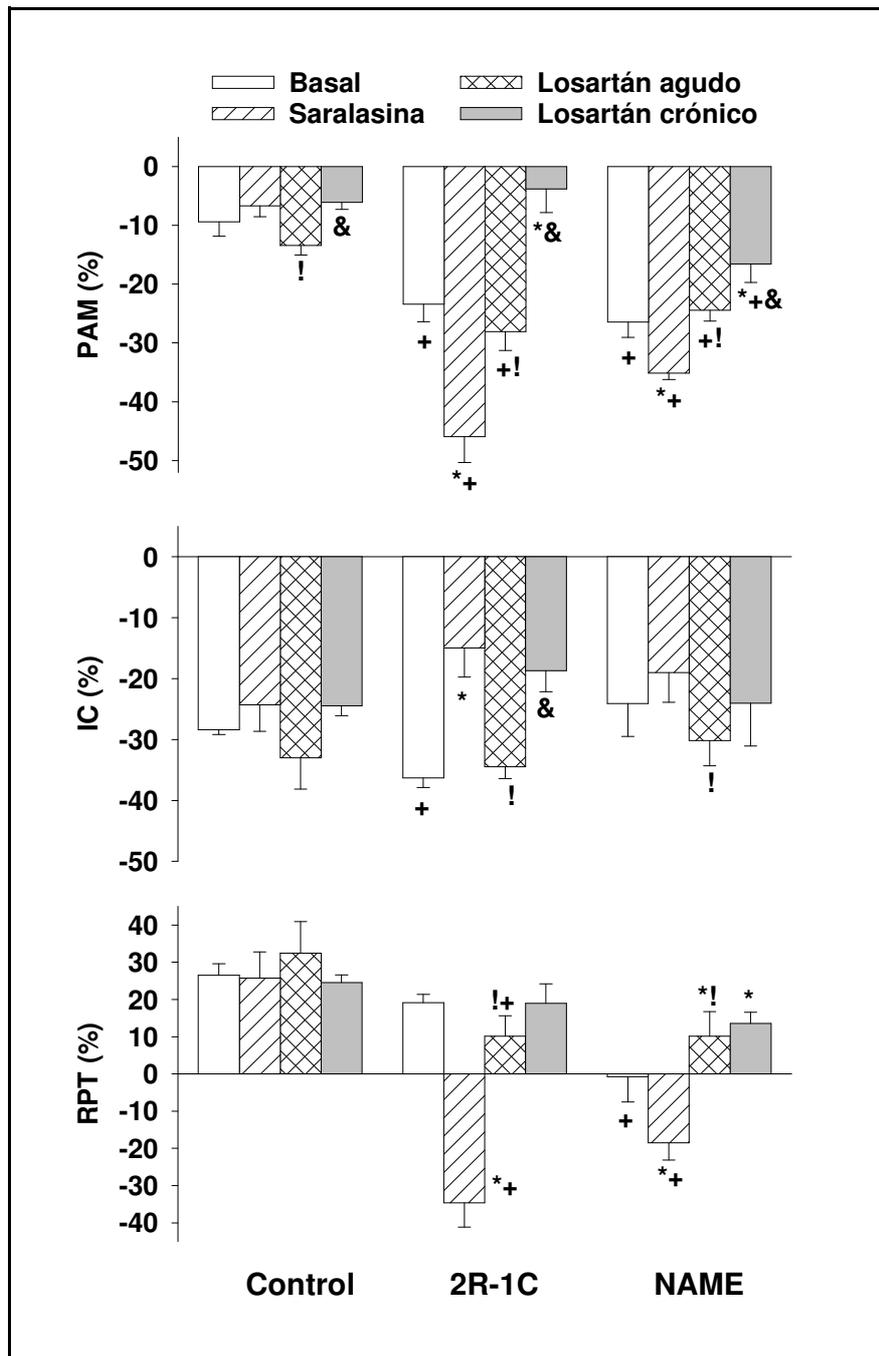


Figura 23. Efectos del PNA en los distintos grupos experimentales.

Efectos sobre el IC.

- En los controles, ninguno de los tratamientos modificó la respuesta al PNA. En los 2R-1C, la saralasin y el losartán crónico redujeron el efecto del PNA. En los animales L-NAME, el losartán agudo aumentó el efecto del PNA respecto al tratamiento con saralasin.

- El PNA tuvo más efecto sobre el IC de los animales 2R-1C que sobre los controles o L-NAME.

Efectos sobre las RPT.

- En los controles, el PNA aumentó las RPT de una manera similar, independientemente del tratamiento.

- En los animales 2R-1C y L-NAME pretratados con saralasin, el PNA disminuye las RPT. Por el contrario, en los grupos tratados con losartán agudo o crónico, las incrementa.

Tabla 46. Efectos comparativos del PNA en los diferentes grupos de pretratamiento.

Sobre PAM (%)	Sin tratamiento	Saralasin	Losartán Agudo	Losartán Crónico
Control	-9.4 ± 2.4	-6.7 ± 1.9	-13.4 ± 1.6!	-6.1 ± 1.2&
2R-1C Sensibles	-23.4 ± 3.1+	-45.9 ± 4.4+*	-28.1 ± 3.2+!	-3.9 ± 4.0*&
2R-1C Resistentes	-16.6 ± 2.7+	-22.4 ± 1.5+	N.D.	N.D.
NAME	-26.5 ± 2.6+	-35.1 ± 1.1*	-24.4 ± 1.9+!	-16.6 ± 3.2+*&

Sobre IC (%)	Sin tratamiento	Saralasin	Losartán Agudo	Losartán Crónico
Control	-28.4 ± 0.8	-24.3 ± 4.3	-33.0 ± 5.2	-24.4 ± 1.6
2R-1C Sensibles	-36.3 ± 1.6+	-14.9 ± 4.8*	-34.5 ± 1.9!	-18.7 ± 3.5*&
2R-1C Resistentes	-33.1 ± 1.2+	-30.9 ± 4.3	N.D.	N.D.
NAME	-24.1 ± 5.4	-19.0 ± 4.9	-30.2 ± 4.1!	-24.0 ± 7.0

Sobre RPT (%)	Sin tratamiento	Saralasin	Losartán Agudo	Losartán Crónico
Control	26.5 ± 3.1	25.7 ± 7.1	32.4 ± 8.5	24.5 ± 2.1
2R-1C Sensibles	19.2 ± 2.3	-34.6 ± 6.6+*	10.1 ± 5.5+!	18.9 ± 5.3
2R-1C Resistentes	25.0 ± 2.7	17.1 ± 7.2	N.D.	N.D.
NAME	-0.8 ± 6.7+	-18.5 ± 4.6+*	10.1 ± 6.6*!	13.5 ± 3.1*

+, $p < 0.05$ vs Control con el mismo tratamiento; *, $p < 0.05$ vs mismo grupo sin tratamiento; †, $p < 0.05$ vs mismo grupo tratado con saralasin; &, $p < 0.05$ vs mismo grupo tratado con losartán agudo; N.D., no determinado.

COMPROBACIÓN DEL GRADO DE BLOQUEO DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II.

La administración de AII (50 ng) produjo una respuesta presora similar en todos los grupos de animales (controles, $23.6 \pm 3.0\%$; 2R-1C, $25.6 \pm 6.1\%$; L-NAME, $20.3 \pm 0.8\%$). La administración de saralasin bloqueó el efecto de la AII más de un 90% en todos los grupos (controles, $98.6 \pm 3.3\%$; 2R-1C, $96.5 \pm 2.6\%$; L-NAME, $92.3 \pm 0.9\%$). La administración de losartán agudo también bloqueó de forma similar la respuesta de AII en todos los grupos (controles, $95.2 \pm 2.8\%$; 2R-1C, $92.8 \pm 1.2\%$; L-NAME, $94.7 \pm 2.6\%$). En los animales que recibieron losartán de forma crónica, la administración de AII también bloqueó de forma casi máxima el efecto presor de la AII (controles, $91.2 \pm 2.7\%$; 2R-1C, $92.5 \pm 1.9\%$; L-NAME, $93.2 \pm 1.4\%$).

DISCUSIÓN

De los modelos de hipertensión.

2R-1C. Los resultados obtenidos en nuestro estudio establecen que los animales con hipertensión vasculorrenal 2R-1C en su fase aguda, menos de 4 semanas, mantienen cifras de PA elevadas a expensas de las RPT, ya que el resto de las variables hemodinámicas no difiere de las que presentan los animales controles. Este aumento de las RPT parece ser debido al incremento en los niveles de AII plasmática que existen ya a las 24 horas del pinzamiento de la arteria renal (Carbonell y cols., 1983).

El efecto sobre las RPT y la PA no es debido solamente a la acción vasoconstrictora directa de la AII. Las interrelaciones de la AII con el SNS juegan un papel fundamental en el mantenimiento de este tipo de hipertensión. La AII tiene acceso a núcleos centrales implicados en la regulación de la función cardiovascular a través de áreas carentes de barrera hematoencefálica y de esta forma puede incrementar la actividad del SNS. Periféricamente, la AII facilita la secreción de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas y tiene un efecto inhibitorio sobre la recaptación presináptica de la misma, además incrementa la respuesta contráctil de la vasculatura a la noradrenalina (Niederberger y cols., 1995). Otros factores locales que pueden intervenir en el desarrollo de la hipertensión 2R-1C son los denominados factores constrictores derivados del endotelio (FCDE), como son la prostaglandina H_2 y el tromboxano A_2 . La producción vascular de estos dos factores vasoconstrictores está incrementada en situaciones de aumento de los niveles de AII plasmática. Así, el bloqueo del receptor de FCDE disminuye la PA en ratas con hipertensión dependiente de AII y no tiene efecto sobre la PA ni en normotensas ni en hipertensiones con renina normal o disminuida. Estos FCDE provocarían una vasoconstricción añadida al efecto específico de la AII (Sigmon y Beierwaltes, 1995).

Nuestros resultados muestran cifras elevadas de PA y RPT con un GC similar al de los animales controles. Con un aumento de la postcarga tan importante, el índice de volumen sistólico debería estar reducido, sin embargo sus valores no difieren de los controles. Hernández y cols. (1991) demostraron que una infusión de AII era capaz de aumentar el GC a pesar del incremento de la postcarga. El efecto directo de la AII sobre el sistema venoso produce venoconstricción con un aumento de la presión media de llenado circulatorio (PMLLC) y un aumento del gradiente de presión para el retorno venoso. En estas experiencias se excluyó el efecto de la AII sobre el SNS ya que se realizaron con bloqueo ganglionar.

Otro elemento que contribuye al mantenimiento del GC es la FC incrementada y la ausencia de respuesta bradicárdica ante el aumento de PA que hemos observado en nuestros animales hipertensos 2R-1C. El reflejo barorreceptor es de actuación inmediata y se reajusta aproximadamente entre las 24 y 48 horas de su activación (Romero y cols., 1993). Nuestras experiencias son realizadas después de los 20 días de inducir la hipertensión y la adaptación ya se ha producido, por lo que de haber existido una respuesta bradicárdica en las primeras 48 horas no pudo ser observada. Por otro lado, la AII ha demostrado alterar la sensibilidad del barorreflejo. Berenguer y cols. (1991) demostraron que en la fase aguda de la hipertensión 2R-1C, donde existen altos niveles de AII circulantes, las respuestas taquicárdicas y bradicárdicas del reflejo barorreceptor están alteradas y que el captopril, cuando disminuyó la PA a niveles de normotensión, incrementó la ganancia del barorreflejo en las respuestas bradicárdicas. Al administrar AII, a dosis que no modifican la PA, previamente normalizada con captopril, se revirtió el efecto que éste ejerció sobre la sensibilidad del barorreflejo. Sin embargo, la normalización de la PA con nitroprusiato no recuperó la sensibilidad del barorreflejo, indicando el importante papel que la AII juega en este proceso.

L-NAME. El incremento en la PA tras la inhibición crónica del NO en el presente estudio se asoció con un significativo incremento de las RPT y una disminución del IC. El mecanismo exacto por el cual la inhibición crónica del NO produce un aumento de la actividad vasoconstrictora tónica se desconoce. Es posible que la supresión de la secreción basal de NO resulte en un predominio de la actividad vasoconstrictora sobre la vasodilatadora en la microcirculación provocando un aumento de las RPT (Ribeiro y cols., 1992). Se ha propuesto que un incremento en la actividad nerviosa simpática podría contribuir, en parte, al incremento de la PA durante la administración de L-NAME, sugiriéndose que la inhibición de la síntesis de NO podría facilitar la función vasoconstrictora de los nervios simpáticos. Sin embargo, Huang y cols. (1994) demostraron que las respuestas cardiovasculares producidas por el L-NAME no dependen de ningún mecanismo neurógeno, ya que se producen tanto en presencia como en ausencia de bloqueo ganglionar. Si la FC puede considerarse un índice de activación del SNS, nuestras ratas hipertensas L-NAME no mostraron una FC superior a los animales controles, sugiriendo que a los aproximadamente 20 días de ingestión de L-NAME, el SNS no está participando en el mantenimiento de la PA elevada, no pudiéndose descartar que en la fase de desarrollo de este tipo de hipertensión pueda tener algún papel.

Factores como FC, postcarga y contractilidad miocárdica pueden modular el GC. Nuestros resultados reflejan un incremento de las RPT de un 100% o más que los animales controles. Se ha sugerido que este incremento de la postcarga es el mayor determinante para la reducción del GC (Gardiner y cols., 1990). Sin embargo, Zappellini y cols. (1997), han demostrado que el incremento en las RPT no es el factor fundamental que determina el reducido GC tras la inhibición de la síntesis de NO, disociando el efecto del L-NAME sobre las RPT del efecto sobre el GC. Así el nitroprusiato sódico es capaz de abolir la hipertensión inducida por el L-NAME atenuando el incremento de las RPT y la disminución del GC, mientras que el Iloprost, un análogo de la prostaciclina, también abole la hipertensión inducida por el L-NAME pero sólo atenúa el incremento en las RPT sin prevenir la disminución del GC.

Otro parámetro que determina el GC es la FC. Nuestros animales hipertensos L-NAME presentan una FC similar a los animales controles. Aunque estos resultados también han sido obtenidos por otros investigadores (Hu y cols., 1994), se ha observado en algunos estudios una bradicardia sostenida tras la inhibición crónica de la síntesis del NO. Esta disminución de la FC no puede explicar el descenso del IC ya que cuando se corrige con atropina no afecta a la reducción del IC (Widdop y cols., 1992).

El IVS aparece, en nuestros resultados, disminuido en una proporción similar al IC. Resultados similares se han obtenido utilizando técnicas diferentes para medir la hemodinámica cardíaca por Gardiner y cols. (1990), concluyéndose que una disminución de la contractilidad miocárdica podría ser la responsable de este hecho. Un efecto miocárdico directo del L-NAME o una fuerte vasoconstricción coronaria podrían explicar los cambios inotrópicos negativos. Aunque tras la administración aguda de inhibidores de la síntesis de NO se ha observado un aumento de las resistencias al flujo en el lecho coronario, tras la administración crónica de L-NAME el flujo coronario es independiente del NO, existiendo otros mecanismos, como la demanda metabólica, más importantes en la regulación del mismo (Huang y cols., 1995).

Si existe una contracción del volumen corporal total o una extravasación de fluido desde los lechos vasculares hacia el espacio extracelular que podría explicar algunos de los datos que se han comentado, nosotros no lo hemos determinado específicamente. El valor hematocrito, que ha sido tomado por muchos investigadores como un índice del volumen

sanguíneo, en nuestros animales hipertensos NAME crónico es idéntico al de los animales controles, reflejando posiblemente un volumen sanguíneo normal. Así, Manning y cols. (1993) no encontraron cambios en el balance de agua y sodio durante un periodo de administración de L-NAME de 8 días. De igual manera, Navarro y cols (1994) tampoco encontraron cambios en el balance de agua y sodio durante un periodo de administración de L-NAME de 8 semanas. Además, el marcado descenso de la hemodinámica renal que provoca la administración crónica de L-NAME causa una desviación hacia la derecha de la curva de presión diuresis y natriuresis (García-Estañ y cols., 1996) con lo que la presión elevada no causaría una pérdida de volumen y la hipertensión se puede prolongar en el tiempo. Esto sugiere que la hipertensión por déficit crónico de NO podría ser considerada como una típica hipertensión por vasoconstricción. Otros autores, sin embargo, creen que la hipertensión por déficit crónico de NO, especialmente cuando el grado de inhibición es pequeño, es del tipo sal-sensible (Yamada y cols., 1996).

2R-1C + Losartán crónico. Muchos estudios han demostrado que el losartán es un potente antagonista de las respuestas presoras inducidas por la AII en animales normotensos y que tiene importantes efectos hipotensores en diferentes modelos de hipertensión (Timmermans y cols., 1991; 1993). Este efecto lo produce al antagonizar competitivamente los receptores AT1 y bloquear la respuesta contráctil del músculo liso vascular a la AII y la potenciación de la AII sobre las contracciones inducidas por agonistas (Soltis y cols., 1993). En nuestro estudio, la administración crónica de losartán a animales normotensos produce una significativa disminución de la PAM. Estos resultados también han sido observados en otros estudios (Dowell y cols., 1997; Ortiz y cols, 1998).

Las ratas con la arteria renal clipada a las que administramos losartán en el agua de bebida no desarrollaron hipertensión. Presentan una PA superior a la de los animales controles tratados con losartán crónico, debido exclusivamente a unas RPT ligeramente aumentadas. Lo importante, sin embargo, es que la PA es significativamente inferior a la de los animales 2R-1C, que presentan las RPT más elevadas. Esto demuestra que el bloqueo crónico del SRA previene el desarrollo de la hipertensión vasculorrenal 2R-1C. Imamura y cols.(1995) han obtenido los mismos resultados utilizando losartán o enalapril. Nosotros hemos utilizado losartán, un antagonista selectivo de los receptores AT1. Debido a su especificidad, la carencia de propiedades agonistas y la ausencia de efecto sobre el metabolismo de las quininas,

presente en el efecto antihipertensivo de los IECA, el losartán es una herramienta muy útil para definir el papel del SRA en la regulación de la PA y sus alteraciones en la hipertensión (Soltis y cols., 1993).

Aunque nosotros no hemos medido la actividad de renina plasmática (ARP), muchos estudios han demostrado que la administración crónica de losartán conduce a elevadas concentraciones plasmáticas de AII (DeGraaf y cols., 1993; Pals y Couch, 1993; Dowell y cols., 1997) probablemente a través del bloqueo del feedback negativo de asa corta por el que la AII inhibe la secreción de renina a través de los receptores AT1 y a través de la actividad nerviosa simpática sobre las células yuxtaglomerulares (Pals y Couch, 1993). En los animales 2R-1C tratados crónicamente con losartán los niveles de ARP deben ser todavía mayores porque el losartán no permite que el riñón clipado "normalice" su presión de perfusión. Según Sealey y cols. (1991), altas concentraciones de prorenina y AII son vasodilatadoras. Situaciones fisiopatológicas en las que medimos altos niveles de ARP también se acompañan de grandes cantidades de prorenina circulantes. Esta prorenina poseería receptores en órganos que precisan de un alto flujo sanguíneo, que al activarse producirían altas concentraciones de AII local, que secretaría autacoides vasodilatadores o provocaría insensibilidad (taquifilaxia) de los receptores vasoconstrictores a la AII circulante. Los vasos de resistencia no poseen receptores para prorenina, por lo que la AII circulante los vasoconstruye aumentando la PA y derivando el flujo hacia esos órganos que sí disponen de receptores. De hecho, experiencias realizadas en animales con infusiones crónicas de AII han demostrado que dosis bajas son capaces de mantener una PA elevada a lo largo del tiempo, mientras que dosis altas muestran una respuesta bifásica de elevación de la PA inicialmente y descenso a los niveles normales posteriormente. Los niveles de angiotensina-(1-7), producto de la hidrólisis de la angiotensina I y AII, también podría estar elevados en estos animales. La angiotensina-(1-7) no ha mostrado acciones constrictoras sobre los vasos sanguíneos, pero sí incrementa la producción de PGE₂ y 6-ceto-PGF_{1α} (producto de la degradación de la PGI₂) a través de la estimulación de los receptores AT2 que modularían relaciones célula a célula en los tejidos neural y cardiovascular y efectos dilatadores a nivel local (Ferrerio y cols., 1991).

NAME + losartán crónico. Los animales tratados con L-NAME y losartán crónico presentan una PAM similar a la de los animales controles sin ningún tratamiento, pero significativamente superior a la de los animales controles que fueron tratados con losartán

crónicamente. El bloqueo del SRA previno el desarrollo de la hipertensión inducida por el L-NAME. Ésto demuestra que la AII juega un papel importante en el desarrollo de la hipertensión producida por la inhibición crónica de la síntesis de NO. La ARP no siempre aparece elevada en este modelo, por lo que la participación de la AII podría derivarse de una hipersensibilidad a la AII, y a otros vasoconstrictores, al disminuir el efecto modulador del NO derivado del endotelio (Pollock y cols., 1993). La inhibición del SRA con losartán evita el desarrollo de la hipertensión y previene las alteraciones morfológicas y funcionales renales inducidas por la administración de L-NAME (Ribeiro y cols., 1992).

En nuestros animales, aunque se normalizó la PAM al administrar losartán crónicamente, el IVS e IC permanecieron significativamente disminuidos y las RPT aumentadas respecto a los controles. Ésto podría ser debido al efecto de otros agentes vasoconstrictores circulantes, o secretados localmente, que estarían actuando sobre los vasos de resistencia. De hecho, la administración de inhibidores de la sintasa del NO a dosis bajas, subpresoras, potencia las respuestas presoras a la infusión de norepinefrina o arginina-vasopresina (Conrad y Whittmore, 1992). Cunha y cols. (1993) y Sanders y cols. (1995) han demostrado que la estimulación del SNS tiene un papel importante en la hipertensión por déficit de NO. Esto último podría explicar la FC elevada que presentan nuestros animales con NAME y losartán crónico respecto de los controles con losartán crónico e hipertensos L-NAME.

Del objetivo 1. Efectos cardiovasculares de los antagonistas de los receptores de AII, saralasinina y losartán, en la hipertensión 2R-1C e hipertensión NAME crónico.

La saralasinina no ejerce ningún efecto sobre las variables hemodinámicas estudiadas en los animales controles. El losartán produce en animales controles una importante disminución de la PAM a los 30 y 60 minutos de su administración que se acompaña de una respuesta refleja de aumento de la FC. El mayor efecto del losartán sobre la saralasinina en la PA se podría explicar por la diferente especificidad de bloqueo de los receptores de la AII. Recientemente, Gohlke y cols. (1998) han demostrado que los receptores AT₂ median un incremento del GMPc en las paredes vasculares estimulado por la AII. En este efecto están involucrados los receptores B₂ de bradiquinina y el NO, ya que el L-NAME y el icatibant, un bloqueante de los B₂, son capaces de anular este efecto de la AII. El losartán produce un incremento en los niveles plasmáticos de AII, al eliminar el feedback negativo mediado por

los receptores AT1 y al mismo tiempo bloquea los receptores AT1, permitiendo que la AII se una a los receptores AT2 ejerciendo un efecto vasodilatador a través del NO. Como la saralasinina bloquea ambos tipos de receptores, carecería de este efecto vasodilatador que presenta el losartán a través de los AT2. El mayor efecto del losartán sobre la PAM no se debe a una mayor reducción de las RPT, ya que ambas drogas las reducen en igual magnitud, sino a su diferente efecto sobre el IC. La saralasinina produce un aumento del IC que es el responsable de la escasa disminución de la PAM. Esto podría ser debido a que la saralasinina es un bloqueante inespecífico de los receptores de AII y, por lo tanto, carece del efecto vasodilatador del losartán, y a que presenta un cierto efecto agonista parcial que provocaría un aumento del tono venoso y del retorno venoso igual que lo hace la AII (Hernández y cols., 1991).

En los animales hipertensos 2R-1C, el efecto de la saralasinina diferencia dos grupos, sensibles a la saralasinina y resistentes a la saralasinina. En ambos grupos, la saralasinina provoca una reducción de la PA a expensas de la disminución de las RPT, pero mientras que en los sensibles la PAM y las RPT llegan a normalizarse, en los resistentes no. La hipertensión 2R-1C sensible a saralasinina podría equipararse con una forma de hipertensión maligna caracterizada por altos niveles de PA y de actividad de renina plasmática (ARP) y, en ella, el SRA tendría un papel primordial; la hipertensión vasculorrenal resistente a saralasinina sería una hipertensión benigna, con cifras de PA y APR inferiores a las de la forma sensible pero superiores a los de las ratas normotensas, donde la retención de sodio y el aumento de volumen sanguíneo serían factores importantes en el mantenimiento de la PA elevada (García y cols., 1988). A partir de las diferentes características de ambos grupos de ratas hipertensas 2R-1C parece claro que el efecto de la saralasinina será mayor en aquellas que presentan mayores niveles de AII plasmática, las saralasinina-sensibles.

Al contrario que con la saralasinina, la administración de losartán a los animales 2R-1C produjo una respuesta homogénea, de tal manera que con el uso de este antagonista no hemos podido formar dos grupos de animales resistentes o sensibles al losartán. En animales 2R-1C, el losartán produce una disminución de la PAM a expensas de la reducción de las RPT. El losartán es un antagonista selectivo de los receptores AT1, que están ampliamente distribuidos por el músculo liso vascular, y median las acciones mejor conocidas de la AII. El bloqueo selectivo de estos receptores por el losartán provocará la relajación del músculo liso vascular,

la reducción de las RPT y la disminución de la PA (Smith y cols., 1994). Su efecto hipotensor no se acompaña de un aumento de la FC. Ésto también ha sido observado en estudios realizados con otros antagonistas de los receptores AT1 y en otros modelos de hipertensión. El mecanismo preciso para producir este efecto no se conoce con exactitud, pero podría ser que el bloqueo de la AII ejerciera un efecto supresor de la actividad del SNS a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas (Inada y cols., 1993). A esta misma conclusión llegaron Niederberger y cols. (1995), que sí observaron una taquicardia refleja pero de menor magnitud que la causada por una misma hipotensión inducida por el nitroprusiato sódico. Además, el nitroprusiato fue capaz de aumentar la actividad nerviosa esplácnica coincidiendo con el aumento de la FC y, ni el losartán ni el lisinopril, lo consiguieron. Lacour y cols. (1994) sí encuentran una taquicardia refleja tras la administración intravenosa del losartán y del SR 47436, otro antagonista no peptídico de los receptores AT1 diez veces más potente que el losartán. La intensidad del aumento de la FC es proporcional a la disminución de la PA y se produce reflejamente por la hipotensión porque es bloqueado por una combinación de atropina y atenolol.

En animales hipertensos por inhibición crónica de la síntesis de NO, la saralasinina no tuvo efecto sobre ninguna de las variables hemodinámicas estudiadas. Bank y cols. (1994) también han observado que la administración de saralasinina no modifica la PA en animales hipertensos por inhibición crónica del NO. El losartán produjo una disminución de la PAM debida a una reducción de las RPT. Si este efecto fuera debido a la inhibición del componente SRA, que según algunos autores (Melaragno y Fink, 1996; Qiu y cols., 1998) participa en la hipertensión inducida por el L-NAME, hubiéramos observado una hipotensión similar con la administración de saralasinina. Algunos investigadores han demostrado que el SRA no parece estar activado en este tipo de hipertensión, ya que la ARP está disminuida o normal (Navarro y cols., 1994; Ortiz y cols., 1998). El efecto es de la misma magnitud que el observado en animales controles y podría deberse a la actividad vasodilatadora de la AII al interactuar con los receptores AT2 que el losartán no bloquea, como ya hemos explicado antes. Podría ocurrir que la ausencia del NO potencie o magnifique los efectos presores de cifras normales de AII. Esto, sin embargo, no está claro ya que no todos los autores están de acuerdo en que la hipertensión NAME curse con una mayor respuesta presora a la AII (Bank y cols., 1994). Por otra parte, la administración crónica de un IECA o de losartán previene el desarrollo de este

tipo de hipertensión (Jover y cols., 1993; Ortiz y cols, 1998). Esta aparente contrariedad podría ser debida a las alteraciones estructurales que existen en fases avanzadas de la hipertensión L-NAME. Así, mientras que la administración aguda de inhibidores de la AII carece, prácticamente, de efecto sobre la PAM en animales con la hipertensión establecida, el uso de estos agentes desde el mismo instante de la inducción de la hipertensión la previene. Ésto indicaría que el SRA es importante en la fase de desarrollo pero no en la de mantenimiento, donde las alteraciones estructurales y la disfunción endotelial, secundaria a ellas y al efecto de la PA elevada durante mucho tiempo "per se", hacen innecesaria la participación del SRA en el mantenimiento de la hipertensión.

Del objetivo 2: efectos cardiovasculares del PNA en la hipertensión 2R-1C y NAME crónico.

Según nuestros resultados, el PNA redujo la PAM en animales controles, pero su efecto fue mayor en los hipertensos. El efecto hipotensor del PNA es mucho mayor en los animales hipertensos que en los controles y más en las hipertensiones dependientes de renina que en otros modelos de hipertensión (ratas espontáneamente hipertensas, DOCA-sal) (Lappe y cols., 1985; Volpe y cols., 1986). Además, los efectos hipotensores del PNA en ratas 2R-1C saralasin-sensibles está mediado por una reducción de las RPT. Ésto difiere de otros modelos de hipertensión dependientes de volumen en los que la hipotensión se debe a un descenso del GC asociado a un incremento en las RPT (Volpe y cols., 1986). Estos datos sugieren un antagonismo funcional entre el PNA y las acciones del SRA en la hipertensión dependiente de renina, produciendo una vasodilatación e hipotensión. Nuestros resultados no apoyan esta hipótesis y contradicen los obtenidos por Volpe y cols. (1986), que usando dosis bajas de PNA (0.3 µg/kg/min) obtienen una disminución de la PA y RPT en ratas 2R-1C. La disminución del IC es el mecanismo por el cual el PNA induce hipotensión en nuestros animales hipertensos, siendo aproximadamente del 30% tanto en las ratas 2R-1C como en las NAME crónico. Esta discrepancia podría ser debida a que los experimentos de Volpe y cols. (1986) están realizados en ratas anestesiadas donde podrían estar alterados los reflejos cardiovasculares. Aunque la dosis utilizada por ellos es menor que la nuestra, Salom y cols. (1989) obtuvieron los mismos resultados que en nuestro estudio (disminución del IC sin modificar las RPT) en ratas hipertensas 2R-1C usando la misma dosis de PNA que hemos empleado nosotros, 1.5 µg/kg/min.

En nuestro estudio, las RPT sólo aumentaron en los animales 2R-1C resistentes a saralasin, que tienen un comportamiento similar al descrito por Volpe y cols. (1986) en los animales DOCA-sal, probablemente porque presentan un volumen corporal total más elevado que el resto de los grupos. Así, el incremento en las RPT sería explicable por un mecanismo reflejo secundario a la disminución del GC. La ausencia de una taquicardia refleja, causada por el efecto vagomimético del PNA, reflejaría una disociación entre el control barorreflejo de la resistencia vascular, que estaría presevado, y el control barorreflejo de la FC que estaría deteriorado, disociación que ya ha sido observada tanto en animales normotensos como hipertensos (Volpe y cols. 1986).

El GC está determinado fundamentalmente por la FC, la función miocárdica, la postcarga y el retorno venoso. En nuestro estudio, la FC no ha influido en la disminución del IC porque o no se modifica o aumenta. El IVS es la variable más afectada por el PNA y la que ha determinado la importante disminución del IC y la PAM. El efecto inotrópico del PNA no ha sido determinado en este estudio, aunque otros autores no han encontrado un efecto inotrópico negativo como responsable de la disminución del GC (Natsume y cols., 1986). El efecto más importante observado ha sido el aumento del valor hematocrito. Valentín y cols. (1988) determinaron que la infusión del PNA produce un aumento del valor hematocrito de aproximadamente un 10%, correspondiendo a una pérdida estimada del volumen total del 15%. La pérdida de volumen plasmático podría ser causada por la capacidad natriurética del péptido. Así, Trippodo y Barbee (1987) observaron que una infusión de PNA produjo una reducción de 3.7 ml/kg del volumen plasmático asociado a un aumento del volumen urinario de 9.9 ml/kg. No obstante, trabajos realizados en ratas binefrectomizadas demostraron que el PNA seguía disminuyendo el volumen plasmático y aumentando el hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas (Valentin y cols., 1988). Williamson y cols. (1989) demostraron que el PNA produce un incremento del hematocrito por un aumento de la permeabilidad vascular al agua y a la albúmina radioactiva y por un escape de agua a través de las paredes vasculares hacia el espacio intersticial. Esta pérdida de volumen plasmático resultaría en una reducción del retorno venoso y del GC (Laragh, 1987).

El PNA produce una elevación del hematocrito de aproximadamente un 11% en los animales 2R-1C y de un 4-5 % en los controles y NAME crónico. La hipertensión vasculorrenal presenta altos niveles de AII circulantes y el efecto del PNA sobre la

permeabilidad vascular, según Valetin y cols. (1993), está modulado por la AII endógena debido posiblemente a las influencias que ambos péptidos ejercen a nivel de las resistencias pre- y postcapilares. De hecho, como veremos más adelante, cuando bloqueamos el SRA la influencia del PNA sobre el hematocrito y el IC disminuye.

Del objetivo 3: Efectos cardiovasculares del PNA en la hipertensión 2R-1C y NAME crónico tras el bloqueo agudo del SRA con saralasinina o losartán.

El efecto hipotensor del PNA es mayor durante el bloqueo del SRA con saralasinina que cuando se administra sólo y además se acompaña de una disminución de las RPT. Estos resultados también han sido obtenidos por otros autores utilizando captopril como inhibidor del SRA (Salom y cols., 1989). La inhibición de la AII estimulada por la hipotensión o la desaparición de las acciones facilitatorias de la AII sobre los neuroefectores adrenérgicos vasculares podrían ser los responsables de este efecto.

El efecto hipotensor del PNA es mayor en animales hipertensos 2R-1C y NAME crónico cuando se bloquea el SRA con saralasinina que cuando se bloquea con losartán. Cuando se bloquea con saralasinina, las RPT disminuyen y cuando se usa el losartán aumentan. Con losartán previo, el PNA produce una mayor disminución del IC que con saralasinina. Porqué se producen estas diferencias entre ambos antagonistas de la AII no lo sabemos. La saralasinina tiene mayor potencia para disminuir las RPT que el losartán, a las dosis utilizadas en nuestro estudio. Podríamos estar observando esta mayor potencia vasodilatadora de la saralasinina cuando se administra junto con el PNA, que sería la responsable de la menor disminución del IC por una menor reducción del retorno venoso; o bien ambas drogas establecerían alguna interrelación a nivel de arteriolas precapilares y vénulas postcapilares, de forma que ambas estructuras se dilataran y produjeran una menor resistencia al retorno venoso y la menor salida de líquido hacia los espacios intersticiales, ya que tras saralasinina el PNA produce un menor aumento del hematocrito. Este efecto no se observa con el pretratamiento con losartán. El PNA produce un mayor aumento del hematocrito, una mayor disminución del IC y un aumento de las RPT. La especificidad hacia los receptores AT1 que presenta el losartán deja sin bloquear el resto de receptores de la AII (AT2, AT3, AT4). La AII que se genera como respuesta a la hipotensión podría estimular estos receptores, cuyos efectos se desconocen actualmente, y que podrían explicar estos diferentes efectos que presenta el PNA con el losartán y la saralasinina.

El efecto del PNA en animales pretratados con losartán o saralasinina sobre la FC es el mismo que en animales sin pretratamiento. Los animales hipertensos 2R-1C no presentan una respuesta taquicárdica a la hipotensión inducida por el PNA independientemente del bloqueo o no del SRA y de si éste se realiza con saralasinina o losartán. Los animales controles y los NAME crónico sí conservan una respuesta barorrefleja a la disminución de la PA. Esta falta de respuesta de FC, exclusiva de los animales hipertensos renales, con el SRA intacto o bloqueado, hace pensar en una alteración estructural de los barorreceptores arteriales ante una exposición crónica a altos niveles de AII plasmática. De hecho, en el grupo de animales 2R-1C a los que se bloqueó el SRA con losartán desde el mismo instante del clipado de la arteria renal muestran una respuesta taquicárdica normal ante el descenso de PA provocado por el PNA. Así, Berenguer y cols. (1991) demostraron que en ratas hipertensas 2R-1C el bloqueo del SRA con captopril sólo restauraba las respuestas barorreflejas bradicárdicas y no las taquicárdicas, indicando que, probablemente, las modificaciones estructurales de las paredes arteriales y/o de los órganos barorreceptores, provocadas por los altos niveles de AII y de PA, contribuirían a la disfunción del barorreflejo en este tipo de hipertensión.

El efecto del PNA sobre el hematocrito es menor en animales hipertensos 2R-1C con el SRA bloqueado con saralasinina o losartán que en animales con el SRA intacto. Valentin y cols. (1993) consiguieron anular el efecto del PNA sobre el hematocrito utilizando antagonistas del SRA (IECA o losartán) y recuperaron el efecto del PNA sobre el volumen infundiendo AII a animales pretratados con IECA. En nuestras experiencias ni el tratamiento agudo con saralasinina o losartán o el tratamiento crónico con losartán consiguen anular el efecto del PNA sobre el hematocrito en animales hipertensos renales aunque sí lo reducen en gran medida. Las diferencias en los diseños experimentales podrían explicarlo, ya que Valentin y cols. (1993) realizan sus experiencias en ratas normotensas, anestesiadas y binefrectomizadas. Es posible, pues, que el efecto residual que nosotros detectamos en nuestros animales pudiera ser debido a un efecto directo sobre la función excretora renal.

Si las acciones cardiovasculares del PNA estuvieran mediadas por el antagonismo del SRA, los cambios hemodinámicos inducidos por el PNA no serían observados cuando se bloquea el SRA con saralasinina o losartán. Los resultados de nuestro estudio demuestran que el PNA sigue produciendo hipotensión con una disminución del IC en animales hipertensos con tratamiento previo con saralasinina o losartán. Además, si administramos el PNA antes que

el antagonista del SRA, saralasin, ésta produce una respuesta hipotensora que se suma a la producida por el PNA, disminuyendo las RPT al antagonizar, probablemente, la activación del SRA que indujo la hipotensión provocada por el PNA, demostrando que la administración previa de PNA no bloquea las acciones vasoconstrictoras del SRA.

Del objetivo 4: Efectos cardiovasculares del PNA en la hipertensión 2R-1C y NAME crónico tras el bloqueo crónico del SRA con losartán.

Como hemos visto, el tratamiento crónico con losartán disminuye el efecto hipotensor del PNA en todos los grupos experimentales, si bien este menor efecto no es de la misma magnitud. Así, el grupo en el que el PNA presenta mayor efecto hipotensor es el de NAME con un descenso de PA de aproximadamente 20 mmHg. En los animales controles y 2R-1C, la disminución es de unos 6 mmHg. Estos datos sugieren que parte de la respuesta hipotensora del PNA es debida al antagonismo con la AII. Éste consistiría en la disminución de los niveles de AII, por la inhibición de la renina que ejerce el PNA, o en un antagonismo directo a nivel de receptor o post-receptor. Alternativamente, el menor efecto del PNA en los animales crónicamente tratados con losartán podría también ser consecuencia de la normotensión, ya que según hemos visto, el efecto hipotensor del PNA es mayor en los grupos hipertensos. Sin embargo, mientras que el efecto hipotensor del PNA está prácticamente abolido en los animales controles y 2R-1C tratados crónicamente con losartán, el efecto en los animales con déficit crónico de NO es todavía significativo. Esto podría ser debido a una interacción entre NO y PNA. En la actualidad, esta interacción NO-PNA no está completamente aclarada, ya que aunque parece claro que el NO inhibe la liberación de PNA inducida por el estiramiento del endocardio, no sabemos mucho sobre la interacción directa en la célula muscular lisa. Como se sabe, la inhibición de la síntesis de NO y la disminución de su efecto tónico vasorrelajante conduciría al predominio de los agentes vasoconstrictores, como la AII (Ribeiro y cols., 1992). El PNA ha demostrado tener mayor potencia vasodilatadora en segmentos de vasos precontraídos con fuertes vasoconstrictores (Lee y cols., 1989). Por ello, podría ser que el mayor efecto hipotensor del PNA en el modelo NAME con losartán crónico, fuera consecuencia de la falta de NO, que eliminaría una posible inhibición del efecto del PNA por su parte. En el otro modelo de hipertensión y en los animales controles, la presencia de NO en cantidades normales o incluso aumentadas, por el efecto crónico del losartán, permitiría que el NO siguiera ejerciendo su efecto tónico vasodilatador, lo que junto al hecho de que las

acciones constrictoras de la AII sobre el músculo liso vascular estén bloqueadas, impediría el efecto vasodilatador del PNA.

De forma distinta a lo que ocurre con la presión arterial, los efectos del PNA sobre el IC no se modifican por el tratamiento crónico con el losartán en el grupo de hipertensión L-NAME, aunque sí son menores en el de hipertensión 2R-1C. Este efecto podría ser debido a un menor efecto de disminución del volumen sanguíneo en las ratas 2R-1C, pero si tomamos el hematocrito como índice del cambio de la volumen, el efecto del PNA sobre el hematocrito en estos animales con hipertensión renovascular es similar al que ocurre en condiciones normales. Es posible que estas diferencias puedan ser debidas a efectos renales que, aunque no hemos estudiado en este trabajo, podrían explicarlas.

**SUMARIO DE
RESULTADOS**

1. La hipertensión vasculorrenal 2R-1C en su fase aguda cursa con niveles elevados de presión arterial (PA) y ligeros cambios del índice cardíaco (IC) y de las resistencias periféricas (RPT).
2. La hipertensión por déficit crónico de óxido nítrico, de similar duración, se caracteriza por un IC muy bajo y unas RPT muy elevadas, aún mostrando una PA similar.
3. El tratamiento agudo con el bloqueante de los receptores de angiotensina II (AII), losartán, disminuye la PA en ambos modelos de hipertensión, a expensas de la disminución de las RPT.
4. El tratamiento agudo con el bloqueante de los receptores de angiotensina II (AII), saralasin, disminuye la PA sólo en el modelo de hipertensión 2R-1C, también a expensas de la disminución de las RPT.
5. El tratamiento crónico con losartán previene el desarrollo de la hipertensión arterial 2R-1C, aunque sin normalizar completamente las RPT.
6. El tratamiento crónico con losartán previene el desarrollo de la hipertensión arterial por déficit de NO, aunque sin normalizar completamente las RPT y el IC.
7. Al contrario que el losartán, la saralasin no disminuye la PA en animales controles y esto es debido al aumento del IC, ya que ambas drogas disminuyen por igual las RPT. Estos efectos, sin embargo, son de pequeña magnitud.
8. La administración de saralasin a animales con hipertensión 2R-1C permite diferenciar dos grupos, sensibles y resistentes, según su mayor o menor respuesta hipotensora, respectivamente, a la saralasin. Por el contrario, la respuesta hipotensora al losartán en la hipertensión 2R-1C es homogénea.
9. En todos los grupos experimentales estudiados, el efecto hipotensor del péptido natriurético auricular (PNA) se debe, fundamentalmente, a la disminución del IC.

10. El efecto hipotensor del PNA es mayor en ambos modelos de hipertensión que en los controles.
11. El efecto hipotensor del PNA en los controles no se modifica por el pretratamiento con los bloqueantes de los receptores de AII.
12. El pretratamiento con saralasin potencia el efecto hipotensor del PNA en ambos modelos de hipertensión. Este efecto se produce tanto por el descenso del IC como por una disminución de las RPT.
13. El pretratamiento, de forma aguda, con losartán, no modifica la mayor respuesta hipotensora al PNA de los grupos hipertensos.
14. La administración crónica de losartán elimina la respuesta hipotensora al PNA en los animales con hipertensión 2R-1C y controles y la reduce en los hipertensos NAME.
15. El pretratamiento con ambos bloqueantes de los receptores de AII, no modifica los efectos del PNA sobre el hematocrito.

CONCLUSIONES

1. La angiotensina II participa en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión vasculorrenal y por déficit crónico de óxido nítrico.
2. La administración crónica de losartán, aún previniendo el desarrollo de la hipertensión por déficit crónico de óxido nítrico, no confiere protección completa frente a las alteraciones hemodinámicas que dicha hipertensión conlleva.
3. Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, saralasin y losartán, poseen efectos hemodinámicos similares, aunque de distinta potencia, sobre los grupos de hipertensión.
4. En condiciones normales, los efectos hemodinámicos del péptido natriurético auricular no son modulados por los receptores de angiotensina II.
5. La hipertensión arterial potencia los efectos hemodinámicos del péptido natriurético auricular por un efecto en el que intervienen los receptores de angiotensina II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. *Am J Kid Dis* 1994;24(1):112-129.
2. Bank N, Aynedjian HS, Khan GA. Mechanism of vasoconstriction induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertension* 1994;24:322-328.
3. Berenguer LM, García-Estañ J, Ubeda M, Ortiz AJ, Quesada T. Role of renin-angiotensin system in the impairment of baroreflex control of heart rate in renal hypertension. *J Hypertens* 1991;9:1127-1133.
4. Bianchi G, Tencori LT, Lucca R. Effect in the conscious dog of constriction of the renal artery to a sole remaining kidney on haemodynamics, sodium balance, body fluid volumes, plasma renin concentration and pressor responsiveness to angiotensin. *Clin Sci* 1970;38:71.
5. Braam B, Navar LG, Mitchell KD. Modulation of tubuloglomerular feedback by angiotensin II type 1 receptors during the development of Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1995;25:1232-1237.
6. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel M. Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990;70:665-699.
7. Bumpus FM, Catt KJ, Chiu AT, DeGasparo M, Goodfriend T, Husain A, Peach MJ, Taylor DG, Timmermans PBMWM. Nomenclature for angiotensin receptors. *Hypertension* 1991;16:720-721.
8. Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87(supl. V):V18-V25.
9. Cangiano JL, Rodriguez-Sargent C, Martinez-Maldonado M. Modification of experimental renal hypertension in the rat by indomethacin and hydralazine. *J Lab Clin Med* 1978;92:516-520.
10. Caramelo C, Fernández-Cruz A, Villamediana LM, Sanz E, Rodríguez-Puyol D, Hernando L, López-Novoa JM. Systemic and regional haemodynamics effects of a synthetic atrial natriuretic peptide in conscious rats. *Clin Sci* 1986;71:323-325.
11. Carbonell LF, Salazar J, García-Estañ J, Jiménez L, Quesada T. Cambios hemodinámicos en la fase aguda de la hipertensión experimental. *Rev Esp Fisiol* 1983;39:155-160.

12. Casto R, Hilbig J, Schroeder G, Stock G. Atrial natriuretic factor inhibits central angiotensin II pressor responses. *Hypertension* 1987;9:473-477.
13. Chien YW, Frohlich ED, Trippodo NC. Atrial natriuretic peptide increases resistance to venous return in rats. *Am J Physiol* 1987;252:H894-H899.
14. Christensen G, Ilebekk A, Kill F. Release of atrial natriuretic factor during infusion of isoproterenol and angiotensin II. *Am J Physiol* 1989;257:R896-R900.
15. Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1990;37:1148-1160.
16. Conrad KP, Whittemore SL. N^G-monomethyl-L-arginina and nitroarginine potentiate pressor responsiveness of vasoconstrictors in conscious rats. *Am J Physiol* 1992;262:R1137-R1144.
17. Cowley AW. The concept of autorregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* 1980;68:906-916.
18. Cowley AW, Coleman TG, Lohmeier TE. Renal hypertension: a unifying theory. En *Hypertension* Villarreal, H.,ed., 1981.
19. Cunha RS, Cabral AM, Vasquez EC. Evidence that the autonomic nervous system plays a major role in the L-NAME-induced hypertension in conscious rats. *Am J Hypertens* 1993;6:806-809.
20. Dahl IK. Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr* 1972;25:231.
21. DeGraaf GL, Pals DT, Couch SJ, Lawson JA. Hormonal and cardiovascular effects of losartan (Dup 753), an angiotensin receptor antagonist, in non-human primates. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;294:6-10.
22. Dietz JR, Nazian SJ. Release of atrial natriuretic factor in hypophysectomized rats. *Am J Physiol* 1988;255:R534-R538.
23. Dinerman JL, Lowenstein ChJ, Snyder SH. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation: potential relevance to cardiovascular disease. *Circ Res* 1993;73:217-223.
24. Dowell FJ, Benessiano J, Poitevin P, Levy BI, Henrion D. Effects of chronic losartan treatment on vascular reactivity in normotensive rats. *J Hipertens* 1997;15:523-529.
25. Edmunds ME, Russell GI, Swales JD. Vascular capacitance and reversal of 2-kidney, 1-clip hypertension in rats. *Am J Physiol* 1989;256:H502-H507.
26. Edmunds ME, Russell GI, Bing RF. Reversal of experimental renovascular hypertension. *J Hypertens* 1991;9:289-301.

27. Edwards BS, Schwab TR, Zimmerman RS, Heublein DM, Jiang N-S, Burnett JC. Cardiovascular, renal, and endocrine response to atrial natriuretic peptide in angiotensin II mediated hypertension. *Circ Res* 1986;59:663-667.
28. Eliades D, Swindall B, Johnston J, Pamnani M, Haddy FJ. Effects of ANP on venous pressures and microvascular protein permeability in dog forelimb. *Am J Physiol* 1989;257:H272-H279.
29. Ferrario CM, Brosnihan KB, Diz DI, Jaiswal N, Khosla M, Milsted A, Tallant EA. Angiotensin-(1-7): a new hormone of the angiotensin system. *Hypertension* 1991; 18: III-126-III133.
30. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
31. García R, Gutkowska J, Cantin M, Thibault G. Renin dependency of the effect of chronically administered atrial natriuretic factor in two-kidney, one clip rats. *Hypertension* 1987;9:88-95.
32. García R, Gauquelin G, Cantin M, Schiffrin EL. Glomerular and vascular atrial natriuretic factor receptors in saralasin-sensitive and -resistant two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Circ Res* 1988;63:563-571.
33. García R, Lachance D, Thibault G. Positive inotropic action, natriuresis and atrial natriuretic factor release induced by endothelin in the conscious rat. *J Hypertens* 1990;8:725-731.
34. Gardiner SM, Compton AM, Kemp PA, Bennett T. Regional and cardiac haemodynamic effects of N^G-nitro-L-arginine methyl ester in conscious, Long Evans rats. *Br J Pharmacol* 1990;101:625-631.
35. Gellai M, DeWolf RE, Kinter LB, Beeuwkes R. The effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, heart rate, and renal functions in conscious, spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1986;59:56-62.
36. Glick MR, Gehman JD, Gascho JA. Endothelium-derived nitric oxide reduces basakine venous tone in awake instrumented rats. *Am J Physiol* 1993;265:H47-H51.
37. Goetz KL, Bond GC, Bloxham DD. Atrial receptors and renal function. *Physiol Rev* 1975;55:157-205.

38. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988;254:E1-E15.
39. Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1998;31:349-355.
40. Granger JP, Oppenorth TJ, Salazar J, Romero JC, Burnett JC. Long-term hypotensive and renal effects of atrial natriuretic peptide. *Hypertension* 1986;8:112-116.
41. Granger JP, Blaine EH, Stacy DL, La Rock J. Effects of long-term increases in plasma ANF on angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol* 1990;258:H1427-H1431.
42. Griffiths MDJ, Messent M, Mcallister RJ, Evans TW. Aminoguanidine selectively inhibits inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 1993;110:963-968.
43. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Circulatory physiology: cardiac output and its regulation. Philadelphia, Saunders, 1973.
44. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Manning RD, Norman RA, Ferguson JD. A system analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ Res* 1974;35:159.
45. Guyton AC. Gran circulación (circulación mayor). En Tratado de Fisiología Médica, AC Guyton, ed., 7ª ed., Interamericana-Mc Graw-Hill, Madrid, 218-229, 1988.
46. Hall JE, Coleman TG, Guyton AC, Balfe JW, Salgado HE. Intrarenal role of angiotensin II and [des-Asp1]angiotensin II. *Am J Physiol* 1979; 236(3):F252-F259.
47. Henrion D, Dowell FJ, Levy BI, Michel J-B. In vitro alteration of aortic vascular reactivity in hypertension induced by chronic N^G-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* 1996;28:361-366.
48. Herizi A, Jover B, Bouriquet N, Mimran A. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. *Hypertension* 1998;31(1):10-14.
49. Hernandez I, Inglés AC, Pinilla JM, Quesada T, Carbonell LF. Cardiocirculatory responses to AII and AVP in conscious rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:916-922.
50. Himmelstein SI, Klotman PE. The role of thromboxane in two-kidney, one clip Goldblatt hypertension in rats. *Am J Physiol* 1989;257:F190-F196.

51. Hirooka Y, Takeshita A, Imaizumi T, Nakamura N, Tomoike H, Nakamura M. Effects of α -human atrial natriuretic peptide on the interrelationship of arterial pressure, aortic nerve activity, and aortic diameter. *Circ Res* 1988;63:987-996).
52. Holmer S, Eckardt K-U, Aedtner O, LeHir M, Schricker K, Hamann M, Götz K, Riegger G, Moll W, Kurtz A. Which factor mediates reno-renal control of renin gene expression?. *J Hypertens* 1993;11:1011-1019.
53. Hollister AS, Rodeheffer RJ, White FJ, Potts JR, Imada T, Inagami T. Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver and kidney in human subjects and the dog. *J Clin Invest* 1989;83:623-628.
54. Holtz J, Sommer O, Bassenge E. Inhibition of sympathoadrenal activity by atrial natriuretic factor in dogs. *Hypertension* 1987;9:350-354.
55. Hu L, Manning RD, Brands MW. Long-term cardiovascular role of nitric oxide in conscious rats. *Hypertension* 1994;23:185-194.
56. Huang M, Leblanc ML, Hester RL. Systemic and regional hemodynamics after nitric oxide synthase inhibition: role of a neurogenic mechanism. *Am J Physiol* 1994;267:R84-R88.
57. Huang M, Manning RD, Leblanc ML, Hester RL. Overall hemodynamic studies after the chronic inhibition of endothelial-derived nitric oxide in rats. *Am J Hypertens* 1995;8:358-364.
58. Ichikawa I, Ferrone RA, Duchin DL, Manning M, Dzau VJ, Brenner BM. Relative contribution of vasopressin and angiotensin II to the altered renal microcirculatory dynamics in two-kidney Goldblatt hypertension. *Circ Res* 1983;53:592-602.
59. Imamura A, Mackenzie HS, Lacy ER, Hutchison FN, Fitzgibbon W, Ploth DW. Effects of chronic treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor antagonist in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Kidney Int* 1995;47:1394-1402.
60. Inada Y, Tanabe M, Kawazoe K, Nishikaea K. Antihypertensive action of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, (R)-3[(S)-1-carboxy-5-(4-piperidyl)pentyl]amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine-5-acetic acid (CV-5975), in various hypertensive models. *Jpn J Pharmacol* 1988;47:311-322.

61. Inada Y, Wada T, Shibouta Y, Ojima M, Sanada T, Ohtsuki K, Itoh K, Kubo K, Kohara Y, Naka T, Nishikawa K. Antihypertensive effects of a potent and long-acting angiotensin II subtype-1 receptor antagonist, (\pm)-1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl]-1H-benzimidazole-7-Carboxylate (TCV-116), in various hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268 (3):1540-1547.
62. Inglés AC, Hernández I, García-Estañ J, Quesada T, Carbonell LF. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1991;260:H1912-H1917.
63. Inoue M, Kimura T, Ota K, Iitake K, Shoji M, Sato K, Ota M, Yoshinaga K. Effect of vasopressin on atrial natriuretic peptide release and renal function in dogs. *Am J Physiol* 1988;255:E449-E455.
64. Johns EJ, Rutkowski B. A comparison of the action of atriopeptin III on renal function in normal and DOCA-salt hypertensive rats. *J Hypertens* 1989;7:675-682.
65. Jover B, Herizi A, Ventre F, Dupont M, Mimran A. Sodium and angiotensin in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade. *Hypertension* 1993;21:944-948.
66. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298:249-258.
67. Koletsky S, Goodsitt AM. Natural history and pathogenesis of renal ablation hypertension. *AMA Arch Pathol* 1960;69:654.
68. Kopp UC, Buckley-Bleiler RL. Impaired renorenal reflexes in two-kidney one clip hypertensive rats. *Hypertension* 1989;14:445-452.
69. Kung CF, Moreau P, Takase H, Luscher TF. L-NAME hypertension alters endothelial and smooth muscle function in rat aorta. Prevention by trandolapril and verapamil. *Hypertension* 1995;26:744-751.
70. Kurtz A, Della-Bruna R, Pfeilschifter J, Taugner R, Bauer C. Atrial natriuretic peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986;83:4769-4773.
71. Lacour C, Canals F, Galindo G, Cazaubon C, Segondy D, Nisato D. Efficacy of SR 47436 (BMS-186295), a non-peptide angiotensin AT₁ receptor antagonist in hypertensive rat models. *Eur J Pharnacol* 1994;264:307-316.

72. Lafferty HM, Gunning M, Silva P, Zimmerman MB, Brenner BM, Anderson S. Enkephalinase inhibition increases plasma atrial natriuretic peptide levels, glomerular filtration rate, and urinary sodium excretion in rats with reduced renal mass. *Circ Res* 1989;65:641-646.
73. Lahera V, Salom MG, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero JC. Effects of N^G-nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol* 1991;261:F1033-F1037.
74. Lahera V, Romer JC. Factores endoteliales. En tratado de hipertensión, Rodicio JL, Romer JC, Ruilope LM, ed., 2^a ed., Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares, Madrid, (79-88), 1993.
75. Lang RE, Tholken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger TH. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature Lond* 1985;314:264-266.
76. Lappe RW, Smits JFM, Todt JA, Debets JJM, Wendt RL. Failure of atriopeptin II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. *Circ Res* 1985;56:606-612.
77. Lappe RW, Todt JA, Wendt RL. Hemodynamic effects of infusion versus bolus administration of atrial natriuretic factor. *Hypertension* 1986;8:866-873.
78. Lappe RW, Todt JA, Wendt RL. Effects of atrial natriuretic factor on the vasoconstrictor actions of the renin-angiotensin system in conscious rats. *Circ Res* 1987;61:134-140.
79. Laragh JH. Atrial natriuretic peptides. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987;1:33-39.
80. Lee RW, Goldman S. Mecanism for decrease in cardiac output with atrial natriuretic peptide in dogs. *Am J Physiol* 1989;256:H760-H765.
81. Lee RW, Gay RG, Goldman S. Atrial natriuretic peptide reverses angiotensin-induced venoconstriction in dogs. *Am J Physiol* 1989;257:H1062-H1067.
82. Lewicki JA, Protter AA. Physiological studies of the natriuretic peptide family. En *Hypertension: pathophysiology, diagnosis ang management*, Laragh JH, Brenner BM, ed., 2^a ed., Raven Press, New York, (1029-1053), 1995.

83. Li JS, Knafo L, Turgeon A, García R, Schiffrin EL. Effect of endothelin antagonism on blood pressure and vascular structure in renovascular hypertensive rats. *Am J Physiol* 1996;271:H88-H93.
84. López-Novoa, JM. Péptido natriurético atrial. En tratado de hipertensión, Rodicio JL, Romero JC, Ruilope LM, ed., 2ª ed., Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares, Madrid, (151-158), 1993.
85. Lüscher TF, Dubey RK. Endothelium and platelet-derived vasoactive substances: role in the regulation of vascular tone and growth. En Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, Laragh JH, Brenner BM, ed., 2ª ed., Raven Press, New York, (609-630), 1995.
86. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzweig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science Wash* 1987;238:675-678.
87. Manning RD, Hu L, Mizelle HL, Montani J-P, Norton MW. Cardiovascular responses to long-term blockade of nitric oxide synthesis. *Hypertension* 1993;22:40-48.
88. Mäntymaa P, Leppäluoto J, Ruskoaho H. Endothelin stimulates basal and stretch-induced atrial natriuretic peptide secretion from the perfused rat heart. *Endocrinology* 1990;126:587-595.
89. Martinez-Maldonado M. Pathophysiology of Renovascular Hypertension. *Hypertension* 1991;17:707-719.
90. Mattson DL, Roman JR, Cowley AW. Role of nitric oxide in renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension* 1992;19:766-769.
91. McDowell G, Shaw C, Buchanan KD, Nicholls DP. The natriuretic peptide family. *Eur J Clin Invest* 1995;25:291-298.
92. Melaragno MG, Fink GD. Role of ANG II in hypertension produced by chronic inhibition of nitric oxide synthase in conscious rats. *Am J Physiol* 1996;271:H806-H811.
93. Meyer DJ, Huxley VH. Differential sensitivity of exchange vessel hydraulic conductivity to atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1990;258:H251-H258.

94. Moore PK, Al-Swayeh OA, Chong NWS, Evans RA, Gibson A. L-N^G-nitro-arginine (L-NOARG), a novel L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation in vitro. *Br J Pharmacol* 1990;99:408-412.
95. Natsume T, Kardon MB, Trippodo NC, Januszewics A, Pegram BL, Frohlich ED. Atriopeptin III does not alter cardiac performance in rats. *J Hypertens* 1986;4:477-480
96. Navarro J, Sánchez A, Sáiz J, Ruilope LM, García-Estañ J, Romero JC, Moncada S, Lahera V. Hormonal, renal and metabolic alteration during hypertension induced by chronic inhibition of NO in rats. *Am J Physiol* 1994;267:R1516-R1521.
97. Niederberger M, Aubert J-F, Nussberger J, Brunner HR, Waeber B. Sympathetic nerve activity in conscious renal hypertensive rats treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 1995;13:439-445.
98. Opgenorth, Burnett JC, Granger JP, Scriven TA. Effect of atrial natriuretic peptide on renin secretion in non-filtering kidney. *Am J Physiol* 1986;250:F798-F801.
99. Ortenberg JM, Cook AK, Inscho EW, Carmines PK. Attenuated afferent arteriolar response to acetylcholine in Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1992;19:785-789.
100. Ortiz MC, Atucha NM, Lahera V, Vargas F, Quesada T, García-Estañ J. Importance of nitric oxide and prostaglandins in the control of rat renal papillary blood flow. *Hypertension* 1996a;27(part 1):377-381.
101. Ortiz MC, Fortepiani LA, Martinez C, Atucha NM, García-Estañ J. Vascular hyporesponsiveness in aortic rings from cirrhotic rats: role of nitric oxide and endothelium. *Clin Sci* 1996b;91:733-738.
102. Ortiz MC, Fortepiani LA, Ruiz-Marcos FM, Atucha N, García-Estañ J. Role of AT1 receptors in the renal papillary effects of acute and chronic nitric oxide inhibition. *Am J Physiol* 1998;274:R760-R766.
103. Osborn JW, Barber BJ, Quillen EW, Abran RJ, Cowley AW. Chronic measurement of cardiac output in unanesthetized rats using miniature thermocouples. *Am J Physiol* 1986;251:H1365-H1372.
104. Pals DT, Couch SJ. Renin release induced by losartan (Dup 753), an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:1-13.
105. Pettersson A, Ricksten SE, Towle AC, Hedner J, Hedner T. Haemodynamics and plasma ANP (atrial natriuretic peptide) after acute blood volume expansion in

- normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand* 1988;133:513-518.
106. Ploth DW. Angiotensin-dependent renal mechanisms in two-kidney, one-cilp renal vascular hypertension. *Am J Physiol* 1983;245:F131-F141.
107. Ploth DW. Influences of angiotensin on renal function in renal vascular hypertension. *Kidney Int* 1990;38:S97-S101.
108. Poch E, Jimenez W, Feu F, Coca A, Botey A, Bosch J, Rivera F, Revert L. Increased plasma endothelin concentration in atherosclerotic renovascular hypertension. *Nephron* 1995;71(3):291-296.
109. Pollock DM, Polakowski JS, Divish BJ, Opgenorth TJ. Angiotensin blockade reverses hypertension during long-term nitric oxide synthase inhibition. *Hypertension* 1993; 21:660-666.
110. Qiu C, Engels K, Baylis C. Importance of angiotensin II and α -adrenergic tone in chronic nitric oxide in rats. *Am J Physiol* 1994;23:971-975.
111. Qiu Ch, Muchant D, Beierwaltes WH, Racusen L, Baylis Ch. Evolution of nitric oxide inhibition hypertension: relationship to renal function. *Hypertension* 1998; 31 (part.1):21-26.
112. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992;20:298-303.
113. Romero JC, Strong CG. The effect of indomethacin blockade of prostaglandin synthesis on blood pressure of normal rabbits and rabbits with renovascular hypertension. *Circ Res* 1977;40:35-41.
114. Romero JC, Bentley MD, Vanhoutte PM, Knox FG. Intrarenal mechanisms that regulate sodium excretion in relationship to changes in blod pressure. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1406-1424.
115. Romero JC, Martinez FJ, Lahera V, Ruilope LM, Rodicio JL. Regulación de la tensión arterial. En Tratado de Hipertensión, Rodicio JL, Romero JC, Ruilope LM, ed., 2ª ed., Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares, Madrid, (175-220), 1993.

116. Ruiz FM, Ortíz MC, Fortepiani LA, García-Estañ J, Atucha NM. Increased calcium sensitivity and EDHF activity in the mesenteric bed of L-NAME hypertensive rats. *J Hypertens* 1998;16 (sup 2):S84.
117. Salom MG, Fenoy FJ, Inglés AC, Martínez L, Quesada T. Effects of converting-enzyme inhibitor on hemodynamic action of ANP in renal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1989;257:R365-R369.
118. Salom MG, Lahera V, Guardiola F, Romero JC. Blockade of pressure natriuresis induced by inhibition of renal synthesis of nitric oxide in dogs. *Am J Physiol* 1992;262:F718-F722.
119. Sánchez-Ferrer CF, Burnett JC, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Possible modulation of release of atrial natriuretic factor by endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1990;259:H982-H986.
120. Sanders PW, Chen PY, Gaston RS, Warnock DG. L-Arginine and nitric oxide in the regulation of blood pressure. En *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, Laragh JH, Brenner BM, ed., 2^a ed., Raven press, New York, (1097-1108), 1995.
121. Sander M, Hansen PG, Victor RG. Sympathetically mediated hypertension caused by chronic inhibition of nitric oxide. *Hypertension* 1995;26:691-695.
122. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JCG. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988;255:R6-R13.
123. Sealey JE, Von Lutterotti N, Rubattu S, Campbell WG, Gahnem F, Halimi JM, Laragh JH. The greater renin system. *Am J Hypertens* 1991;4:972-977.
124. Shen Y-T, Young MA, Ohanian J, Graham RM, Vatner SF. Atrial natriuretic factor-induced systemic vasoconstriction in conscious dogs, rats, and monkeys. *Circ Res* 1990;66:647-661.
125. Sigmon DH, Beierwaltes WH. Renal nitric oxide and angiotensin II interaction in Renovascular Hypertension. *Hypertension* 1993;22:237-242.
126. Sigmon DH, Beierwaltes WH. Nitric oxide influences blood flow distribution in renovascular hypertension. *Hypertension* 1994;23:134-139.

127. Sigmon DH, Beierwaltes WH. Endothelium-derived constricting factor in Renovascular Hypertension. *Hypertension* 1995;25:803-808.
128. Sigmon DH, Beierwaltes WH. Influence of nitric oxide in the chronic phase of two-kidney, one clip renovascular hypertension. *Hypertension* 1998;31:649-656.
129. Smith RD, Timmermans PBMWM. Human angiotensin receptor subtypes. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1994;3:112-122.
130. Soltis EE, Jewell AL, Dwoskin LP, Cassis LA. Acute and chronic effects of losartan (Dup 753) on blood pressure and vascular reactivity in normotensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:171-184.
131. Sorensen SS, Egeblad M, Eiskjaer H, Madsen B, Nielsen CB, Sihm I, Pedersen EB. Endothelin in renovascular and essential hypertension. *Blood Press* 1994;3(6):364-369.
132. Sosa RE, Volpe M, Mario DN, Glorioso N, Laragh JH, Vaughan ED, Maack T, Atlas SA. Effect of atrial natriuretic factor on renin secretion, plasma renin and aldosterone in dogs with acute unilateral renal artery constriction. *J Hypertens* 1985;3:S299-S302.
133. Sugimoto E, Shigemi K, Okuno T, Yawata T, Morimoto T. Effect of ANP on circulating blood volume. *Am J Physiol* 1989;257:R127-R131.
134. Takahashi H, Hara K, Komiyama Y, Masuda M, Murakami T, Nishimura M, Nambu A, Yoshimura M. Mechanism of hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertens Res* 1995;18(4):319-324.
135. Takase H, Moreau P, Küng ChF, Nava E, Lüscher TF. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency: effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996;27:25-31.
136. Takeshita A. Effects of atrial natriuretic factor on baroreceptor reflexes. *Hypertension* 1990;15:168-169.
137. Thurston H, Bing RF, Swales JD, Hurst BC, Marks ES. Vascular renin-like activity and blood pressure maintenance in the rat. *Hypertension* 1979;1:643-649.
138. Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA, Wells GJ, Wong PC, Wexler RR, Johnson AL. Angiotensin II receptor antagonists: from discovery to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991;18:III136-III142.

139. Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JAM, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993;45:205-251.
140. Tobian L, Janecek J, Tombaulian A, Ferreira D. Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension. *J Clin Invest* 1961;40:1922.
141. Trippodo NC. Increased resistance to venous return: postulate for atrial natriuretic factor-induced decrease in cardiac preload. En Biologically active atrial peptides. Vol. 1: American Society of Hipertension Symposium Series, Brenner BM, Laragh JH, ed., Raven Press, New York, (81-88), 1987.
142. Trippodo NC, Barbee RW. Atrial natriuretic factor decreases whole body capillary absorption in rats. *Am J Physiol* 1987;252:R915-R920.
143. Umans JG, Levi R. The nitric oxide system in circulatory homeostasis and its possible role in hypertensive disorders. En Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, Laragh JH, Brenner BM, ed., 2^a ed., Raven Press, New York, (1083-1095), 1995a.
144. Umans JG, Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Ann Rev Physiol* 1995b;57:771-790.
145. Valentin JP, Ribstein J, Mimran A. Nifedipine and atrial natriuretic factor increase whole body vascular permeability in rats. *J Hypertens* 1988;6:S303-S305.
146. Valentin JP, Nafrialdi N, Ribstein J, Mimran A. Endogenous angiotensin II modulates the effect of atrial natriuretic peptide on extracellular fluid partition. *Am J Physiol* 1993;264:R676-R680.
147. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension* 1989;13:658-667.
148. Vargas F, Osuna A, Fernández-Rivas A. Vascular reactivity and flow-pressure curve in isolated kidneys from rats with N^G-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension. *J Hipertens* 1996;14:373-379.
149. Vío CP. Sistema caliceína-cininas: contribución a la regulación de la función renal y cardiovascular. En tratado de hipertensión, Rodicio JL, Romer JC, Ruilope LM, ed., 2^a ed., Fundación para el estudio de las enfermedades cardiovasculares, Madrid, (63-78), 1993.

150. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, Müller F, Camargo MJ, Laragh JH, Maack T, Vaughan ED, Atlas SA. Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, renin and aldosterone in Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1985;7(supl. 1):43-48.
151. Volpe M, Sosa RE, Müller FB, Camargo MJF, Glorioso N, Laragh JH, Maack T, Atlas SA. Differing hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two models of hypertension. *Am J Physiol* 1986;250:H871-H878.
152. Von Thun AM, El-Dahr SS, Vari RC, Navar LG. Modulation of renin-angiotensin and kallikrein gene expression in experimental hypertension. *Hypertension* 1994;23:I131-I136.
153. Wang L. Plasma volume, cell volume, total blood volume and F cells factor in the normal and splanctomized sherman rat. *Am J Physiol* 1959;196:188-192.
154. Wang YX, Lim SL, Pang CC. Increase by Ngnitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) of resistance to venous return in rats. *Br J Pharmacol* 1995;114(7):1454-1458.
155. Webb RL, Yasay GD, McMartin C, McNeal RB, Zimmerman MB. Degradation of atrial natriuretic peptide: pharmacologic effects of protease EC 24.11 inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:285-293.
156. Widdop RE, Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T. The influence of atropine and atenolol on the cardiac haemodynamic effects of N^G-nitro-L-arginine methyl ester in conscious, Long Evans rats. *Br J Pharmacol* 1992;105:653-656.
157. Willenbrock RC, Tremblkay J, García R, Hamet P. Dissociation of natriuresis and diuresis and heterogeneity of the effector system of atrial natriuretic factor in rats. *J Clin Invest* 1989;83:482-489.
158. Williamson JR, Holmberg SW, Chang K, Marvel J, Sutera SP, Needleman P. Mechanisms underlying atriopeptin-induced increases in hematocrit and vascular permeation in rats. *Circ Res* 1989;64:890-899.
159. Woods RL, Oliver JR, Korner PI. Direct and neurohumoral cardiovascular effects of atrial natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:177-185.
160. Yamada SS, Sasaki AL, Fujihara CK, Malheiros DM, De-Nucci G, Zatz R. Effect of sal intake and inhibitor dose on arterial hypertension and renal injury induced by chronic nitric oxide blockade. *Hypertension* 1996;27:1165-1172.

161. Yoshida K, Yasujima M, Kohzuki M, Kanazawa M, Yoshinaga K, Abe K. Endothelin-1 augments response to angiotensin II infusion in rats. *Hypertension* 1992;20:292-297.
162. Zanchi A, Schaad CN, Osterheld MC, Grouzmann E, Nussberger J, Brunner HR, Waeber B. Effects of chronic NO synthase inhibition in rats on renin-angiotensin system and sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 1995;268:H2267-H2273.
163. Zappellini A, Moreno H, Antunes E, Nucci G. Dissociation between the increase in systemic vascular resistance induced by acute nitric oxide synthesis inhibition and the decrease in cardiac output in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:45-48.
164. Zou L-X, Iming JD, Von Thun AM, Hymel A, Ono H, Navar LG. Receptor-mediated intrarenal angiotensin II augmentation in angiotensin II-infused rats. *Hypertension* 1996;28:669-677.