

**ESTUDIO CINETICO DE LOS SISTEMAS DE  
TRANSPORTE TRANSMEMBRANOSO DE SODIO  
EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL**

Tesis presentada por **D. Alejandro de la  
Sierra Iserte** para aspirar al Grado de  
Doctor en Medicina.

Junio, 1987

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

## **5. DIFERENCIAS ENTRE LOS SUBGRUPOS**

## 5.1. CARACTERISTICAS CLINICAS GENERALES

Los 5 subgrupos obtenidos (nulos, Bomba -, Co -, Contra + y FP +) presentaban una edad media similar que osciló entre los 50,7 años de los Contra + y los 55,1 años de los Co -, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 67). La distribución por sexos fue asimismo similar (fig. 68).

El análisis de la varianza de los 5 subgrupos no mostró diferencias entre ellos en cuanto a los valores de TAS, TAD o TAM. No obstante, el subgrupo Contra + presentó unos valores de TAD y TAM significativamente superiores al compararlos con el resto de la población hipertensa, mientras que en el subgrupo Co -, los valores de TAS, TAD y TAM fueron inferiores (fig. 69).

No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos en cuanto a la presencia o ausencia de antecedentes familiares de HTA (fig. 70), antigüedad de la HTA, severidad de la misma

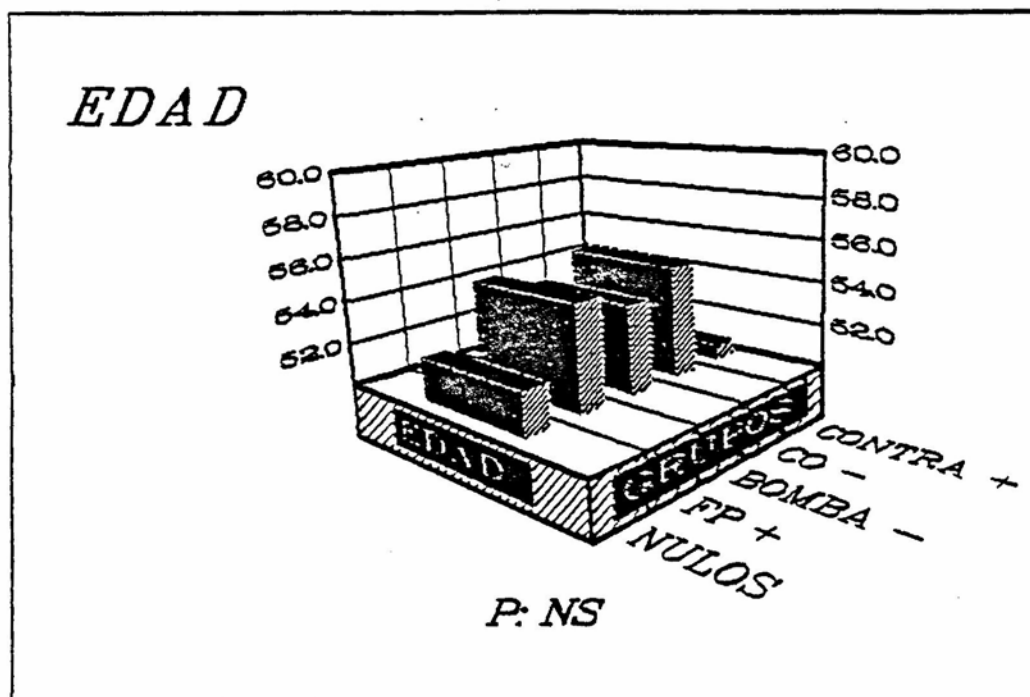


Figura 67. Valores medios de la edad en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+.

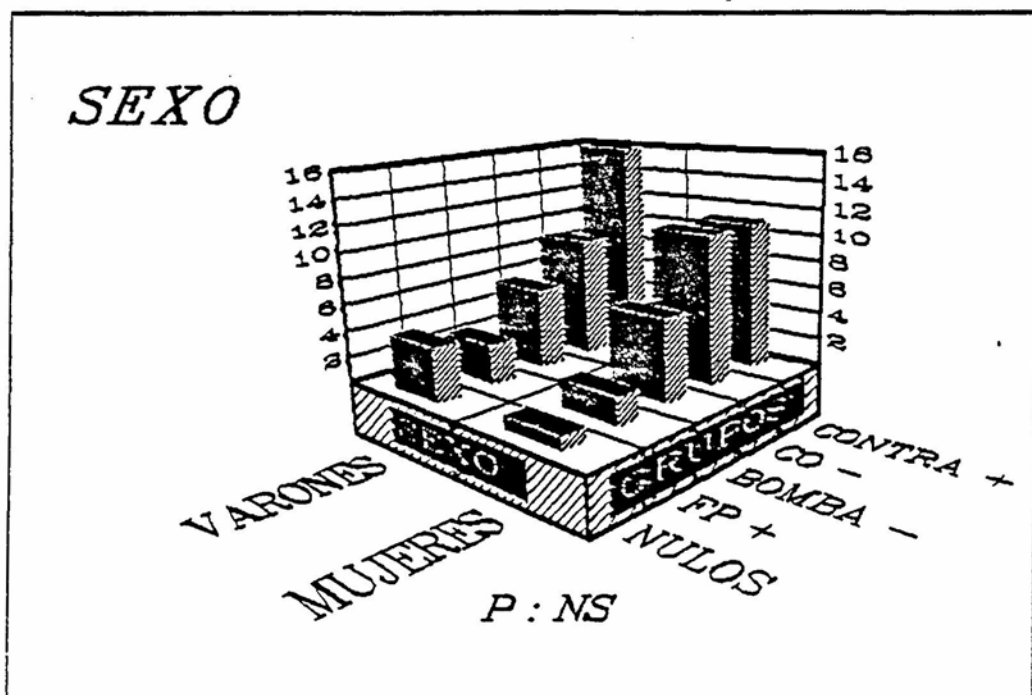
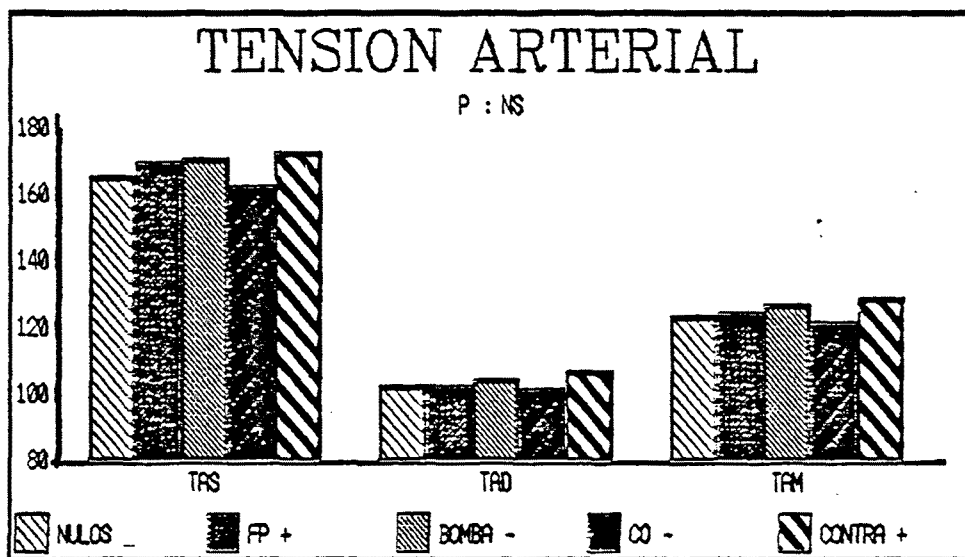


Figura 68. Distribución por sexos en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+.



**Figura 69.** Valores medios de tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup>.

(fig. 71) o presencia de complicaciones (fig. 72), ni en la existencia de una mayor alteración electrocardiográfica o funduscópica. No obstante, el subgrupo Contra + presentó un mayor porcentaje de pacientes con una TAD superior a 105 mm Hg ( $p=0,0417$ ,  $RTA=2,6$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de pacientes portadores de otros factores de riesgo vascular (tabaquismo, diabetes, hiperlipemia u obesidad). Es de destacar que el porcentaje de obesos en el subgrupo FP + alcanzó el 40%, aunque el reducido número de pacientes no permitió objetivar, con significación estadística, una mayor frecuencia de obesidad (fig. 73).

No se observaron diferencias entre los subgrupos en cuanto a los valores de  $Na^+$  plasmático (fig. 74) o urinario (fig. 75), ni en los valores de ARP (fig. 76) y aldosterona plasmática (fig. 77). Los 3 pacientes hiperreninémicos estaban incluidos dentro del grupo Contra +.

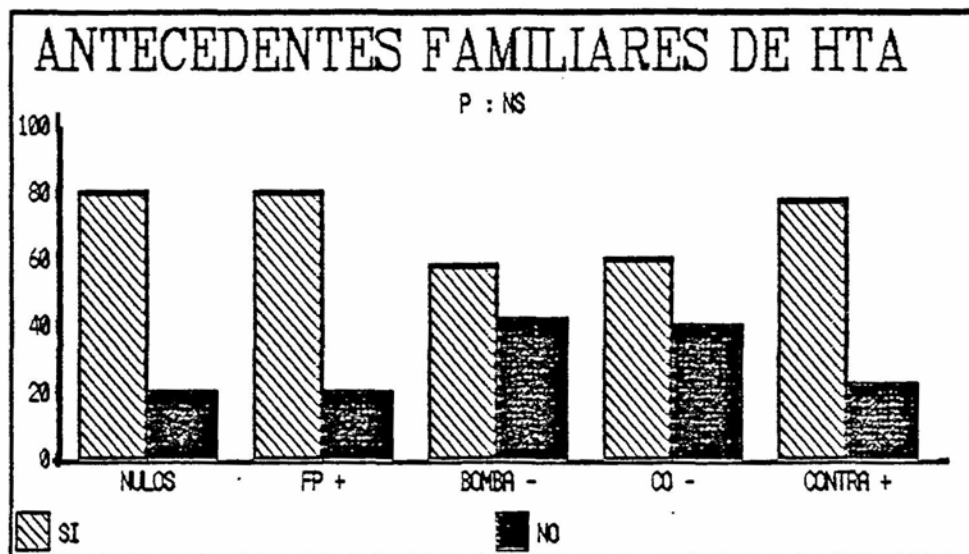


Figura 70. Prevalencia de antecedentes familiares de hipertensión en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+.

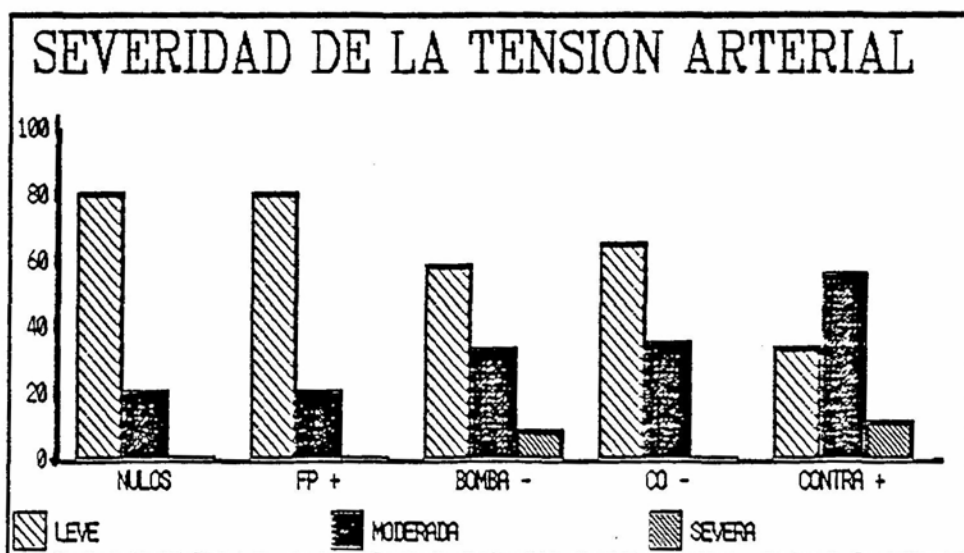


Figura 71. Distribución de la tensión arterial por el grado de severidad en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+.

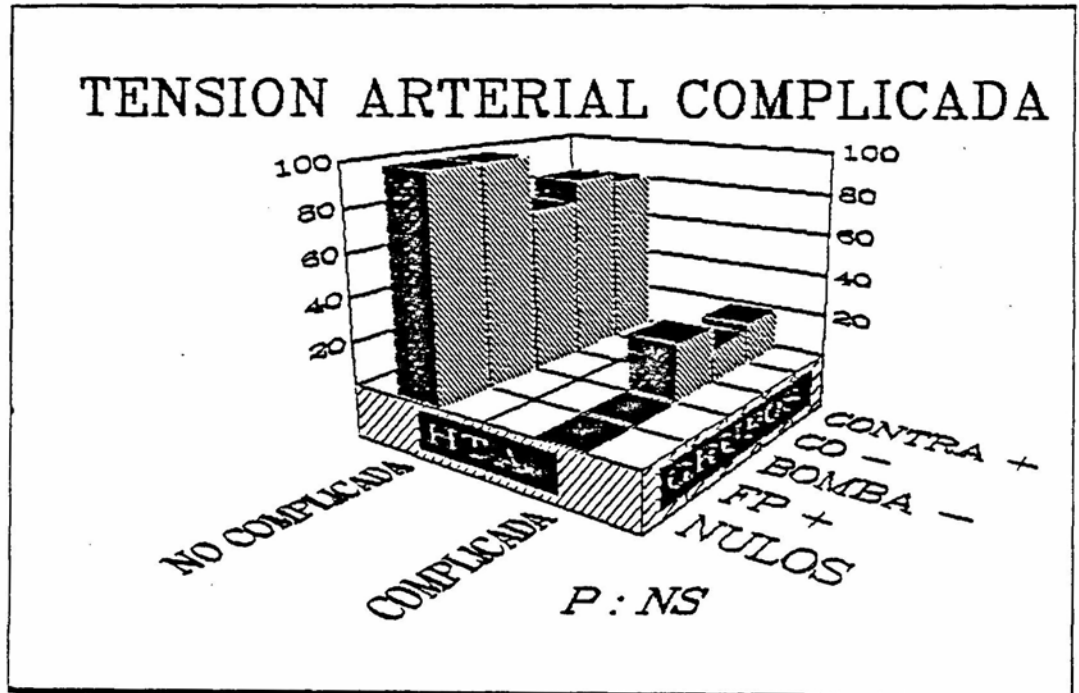


Figura 72. Prevalencia de complicaciones debidas a la hipertensión en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+. Valores expresados en %.

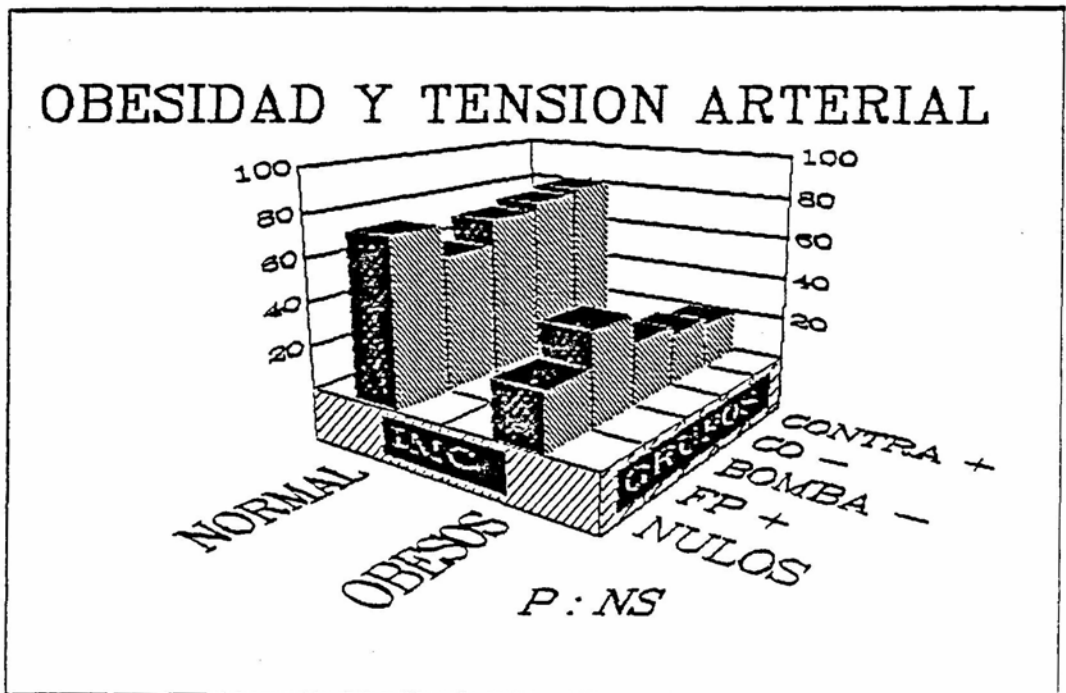


Figura 73. Prevalencia de obesidad en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+. Valores expresados en %.



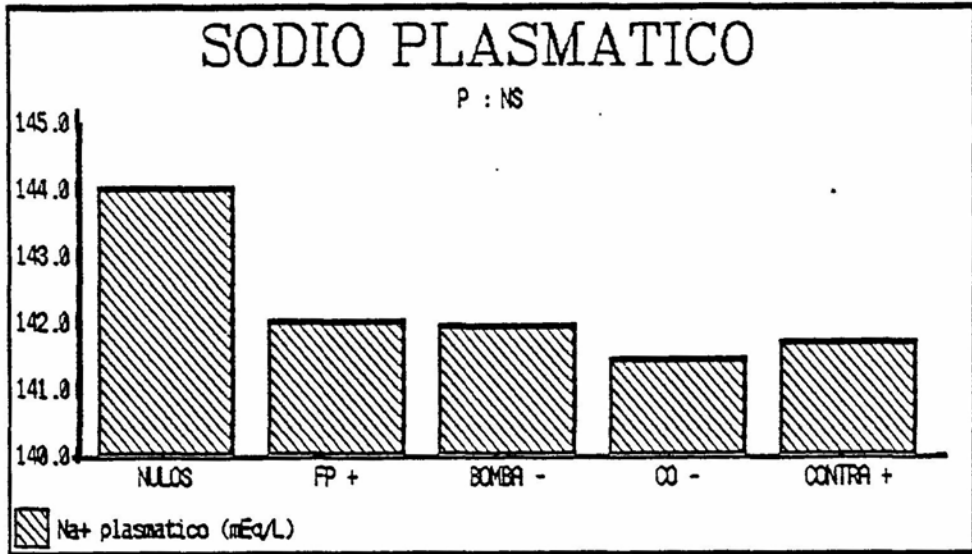


Figura 74. Valores medios de Na<sup>+</sup> plasmático en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup>.

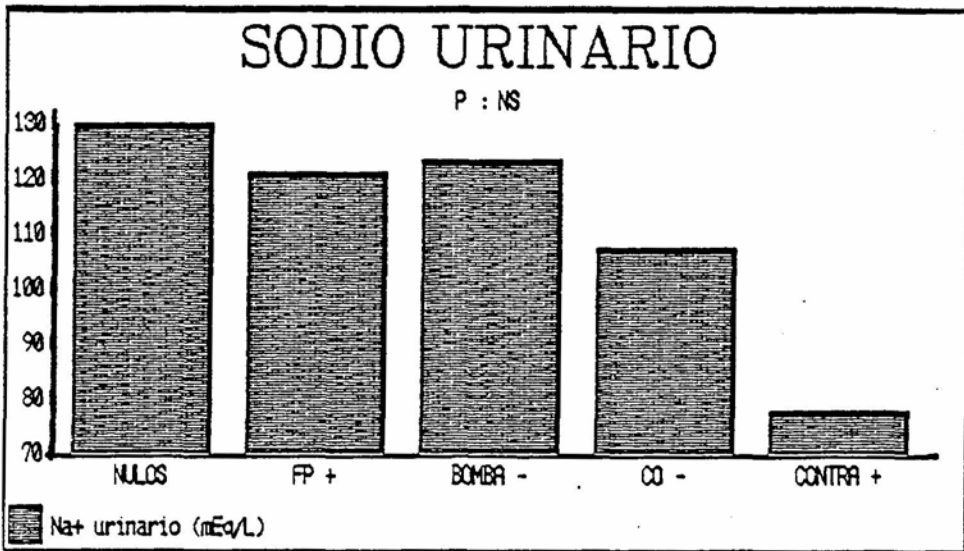


Figura 75. Valores medios de Na<sup>+</sup> urinario en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup>.

## ACTIVIDAD RENINA PLASMATICA

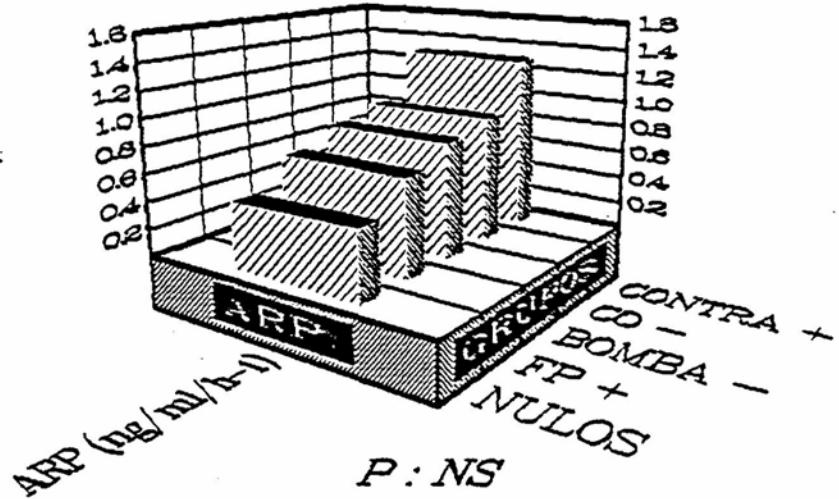


Figura 76. Valores medios de actividad renina plasmática en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+.

## ALDOSTERONA PLASMATICA

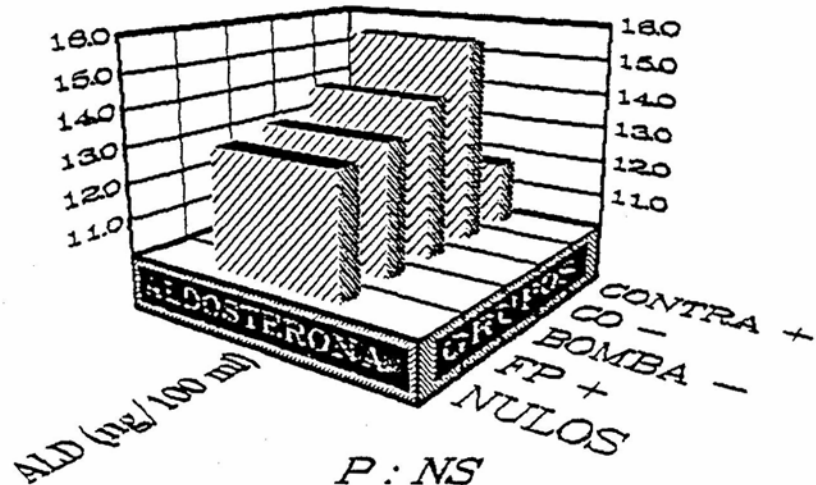


Figura 77. Valores medios de aldosterona plasmática en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na+.

## **5.2. CATIONES INTRAERITROCITARIOS**

No se observaron diferencias en las concentraciones intraeritrocitarias de  $\text{Na}^+$  (fig. 78) y  $\text{K}^+$  (fig. 79). Aunque el subgrupo FP + presentó unos valores de  $\text{Na}^+$  intracelular inferiores a los del resto de los subgrupos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

## **5.3. FLUJOS DE $\text{Na}^+$ DEPENDIENTES DE LOS SISTEMAS DE TRANSPORTE A LA CONCENTRACION INTRACELULAR DE $\text{Na}^+$ FISIOLÓGICA**

El flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente de la ATPasa fue similar en todos los subgrupos (fig. 80). No sucedió lo mismo con el flujo dependiente del cotransporte que fue significativamente inferior en el subgrupo Co - y superior en el subgrupo FP + (fig. 81). Asimismo, el flujo dependiente del contratransporte fue superior en el subgrupo Contra + (fig. 82) y la constante de permeabilidad pasiva

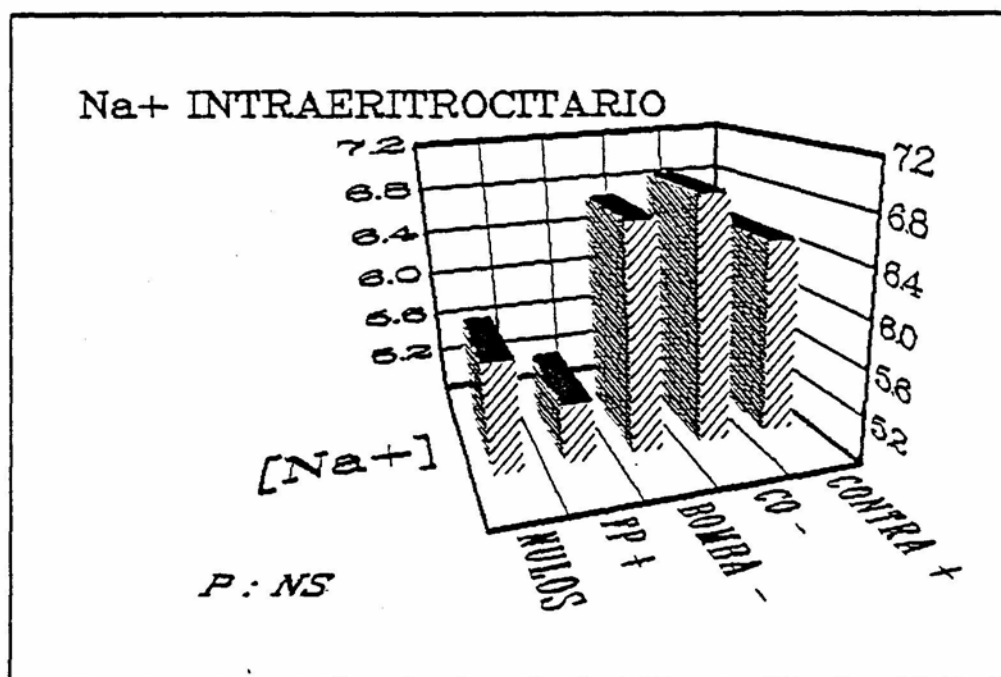


Figura 78. Valores medios de  $Na^+$  intraeritrocitario en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de  $Na^+$ .

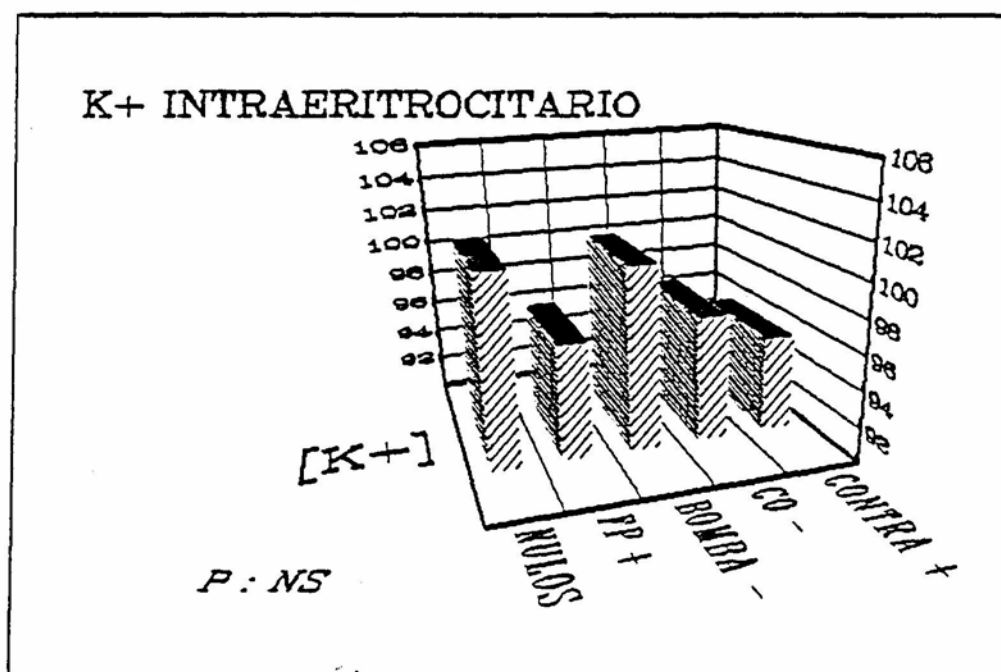


Figura 79. Valores medios de  $K^+$  intraeritrocitario en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de  $Na^+$ .

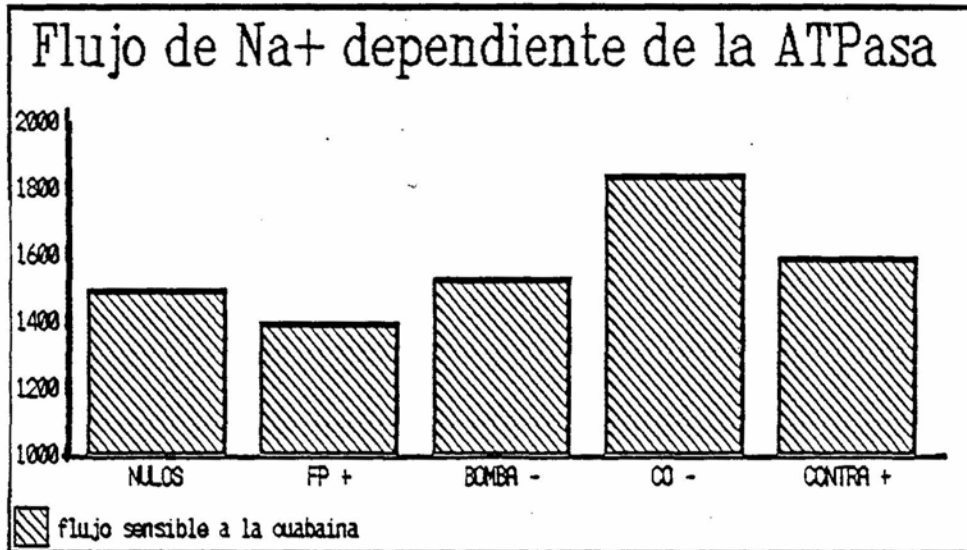


Figura 80. Valores medios del flujo de Na<sup>+</sup> dependiente de la ATPasa en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup> (ANOVA; p: NS).

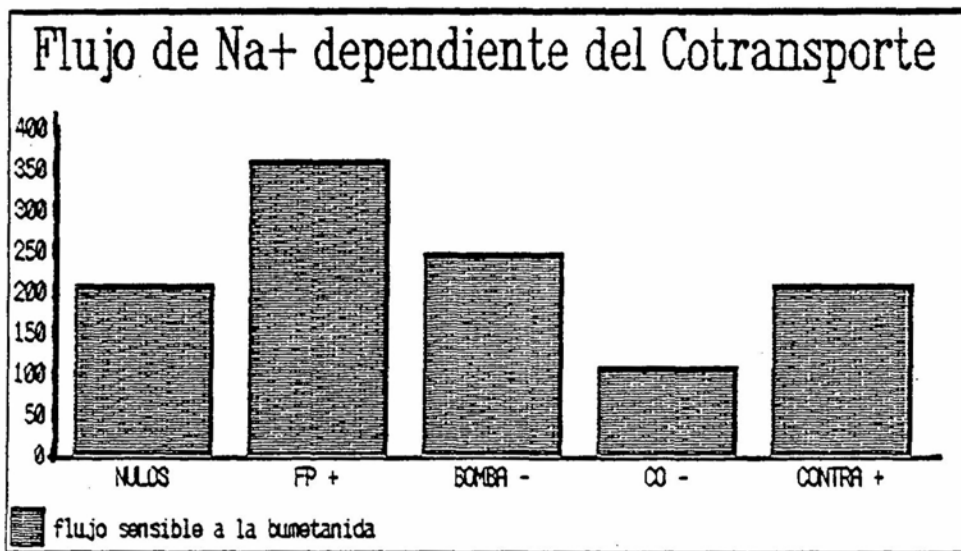
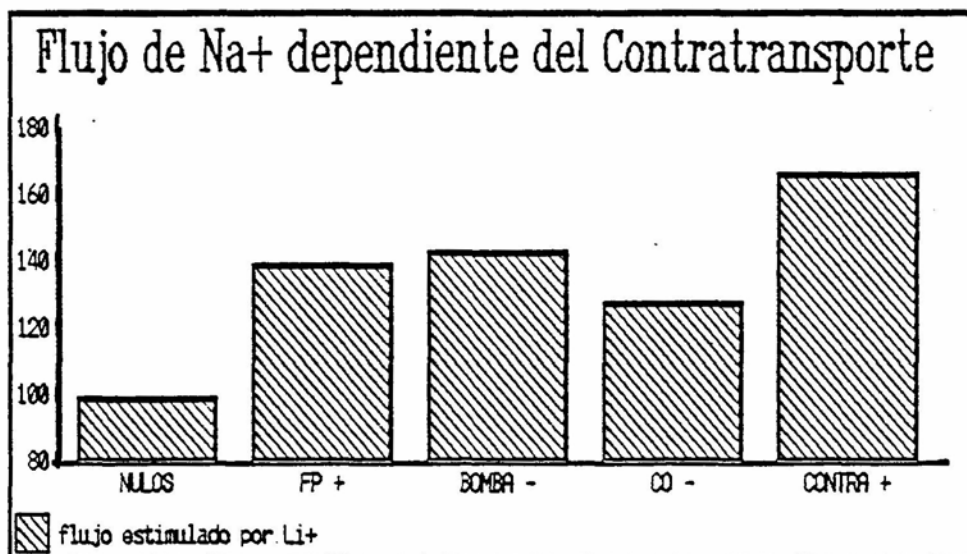
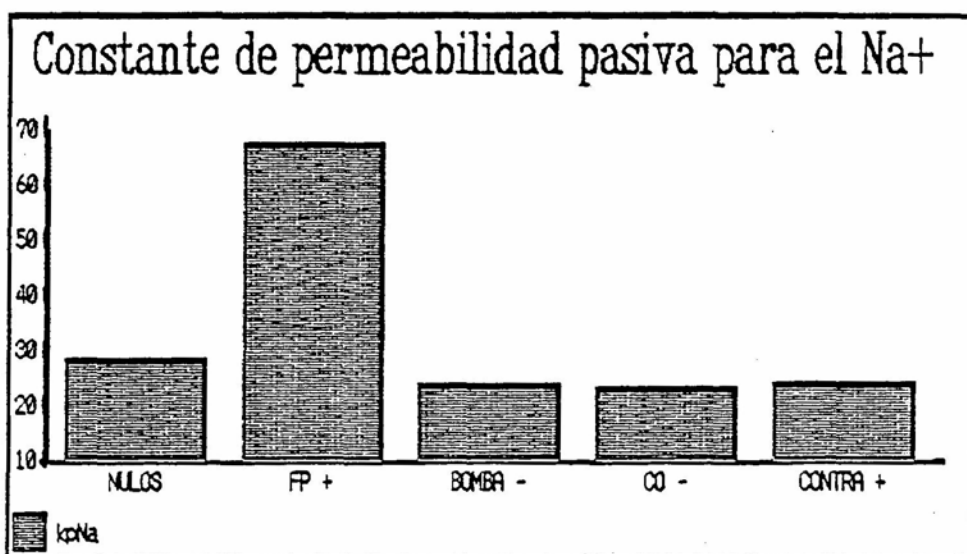


Figura 81. Valores medios del flujo de Na<sup>+</sup> dependiente del Cotransporte en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup> (ANOVA; p < 0,0001). La significación estadística es debida al aumento del flujo en los pacientes FP+ (p < 0,05) y a la disminución en los pacientes Co- (p < 0,001).

para el Na<sup>+</sup> lo fue en el subgrupo FP + (fig. 83).



**Figura 82.** Valores medios del flujo de Na<sup>+</sup> dependiente del Contratransporte en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup> (ANOVA;  $p = 0,0001$ ). La significación estadística es debida al aumento del flujo en los pacientes Contra+ ( $p < 0,01$ ).



**Figura 83.** Valores medios de la constante de permeabilidad pasiva para el Na<sup>+</sup> en los 5 subgrupos de pacientes con HTA esencial obtenidos en base a las anomalías detectadas en los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup> (prueba de Kruskal-Wallis;  $p = 0,0003$ ). La significación estadística es debida al aumento de la kpNa en los pacientes FP+ ( $p < 0,01$ ).

## **VI. DISCUSSION**



La presión arterial en el hombre es una característica individual en la que los factores genéticos juegan un papel predominante. En ocasiones se desarrolla hipertensión como consecuencia de una enfermedad renal, endocrina o neurológica y, aunque algunas de ellas puedan ser hereditarias, no se halla implicado ningún factor genético común. En la mayoría de los pacientes hipertensos, probablemente más del 95% en poblaciones no seleccionadas, no se detecta una causa precisa de la elevación de la tensión arterial y se incluyen dentro del grupo denominado HTA esencial. Dado que no existe una línea divisoria natural que separe la normotensión de la hipertensión, esta clasificación es arbitraria (6).

Por otra parte, la distribución unimodal de la TA en la población general (fig. 2) se interpreta como un indicador de la existencia de un determinante multifactorial (501). La investigación de estos factores plantea serios problemas de interpretación dado que la HTA, por sí misma, es capaz de provocar alteraciones secundarias en la

mayoría de los tejidos del organismo por lo que, en muchos casos, la distinción entre anomalías primarias o secundarias a la propia HTA se hace imposible.

La anomalía fundamental en la mayoría de los pacientes afectados de HTA, sea primaria o secundaria, es el aumento de las resistencias vasculares periféricas, lo que ha dado lugar al planteamiento de diversas hipótesis patogenéticas. Así, se ha invocado la presencia de hormonas vasoconstrictoras, entre las que destaca por su importancia el sistema renina-angiotensina-aldosterona que, si bien puede jugar un importante papel en el desarrollo de la HTA secundaria a la estenosis de la arteria renal, no parece ser tan relevante su participación en la génesis y mantenimiento de la HTA esencial (502). Ello viene apoyado por el hecho de que la mayoría de los pacientes hipertensos esenciales presentan niveles normales o bajos de actividad renina plasmática, tal como sucede en nuestra serie (fig. 76).

En segundo lugar, la teoría autorreguladora de Guyton (350) pretende explicar la HTAe como una vasoconstricción compensadora de la hiperperfusión tisular consecuente al aumento del gasto cardiaco. No obstante, salvo en un pequeño subgrupo de

hipertensos jóvenes, no se ha demostrado la existencia de un gasto cardiaco elevado en la HTA esencial (501).

En tercer lugar, se ha postulado que el origen de la HTAe podría residir en una hipersensibilidad de los vasos sanguíneos a diferentes estímulos vasoconstrictores. Si bien es cierto que la respuesta hipertensora frente a agentes vasoconstrictores tales como la angiotensina II o la noradrenalina está alterada en los pacientes y animales hipertensos, no es menos cierto que sus vasos presentan cambios histopatológicos en el sentido de una hipertrofia de la pared, que puede ser la causante de esta respuesta alterada.

Si bien es evidente que los factores genéticos juegan un papel fundamental en la tensión arterial de cada individuo, también lo es el que los factores ambientales contribuyen a determinar las cifras de TA. Probablemente el más importante de entre todos ellos y, por tanto, el más estudiado, es el excesivo consumo de sal en la dieta (1). Desde que en 1904 Ambard y Beaujard (359) sugirieron por primera vez la existencia de un nexo entre el excesivo consumo de sal y el desarrollo de la HTA, numerosos estudios epidemiológicos (294-312), experimentales (313-357) y clínicos (358-373)

han venido a confirmar esta relación. El considerable progreso alcanzado en los últimos años en el conocimiento del metabolismo celular del  $\text{Na}^+$  ha contribuido de manera decisiva a dilucidar los mecanismos por los que el  $\text{Na}^+$  es capaz de producir HTA.

El metabolismo del  $\text{Na}^+$  a nivel molecular es peor conocido que el del oxígeno, glucosa o lípidos. Ello puede deberse, en parte, a que las proteínas implicadas en el transporte iónico son sistemas que forman parte de la membrana celular, lo que dificulta su extracción y purificación y hace casi imposible su cristalización (481).

Los hematíes humanos han sido las células más utilizadas en el estudio del metabolismo del  $\text{Na}^+$  a nivel molecular, ya que son fáciles de obtener y manipular. Si bien no están directamente implicados en la fisiopatología de la HTA, pueden ser considerados como un modelo de lo que sucede en otras células tales como las fibras musculares lisas vasculares, neuronas simpáticas o células tubulares renales, cuya investigación en la especie humana plantea serios problemas éticos y técnicos.

Cuatro son los principales mecanismos de transporte de  $\text{Na}^+$  caracterizados en los hematíes humanos. I) La difusión pasiva de  $\text{Na}^+$  a través de

la capa lipídica que promueve una entrada neta de  $\text{Na}^+$  al interior de la célula a favor de gradiente. II) La ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , sensible a la ouabaina, que cataliza el intercambio de  $\text{Na}^+$  intracelular por  $\text{K}^+$  extracelular utilizando la energía derivada de la hidrólisis del ATP y genera, por tanto, gradientes electroquímicos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de la membrana. III) El cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ , sensible a la furosemida y bumetanida, que cataliza flujos acoplados de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  hacia el interior o exterior de la célula y IV) El contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Na}^+$  que intercambia una molécula de  $\text{Na}^+$  intracelular por otra extracelular. En este sistema, el  $\text{Li}^+$  y probablemente el  $\text{H}^+$  pueden reemplazar al  $\text{Na}^+$ .

Estos sistemas de transporte se hallan presentes en la mayoría de células del organismo, incluidas las de la musculatura lisa vascular y las de los túbulos renales. En estos últimos se distribuyen en diferentes segmentos de la nefrona. La ATPasa está presente en la membrana del polo vascular de las células tubulares de toda la nefrona, el cotransporte se encuentra en el polo luminal del asa de Henle y el contratransporte parece ser el responsable del intercambio de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$  en la porción luminal del túbulo proximal, que interviene parcialmente en la reabsorción de

Na<sup>+</sup> a este nivel.

En las células no epiteliales, la concentración intracelular de Na<sup>+</sup> es la resultante de la actividad de todos los sistemas de transporte y depende básicamente del balance entre la entrada por difusión pasiva y la salida mediada por la ATPasa. Este balance está regulado por la propia concentración intracelular del catión y por sustancias plasmáticas circulantes capaces de modificar la actividad de los sistemas de transporte activo.

Así, la expansión del volumen del LEC producida por un exceso de Na<sup>+</sup> ingerido en la dieta se ve rápidamente compensada por la secreción de, al menos, dos hormonas natriuréticas. El factor natriurético atrial (FNA) es un péptido presente en gránulos específicos de las células miocárdicas auriculares (125-129). Mientras que en el riñón induce un aumento de la velocidad de filtración glomerular (147,156), a nivel vascular estimula la producción de GMP cíclico (136,145), disminuye el Ca<sup>++</sup> libre citosólico (146) y produce vasorrelajación.

Por otra parte, un factor endógeno "ouabaina-like" de estructura química y lugar de producción desconocidos, produce una inhibición de la ATPasa

$\text{Na}^+ - \text{K}^+$  (160-162, 165, 166). Si bien en el túbulo renal da lugar a un aumento de la natriuresis por disminución de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , en las fibras musculares lisas vasculares y neuronas noradrenérgicas presinápticas puede inducir aumentos transitorios de su concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ .

Las cifras normales de  $\text{Na}^+$  intraeritrocitario referidas en la literatura oscilan entre 6 y 24  $\text{mmol/l.cel}$  (503). Esta importante dispersión de valores es fiel reflejo de las distintas tecnologías empleadas en su determinación y también, probablemente, de errores metodológicos.

Uno de estos errores se produce cuando no se elimina el plasma atrapado entre los hematíes del concentrado, pues supone un falso aumento de los valores intraeritrocitarios debido al elevado contenido de  $\text{Na}^+$  del plasma (140  $\text{mmol/l}$ ). Así, al mezclarse el  $\text{Na}^+$  plasmático con el propio hemolizado pueden llegar a obtenerse cifras de hasta 20  $\text{mmol/l.cel}$ . Sin embargo, si los hematíes se lavan con soluciones isotónicas exentas de  $\text{Na}^+$ , tales como cloruro magnésico o cloruro de colina, las cifras obtenidas se sitúan entre 6 y 10  $\text{mmol/l.cel}$  (503).

Dado que en la técnica utilizada por nosotros,

algunas alícuotas de la suspensión celular eran sometidas a una incubación con soluciones de carga y recuperación muy ricas en  $\text{Na}^+$ , se ha procedido al lavado por quintuplicado de todas las muestras con  $\text{Cl}_2\text{Mg}$  110 mM, lo que asegura la eliminación del  $\text{Na}^+$  que pudiera quedar atrapado entre los hematíes. Los valores de  $\text{Na}^+$  intraeritrocitario obtenidos en los individuos normales de nuestra serie se sitúan en  $6,54 \pm 0,23$  mmol/l.cel y se hallan incluidas en los límites de normalidad descritos en la literatura (503).

En 1960, Losse et al (375) describieron por vez primera un aumento en el contenido eritrocitario de  $\text{Na}^+$  en los pacientes con HTA esencial. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por otros autores (194,376-394). No obstante, muchos grupos de investigadores han sido incapaces de demostrar diferencias en la concentración intraeritrocitaria de  $\text{Na}^+$  entre las poblaciones normotensa e hipertensa (261,395-403) y alguno ha sugerido que dicha concentración se halla, de hecho, disminuida (404,405). Es una constante de todos los estudios el importante solapamiento existente entre las concentraciones de  $\text{Na}^+$  de ambas poblaciones, e incluso en aquéllos en los que las diferencias tienen significación



estadística, sólo un pequeño porcentaje de pacientes hipertensos presentan valores de  $\text{Na}^+$  intraeritrocitario situados por encima de los límites de la normalidad (423).

En nuestra serie, la concentración de  $\text{Na}^+$  intraeritrocitario no difiere entre las poblaciones hipertensa y normotensa (fig. 49) y el cálculo del intervalo de confianza del 95% de ésta última (Tabla XII), sólo permite discriminar a 3 pacientes hipertensos cuyo  $\text{Na}^+$  intracelular se sitúa por encima del límite alto de la normalidad.

No hemos encontrado correlación entre el contenido eritrocitario de  $\text{Na}^+$  y la edad (figs. 13 y 33), sexo (Tablas XIII y XXII) o valores de TA (figs. 18 y 38) en ninguna de las dos poblaciones estudiadas, por lo que puede afirmarse que, según nuestros resultados, la determinación del  $\text{Na}^+$  intraeritrocitario no permite discriminar las poblaciones hipertensa y normotensa y no puede ser considerado, como algún autor ha propuesto, un marcador genético de la HTA esencial (381).

La normalidad de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  puede explicarse por el hecho de que los sistemas de transporte, incluso alterados, tienen la suficiente capacidad para mantener la homeostasis sódica intracelular en condiciones

basales. Asimismo, cuando se produce una sobrecarga salina y la consecuente liberación de sustancias natriuréticas, capaces de inhibir la extrusión de  $\text{Na}^+$  mediada por la ATPasa (160-162,165,166), no aumenta la concentración de  $\text{Na}^+$  intracelular al actuar como mecanismo compensador el incremento de la velocidad máxima de los otros sistemas. Sin embargo, cuando la sobrecarga salina incide en individuos que presentan alguna alteración estable en los sistemas de transporte transmembranoso de  $\text{Na}^+$ , tal como la disminución de la actividad de la ATPasa o del cotransporte, o el aumento de la difusión pasiva, sí pueden producirse aumentos en la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  que, aun siendo transitorios, serían capaces de producir HTA si la sobrecarga salina se perpetuara.

En este sentido, la descripción inicial de un aumento en el contenido eritrocitario de  $\text{Na}^+$  en los pacientes hipertensos por Losse et al (375), dio pie a la sospecha de que ello podía derivar de alguna alteración en los mecanismos responsables de su transporte transmembranoso (194,504).

El notable progreso alcanzado en el campo del transporte de  $\text{Na}^+$  en los eritrocitos ha permitido su investigación a nivel molecular. Las posibles implicaciones etiopatogénicas, fisiopatológicas,

clínicas y terapéuticas han llevado a diferentes grupos de investigación al estudio de las presuntas anomalías en el transporte transmembranoso de  $\text{Na}^+$  en la HTA esencial. Desgraciadamente, los resultados obtenidos han sido contradictorios y variables de uno a otro laboratorio. De acuerdo con Garay y Meyer (271), los resultados obtenidos pueden resumirse en los siguientes 3 puntos:

1. Cualquiera de los sistemas de transporte estudiados puede mostrar una actividad disminuida, normal o aumentada.
2. En un mismo paciente pueden observarse ninguna, una o varias anomalías.
3. Condiciones fisiológicas como el embarazo, o patológicas como la insuficiencia renal, la hipo o hiperkaliemia, la obesidad o la disfunción tiroidea y, probablemente algunas más, pueden inducir cambios en la actividad de los sistemas de transporte mucho más marcados que los que se detectan en la HTAe. También pueden observarse estas alteraciones ante la presencia de fármacos como los anticonceptivos hormonales o algunos tóxicos, como por ejemplo el etanol (505).

La aparente disparidad en los resultados obtenidos puede residir en dos hechos

fundamentales.

En primer lugar, se ha confirmado la hipótesis de Canessa et al (468) de que la población hipertensa es heterogénea por lo que respecta a las anomalías del transporte de  $\text{Na}^+$ . Esta heterogeneidad ha sido confirmada al estudiar individuos de diferentes razas o lugares de origen. Todo hace pensar que dentro de la población hipertensa existen diferentes subgrupos con distintas anomalías en sus sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$ . Es posible que las frecuencias relativas de distribución de estas anomalías difieran de una a otra raza y de uno a otro grupo étnico, por lo que ninguna de ellas puede considerarse como un marcador que abarque a toda la población hipertensa. El que al estudiar uno o varios sistemas de transporte, puedan encontrarse diferencias estadísticas entre las poblaciones normotensa e hipertensa es un hecho puramente anecdótico, que dependerá de la frecuencia con que una determinada alteración se distribuya en la población estudiada.

En segundo lugar, en la casi totalidad de los estudios realizados se han determinado las actividades de uno o varios sistemas de transporte a una concentración constante de cationes intra y

extracelulares, ya sea en eritrocitos frescos, es decir, con una concentración intracelular fisiológica de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , ya sea sometidos a una sobrecarga salina máxima. En este sentido, la técnica que hemos utilizado en el presente estudio nos ha permitido obtener también información sobre la actividad de los sistemas de transporte en eritrocitos con una concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  fisiológica. En estas condiciones experimentales sólo hemos podido demostrar un aumento del flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  en los hipertensos respecto a los normotensos (fig. 53), mientras que tanto los flujos dependientes de la ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  (fig. 51) como del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$  (fig. 52) muestran valores similares en ambas poblaciones. Si bien los valores de la constante de permeabilidad pasiva para el  $\text{Na}^+$  son ligeramente mayores en la población hipertensa, tampoco esta diferencia ha sido estadísticamente significativa (fig. 54).

Al establecer los límites de normalidad de la población normotensa con un intervalo de confianza del 95% hemos podido observar que en las dos terceras partes (66,6%) de los hipertensos esenciales, o no se detecta ninguna alteración en

los flujos basales dependientes de los sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$  (59,7%) o se observa un aumento en el flujo dependiente del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  (6,9%), anomalía que no puede ser considerada como primaria sino compensadora de alguna otra alteración existente, no identificable en las condiciones experimentales utilizadas.

Sólo en el tercio restante (33,4%) se observa alguna alteración. Tres pacientes (4,17%) muestran una disminución del flujo dependiente de la ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , 6 (8,3%) del flujo dependiente del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ , 8 (11,1%) presentan un aumento del flujo dependiente del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  y 7 (9,7%) de la constante de permeabilidad pasiva para el  $\text{Na}^+$ .

A pesar de que en el protocolo de selección de pacientes se han intentado eliminar aquellos factores ajenos a la HTA que pudieran introducir modificaciones en los resultados, tales como el embarazo y la administración de anticonceptivos hormonales o medicación hipotensora, debe concluirse que el estudio de los flujos iónicos dependientes de los sistemas de transporte en eritrocitos con una concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  fisiológica, sólo permite detectar anomalías de dichos sistemas en un tercio de la población

hipertensa por lo que su utilidad es más que cuestionable.

Las anomalías del transporte de  $\text{Na}^+$  en la hipertensión arterial esencial son mucho más complejas que las derivadas del simple aumento o disminución de la actividad de uno o varios sistemas de transporte. La incubación de los hematíes con PCMBs, un derivado mercurial que bloquea las actividades enzimáticas responsables del transporte activo de cationes así como los grupos sulfhidrilo de la membrana celular, condiciona un aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular al incrementar la permeabilidad pasiva a los cationes e impedir su extrusión activa (188). Utilizando medios de incubación con PCMBs y diferentes concentraciones de  $\text{Na}^+$ , se pueden obtener suspensiones celulares con distintas concentraciones intraeritrocitarias de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . No obstante, esta técnica presenta dos inconvenientes. En primer lugar, dado que la entrada de  $\text{Na}^+$  y la salida de  $\text{K}^+$  se producen por difusión pasiva, el cociente obtenido entre los flujos catiónicos es de aproximadamente 3:2. La ganancia neta de cationes por los hematíes condiciona un aumento del agua intracelular (2) y del volumen eritrocitario, lo que puede interferir la determinación de las

actividades enzimáticas (480). Por otra parte, la incubación de los hematíes con PCMBs debe llevarse a cabo durante 20 horas lo que, de alguna manera, limita su uso en estudios de grupos amplios de población.

Recientemente, Garay y Meyer (271) han descrito una técnica de modificación del contenido eritrocitario de  $\text{Na}^+$  basada en la incubación de los hematíes con sales de fosfato sódico y potásico. El  $\text{Na}^+$  unido al anión  $\text{PO}_4\text{H}^{2-}$  utiliza el transportador de aniones para su entrada al interior de la célula, con lo que se consigue la modificación del contenido eritrocitario en menos de dos horas. Asimismo, la paralela pérdida de potasio durante la carga sódica mantiene el volumen celular prácticamente inmodificado (271).

Utilizando esta técnica se obtienen 4 suspensiones celulares con un contenido intraeritrocitario de  $\text{Na}^+$  modificado y distinto al fisiológico. La posterior determinación del flujo dependiente de cada sistema de transporte en las 5 diferentes suspensiones celulares, 4 modificadas y una fisiológica, permite obtener las curvas de estimulación mediante el cálculo de 5 puntos, en los que el flujo de  $\text{Na}^+$  se halla en función de la concentración intracelular del catión. En este



modelo cinético se determinan dos parámetros básicos, la constante de afinidad aparente para el  $\text{Na}^+$  intracelular ( $K_{\text{Na}}$ ) y la velocidad máxima del transportador ( $V_{\text{max}}$ ). La  $K_{\text{Na}}$  es una medida de la afinidad del sistema para el catión y, al igual de lo que sucede con la curva de disociación de la oxihemoglobina, un aumento en sus valores supone una pérdida de afinidad. La  $V_{\text{max}}$  representa el flujo máximo que puede alcanzar un sistema de transporte en condiciones de saturación. Es ésta una constante menos estable que la  $K_{\text{Na}}$  ya que depende no sólo del número de unidades transportadoras sino también de la tasa de síntesis y degradación proteica.

Un tercer parámetro, la  $K_{50\%}$ , depende también de la afinidad del sistema transportador para el  $\text{Na}^+$  intracelular y se define como la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  a la que se obtiene una estimulación del sistema de transporte equivalente a la mitad de su velocidad máxima. En el caso del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$  su valor es casi idéntico al de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ . En lo que respecta al contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  el valor de la  $K_{50\%}$  equivale al de la  $K_{\text{Na}}$  y es aproximadamente de 4 veces la  $K_{\text{Na}}$  en la ATPasa y cotransporte. Nosotros hemos utilizado la  $K_{50\%}$  como

medida de afinidad en los 3 sistemas estudiados.

El estudio de las características cinéticas de los sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$  en la HTAe data de los últimos 5 años y la mayoría de los trabajos han sido realizados por el grupo de Garay. Ya en 1983 describió una serie de pacientes hipertensos con una alteración de la función del cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  consistente en una menor afinidad de este sistema para el  $\text{Na}^+$  intracelular, definida por un aumento en los valores de la  $K_{50\%}$  (252). Posteriormente, este mismo grupo demostró la existencia de pacientes hipertensos con anomalías en los otros sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$  (19,195,447).

Utilizando la carga sódica con sales de fosfato y midiendo posteriormente los flujos dependientes de la ATPasa, cotransporte y contratransporte en las diferentes suspensiones celulares con su concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  modificada, hemos determinado los parámetros cinéticos ( $K_{50\%}$  y  $V_{\text{max}}$ ) de estos 3 sistemas de transporte en los eritrocitos de 72 pacientes hipertensos esenciales y 30 individuos sanos normotensos que constituyen el grupo control. Asimismo hemos calculado la constante de permeabilidad pasiva para el  $\text{Na}^+$  en estos mismos

sujetos.

No se observa correlación estadística entre estos valores y la edad, sexo o TA en el grupo control, mientras que en los pacientes hipertensos existe una correlación positiva entre los valores de  $V_{max}$  del contratransporte  $Na^+-Li^+$  y la TA (fig. 47) y una correlación negativa entre los valores de  $V_{max}$  del cotransporte  $Na^+-K^+$  y la TA (fig. 45).

Al comparar en su totalidad la población hipertensa con los individuos del grupo control se observa, en los primeros, un aumento de los valores de  $V_{max}$  y  $K_{50\%}$  del contratransporte  $Na^+-Li^+$  (figs. 59,60), lo que concuerda con los datos obtenidos por la mayoría de autores (260,261,397,441,468,471-477). Por el contrario, los valores de  $V_{max}$  y  $K_{50\%}$  para la ATPasa (figs. 55,56) y cotransporte (figs. 57,58), así como la constante de permeabilidad pasiva para el  $Na^+$  (fig. 54), si bien algo superiores en el grupo de HTA esencial, no muestran diferencias estadísticamente significativas respecto a los obtenidos en el grupo control.

Nuevamente estos hallazgos son fiel reflejo de la heterogeneidad de la población hipertensa respecto a las anomalías del transporte de  $Na^+$ . En efecto, el establecimiento de los límites de la normalidad mediante el cálculo del intervalo de

confianza del 95% permite distinguir diferentes subgrupos atendiendo a estas anomalías. La población hipertensa se distribuye entre ellos con una frecuencia desigual, siendo el subgrupo con alteración en el contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  el más numeroso. Probablemente es ésta la causa de que la población hipertensa en conjunto presente un aumento de la  $V_{\text{max}}$  y  $K_{50\%}$  de este sistema de transporte al compararlas con las de los individuos normotensos.

El subgrupo que hemos denominado "Bomba -" está constituido por 12 pacientes (16,7%) lo que, dado el tamaño muestral, permite establecer una frecuencia relativa en la población general de hipertensos entre el 8% y 25%. Este porcentaje es similar al observado por Díez et al (447) en un estudio realizado sobre 40 pacientes.

La característica que define a este subgrupo es el aumento en los valores de la  $K_{50\%}$  (fig. 62), superiores a los observados en el grupo control y en el resto de pacientes hipertensos. Esta alteración traduce una disminución de la afinidad del sistema transportador por su sustrato, el  $\text{Na}^+$  intracelular.

La velocidad máxima de la ATPasa tiende a estar elevada en estos hipertensos y 9 de los 12

pacientes presentan valores claramente superiores al límite alto de la normalidad. El aumento de la  $V_{max}$ , ya sea debido a un mayor número de unidades proteicas de la membrana o a un incremento en la velocidad de transporte, debe considerarse como un mecanismo compensador del defecto en la afinidad que permite, a la concentración de  $Na^+$  fisiológica, mantener una extrusión de  $Na^+$  adecuada (447). El que sólo uno de estos pacientes presente un descenso del flujo de  $Na^+$  dependiente de la ATPasa a la concentración intracelular de  $Na^+$  fisiológica es probablemente debido a este mecanismo compensador. Sin embargo, cuando se producen aumentos en el contenido intracelular de  $Na^+$  tras una sobrecarga salina, el defecto existente en estos pacientes impedirá la adecuada extrusión de  $Na^+$  y dará lugar a una retención transitoria de  $Na^+$  intracelular, tal como puede suceder durante el potencial de acción en las neuronas noradrenérgicas (481) o cuando existe una elevada concentración de hormona natriurética "ouabaina-like" (160). Este aumento transitorio de  $Na^+$  puede prolongar la descarga adrenérgica en dichas terminaciones (506) o promover, en la fibra muscular lisa vascular, un aumento en el  $Ca^{++}$  libre citosólico al estimular la entrada de  $Ca^{++}$  a través del contratransporte  $Na^+-$

$Ca^{++}$ , lo que se traducirá en un aumento del tono vascular (493,496).

Se ha sugerido que los pacientes "Bomba -" pueden presentar también, como mecanismo compensador, un aumento de la  $V_{max}$  del cotransporte  $Na^+-K^+$  (271,447,481). En nuestra serie la  $V_{max}$  del cotransporte no difiere, en este subgrupo, de la observada en la población control o en el resto de pacientes hipertensos. No obstante, 2 pacientes "Bomba-" presentan valores situados por encima del límite alto de la normalidad. De cualquier modo, las características clínicas (edad, sexo, valores de TA, complicaciones, ARP o número de fármacos necesarios para el control) no difieren, en este subgrupo, respecto de las del resto de la población hipertensa.

El subgrupo de pacientes que hemos denominado "Co -" está constituido por 20 pacientes (28,7%) lo que permite establecer una frecuencia relativa en la población general entre el 18% y 39%.

La característica que define al subgrupo es la disminución de la afinidad aparente del sistema por el  $Na^+$  intracelular, que se manifiesta por un aumento en los valores de la  $K_{50\%}$  (fig. 63). Estos valores son significativamente superiores a los del grupo control y a los del resto de la población

hipertensa. La proporción de hipertensos en este subgrupo es sensiblemente inferior al 70% encontrado inicialmente por Garay et al (252) en un estudio realizado en 66 pacientes hipertensos utilizando la técnica del PCMB. No obstante, en estudios posteriores realizados por el mismo grupo de investigación, el porcentaje se aproxima al nuestro y desciende hasta alrededor del 40% (19,271,481). El flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente de este sistema de transporte, al estudiar los eritrocitos a la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  fisiológica, es significativamente inferior al del resto de la población hipertensa (fig. 81). No obstante, utilizando el intervalo de confianza del 95% del grupo control, únicamente 5 pacientes presentan valores de este flujo por debajo del límite inferior de la normalidad.

Al igual que en el grupo control existe una enorme variabilidad individual de la  $V_{\text{max}}$  del cotransporte en este subgrupo. Si bien 9 pacientes presentan valores de  $V_{\text{max}}$  elevados, en 10 se sitúan dentro de los límites normales e incluso en un paciente el valor es inferior al límite bajo de la normalidad. Esta variabilidad individual puede explicar el que el estudio del cotransporte a una concentración fija de  $\text{Na}^+$  intracelular, en general

en condiciones de máxima sobrecarga salina, arroje unos resultados tan dispares en la literatura. Así, se ha descrito la disminución (397,398,420,441,452-462), normalidad (406,463-470) o incremento (471) de la  $V_{max}$  de este sistema, lo que depende no sólo de las condiciones experimentales empleadas sino de factores étnicos y raciales. En este sentido, Canessa et al han demostrado un aumento de la  $V_{max}$  del cotransporte en hipertensos de raza blanca procedentes del área de Boston (471), mientras que los mismos autores encuentran una disminución de la  $V_{max}$  de este sistema en hipertensos de raza negra del área de Filadelfia (458).

De especial interés es el trabajo de Montanari et al (455) en el que se demuestra una disminución de la capacidad de extrusión de  $Na^+$  por el cotransporte cuando los eritrocitos son sometidos a pequeñas variaciones fisiológicas del contenido celular de  $Na^+$ . Nuestros resultados apoyan los obtenidos por estos autores en el sentido de una disminución de la afinidad del sistema de transporte por su sustrato.

Las implicaciones fisiopatológicas de la alteración del cotransporte son similares a las descritas en la alteración de la ATPasa, con la salvedad de que los flujos de  $Na^+$  catalizados por



aquel sistema son unas 10 veces menores que los dependientes de la bomba de  $\text{Na}^+$ . No obstante, los hipertensos que posean esta anomalía pueden presentar dificultades para la extrusión de  $\text{Na}^+$  frente a una sobrecarga salina, al sumarse la inhibición de la ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  por la hormona natriurética "ouabaina-like" con la disminución de la afinidad aparente del cotransporte para el  $\text{Na}^+$  intracelular. Esto último condiciona la necesidad de mayores cifras de  $\text{Na}^+$  intracelular para la estimulación del cotransporte, lo que a nivel de la musculatura lisa vascular podría ser causa de un aumento del contenido de  $\text{Ca}^{++}$  mediante la estimulación del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ , o de la perpetuación de la descarga adrenérgica en las neuronas simpáticas. En relación con este último aspecto, es de destacar la observación de Mongeau (506) en el sentido de que los pacientes Co-presentan niveles aumentados de catecolaminas circulantes.

Desde el punto de vista clínico cabe destacar que los pacientes incluidos en este subgrupo presentan unos niveles tensionales inferiores a los del resto de la población hipertensa, lo que parece lógico si consideramos que la anomalía tiene una menor repercusión que la de la bomba, al ser

también menores los flujos catalizados por el cotransporte. El resto de parámetros clínicos son similares a los del resto de la población hipertensa. Aunque los pacientes "Co-" de la serie de Garay et al (252) presentan una correlación positiva entre los valores de  $V_{max}$  y la severidad de la TA, ello no ha podido ser confirmado por nosotros.

El subgrupo de pacientes que hemos denominado "Contra +" está constituido por 27 pacientes (37,5%) con límites de confianza entre 26% y 49%.

La característica que define al subgrupo es el aumento de la velocidad máxima del contratransporte  $Na^+-Li^+$  (fig. 65), aunque la mayoría de ellos (85%) presenta también un aumento de los valores de la  $K_{50}$ .

Desde la descripción inicial de Canessa et al (261) de un aumento de la  $V_{max}$  del contratransporte en la HTA esencial, diversos autores han estudiado las características de este sistema en los pacientes hipertensos. Mientras que la mayoría de ellos han detectado un aumento de la actividad (260,397,441,468,471-477), otros no han podido demostrar diferencias entre hipertensos y normotensos (460,463).

Estas diferencias pueden atribuirse, en parte,

a las distintas metodologías empleadas. En efecto, mientras unos han utilizado la técnica original descrita por Canessa et al (261), consistente en la medida del flujo de  $\text{Li}^+$  en células sobrecargadas de este catión en un medio extracelular rico en  $\text{Na}^+$ , otros lo han medido como el flujo de  $\text{Na}^+$  inhibido por la floretina (463), o el flujo de  $\text{Na}^+$  en células sometidas a sobrecarga salina en un medio extracelular rico en  $\text{Li}^+$  (263). En un estudio llevado a cabo por Dagher y Canessa (460) la  $V_{\text{max}}$  del contratransporte difiere significativamente entre los hipertensos de Paris y Boston, lo que no es debido a diferentes tecnologías, al haberse utilizado en ambos casos la misma. Asimismo, Canessa et al han demostrado que mientras la  $V_{\text{max}}$  del contratransporte es anormalmente alta en los hipertensos de raza blanca del área de Boston, no sucede lo mismo con los de raza negra del área de Filadelfia (458,471). Estos estudios demuestran que, al igual que sucede con el cotransporte, existe una gran variabilidad en la función del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  en hipertensos de diferentes razas o lugares de origen. Por otra parte, el tanto por ciento de pacientes con anomalías en el contratransporte descrito en la literatura oscila entre el 10% y 90%. Ello sugiere

que la existencia o no de diferencias entre normotensos e hipertensos puede depender, no sólo del número de individuos estudiado sino también de la frecuencia relativa de pacientes poseedores de esta anomalía incluidos en la población hipertensa.

El contratransporte  $\text{Na}^+$ - $\text{Li}^+$  intercambia en el hematíe humano una molécula de  $\text{Na}^+$  intracelular por otra extracelular, por lo que no provoca cambios netos en la concentración de  $\text{Na}^+$  a uno y otro lado de la membrana. En consecuencia, el mecanismo patogenético por el que un aumento en el contratransporte pueda dar origen a la HTA no pasa primariamente por un aumento en la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ . Se ha sugerido que este sistema de transporte puede catalizar un intercambio de  $\text{Na}^+$  por  $\text{H}^+$  (258) a nivel del túbulo proximal del riñón, lo que supondría que los pacientes con esta anomalía pueden presentar un incremento en la reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el túbulo proximal. Ello podría condicionar una expansión del LEC y ser el estímulo de la secreción de hormona natriurética "ouabaina-like" en un intento de compensar el exceso de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ . Como efecto deletéreo, a nivel de las neuronas adrenérgicas o de la fibra muscular lisa vascular, se produciría una inhibición de la ATPasa  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ .

En un estado prehipertensivo, los mecanismos restantes de transporte de  $\text{Na}^+$ , especialmente el cotransporte, serían capaces de compensar el bloqueo de la ATPasa, aunque con el paso de los años se produciría un agotamiento de este mecanismo compensador. En este sentido se ha sugerido que los pacientes "Contra +" presentan un aumento de la  $V_{\text{max}}$  del cotransporte (481), observación que sólo ha podido ser demostrada en 2 de nuestros pacientes.

Esta hipótesis ha recibido recientemente un importante soporte con el trabajo de Weder (260), que demuestra una disminución del aclaramiento renal de  $\text{Li}^+$  en los pacientes "Contra +", lo que sería una traducción indirecta de un aumento en la reabsorción tubular de  $\text{Na}^+$ .

Por otra parte, Livne et al (507) han descrito recientemente un aumento en el contratransporte  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  en plaquetas de pacientes afectados de HTA. Aunque este sistema se inhibe por la amilorida, lo que no sucede con el contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$ , la similitud de acción de ambos sistemas sugiere su probable relación. Si se demuestra que el contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  puede promover un intercambio  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  en las células de la pared vascular, podría atribuirsele la responsabilidad

del aumento de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  a este nivel.

Desde el punto de vista clínico cabe destacar que los pacientes "Contra +" presentan unos niveles tensionales mayores que los del resto de la población hipertensa, hallazgo observado también en los estudios de Garay et al (481).

El subgrupo que hemos denominado "FP +" está constituido por 5 pacientes (6,9%) con límites de confianza entre el 1% y 12%. La alteración que lo define es el aumento de la permeabilidad pasiva al  $\text{Na}^+$ .

El aumento de la difusión pasiva en la HTAe fue sugerido por Wessels (194,384) tras detectar esta anomalía al medir la entrada de  $\text{Na}^+$  radiactivo ( $^{22}\text{Na}$ ) en hematíes. Posteriormente Garay y Nazaret (195) demostraron la misma anomalía midiendo la extrusión de  $\text{Na}^+$  resistente a la ouabaina y bumetanida en un medio rico en sacarosa y  $\text{Mg}^{++}$ . En este estudio, la frecuencia de pacientes portadores de esta anomalía se sitúa alrededor del 25%, significativamente superior ( $p < 0,01$ ) al encontrado por nosotros.

El  $\text{Na}^+$  intraeritrocitario de nuestros pacientes "FP +" no difiere del resto de la población hipertensa, ni del grupo control, en

oposición a lo referido en el estudio de Garay y Nazaret (195), en el que se observan valores significativamente más altos. Esta diferencia podría deberse al escaso número de individuos portadores de esta anomalía en nuestra serie, pero si consideramos que estos pacientes "FP+" presentan una  $V_{max}$  del cotransporte significativamente superior a la del resto de pacientes hipertensos, cabe suponer que este mecanismo activo podría compensar el exceso de entrada de  $Na^+$  por difusión pasiva.

En 3 pacientes (4,2%) se ha observado la existencia de más de una anomalía del transporte catiónico transmembranoso en sus eritrocitos. El pequeño número de pacientes en este subgrupo no permite realizar comparaciones con el resto de la población hipertensa.

Por último, en 5 pacientes (6,9%) no se detecta ningún tipo de anomalía en los sistemas de transporte estudiados. Este hecho puede interpretarse de múltiples formas. Por un lado, es posible que los criterios exigidos no permitan catalogar como patológicos algunos valores que se sitúan cerca del límite alto de la normalidad. Además, estos pacientes pueden presentar alguna alteración en sistemas de transporte de  $Na^+$  que no

se han estudiado en este trabajo, tales como el contratransporte  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  o el transportador de aniones. Finalmente, cabe la posibilidad de que estos pacientes presenten una alteración primaria de los sistemas de transporte de  $\text{Ca}^{++}$ , especialmente de la ATPasa  $\text{Ca}^{++}$  dependiente (508-510).

Todo lo expuesto hasta el momento traduce la existencia de una evidente relación entre el excesivo consumo de sal y la etiopatogenia de la hipertensión arterial, a través de anomalías en la función de los mecanismos que regulan el transporte transmembranoso de  $\text{Na}^+$ . Es muy importante hacer énfasis en que no existe una anomalía única de estos mecanismos que afecte a toda la población hipertensa. Por el contrario, según nuestros resultados existen, al menos, 4 subgrupos bien diferenciados que incluyen a casi el 90 % de la población hipertensa.

Las implicaciones que de ello se derivan desde el punto de vista etiopatogénico, fisiopatológico, clínico y terapéutico son, a nuestro juicio, de enorme trascendencia. Por una parte, es de esperar que la caracterización de estos subgrupos dentro de la población hipertensa permita desterrar el calificativo de esencial, en el que actualmente se



incluye a toda la población de hipertensos sin una causa concreta renal, endocrina, vascular o neurológica que explique su tensión arterial anormalmente alta. Por otra, la posibilidad de que en el desarrollo de la HTA estén implicadas anomalías de diferentes mecanismos del transporte iónico debe sentar las bases de la investigación en el campo de la fisiopatología y farmacología de la hipertensión arterial y permitir, en un futuro no lejano, un mejor y más racional enfoque terapéutico de los pacientes hipertensos.

## **VII. RESUMEN Y CONCLUSIONES**

La hipertensión arterial es la enfermedad más frecuente de cuantas afectan a la especie humana. Su prevalencia actual se cifra entre el 20% y 25% de la población mundial y su importancia radica en el hecho de ser uno de los principales factores de riesgo del padecimiento de enfermedades cardiovasculares que representan, sin lugar a dudas, la primera causa de muerte en la población occidental.

Frente a un pequeño porcentaje de pacientes en los que se demuestra una causa definida de hipertensión arterial, en el resto (más del 95% en poblaciones no seleccionadas) no se conoce su etiología y se clasifican dentro del grupo llamado HTA esencial.

La investigación sobre la etiopatogenia de la HTA esencial ha puesto de manifiesto el carácter hereditario de la misma. Asimismo, estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos han permitido establecer una inequívoca relación entre el consumo excesivo de sal en la dieta y la etiopatogenia de la HTA esencial.

En los últimos años se ha producido un

importante avance en el conocimiento del metabolismo del  $\text{Na}^+$  a nivel molecular y, más concretamente, de los mecanismos que regulan su transporte a través de las membranas celulares. La caracterización de estos sistemas de transporte iónico ha permitido la detección de anomalías de los mismos tanto en las células de los pacientes afectados de HTA esencial como en las de diferentes cepas de ratas hipertensas. Aunque los estudios en la especie humana se han realizado fundamentalmente en células sanguíneas, las alteraciones en ellas descritas han podido reproducirse en neuronas simpáticas, fibras musculares lisas vasculares y células tubulares renales de los animales de experimentación. No obstante, los resultados obtenidos por diferentes grupos de investigadores han sido contradictorios. Ello es probablemente debido a las diferentes metodologías empleadas, a que gran número de estudios se han realizado midiendo la actividad de uno o más sistemas de transporte a una concentración fija de cationes intra y extracelulares y, tal vez, a que la población hipertensa es heterogénea en cuanto a las anomalías de sus sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$ .

Las alteraciones estables descritas hasta el momento son capaces de aumentar, probablemente de

manera transitoria, la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , lo que a nivel de la fibra muscular lisa vascular puede promover un aumento en el contenido de  $\text{Ca}^{++}$ , a través de la estimulación del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ , que podría ser responsable del aumento del tono vascular y, por tanto, de las resistencias vasculares periféricas, alteración común primordial en los pacientes hipertensos.

El objetivo de la tesis doctoral ha sido la detección de las posibles anomalías en los principales sistemas de transporte transmembranoso de  $\text{Na}^+$  (ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ , cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ , contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  y difusión pasiva de  $\text{Na}^+$ ) en los eritrocitos de pacientes hipertensos esenciales y la caracterización de estas anomalías desde el punto de vista cinético en base a dos parámetros fundamentales, la velocidad máxima ( $V_{\text{max}}$ ) y la afinidad aparente del sistema para el  $\text{Na}^+$  intracelular ( $K_{50\%}$ ). Asimismo se han intentado definir subgrupos de hipertensos esenciales atendiendo a las anomalías detectadas y a la existencia de características clínicas diferenciales.

Se ha elegido el hematíe por su fácil obtención y manipulación. El estudio de los

sistemas de transporte se ha llevado a cabo después de someter a los hematíes a una sobrecarga sódica o potásica "in vitro", mediante la incubación de las células en diferentes soluciones de fosfato sódico o potásico, en las que el  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$  utilizan el transportador de aniones para su entrada al interior del hematíe. Ello ha permitido la obtención de 5 suspensiones celulares con diferentes concentraciones citosólicas de  $\text{Na}^+$ . Tras lavar estas suspensiones con cloruro de magnesio a fin de eliminar el  $\text{Na}^+$  atrapado entre los eritrocitos, éstos se han incubado en una solución rica en sacarosa y magnesio, a la que han sido añadidas diferentes sustancias capaces de bloquear o estimular los diferentes sistemas de transporte que se van a medir. El flujo de sodio dependiente de la actividad ATPasa se ha considerado como el componente sensible a la ouabaina de la extrusión neta de  $\text{Na}^+$  a través de la membrana eritrocitaria. El componente resistente a la ouabaina e inhibido por la bumetanida se ha considerado como el flujo de  $\text{Na}^+$  catalizado por el cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ . El flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente de la actividad del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  se ha considerado como el componente de la extrusión neta de  $\text{Na}^+$ , resistente a la ouabaina y bumetanida, que es estimulado por

Li<sup>+</sup>. Finalmente, el componente de la extrusión de Na<sup>+</sup> resistente a la ouabaina y bumetanida en un medio rico en Mg<sup>++</sup> y sacarosa se ha asumido como el flujo pasivo.

El flujo dependiente de cada sistema de transporte se ha determinado en función de la concentración intracelular de Na<sup>+</sup>, lo que ha posibilitado el cálculo de los parámetros cinéticos (V<sub>max</sub> y K<sub>50%</sub>) de cada sistema de transporte activo.

Se han estudiado los sistemas de transporte de Na<sup>+</sup> en los eritrocitos de 30 individuos normales y 72 pacientes afectados de HTA esencial. El tratamiento estadístico de los resultados se ha efectuado utilizando los paquetes BMDP y SPSS en un ordenador IBM PC-AT.

De los resultados obtenidos se desprenden las siguientes conclusiones:

### **1. En el grupo control:**

La edad, sexo o tensión arterial no muestran ninguna relación con el contenido intraeritrocitario de Na<sup>+</sup> ni con los flujos dependientes de los sistemas de transporte determinados a la concentración intracelular de Na<sup>+</sup> fisiológica, ni con las características cinéticas de aquéllos.

## **2. En el grupo de pacientes con HTA esencial:**

### **2.1. Concentración intraeritrocitaria de cationes:**

2.1.1. La concentración intraeritrocitaria de  $\text{Na}^+$  es normal, mientras que la de  $\text{K}^+$  se halla ligeramente aumentada respecto a los controles ( $p=0,0002$ ).

2.1.2. La edad, sexo y tensión arterial no muestran ninguna relación con el contenido intraeritrocitario de cationes.

### **2.2. Flujos de $\text{Na}^+$ dependientes de los sistemas de transporte a una concentración intracelular de $\text{Na}^+$ fisiológica:**

2.2.1. Los flujos de  $\text{Na}^+$  dependientes de la ATPasa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  y cotransporte  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ , así como la constante de permeabilidad pasiva para el  $\text{Na}^+$  ( $k_p\text{Na}$ ) no difieren entre hipertensos y controles.

2.2.2. El flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente del contratransporte  $\text{Na}^+-\text{Li}^+$  es significativamente superior en la población hipertensa ( $p=0,0105$ ).

2.2.3. El flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente de la ATPasa disminuye progresivamente con la edad ( $p=0,0416$ ).



2.2.4. Los flujos de  $\text{Na}^+$  dependientes de los diferentes sistemas de transporte no muestran relación con el sexo de los pacientes.

2.2.5. El flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente de la ATPasa muestra una correlación inversa con los valores de tensión arterial ( $p=0,0018$ ). Por su parte, el flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente del contratransporte muestra una correlación directa ( $p=0,0080$ ).

2.2.6. Al utilizar como límites de la normalidad los del intervalo de confianza del 95% del grupo control, la población hipertensa se distribuye del modo siguiente:

- 43 pacientes (59,7%) no presentan ninguna alteración en sus sistemas de transporte.
- 3 (4,2%) presentan una disminución en el flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente de la ATPasa.
- 6 (8,3%) presentan una disminución en el flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente del cotransporte.
- 5 (6,9%) presentan un aumento en el flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente del cotransporte.
- 8 (11,1%) presentan una disminución en el flujo de  $\text{Na}^+$  dependiente del contratransporte.
- 7 (9,7%) presentan un aumento de la  $k_p\text{Na}$ .

2.2.7. El estudio de los sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$  en eritrocitos a una

concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  fisiológica es poco útil tanto para discriminar a los pacientes hipertensos de los controles como para clasificar a los primeros.

### **2.3. Características cinéticas de los sistemas de transporte:**

**2.3.1.** La  $V_{\text{max}}$  y  $K_{50\%}$  de la ATPasa y cotransporte no difieren entre las poblaciones hipertensa y control.

**2.3.2.** La  $V_{\text{max}}$  y  $K_{50\%}$  del contratransporte son significativamente superiores en los pacientes hipertensos ( $p < 0,0001$  para la  $V_{\text{max}}$  y  $p=0,0079$  para la  $K_{50\%}$ ).

**2.3.3.** La edad y el sexo no muestran ninguna relación con los parámetros cinéticos de los sistemas de transporte.

**2.3.4.** Existe una correlación inversa entre la  $V_{\text{max}}$  del cotransporte y los valores de tensión arterial ( $p=0,0463$ ). Por su parte, la  $V_{\text{max}}$  del contratransporte muestra una correlación directa con dichos valores ( $p=0,0089$ ).

**2.3.5.** Al utilizar como límites de normalidad los del intervalo de confianza del 95% del grupo control, la población hipertensa se distribuye del modo siguiente:

- 5 pacientes (6,94%) no presentan ninguna anomalía en las características cinéticas de sus sistemas de transporte. A ellos los hemos denominado hipertensos **"nulos"**.
- 12 (16,67%) presentan una disminución de la afinidad aparente de la ATPasa para el  $\text{Na}^+$  intracelular (aumento de la  $K_{50}$ ). A ellos los denominamos hipertensos **"Bomba -"**.
- 20 (27,7%) presentan una disminución de la afinidad aparente del cotransporte para el  $\text{Na}^+$  intracelular (aumento de la  $K_{50}$ ). A estos hipertensos los denominamos **"Co -"**.
- 27 (37,5%) presentan un aumento de la velocidad máxima del contratransporte. A ellos los denominamos hipertensos **"Contra +"**.
- 5 (6,94%) presentan un aumento de la constante de permeabilidad pasiva. A ellos los hemos denominado hipertensos **"FP +"**.
- 3 pacientes presentan más de una anomalía en sus sistemas de transporte transmembransoso de  $\text{Na}^+$ : aumento de la constante de permeabilidad pasiva al  $\text{Na}^+$  y de la  $V_{\text{max}}$  del contratransporte en un paciente (FP +, Contra +), aumento de la constante de permeabilidad pasiva al  $\text{Na}^+$  y descenso de la afinidad aparente del cotransporte para el  $\text{Na}^+$

intracelular en otro (FP +, Co -) y aumento de la Vmax del cotransporte y descenso de la afinidad aparente de la ATPasa para el Na<sup>+</sup> intracelular en un tercero (Contra +, Bomba-).

### **3. En los subgrupos de pacientes con HTA esencial:**

#### **3.1. En el subgrupo "Bomba -":**

**3.1.1.** La Vmax y K50% de la ATPasa son superiores a las del resto de la población hipertensa ( $p < 0,0001$ ), lo que sugiere que el aumento de la Vmax es compensador del defecto de afinidad aparente para el Na<sup>+</sup> intracelular.

#### **3.2. En el subgrupo "Co -":**

**3.2.1.** La K50% del cotransporte es superior al resto de la población hipertensa ( $p < 0,0001$ ).

**3.2.2.** La Vmax del cotransporte puede estar aumentada, normal o disminuida.

**3.2.3.** Existe una correlación inversa entre los valores de la concentración intraeritrocitaria de Na<sup>+</sup> y la Vmax del cotransporte ( $p=0,0018$ ), lo que sugiere se trata de un fenómeno compensador.

**3.2.4.** Los valores de tensión arterial son

significativamente inferiores respecto al resto de la población hipertensa, por lo que se trata del subgrupo de hipertensos menos severo.

### **3.3. En el subgrupo "Contra +":**

**3.3.1.** La  $V_{max}$  y K50% del contratransporte se hallan aumentadas respecto al resto de la población hipertensa ( $p < 0,0001$ ).

**3.3.2.** Existe una correlación directa entre los valores de  $Na^+$  intraeritrocitario y la K50% del contratransporte ( $p=0,0139$ ).

**3.3.3.** Los valores de tensión arterial son significativamente superiores respecto al resto de la población hipertensa, por lo que se trata del subgrupo de hipertensos más severo.

### **3.4. En el subgrupo "FP +":**

**3.4.1.** La  $V_{max}$  del cotransporte se halla aumentada ( $p=0,0183$ ), lo que sugiere que puede tratarse de un fenómeno regulador de la concentración de  $Na^+$  intracelular. Este hecho podría explicar el que, a pesar de la existencia de un aumento de la permeabilidad pasiva al  $Na^+$  en estos hipertensos, su concentración intracelular sea normal.

4. El estudio de las características cinéticas de los sistemas de transporte transmembranoso de  $\text{Na}^+$  es capaz de discriminar a la mayoría de los pacientes hipertensos de los normotensos y permite, a su vez, la clasificación de los primeros en subgrupos atendiendo a la anomalía fundamental que presentan.

5. Salvo las diferencias de tensión arterial entre los hipertensos  $\text{Co}^-$  y  $\text{Contra}^+$ , los subgrupos obtenidos no presentan características clínicas que los diferencien entre sí.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Dahl LK. Salt intake and hypertension. En: Genest J, Koiv E, Kuchel O. Hypertension. Physiopathology and Treatment. New York, McGraw-Hill 1977; 548-559.
2. Coca A. Flujos de sodio y potasio a través de la membrana eritrocitaria en la hipertensión arterial esencial. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona 1983; 1-454.
3. Coca A, Vives JL, Mariné M, Ingelmo M, Balcells A. Alteración de los flujos catiónicos transmembranosos en la HTA esencial. Med Clin (Barc) 1984; 83: 397-403.
4. Byngton R, Dyer AR, Garside D, et al. Proceedings of the conference on the decline of coronary heart disease mortality. NIH Pub. No. 79-1610. U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1979; 340.
5. Page L.B. Epidemiology of hypertension. En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. Hypertension. Physiopathology and Treatment. New York, McGraw-Hill 1983; 683-699.
6. Pickering G. Normotension and hypertension: the mysterious viability of the false. Am J



- Med 1978; 65: 561-563.
7. Pickering G. Hypertension. Definition, natural histories and consequences. Am J Med 1972; 52: 570-583.
  8. Society of actuaries and Association of Life Insurance Medicals Directors of America. Blood pressure study. 1979-1980.
  9. Organizacion Mundial de la Salud. Hipertension arterial. Informe de un Comite de expertos de la OMS. 1978; 1-61.
  10. Rose G. Epidemiology. En: Marshall AJ, Barritt DW, eds. The hypertensive patient. London, Pitman Medical 1980; 1-21.
  11. Kaplan NM. Hypertension: prevalence, risks, and effect of therapy. Ann Intern Med 1983; 98: 705-709.
  12. Gull WW, Sutton HG. On the pathology of the morbid state commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney. Med-chir Trans 1872; 55: 273-326.
  13. Frank E. Bestehen Beziehungen zwischen chromaffinem System und der chronischen Hypertonie der Menschen? Ein kritischer Beitrag zu der Lehre von der physio-pathologischen Bedeutung des Adrenalins. Deutsch Arch Klin Med 1911; 103:

397.

14. Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension. Studies in a random population sample. *Br Med J* 1976; 2: 554-556.
15. Lewin A, Blanfox MD, Castle H, Entwisle G, Langford H. Apparent prevalence of curable hypertension in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1985; 145: 424-427.
16. Julius S, Randall OS, Esler MD, Kashima T, Ellis EN, Bennet J. Altered cardiac responsiveness and regulation in the normal cardiac output type of borderline hypertension. *Circ Res* 1975; 36/37 (Suppl I): I99-I207.
17. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED, Gifford RW Jr, Hoffman GC. Plasma volume and chronic hypertension. Relationship to arterial pressure levels in diferent hypertensive diseases. *Arch Intern Med* 1970; 125: 835-842.
18. Laragh JH, Baer LH, Brunner HR, Buhler FR, Sealey JE, Vaughan ED Jr. Renin, angiotensin and aldosterone in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1972; 52: 633-652.

19. Garay RP, Nazaret C, Hannaert P, et al. A classification of essential hypertensive patients according to the erythrocyte Na<sup>+</sup> transport abnormalities: an application for monitoring the antihypertensive response to cicletanide. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (Suppl III): 30-32.
20. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286: 441-449.
21. Julius S, Hansson L. Classification of Hypertension. En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. *Hypertension. Physiopathology and Treatment*. New York, McGraw-Hill 1983; 679-682.
22. Roberts J. Blood pressure levels of persons 6-74 years. DHEW Pub. No. (HRA) 78-1648, 203; 1977.
23. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The hypertension detection and follow-up program: a program report. *Circ Res* 1977; 40: I106-I110.
24. Ruiz de la Fuente S, Cortina P, Sanchez J. Programa sobre detección y control de la hipertensión arterial en medio laboral. (I).

- Prevalencia. Med Clin (Barc) 1983; 80: 649-651.
25. Roca Cusachs A, Canmal J, Marine L, et al. Epidemiología de la hipertensión arterial en una población laboral. Med Clin (Barc) 1985; 84: 96-101.
  26. Pardell H, Gasulla JM, Armario P, Hernandez R. Prevalencia de la hipertensión arterial en L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). Med Clin (Barc) 1983; 81: 553-557.
  27. Dawer Th R. The Framingham study. A Commonwealth fund book. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press 1980.
  28. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970; 41 (Suppl I): I1-I211.
  29. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to major incidence of coronary events: final report of the pooling project. J Chronic Dis 1978; 31: 201-306.
  30. Kesteloot H, Joossens JV. Epidemiology of arterial blood pressure. The Hague, Martinus Nijhoff 1980.
  31. Society of Actuaries. Build and blood pressure

- study. Chicago, 1959.
32. Dawber TR, Kannel WB. Current status of coronary prevention. *Prev Med* 1972; 1: 499-512.
  33. Kannel WB, Sorlie P. Hypertension in Framingham. En: Paul O, eds. *Epidemiology and control of hypertension*. New York, Stratton 1975; 553-592.
  34. Kaplan NM. An Overview of Hypertension: the individual and the public challenge. En: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension*. Baltimore, Williams & Wilkins 1982; 1-41.
  35. Kannel WB. Host and environmental determinants of hypertension. En: Kesteloot H, Joossens JV, eds. *Epidemiology of arterial blood pressure*. The Hague, Martinus Nijhoff 1980; 265-295.
  36. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, Sorlie P. Some factors affecting morbidity and mortality in hypertension. The Framingham study. *Milbank Mem Fund Q* 1969; 47: 116-142.
  37. Gubner RS. Systolic hypertension: a pathogenetic entity. *Am J Cardiol* 1962; 9: 773-776.
  38. Kannel WB. Influence of blood lipids on risk of hypertension. En: Hunt JC, eds. *Hypertension Update: Mechanisms, epidemiology,*

- evaluation, management. Bloomfield, New Jersey, Health Learning Systems 1980; 13-21.
39. Cooper R, Stamler J, Dyer A, et al. Hypertension and cardiovascular morbidity and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 709.
  40. National Center for health Statistics. Monthly Vital Statistics report 1981; 29: 1-9.
  41. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *J Am Med Assoc* 1967; 202: 116-122.
  42. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *J Am Med Assoc* 1970; 213: 1143-1151.
  43. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension. *Circulation* 1972; 45: 991-1004.
  44. Hypertension Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *J Am Med Assoc* 1974; 229: 409-418.
  45. McFate Smith W. Treatment of mild hypertension. *Circ Res* 1977; 40 (Suppl I): I98-I105.
  46. Kuramoto K, Matsushita S, Kuwajima I, Murakami

- M. Prospective study on the treatment of mild hypertension in the aged. *Jpn Heart J* 1981; 22: 75-85.
47. Report by the Management Committee: The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-1267.
48. Hypertension detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *J Am Med Assoc* 1979; 242: 2562-2577.
49. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. *Am J Med* 1980; 69: 725-732.
50. Berglund G, Wilhelmsen L, Sannerstedt R, et al. Coronary heart disease after treatment of hypertension. *Lancet* 1978; 1: 1-5.
51. Wilhelmsson C, Vedin JA, Wilhelmsen L, Tibblin G. Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet* 1974; 2: 1157-1159.
52. Multicentre International Study. Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adrenoceptor blockade using practolol. *Br Med J* 1975; 3: 735-740.
53. Baber NS, Wainwright Evans D, Howitt G, et al. Multicentre post-infarction trial of

- propranolol in 49 hospitals in the United Kingdom, Italy and Yugoslavia. *Br Heart J* 1980; 44: 96-100.
54. Staessen J, Cattaert A, Fagard R, Lijnen P, Vanhees L, Amery A. Epidemiology of treated, compared to untreated, hypertension. En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. *Hypertension. Physiopathology and Treatment*. New York, McGraw-Hill 1982; 1069-1093.
55. Davenport HW. Absorción intestinal de agua y electrolitos. En: *Fisiología de la digestión*. México, Editorial Interamericana 1968; 172-187.
56. Edelman JS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 1959; 27: 256-277.
57. Bergstrom WH. The skeleton as an electrolyte reservoir. *Metabolism* 1956; 5: 433-437.
58. Nichols G, Nichols N. The role of bone in sodium metabolism. *Metabolism* 1956; 5: 438-456.
59. Bland WH. Radioisotope techniques. En: Maxwell MH, Kleeman CR, eds. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. New York, McGraw Hill 1972; 613.
60. Botey A. Sodio intercambiable y sistema renina en la insuficiencia renal crónica y en la



- hipertensión arterial. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona 1980; 1-182.
61. Wesson LG Jr. Glomerular and tubular factors in the renal excretion of sodium chloride. *Medicine* 1957; 36: 281-296.
  62. Lindheimer MD, Lalone RC, Levinsky NG. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect on sodium excretion in the dog unless extracellular volume is expanded. *J Clin Invest* 1967; 46: 256-265.
  63. Blythe WB, Welt LG. Dissociation between filtered load of sodium and its rate of excretion in the urine. *J Clin Invest* 1963; 42: 1491-1496.
  64. Kamm DE, Levinsky NG. Inhibition of renal tubular sodium reabsorption by hypertnatremia. *J Clin Invest* 1965; 44: 1144-1150.
  65. Starling EH. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol (London)* 1896; 19: 312-326.
  66. Starling EH. The glomerular functions of the kidney. *J Physiol (London)* 1899; 24: 317-330.
  67. Giebisch G. Coupled ion and fluid transport in the kidney. *N Engl J Med* 1972; 287: 913-919.

68. Walker A, Bott PA, Oliver J, Mac Dowell MC. Collection and analysis of fluid from single nephrons of mammalian kidney. *Am J Physiol* 1951; 134: 580-595.
69. Burg MB, Orloff J. Perfusion of isolated renal tubules. In Orloff J, Berliner RW, eds. *Handbook of physiology*. Baltimore, Williams & Wilkins 1973; 145-159.
70. Verney EB. The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc Roy Soc Biol (London)* 1947; 135: 25-106.
71. Earley LE, Daugharty TM. Sodium metabolism. *N Engl J Med* 1969; 281: 72-86.
72. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4: 85-90.
73. Epstein FH, Post RS, Mac dowell M. Effect of arteriovenous fistula on renal hemodynamics and electrolyte excretion. *J Clin Invest* 1953; 32: 233-241.
74. Borst JGG. Maintenance of adequate cardiac output by regulation of urinary excretion of water and sodium chloride: essential factor in genesis of edema. *Acta Med Scand* 1948; 130 (Suppl 207): 1-71.
75. Lathem W. Urinary excretion of sodium and

- potassium during pyrogenic reaction in man. *J Clin Invest* 1956; 35: 947-953.
76. Gilmore JP, Dagget JM. Response of chronic cardiac denervated dog to acute volume expansion. *Am J Physiol* 1966; 210: 509-512.
77. Martino JA, Earley LE. Demonstration of a role of physical factors as determinants of the natriuretic response to volume expansion. *J Clin Invest* 1967; 46: 1963-1978.
78. Martino JA, Earley LE. Relationship between intrarenal hydrostatic pressure and hemodynamically induced changes in sodium excretion. *Circ Res* 1968; 23: 371-386.
79. Levinsky NG, Lalone RC. Mechanism of sodium diuresis after saline infusion in dog. *J Clin Invest* 1963; 42: 1261-1276.
80. Gillespie DS, Sandberg RL, Koike TI. Dual effect of left atrial receptors on excretion of sodium and water. *Am J Physiol* 1973; 225: 706-710.
81. Stitzer SO, Malvin RL. Right atrium and renal sodium excretion. *Am J Physiol* 1975; 228: 184-190.
82. Smith HW. Salt and water volume receptors: exercise in physiologic apologetics. *Am J Med* 1957; 23: 623-652.

83. Segar WE, Moore WW. The regulation of antidiuretic hormone in man. I. Effects of change in position and ambient temperature on blood ADH levels. *J Clin Invest* 1968; 47: 2143-2151.
84. Haberich FJ. Osmoreception in the portal circulation. *Fed Proc* 1968; 27: 1137-1145.
85. Daly JJ, Roe JW, Horrocks P. A comparison of sodium excretion following the infusion of saline into systemic and portal veins in the dog: evidence for a hepatic role in the control of sodium excretion. *Clin Sci* 1967; 33: 481-487.
86. Mc Donald KM, Rosenthal A, Schrier RW, Galicich J, Lauler DP. Effect of interruption of neural pathways on renal response to volume expansion. *Am J Physiol* 1970; 218: 510-517.
87. Earley LE, Friedler RM. Observations on the mechanism of decreased tubular reabsorption of sodium and water during saline loading. *J Clin Invest* 1964; 43: 1928-1937.
88. Earley LE, Friedler RH. The effect of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption. *J Clin Invest* 1966; 45: 542-551.
89. Spitzer A, Windhager EE. Effect of peritubular

- oncotic pressure changes on proximal tubular fluid reabsorption. *Am J Physiol* 1970; 218: 1188-1193.
90. Brenner BM, Troy JL. Post glomerular vascular protein concentration evidence for a causal role in governing fluid reabsorption and glomerulotubular balance by the renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1971; 50: 336-349.
91. Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM. On the mechanism of inhibition in fluid reabsorption by the renal proximal tubule of the volume-expanded rat. *J Clin Invest* 1971; 50: 1596-1602.
92. Nizet A. The isolated perfused kidney: possibilities, limitations and results. *Kidney Int* 1975; 7: 1-11.
93. Holzgreve H, Schrier RW. Evaluation of peritubular capillary microperfusion method by morphological and functional studies. *Eur J Physiol* 1975; 356: 59-71.
94. Holzgreve H, Schrier RW. Variation of proximal tubular reabsorptive capacity by volume expansion and aortic constriction during constancy of peritubular capillary protein concentration in rat kidney. *Eur J Physiol* 1975; 356: 73-86.

95. Leyssac PP. The renin angiotensin system and kidney function. A review of contributions of a new theory. *Acta Physiol Scand* 1976; Suppl 442.
96. Conger JD, Bartoli E, Earley LE. A study "in vivo" of peritubular oncotic pressure and proximal tubular reabsorption in the rat. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 379-392.
97. De Wardener HE. The control of sodium excretion. *Am J Physiol* 1978; 235: F163-F173.
98. Mulrow PJ. Renal hormones. En: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The kidney*. Philadelphia, WB Saunders 1976; 477-492.
99. Skinner SL, Mc Cubbin JW, Page IH. Renal baroreceptor control of renin secretion. *Science* 1963; 141: 814-816.
100. Vander AJ, Miller R. Control of renin secretion in the unanesthetized dog. *Am J Physiol* 1964; 207: 537-546.
101. Thurau K, Schnermann J, Nagel W, Horster M, Wohl M. Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circ Res* 1967; 21 (Suppl 2): 79-90.
102. Davis JO. The control of renin release. *Am J Med* 1973; 55: 333-350.

103. Guyton AC, Langston JB, Navar B. Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. *Circ Res* 1964; 15 (Suppl 1): 187-197.
104. Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH. A specific role for saline or the sodium ion in the regulation of renin and aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1974; 53: 988-995.
105. Oparil S, Sanders CA, Haber E. In vivo and in vitro conversion of angiotensin I to angiotensin II in dog blood. *Circ Res* 1970; 26: 591-599.
106. Khosla MC, Smeby RR, Bumpus FM. Structure-activity relationship in angiotensin II analogs. In: Page IH, Bumpus FM, eds. *Angiotensin*. New York, Springer-Verlag 1974; 126-135.
107. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Lieberman S. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *J Am Med Assoc* 1960; 174: 234-240.
108. Genest J, Biron P, Koiw E, Nowaczynski W, Chretien M, Boucher R. Adrenocortical hormones in human hypertension and their relation to

- angiotensin. *Circ Res* 1961; 9: 775-791.
109. Ames RP, Borkowski AJ, Sicinski AM, Laragh JH. Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol secretion in normal man and cirrhosis with ascites. *J Clin Invest* 1965; 44: 1171-1186.
110. Feldberg W, Lewis GP. Further studies on the effect of peptides on the suprarenal medulla of cats. *J Physiol (London)* 1965; 178: 239-251.
111. Mc Giff JC, Crowshaw K, Terragno NA, Lonigro AJ. Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ Res* 1970; 26 (Suppl 1): 121-130.
112. Koch-Weser J. Myocardial actions of angiotensin. *Circ Res* 1964; 14: 337-344.
113. Ferrario CM, Gildenberg PL, Mc Cubbin JW. Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. *Circ Res* 1972; 30: 257-268.
114. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA, Funder JW, Scoggins BA, Wright RD. The effect of the heptapeptide(2-8) and hexapeptide(3-8) fragments of angiotensin II on aldosterone



- secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 575-578.
115. August JT, Nelson DH, Thorn GW. Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. *J Clin Invest* 1958; 37: 1549-1555.
116. Peters JP. The problems of cardiac edema. *Am J Med* 1952; 12: 66-76.
117. Smith HW. Salt and water volume receptors. *Am J Med* 1957; 23: 623-652.
118. Gauer OH, Henry JP, Seiker HO. Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog Cardiovasc Dis* 1961; 4: 1-26.
119. Linden RJ. Atrial reflexes and renal function. *Am J Cardiol* 1979; 44: 879-883.
120. De Waredener HE, Mills IH, Clapham WF, Hayter CJ. Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 1961; 21: 249-258.
121. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956; 114: 99-112.
122. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964; 23: 151-172.

123. Bencosme SA, Berger JA. Specific granules in mammalian and non-mammalian vertebrate cardiocytes. En: Jasmin G, ed. Methods and achievements in experimental pathology. New York, Basel: Karger 1971; 173-213.
124. Marie JP, Guillemot H, Hatt PY. Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires: étude planimétrique au cours de différents apports d'eau et du sodium chez le rat. *Pathol Biol (Paris)* 1976; 24: 549-554.
125. De Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 161: 508-511.
126. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
127. Trippodo NC, MacPhee AA, Cole FE, Blakesley HL. Partial chemical characterization of a natriuretic substance in rat atrial tissue. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 170: 502-508.
128. Thibault G, Garcia R, Cantin M, Genest J. Atrial natriuretic factor: Characterization and partial purification. *Hypertension* 1983; 5(Suppl I): 75-80.

129. Needleman P, Adams SP, Cole BR, et al. Atriopeptides as cardiac hormones. Hypertension 1985; 7: 469-482.
130. Schwartz D, Geller DM, Manning PT, et al. Ser-Leu-Arg-Arg-atriopeptide III: the major circulating form of atrial peptide. Science 1985; 229: 397-400.
131. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 1985; 314: 264-266.
132. Manning PT, Schwartz D, Katsube NC, Holmberg SW, Needleman P. Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonists in fluid homeostasis. Science 1985; 229: 395-397.
133. Katsube N, Wakitani K, Fok KF, et al. Differential structure-activity relationships of atrial peptides as natriuretic and renal vasodilators in the dog. Biochem Biophys Res Commun 1985; 128: 325-330.
134. Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, Cantin M, Genest J. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. N Engl J Med 1985; 312: 1196-1197.

135. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA, Schwartz D, Murad F, Rapoport RM. Atrial natriuretic factors elicits an endothelium-independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 7661-7664.
136. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, et al. Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. Biochem Biophys Res Commun 1984; 123: 515-527.
137. Maack T, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas P. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. Kidney Int 1985; 27: 607-615.
138. Cole BR, Needleman P. Atriopeptides: volume regulatory hormones. Clin Res 1985; 33: 389-394.
139. Cantiello HF, Ausiello DA. Atrial natriuretic factor and cGMP inhibit amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> transport in the cultured renal epithelial cell line, LLC-PK<sub>1</sub>. Biochem Biophys Res Commun 1986; 134: 852-860.
140. Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibit sodium transport in medullary collecting duct. Am J Physiol 1986; 250: F963-F966.

141. Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983; 221: 71-73.
142. Kleinert HD, Maack T, Atlas SA, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factors inhibits angiotensine-, norepinephrine-, and potassium-induced vascular contractility. *Hypertension* 1984; 6(Suppl I): 143-147.
143. Geller DM, Currie MG, Wakitani K, et al. Atriopeptides: a family of potent biologically active peptides derived from mammalian atria. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 333-338.
144. Camargo MJF, Kleinert HD, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH, Maack T. Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 246: F447-F456.
145. Waldman SA, Rapoport RM, Murad F. Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues. *J Biol Chem* 1984; 259: 14332-14334.
146. Garay R, Hannaert P, Rodrigue F, et al. Atrial natriuretic factor inhibits  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$

- fluxes in cultured vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1985; 3(Suppl 3): S297-S298.
147. Laragh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1330-1340.
148. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R, Snajdar R, Rapp J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984, 224: 992-994.
149. Goodfriend TL, Elliot ME, Atlas SA. Action of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal glomerulosa. *Life Sci* 1984; 35: 1675-1682.
150. Chartier L, Schiffrin E, Thibault G. Effect of atrial natriuretic factor (ANF)-related peptides on aldosterone secretion by adrenal glomerulosa cells: critical role of the intramolecular disulphide bond. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 171-174.
151. Samson WK. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and hemorrhage-induced vasopressin release. *Neuroendocrinology* 1985; 40: 277-279.
152. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, et al. Effect of atrial natriuretic factor on blood

- pressure, renin, and aldosterone in Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1985; 7(Suppl I): I43-I48.
153. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Hamet P, Cantin M, Genest J. Effect of chronic infusion of synthetic atrial natriuretic factor (ANF 8-33) in conscious two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985, 178: 155-159.
154. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, et al. Antihypertensive and aldosterone-lowering effects of synthetic atrial natriuretic factor in renin-dependent renovascular hypertension. *J Hypertens* 1984; 2(Suppl 3): 313-315.
155. Espiner EA, Crozier IG, Nicholls MG, Cuneo R, Yandle TG, Ikram H. Cardiac secretion of atrial natriuretic peptide. *Lancet* 1985, 2: 66-69.
156. Needleman P, Greenwald JE. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986; 314: 828-834.
157. Dahl LK, Knudsen KD, Iwai J. Humoral transmission of hypertension. Evidence from parabiosis. *Circ Res* 1969; 14/15(Suppl I): I121-I133.

158. Haddy FJ, Overbeck HW. The role of humoral agents in volume expanded hypertension. *Life Sci* 1976; 19: 935-948.
159. MacGregor GA, De Wardener HE. Is a circulatory sodium transport inhibitor involved in the pathogenesis of essential hypertension? *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 815-830.
160. De Wardener HE, MacGregor GA. The natriuretic hormone and its possible relationship to hypertension. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. *Hypertension. Physiopathology and Treatment*. New York, McGraw Hill 1983; 84-95.
161. De Wardener HE, MacGregor GA. The role of a circulatory inhibitor of  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in essential hypertension. *Am J Nephrol* 1983; 3: 88-91.
162. De Wardener HE, MacGregor GA. The relation of a circulating sodium transport inhibitor (the natriuretic hormone?) to hypertension. *Medicine* 1983; 62: 310-326.
163. Haddy FJ. What is the link between vascular smooth muscle sodium pumps and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 179-182.
164. Blaustein MP. What is the link between vascular smooth muscle sodium pumps and



- hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 173-178.
165. De Wardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. Physiol Rev 1985, 65: 658-759.
166. De Wardener HE. Natriuretic hormone. Clin Sci Mol Med 1977; 52: 1-8.
167. Pamnani MB, Buggy J, Huot SJ, Haddy FJ. Studies on the role of a humoral sodium transport inhibitor and the anteroventricular third ventricle (AV3V) in experimental low renin hypertension. VIIIth scientific meeting of the International Society of Hypertension 1981; 343.
168. Alaghband-Zadeh J, Fenton S, Millet J, Hancock K, De Wardener HE. The effect of sodium intake on the content of a substance in the rat hypothalamus which stimulates glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in vitro. Clin Sci 1981; 61: 43.
169. Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. Nature 1980; 287: 743-745.
170. Bernard C. Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations

pathologiques des liquides de l'organisme.  
Paris, Bailliere 1859.

171. Smith HW. The kidney: structure and function in health and disease. New York, Oxford Press 1951; 411-460.
172. Di Bona GF. Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. Am J Physiol 1977; 233: F73-F81.
173. Muller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. J Ultrastructure Res 1972; 41: 533-549.
174. Barajas L, Muller J. The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: a quantitative analysis by serial section electron microscopy. J Ultrastructure Res 1973; 43: 107-132.
175. La Grande RG, Sloop CH, Schmid E, et al. Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Circ Res 1973; 33: 704-712.
176. Slick GL, Di Bona GF, Kaloyanides GJ. Renal sympathetic nerve activity in sodium retention of acute caval constriction. Am J Physiol 1974; 226: 925-932.
177. Slick GL, Aguilera AJ, Zambraski EJ, Di Bona GF, Kaloyanides GJ. Renal neuroadrenergic

- transmission. Am J Physiol 1975; 229: 60-65.
178. Zambraski EJ, Di Bona GF, Kaloyanides GJ. Specificity of neural effect on renal tubular sodium reabsorption. Proc Soc Exp Biol Med 1976; 151: 543-546.
179. Zambraski EJ, Di Bona GF, Kaloyanides GJ. Effect of sympathetic blocking agents on the antinatriuresis of reflex renal nerve stimulation. J Pharmacol Exp Ther 1976; 198: 464-472.
180. Dunham EW, Zimmerman BG. Release of prostaglandin-like material from dog kidney during nerve stimulation. Am J Physiol 1970; 219: 1279-1285.
181. McAfee RD, Locke W. Effect of angiotensin amide on sodium isotope flux and short circuit current of isolated frog skin. Endocrinology 1967; 81: 1301-1305.
182. Lipson LC, Sharp GWG. Effect of PGE<sub>1</sub> on sodium transport and osmotic water flow in the toad bladder. Am J Physiol 1971; 220: 1046-1052.
183. Hale WJ, Marin JDG. PGE<sub>1</sub> and net water flow across isolated frog skin. J Physiol (London) 1973; 232: 85P-86P.
184. Zambraski EJ, Di Bona GF. Angiotensin II and antinatriuresis of low level renal nerve

- stimulation Am J Physiol 1976; 231: 1105-1110.
185. Di Bona GF, Zambraski EJ, Aguilera AJ, Kaloyanides GJ. Neurogenic control of renal tubular sodium reabsorption in the dog. Circ Res 1977; 40(Suppl I): I127-I130.
186. Bello-Reuss E, Colindres RE, Pastoriza Muñoz E, Mueller RA, Gottschalk CW. Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. J Clin Invest 1975; 56: 208-217.
187. Bello-Reuss E, Pastoriza Muñoz E, Colindres RE. Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. Am J Physiol 1977; 232: F26-F32.
188. Grimes AJ. Cation transport. En: Human red cell metabolism. Oxford, Blackwell 1980; 164-191.
189. Whittam R. Transport and diffusion in red blood cells. London, E Arnold 1964; 35.
190. Weed RI, Eber J, Rothstein A. Interaction of mercury with human erythrocytes. J Gen Physiol 1962; 45: 395-419.
191. Sutherland RM, Rothstein A, Weed RI. Erythrocyte membrane sulphhydryl groups and cation permeability. J Cell Physiol 1967; 69: 185-198.

192. Garrahan PJ, Rega AF. Cation loading of red blood cells. *J Physiol* 1967; 193: 459-466.
193. Glynn IM. Membrane adenosinetriphosphatase and cation transport. *Br Med Bull* 1968; 24: 165-169.
194. Wessels FG, Junge-Hulsing G, Losse M. Untersuchungen zur Natrium permeabilität der Erythrozyten bei Hypertonikern und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung. *Z Kreislauff* 1967; 56: 374-380.
195. Garay RP, Nazaret C. Na<sup>+</sup> leak in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Clin Sci* 1985; 69: 613-624.
196. Skou JC. The influence of some cations on an adenosinetriphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 1957; 23: 394-401.
197. Post RL, Merritt CR, Kinsolving CR, Albright CD. Membrane adenosinetriphosphatase as a participant in the active transport of sodium and potassium in the human erythrocyte. *J Biol Chem* 1960; 235: 1796-1802.
198. Post RL, Jolly PC. The linkage of sodium, potassium and ammonium active transport across the human erythrocyte membrane. *Biochim*

- Biophys Acta 1957; 25: 118-128.
199. Skou JC. The sodium, potassium-pump. Scand J Clin Invest 1986; 46 (Suppl 180): 11-23.
200. Themos RC. Electrogenic sodium pump in nerve and muscle cells. Physiol Rev 1972; 52: 563-594.
201. Jorgensen PL. Isolation and characterization of the components of the sodium pump. Q Rev Biophys 1975; 7: 239-274.
202. Ruoho A, Kyte J. Photoaffinity labelling of the ouabain-binding site on  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  adenosinetriphosphatase. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 2352-2356.
203. Glynn IM. The action of cardiac glycosides on sodium and potassium movements in human red cells. J Physiol 1957; 136: 148-173.
204. Jean DH, Albers RW, Koval GJ. Sodium potassium-activated adenosinetriphosphatase of electrophorous electric organ. X. Immunocytochemical properties of the lubrol-solubilized enzyme and its constituent polypeptides. J Biol Chem 1975; 250: 1035-1040.
205. Kyte J. Immunoferritin determination of the distribution of  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase over the plasma membranes of renal convoluted tubules. I.

- Distal segment. *J Cell Biol* 1976; 68: 287-303.
206. Wood JG, Jean DH, Whitaker JN, McLaughlin BJ, Albers RW. Immunocytochemical localization of the sodium, potassium activated ATPase in Knifefish brain. *J Neurocytol* 1977; 6: 571-581.
207. Glynn IM, Karlish SJD. The sodium pump. *Ann Rev Physiol* 1975; 37: 13-55.
208. Wallick ET, Lane LK, Schwartz A. Biochemical mechanism of the sodium pump. *Ann Rev Physiol* 1979; 41: 397-411.
209. Hastings DF, Reynolds JA. Molecular weight of (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ATPase from shark rectal gland. *Biochemistry* 1979; 18: 817-821.
210. Sweadner KJ, Goldin SM. Active transport of sodium and potassium ions. *N Engl J Med* 1980; 302: 777-783.
211. Goldin SM. Active transport of sodium and potassium ions by the sodium and potassium ion-activated adenosinetriphosphatase from renal medulla: reconstitution of the purified enzyme into a well defined in vitro transport system. *J Biol Chem* 1977; 252: 5630-5642.
212. Whittam R, Wheeler KP. Transport across cell membranes. *Ann Rev Physiol* 1970; 32: 21-60.
213. Bader H, Post RL, Bond GH. Comparison of

- sources of a phosphorylated intermediate in transport ATPase. *Biochim Biophys Acta* 1968; 150: 41-46.
214. Kahlenberg A, Galsworthy PR, Hokin LE. Studies on the characterization of the sodium-transport adenosinetriphosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1968; 126: 331-336.
215. Post RL, Orcutt B. Active site of phosphorylation of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase. En: Nakao M, Packe L, eds. *Organization of energy transducing membranes*. Tokyo, University of Tokyo Press, 1973; 35.
216. Bader H, Sen AK, Post RL. Isolation and characterization of a phosphorylated intermediate in the  $(\text{Na}^+-\text{K}^+)$  system-dependent ATPase. *Biochim Biophys Acta* 1966; 118: 106-123.
217. Hoffman JF. The red cell membrane and the transport of sodium and potassium. *Am J Med* 1966; 41: 666-680.
218. Dal Pra P, Rossini L, Segre G. The kinetics of ouabain uptake in frog heart in relation to the kinetics of inotropic effect and to the activation of transport ATPase. *Pharmacol Res Commun* 1970; 2: 177-191.
219. Okita GT, Richardson F, Roth-Schechter BF.



- Dissociation of the positive inotropic action of digitalis from inhibition of sodium and potassium-activated adenosinetriphosphatase. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185: 1-11.
220. Akera T. Membrane adenosinetriphosphatase: a digitalis receptor? *Science* 1977; 198: 569-574.
221. Fishman MC. Endogenous digitalis-like activity in mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4661-4663.
222. Hauptert GT Jr, Sancho JM. Sodium transport inhibitor from bovine hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4658-4660.
223. Garrahan PJ, Glynn IM. The incorporation of inorganic phosphate into adenosinetriphosphate by reversal of the sodium pump. *J Physiol London* 1967; 192: 237-256.
224. Hoffman JF. Molecular aspects of the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-pump in red blood cells. En: Nakao M & Packe L. Organization of energy-transducing membranes. Tokyo, University of Tokyo Press 1973; 9.
225. Whittam R, Ager ME. The connexion between active cation transport and metabolism in erythrocytes. *Biochem J* 1965; 97: 214-227.
226. Negendank W. Active transport of sodium and

- potassium ions. N Engl J Med 1980; 303: 397-398.
227. Ling GN, Negendank W. Do isolated membranes and purified vesicles pump sodium?: a critical review and reinterpretation. Perspect Biol Med 1980; 23: 215-239.
228. Hazlewood CF. Active transport of sodium and potassium ions. N Engl J Med 1980; 303: 398.
229. Glynn IM. The  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -transporting adenosinetriphosphatase. En: Martonori AL, ed. The enzymes of biological membranes. New York, Plenum Press 1985; 3: 28-114.
230. Ottolenghi P. The relipidation of delipidated  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ -ATPase. An analysis of complex formation with dioleoylphosphatidylcholine and with dioleoylphosphatidylethanolamine. Eur J Biochem 1979; 99: 113-131.
231. Garay RP, Garrahan PJ. The interaction of sodium and potassium with the sodium pump in red cells. J Physiol 1973; 231: 297-325.
232. Smith TJ, Edelman IS. The role of sodium transport in thyroid thermogenesis. Fed Proc 1979; 38: 2150-2153.
233. Lo CS, August TR, Liberman UA, Edelman IS. Dependence of renal  $(\text{Na}^+-\text{K}^+)$ -adenosinetriphosphatase activity on thyroid

- status. J Biol Chem 1976; 251: 7826-7833.
234. Lo CS, Edelman IS. Effect of triiodothyronine on the synthesis and degradation of renal cortical (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-adenosinetriphosphatase. J Biol Chem 1976; 251: 7834-7840.
235. Cantley LC Jr, Cantley LG, Josephson L. A characterization of vanadate interactions with (Na, K)-ATPase: mechanisms and regulatory implications. J Biol Chem 1978; 253: 7361-7368.
236. Cantley LC Jr, Resh MD, Guidotti G. Vanadate inhibits the red cell (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase from cytoplasmic side. Nature 1978; 272: 552-554.
237. Cantley LC Jr, Ferguson JH, Kostin K. Norepinephrine complexes and reduces vanadium (V) to reverse vanadate inhibition of the (Na, K)-ATPase. J Am Chem Soc 1978; 100: 5210-5212.
238. Kaji DM, Thakkar V, Kahn T. Glucocorticoid-induced alterations in the sodium-potassium pump of the human erythrocyte. J Clin Invest 1981; 68: 422-430.
239. Wiley JS, Cooper RA. A furosemide sensitive cotransport of sodium plus potassium in the human red cell. J Clin Invest 1974; 53: 745-755.
240. Brugnara C, Canessa M, Cusi D, Tosteson DC.

- Furosemide-sensitive Na and K fluxes in human red cells. *J Gen Physiol* 1986; 87: 91-112.
241. Canessa M, Brugnara C, Cusi D, Tosteson DC. Modes of operation and variable stoichiometry of the furosemide-sensitive Na and K fluxes in human red cells. *J Gen Physiol* 1986; 87: 113-142.
242. Geck P, Heinz E. The Na-K-2Cl cotransport system. *J Membrane Biol* 1986; 91: 97-105.
243. Lauf PK. K<sup>+</sup>: Cl<sup>-</sup> cotransport: sulphhyrils, divalent cations, and the mechanism of volume activation in a red cell. *J Membrane Biol* 1985; 88: 1-13.
244. Hoffman JF, Kregenow FM. The characterization of new energy dependent cation transport processes in red blood cells. *Ann NY Acad Sci* 1966; 137: 566-576.
245. Geck P, Pietrzyk C, Burckhard BC, Pfeiffer B, Heinz E. Electrically silent cotransport of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> in Ehrlich cells. *Biochim Biophys Acta* 1980; 600: 432-447.
246. Geck P, Heinz E. Coupling of ion flows in cell suspension systems. *Ann NY Acad Sci* 1980; 341: 57-66.
247. Kregenow FM. The response of duck erythrocytes to hypertonic media: further evidence for a

- volume-controlling mechanism. *J Gen Physiol* 1971; 58: 396-412.
248. Garay RP, Adragna N, Canessa M, Tosteson DC. Outward sodium and potassium cotransport in human red cells. *J Membrane Biol* 1981; 62: 169-174.
249. Jorgensen PL, Petersen J, Rees WD. Identification of a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  cotransport protein of Mr 34,000 from kidney by photolabelling with [ $^3\text{H}$ ] bumethanide. *Biochim Biophys Acta* 1984; 775: 105-110.
250. Haas M, Schmidt WF, McManus TJ. Catecholamin-stimulated-transport in duck red cells. *J Gen Physiol* 1982; 80: 125-147.
251. Palfrey HC, Rao MC. Na/K/Cl cotransport and its regulation. *J Exp Biol* 1983; 106: 43-54.
252. Garay RP, Nazaret C, Hannaert P, Price M. Abnormal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  cotransport function in a group of patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 311-320.
253. Haas M, Schooler J, Tosteson DC. Coupling of lithium to sodium transport in human red cells. *Nature* 1975; 258: 425-427.
254. Duhm J, Greil W, Eisenried F, Becker F. Studies on the lithium transport across the cell membrana. I. Li uphill transport by the

- Na-dependent, Li-countertransport of human erythrocytes. *Pflüg Arch* 1977; 364: 147-155.
255. Pandey GN, Sarkadi B, Haas M, Gunn RB, Davis JM, Tosteson DC. Lithium transport pathways in human red blood cells. *J Gen Physiol* 1978; 72: 233-247.
256. Sarkadi B, Alifimoff JK, Gunn RB, Tosteson DC. Kinetics and stoichiometry of Na-dependent Li transport in human red blood cells. *J Gen Physiol* 1978; 72: 249-265.
257. Garay RP, Dagher G. Erythrocyte Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport systems in essential hypertension. En: Zunkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 69-76.
258. Aronson PS. Red-cell sodium-lithium countertransport and essential hypertension. *N Engl J Med* 1982; 307: 317.
259. Mahnensmith RL, Aronson PS. The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. *Circ Res* 1985; 56: 773-788.
260. Weder AB. Red-cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *N Engl J Med* 1986; 314: 198-201.

261. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302: 772-776.
262. Garay RP, Nazaret C, Diez J, et al. Stimulation of K fluxes by diuretic drugs in human red cells. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 2013-2020.
263. Hannaert PA, Garay RP. A kinetic analysis of Na-Li countertransport in human red blood cells. *J Gen Physiol* 1986; 87: 353-368.
264. Murer H, Hopfer U, Kinne R. Sodium/proton antiport in brush-border-membrane vesicles isolated from rat small intestine and kidney. *Biochem J* 1976; 154: 597-604.
265. Grinstein S, Rothstein A. Mechanisms of regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. *J Membrane Biol* 1986; 90: 1-12.
266. Aronson PS. Kinetic properties of the plasma membrane Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger. *Ann Rev Physiol* 1985; 47: 545-560.
267. Escobales N, Canessa M. Amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> transport in human red cells: evidence for a Na/H exchange system. *J Membrane Biol* 1986; 90: 21-28.

268. Knauf PA. Anion transport in erythrocytes. En: Andreoli TE, Hoffman JF, Famestil DD, Schultz SG, eds. Physiology of membrane disorders. New York, Plenum Medical 1986; 191-220.
269. Jennings ML. Kinetics and mechanism of anion transport in red blood cells. Ann Rev Physiol 1985; 47: 519-533.
270. Garay RP, Hannaert PA, Nazaret C, Cragoe EJ. The significance of the relative effects of loop diuretics and anti-brain edema agents on the  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  cotransport system and the  $\text{Cl}^-/\text{NaCO}_3^-$  anion exchanger. Arch Pharmacol 1986; 334: 202-209.
271. Garay RP, Meyer P.  $\text{Na}^+$  transport in hypertension. Hypertension (en prensa).
272. Rasmussen H. Cellular calcium metabolism. Ann Intern Med 1983; 98: 809-816.
273. Borle AB. Control, modulation and regulation of cell calcium. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1981; 90: 13-153.
274. Nicholls DG. The regulation of extramitochondrial free calcium ion concentration by rat liver mitochondria. Biochem J 1978; 176: 511-522.
275. Chapman RA. Excitation-contraction coupling in cardiac muscle. Prog Biophys Mol Biol 1979;



- 35: 1-52.
276. Mac Lennan D. Purification and properties of the adenosine triphosphatase from sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1970; 245: 4508-4518.
277. Scales D, Inesi G. Assembly of ATPase protein in sarcoplasmic reticulum membranes. *Biophys J* 1976; 16: 735-751.
278. Inesi G. Mechanism of calcium transport. *Ann Rev Physiol* 1985; 47: 573-601.
279. Kanazawa T, Yamada S, Yamamoto T, Tonomura Y. Reaction mechanism of the  $Ca^{++}$ -dependent ATPase of sarcoplasmic reticulum from skeletal muscle. *J Biochem* 1971; 70: 95-123.
280. Chiesi M, Inesi G.  $Mg^{++}$  and  $Mn^{++}$  modulation of  $Ca^{++}$  transport and ATPase activity in sarcoplasmic reticulum vesicles. *Arch Biochem Biophys* 1981; 208: 586-592.
281. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-1101.
282. Vincezi FF, Larsen FL. The plasma membrane calcium pump: regulation by a soluble  $Ca^{++}$  binding protein. *Fed Proc* 1980; 39: 2427-2431.
283. Reuter H, Seitz N. The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and the external ion composition. *J Physiol* 1968; 195: 451-470.

284. Philipson KD. Sodium-calcium exchange in plasma membrane vesicles. *Ann Rev Physiol* 1985; 47: 561-571.
285. Blaustein MP, Nelson MT. Sodium-calcium exchange: its role in the regulation of cell calcium. En: Carafoli E, ed. *Membrane transport of calcium*. London, Academic Press 1982; 217-236.
286. Carafoli E. The transport of calcium across the inner membrane of mitochondrial. En: Carafoli E, ed. *Membrane transport of calcium*. London, Academic Press 1982; 109-139.
287. Siegel PKS, Cragoe EJ, Trumble MJ, Kaczorowski GJ. Inhibition of  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange in membrane vesicles and papillary muscle preparations from Guinea pig hearts by analogs of amiloride. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3238-3242.
288. Brading AF, Latergan TW. Na-Ca exchange in vascular smooth muscle. *J Hypertens* 1985; 3: 109-116.
289. Puig P. Sal e hipertensi3n. En: Puig P, ed. *Sal y alimentaci3n*. Barcelona, Sirocco 1981; 93-144.
290. Meneely GR. Salt. *Am J Med* 1954; 16: 1-3.
291. Meneely GR, Ball COT, Joumans JB. Chronic

- sodium chloride toxicity and the protective effect of potassium chloride. *Ann Intern Med* 1957; 47: 263-273.
292. Meneely GR, Ball COT. Experimental epidemiology of chronic sodium chloride toxicity and the protective effect of potassium chloride. *Am J Med* 1958; 25: 713-725.
293. Meneely GR, Battarbee MD. High sodium low potassium environment and hypertension. *Am J Cardiol* 1976; 38: 768-785.
294. Miall WE. Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh mining valley. *Br Med J* 1959; 2: 1205-1210.
295. Dawber TR, Kannel WB, Kagan A, Donabedian RK, McNamara PM, Pearson G. Environmental factors in hypertension. In: Stamler J, Stamler R, Pullmann TN, eds. *The epidemiology of hypertension. Proceedings of an International Symposium*. New York, Grune & Stratton 1967; 269-271.
296. Thomas WA. Health of a carnivorous race: a study of the Eskimo. *J Am Med Assoc* 1927; 88: 1559-1560.
297. Scott EM, Griffith JV, Hoskins DD, Whaley RD. Serum-cholesterol levels and blood pressure of

- Alaskan Eskimo men. Lancet 1958; 2: 667-678.
298. Maddocks I. Blood pressure in Melanesian. Med J Aust 1967; 1: 1123-1126.
299. Burnscox CJ, Mac Clean JD. Splenomegaly and blood pressure in an Ovarg Ask community in West Malasia. Am heart J 1970; 80: 718-719.
300. Cruz-Coke R, Etcheverry R, Nagel R. Influence of migration on blood pressure of Easter Islanders. Lancet 1964; 1: 697-699.
301. Lowenstein FW. Blood pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics. A review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians. Lancet 1961; 1: 389-392.
302. Sharper AG. Cardiovascular disease in the tropics. III. Blood pressure and hypertension. Br Med J 1972; 3: 805-807.
303. Saunders GM, Bancroft H. Blood pressure studied on negro and white men and women living Virgin Islands and United States. Am heart J 1942; 23: 410-414.
304. Simpson FO, Nye ER, Bolli P, et al. The Milton Survey: I. general methods, height, weight and 24 hours excretion of sodium, potassium, calcium, magnesium and creatinine. N Zealand Med J 1978; 87: 379-382.

305. Kaminer B, Lutz WPW. Blood pressure in Bushmen of the Kalahari Desert. *Circulation* 1960; 22: 289-295.
306. Shaper AG. Cardiovascular studies in the Samburu tribe of Northern Kenya. *Am Heart J* 1962; 63: 347-350.
307. Prior IAM, Evans JG, Harvey HP, Davidson F, Lindsey M. Sodium intake and blood pressure in two Polynesian populations. *N Engl J Med* 1968; 279: 515-520.
308. Sasaki N. The relationship of salt intake to hypertension in the Japanese. *Geriatrics* 1964; 19: 735-744.
309. Page LB, Danion A, Moellering RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974; 49: 1132-1148.
310. Sinnet PF, Whyte HM. Epidemiological studies in a total highland population, Tukisenta, New Guinea: cardiovascular disease and relevant clinical, electrocardiographic, radiological and biochemical findings. *J Chronic Dis* 1973; 26: 265-290.
311. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomano indians, a "no salt" culture.

- Circulation 1975; 52: 146-151.
312. Hunt JC. Sodium intake and hypertension: a cause for concern. *Ann Intern Med* 1983; 98: 724-728.
313. Borst JGG, Borst de Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 1: 667-682.
314. Tobian L, Coffee K, Mc Crea P, Dahl LK. A comparison of the antihypertensive potency of kidneys from one strain of rats susceptible to salt hypertension and kidneys from another strain resistant to it. *J Clin Invest* 1966; 45: 1080.
315. Dahl LK, Heine M, Thompson K. Genetic influence of renal homografts on the blood pressure of rats from different strains. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 852-856.
316. Dahl LK, Heine M, Thompson K. Genetic influence of the kidneys on blood pressure: evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predisposition to hypertension. *Circ Res* 1974; 34: 94-101.
317. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Bardi U, Radice M. The hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45: 135-139.

318. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. Clin Sci Mol Med 1974; 47: 435-448.
319. Fox U, Bianchi G. The primary role of the kidney in causing the blood pressure difference between the Milan hypertensive strain (MHS) and normotensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 1976; 3 (Suppl 1): 71-74.
320. Grim CE, Miller JZ, Luft FC, Christian JC, Weinberger MH. Genetic influence of renin, aldosterone, and the renal excretion of sodium and potassium following volume expansion and contraction in normal man. Hypertension 1979; 1: 583-590.
321. Grim CE, Luft FC, Fineberg NS, Weinberger M. Responses to volume expansion and contraction in categorized hypertensive and normotensive man. Hypertension 1979; 1: 476-485.
322. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. Am J Med 1982; 72: 726-736.
323. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE, Fineberg NS, Miller JZ. Sodium sensitivity in normotensive

- human subjects. *Ann Intern Med* 1983; 98: 758-762.
324. Tobian L, Lange J, Azar S, et al. Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood perfused kidneys of Dahl hypertension-prone rats. *Circ Res* 1978; 43 (Suppl 1): I92-I97.
325. Lee JB. Cardiovascular renal effects of prostaglandins. The antihypertensive natriuretic renal endocrine function. *Arch Intern Med* 1974; 133: 56-76.
326. Tan SY, Sweet P, Mulrow PJ. Impaired renal production of prostaglandins  $E_2$ . A newly identified lesion in human essential hypertension. *Prostaglandins* 1978; 15: 139-149.
327. Scherer B, Held E, Lang HH, Weber Pc. Reduced urinary prostaglandin  $E_2$  excretion and diminished responsiveness of plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 567-573.
328. Abe K, Yasujima M, Sukuraim Y. The role of renal prostaglandin E and kallikrein in pathogenesis of essential hypertension. *Jpn Circ J* 1979; 43: 1105-1106.



329. Ruilope LM, Bernis C, García Robles R, et al. Las prostaglandinas renales en la hipertensión arterial esencial hiporreninémica. *Nefrología* 1981; 1: 55-58.
330. Levenson DJ, Simmons CE Jr, Brenner BM. Arachidonic acid metabolism prostaglandins and the kidney. *Am J Med* 1982; 72: 354-374.
331. Tobian L, Ganguli M, Johnson MA, Iwai J. Influence of renal prostaglandins and dietary linoleate on hypertension in Dahl S rats. *Hypertension* 1982; 4 (Suppl 2): 149-153.
332. Stokes JB, Tisher CC, Kokko JP. Structural-functional heterogeneity along the rabbit collecting tubule. *Kidney Int* 1978; 14: 585-593.
333. Stokes JB. Effect of prostaglandin  $E_2$  on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle: selective inhibitions of the medullary portion. *J Clin Invest* 1979; 64: 495-502.
334. Tajeshita A, Mark AL. Neurogenic contribution to hindquarters vasoconstriction during high sodium intake in Dahl strain of genetically hypertensive rats. *Circ Res* 1978; 43 (Suppl 1): 86-91.
335. Di Bona GF. Neural mechanisms of volume

- regulation. *Ann Intern Med* 1983; 98: 750-752.
336. Bianchi G, Baer PG. Characteristics of the Milan hypertensive strain (MHS) of rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976; 3 (Suppl): 15-20.
337. Baer PG, Bianchi G. Renal micropuncture study of normotensive and Milan hypertensive rats before and after development of hypertension. *Kidney Int* 1978; 13: 452-466.
338. Kaplan C, Pasternack B, Shan H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80: 227-234.
339. Davidson AJ, Talner LB, Downs WM. A study of the angiographic appearance of the kidney in an aging normotensive population. *Radiology* 1969; 92: 975-989.
340. Brown JJ, Lever AF, Robertson JIS, Schalekamd MA. Renal abnormality of essential hypertension. *Lancet* 1974; 2: 320-322.
341. Baldwin DS, Biggs AW, Goldring W, Hulet WH, Chasis H. Exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Am J Med* 1958; 24: 893-902.
342. Lowenstein JM, Beranbaum ER, Chasis H, Baldwin SD. Intrarenal pressure and exaggerated natriuresis in essential hypertension. *Clin Sci* 1970; 38: 359-374.
343. Willasen Y, Offstad I. Renal sodium excretion

- and the peritubular capillary physical factors in essential hypertension. *Hypertension* 1980; 2: 771-779.
344. Krakoff LR, Goodwin FJ, Baer L, Torres M, Laragh JH. The role of renin in the exaggerated natriuresis of hypertension. *Circulation* 1970; 42: 335-345.
345. Willasen Y, Offstad I. Renal sodium excretion and peritubular capillary Starling forces (PCSF) in essential hypertension. VI International Congress of Nephrology, Karger 1978; Abstract B9.
346. Di Bona G, Rios LL. Mechanism of exaggerated diuresis in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1978; 235: F409-F416.
347. Ben-Ishay D, Knudsen KD, Dahl LK. Exaggerated response to isotonic saline loading in genetically hypertension-prone rats. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 597-604.
348. Bianchi G, Baer PG, Fox U, Guidi E. The role of the kidney in the rat with genetic hypertension. *Postgrad Med J* 1977; 53 (Suppl 2): 123-135.
349. Wiggins RC, Basar I, Slater JDH. Effect of arterial pressure and inheritance on the sodium excretory capacity of normal young men.

Clin Sci Mol Med 1978; 54: 639-647.

350. Guyton AC, Coleman TG. A quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. Circ Res 1969; 24: 1-26.
351. Dunn MJ, Tannen RL. Low renin hypertension. Kidney Int 1974; 5: 317-325.
352. Rovner DR, Conn JW, Knopf RF, Cohen EL, Hsueh MT. Nature of renal escape from the sodium retaining effect of aldosterone in primary aldosteronism and in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25: 53-64.
353. Biglieri EG, Mc Illroy MB. Abnormalities of renal function and circulatory reflexes in primary aldosteronism. Circulation 1966; 33: 78-86.
354. Lennon EJ, Ruetz PP, Engstrom WW. Reversal of diurnal rhythm in excretion of water and salt in primary hyperaldosteronism. Am J Med 1961; 30: 475-485.
355. Birkenhager WH, Schelekamp MA. Control mechanisms in essential hypertension. New York, Elsevier 1976.
356. Bianchi G, Picotti GB, Bracchi G, et al. Familial hypertension and hormonal profile renal haemodynamics and body fluid in young normotensive subjects. Clin Sci Mol Med 1978;

55: 3675-3715.

357. Ljungman S, Aurell M, Hartford M, Wikstrand J, Wilhelmsen L, Berglund G. Sodium excretion and blood pressure. *Hypertension* 1981; 3: 318-326.
358. Houston MC. Sodium and hypertension. A review. *Arch Intern Med* 1986; 146: 179-185.
359. Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. *Arch Gen Med* 1904; 1: 520-533.
360. Allen FM, Sherrill JW. The treatment of arterial hypertension. *J Metabol Res* 1922; 2: 429-545.
361. Kempner W. Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet. *N C Med J* 1944; 5: 125-133.
362. Watkins DM, Frueb HF, Hatch FT, et al. Effects of diet in essential hypertension. II. Results with unmodified Kempner rice diet in 50 hospitalized patients. *Am J Med* 1950; 9: 441-443.
363. Medical Research Council. The rice diet in the treatment of hypertension. *Lancet* 1950; 2: 509-513.
364. Morgan T, Gillies A, Morgan G, et al. Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978; 1: 227-230.
365. Morgan TO, Myers JB. Hypertension treated by

- sodium restriction. Med J Aust 1981; 2: 396-397.
366. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, et al. The effects of high sodium and low sodium intake on blood pressure and other variable in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1978; 64: 193-198.
367. Longworth DL, Drayer JIM, Weber MA, Laragh JH. Divergent blood pressure responses during short-term sodium restriction in hypertension. Clin Pharmacol Ther 1980; 27: 544-546.
368. Skrabal F, Herholz H, Neumayer M, et al. Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. Hypertension 1984; 6: 152-158.
369. Tobian L. Salt and hypertension. Am J Nephrol 1983; 3: 80-87.
370. Tobian L. Salt and hypertension. En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M, eds. Hypertension. Pathophysiology and treatment. New York, Mc Graw-Hill 1983; 73-83.
371. Berglund G. The role of salt in hypertension. Acta Med Scand 1983; Suppl 672: 117-120.
372. Porter GA. Chronology of the sodium hypothesis and hypertension. Ann Intern Med 1983; 98:

720-724.

373. Larag JH, Pecker MS. Dietary sodium and essential hypertension: some myths, hopes and truths. *Ann Intern Med* 1983; 98: 735-743.
374. Tobian L, Binion JT. Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 1952; 5: 754-758.
375. Losse H, Wehmeyer H, Wessels F. Der Wasser-und Elektrolytgehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 393-395.
376. Aderounmu A, Salako LA. Abnormal cation composition and transport in erythrocytes from hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 369-375.
377. Clarkson EM, Mac Gregor GA, De Wardener HE. Observations using red cells on the natriuretic properties of plasma from normotensive and hypertensive individuals, and of the low molecular weight natriuretic substance obtained from human urine. In: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 95-97.
378. Clegg G, Davidson C, Morgan DB. The heterogeneity of essential hypertension.

- Relation between lithium efflux and sodium content of erythrocytes and a family history of hypertension. *Lancet* 1982; 2: 891-894.
379. D'Amico G. Red cell Na and K in congestive heart failure, essential hypertension and myocardial infarction. *Am J Med Sci* 1958; 2: 156-161.
380. Gessler Von U. Intra-und extra-zelluläre Elektrolytveränderungen bei essentieller Hypertonie von und NaCl Behandlung. *Z Kreislauff* 1962; 51: 177-184.
381. Losse H, Zidek W, Zumkley H, Wessels F, Vetter H. Intracellular Na<sup>+</sup> as a genetic marker of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 627-640.
382. Montanari A, Borghi L, Canali M, et al. Altered sodium efflux in red blood cells from essential hypertensive subjects. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980;135-144.
383. Walter U, Distler A. Effects of ouabain and furosemide and ATPase activity and sodium transport in erythrocytes of normotensives and patients with essential hypertension. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular*



- electrolytes and arterial hypertension. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 170-181.
384. Wessels F, Zumkley H. Untersuchungen über den Einfluß des intra-und extrazellulären Elektrolystoff-Wechsels auf die Gefäß-Breagibilität. Z Kreislauff 1970; 59: 427-438.
385. Wessels F, Zumkley H. Sodium metabolism of RBC in hypertensive patients. En: Zumkley H, Losse H, eds. Intracellular electrolytes and arterial hypertension. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 59-68.
386. Wessels F, Zumkley H, Losse H. Untersuchungen zur Frage des Zusammenhangs zwischen Kationenpermeabilität der Erythrozyten und Hochdrückdisposition. Z Kreislauff 1970; 59: 415-426.
387. Zidek W, Vetter H, Dorst KG, Zumkley H, Losse H. Intracellular  $\text{Na}^+$  +  $\text{Ca}^{++}$  activities in essential hypertension. Res Exp Med 1982; 181: 221-225.
388. Ericsson F. Effect of nifedipine on cellular electrolytes in fourteen patients with untreated primary hypertension. Acta Med Scand 1985; 218: 69-72.
389. De Cree J, Leempoels J, Demoen B, Verhaegen H. Ketanserin and red blood cell sodium content

- in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl 7): S41-S43.
390. Zidek W, Losse H, Lange-Asschenfeldt H, Vetter H. Intracellular chloride in essential hypertension. *Clin Sci* 1985; 68: 45-47.
391. Berglund G, Sigstrom C, Lundins S, Karlberg BF, Herlitz H. Intraerythrocyte sodium and (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-activated)-ATPase concentration and urinary aldosterone excretion spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci* 1981; 60: 229-241.
392. Postnov YV, Orlov SN, Gulak P, Schevchenko AS. Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium, potassium in spontaneously hypertensive rats. *Pflügers Arch* 1976; 365: 257-265.
393. Guthe CC, Harris AL, Thio B, Moreland RS, Bohr DF. Red blood cell sodium in the DOCA hypertensive pig. *Hypertension* 1983; 5 (Suppl V): V105-V109.
394. Spieker C, Zidek W, Lange-Asschenfeldt H, Losse H, Vetter H. Essential hypertension versus secondary hypertension: discrimination by intracellular electrolytes. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (suppl III): 20-22.
395. Ben-Ishay D, Aviram A, Viskoper P. Increased erythrocyte sodium efflux in genetic

- hypertension. *Experientia* 1975; 31: 660-662.
396. De Mendonca M, Garay RP, Ben-Ishay D, Meyer P. Abnormal erythrocytes cation transport in primary hypertension. *Hypertension* 1981; 3 (Suppl 1): I179-I184.
397. Cusi D, Barlassina C, Ferrandi N, Lupi P, Ferrari P, Bianchi G. Familial aggregation of cation transport anomalies and essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 871-884.
398. Davidson JS, Opie LH, Keding B. Sodium-potassium cotransport activity as genetic marker in essential hypertension. *Br Med J* 1982; 284: 539-541.
399. Garay RP, Meyer P. A new test showing abnormal net  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. *Lancet* 1979; 1: 349-353.
400. Swartz HGP, Bonting SL, de Pont JJHM, et al. Cation fluxes and  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activated ATPase activity in erythrocytes of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 831-849.
401. Walter U, Distler A. Abnormal sodium efflux in erythrocytes of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 205-210.

402. Bramley PM, Pauling JM, Millar JA. Intracellular cations and transmembrane cation transport in essential hypertension: the importance of controlled clinical observations. *J Hypertens* 1986; 4: 589-596.
403. Kawarabayashi T, Kanayama Y, Takeuchi K, et al. Decreased water and potassium content in erythrocytes in essential hypertension. *Hypertension* 1986; 8: 618-624.
404. Wessels F, Samizadeh A. Sodium metabolism of RBC, aorta, heart and skeletal muscle in spontaneously hypertensive rat. En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 111-115.
405. Simon G, Conklin DJ. In vivo erythrocyte sodium concentration in human hypertension is reduced, not increased. *J Hypertens* 1986; 4: 71-75.
406. Birks RI, Langlois S. Ouabain-insensitive net sodium influx in erythrocytes of normotensive and essential hypertensive humans. *Proc R Soc Lond B* 1982; 216: 53-69.
407. Edmondson RPS, Thomas RD, Hilton PJ, Patrick J, Jones NF. Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential

- hypertension. Lancet 1975; 1: 1003-1005.
408. Araoye MA, Khatri IM, Yao LL, Fries ED. Leukocyte intracellular cations in hypertension: effect of antihypertensive drugs. Am Heart J 1978; 96: 731-738.
409. Ambrosioni E, Costa FV, Montebugnoli L, Tartagni F, Magnani B. Increased intralymphocytic sodium content in essential hypertension: an index of impaired Na<sup>+</sup> cellular metabolism. Clin Sci 1981; 61: 181-186.
410. Poston L, Sewell RB, Wilkinson SP, et al. Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. Br Med J 1981; 282: 847-849.
411. Heagerty AM, Milner M, Bing RF, Thurston H, Swales JD. Leucocyte membrane sodium transport in normotensive populations: dissociation of abnormalities of sodium efflux from raised blood-pressure. Lancet 1982; 2: 894-896.
412. Chien Y, Zhao G. Abnormal leucocyte sodium transport in Chinese patients with essential hypertension and their normotensive offsprings. Clin Exp Hypertens 1984; 6: 2279-2296.
413. Boon NA, Harper C, Aronson JK, Grahame-Smith

- DG. Cation transport functions in vitro in patients with untreated essential hypertension: a comparison of erythrocytes and leucocytes. Clin Sci 1985; 68: 511-515.
414. Furspan PB, Bohr BF. Lymphocyte abnormalities in three types of hypertension in the rat. Hypertension 1985; 7: 860-866.
415. Gray HH, Johnson VE, Poston L, Hilton PJ. Sodium transport by leucocytes and erythrocytes in hypertensive subjects and their normotensive relatives. J Hypertens 1984; 2 (Suppl 3): 467-469.
416. Ambrosioni E, Costa FV, Montebugnoli L, et al. Intralymphocytic sodium concentration: a sensitive index to identify young subjects at risk of hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 675-691.
417. Gudmundsson O, Herlitz H, Jonsson O, Hedner T, Andersson O, Berglund G. Blood pressure and intra-erythrocyte sodium during normal and high salt intake in middle-aged men: relationship to family history of hypertension, and neurogenic and hormonal variables. Clin Sci 1984; 66: 427-433.
418. Tochikubo O, Sasaki O, Umemura S, Goto E, Fujishima S, Kaneko Y. Cation imbalance in

- erythrocytes, serum and 24-hour urine from patients with essential hypertension and adolescents with high blood pressure. *Jpn Circ J* 1982; 46: 512-522.
419. M'Buyamba-Kabangu JR, Lijnen P, Fagard R, Amery A. Intraerythrocyte sodium concentration in black families with and without hypertension. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol* 1986; 8: 437-442.
420. Lijnen P, M'Buyamba-Kabangu JR, Fagard R, Groeseneken DR, Staessen JA, Amery AK. Intracellular concentration and transmembrane fluxes of sodium and potassium in erythrocytes of white normal male subjects with and without a family history of hypertension. *J Hypertens* 1984; 2: 25-30.
421. Nelson D, Henningsen NC. Erythrocyte contents of electrolytes (Na,K,Mg,Zn) in healthy male controls and offspring to established hypertensive patients: a follow-up study. *Scand J Clin. Lab Invest* 1983; 43: 317-322.
422. Parker JC, Berkowitz LR. Physiologically instructive genetic variants involving the human red cell membrane. *Physiol Rev* 1983; 63: 261-313.
423. Blaustein MP. Sodium transport and

- hypertension. Where are we going? Hypertension 1984; 6: 445-453.
424. Wessels F, Zumkley H. New aspects concerning the  $\text{Na}^+$  influx into red cells in essential hypertension. Klin Wochenschr 1985; 63 (Suppl III): 38-41.
425. Brock TA, Smith JB, Overbeck HW. Relationship of vascular sodium-potassium pump activity to intracellular sodium in hypertensive rats. Hypertension 1982; 4 (Suppl II): II43-II48.
426. Clough DL, Pamnani MB, Huot SJ, Haddy FJ. Myocardial  $(\text{Na}^+, \text{K}^+)\text{-ATPase}$  activity in Dahl-sensitive and resistant rats. Clin Exp Hypertens 1985; 7: 573-584.
427. David-Dufilho M, Devynck MA, Beugras JP, Meyer P. Quantitative changes in cardiac  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -adenosine triphosphatase of spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6: 273-280.
428. Nielsen JR, Pedersen KE, Johansen T, Klitgaard NA. Ouabain-binding and  $\text{Rb}^+$ -uptake in lymphocytes of normal and borderline hypertensive subjects. Scand J Clin Lab Invest 1983; 43: 393-399.
429. Wambach G, Helber A.  $\text{Na-K-ATPase}$  in erythrocyte ghosts is not a marker for primary



- hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 663-673.
430. Woods KL, Beevers DG, West MJ. Racial differences in red cell cation transport and their relationship to essential hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 655-662.
431. Morgan T, Myers J, Fitzgibbon W. Sodium intake, blood pressure and red cell sodium efflux. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 641-653.
432. Woods KL, Beevers DG, West M. Familial abnormality of erythrocyte cation transport in essential hypertension. Br Med J 1981; 282: 1186-1188.
433. Huot SJ, Pamnani MB, Clough DL, et al. Sodium-potassium pump activity in reduced renal-mass hypertension. Hypertension 1983; 5 (Suppl I): I94-I100.
434. Clough DL, Pamnani MB, Haddy FJ. Myocardial Na,K-ATPase activity in rats with steroid and spontaneous hypertension. J Hypertens 1984; 2: 141-147.
435. Clough DL, Huot SJ, Pamnani MB, Haddy FJ. Decreased myocardial Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase activity in rats with reduced renal mass-saline hypertension. J Hypertens 1985; 3: 583-589.
436. Lin SJ, Hong CY, Chiang BN, Wei YH. Activities

- of transport adenosine triphosphatases in erythrocyte membranes of healthy and hypertensive subjects. Clin Exp Hypertens 1985; 7: 1151-1163.
437. Lee SW, Schwartz A, Adams RJ, et al. Decrease in  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase activity and [ $^3\text{H}$ ] ouabain binding sites in sarcolemma prepared from hearts of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1983; 5: 682-688.
438. Poston L, Jones RB, Richardson PJ, Hilton PJ. The effect of antihypertensive therapy on abnormal leucocyte sodium transport in essential hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 693-701.
439. Hilton PJ. Factors influencing leucocyte sodium transport in hypertension. Klin Wochenschr 1985; 63 (Suppl III): 49-51.
440. Swarts HGP, Bonting SL, De Pont JJHMH, Schuurmans Stekhoven FMAH, Thien TA, Van't Laar A. Cation fluxes and  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -activated ATPase activity in erythrocytes of patients with essential hypertension. Hypertension 1981; 3: 641-649.
441. Smith JB, Ash KO, Hunt SC, et al. Three red cell sodium transport systems in hypertensive and normotensive Utah adults. Hypertension

1984; 6: 159-166.

442. Aalkjaer C, Kjeldsen K, Norgaard A, Clausen T, Mulvany MJ. Ouabain binding and Na<sup>+</sup> content in resistance vessels and skeletal muscles of spontaneously hypertensive rats and K<sup>+</sup>-depleted rats. *Hypertension* 1985; 7: 277-286.
443. Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer J, et al. A circulating inhibitor of (Na + K)-ATPase associated with essential hypertension. *Nature* 1982; 300: 650-652.
444. Cumberbatch M, Zarcian K, Davidson C, Morgan DB, Swaminathan R. The early and late effects of digoxin treatment on the sodium transport, sodium content and Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase of erythrocytes. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 565-570.
445. Whittaker J, Hawkins M, Swaminathan R. Changes in erythrocyte sodium, sodium transport and <sup>3</sup>H-ouabain binding capacity during digoxin administration in the pig. *Life Sci* 1983; 32: 747-754.
446. Milner M, Heagerty AM, Bing RF, Thurston H, Swales JD. Changes in leucocyte sodium transport in normotensive relatives of hypertensive subjects. Dissociation from blood pressure. *Hypertension* 1984; 6: 369-373.

447. Diez J, Hannaert P, Garay R. A kinetic study of the  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -pump in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Am J Physiol* 1987; 252: H1-H6.
448. Canessa M, Cusi D, Brugnara C, Tosteson DC. Furosemide-sensitive Na fluxes in human red cells. Equilibrium properties and net uphill extrusion. *J gen Physiol* 1983; 82: 28-57.
449. Garay RP, Dagher G, Pernollet MG, Devynck MA, Meyer P. Inherited defect in a  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature* 1980; 284: 281-283.
450. Meyer P, Garay RP, Nazaret C, et al. Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. *Br Med J* 1981; 282: 1114-1117.
451. Garay RP, Elghozi JL, Dagher G, Meyer P. Laboratory distinction between essential and secondary hypertension by measurement of erythrocyte cation fluxes. *N Engl J Med* 1980; 302: 769-771.
452. Ghione S, Buzzigoli G, Bartolini V, Balzan S, Donato L. Comparison of outward and inward  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  cotransport-mediated fluxes in erythrocytes of essential hypertensive

- patients. Preliminary results. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 809-814.
453. Montanari A, Sani E, Schianchi P, Simoni I, Borghi L, Novarini A. Furosemide-sensitive sodium movements in lymphocytes from essential hypertensives. Klin Wochenschr 1985; 63 (Suppl III): 23-25.
454. De Mendonca M, Grichois ML, Toumi K, et al. Furosemide and bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup> fluxes in erythrocytes from genetically hypertensive rats (SHR). Clin Exp Hypertens 1981; 3: 885-895.
455. Montanari A, Simoni I, Schianchi P, Borghetti A, Novarini A. Ouabain-resistant, frusemide-sensitive sodium efflux in human lymphocytes: a comparison of normotensive and hypertensive subjects. Clin Sci 1984; 67: 407-411.
456. Montanari A, Sani E, Canali M, et al. Low sodium cotransport in red cells with physiological internal sodium concentration in essential hypertension. Hypertension 1984; 6: 826-831.
457. Tuck ML, Gross C, Maxwell MH, Brickman AS, Krasnoshtein G, Mayes D. Erythrocyte Na,K<sup>+</sup> cotransport and Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> pump in black and caucasian hypertensive patients. Hypertension

- 1984; 6: 536-544.
458. Canessa M, Spalvins A, Adragna N, Falkner B. Red cell sodium countertransport in normotensive and hypertensive blacks. Hypertension 1984; 6: 344-351.
459. Bin Talib HK, Chipperfield AR, Semple PF. Potassium influx into erythrocytes in essential hypertension. J Hypertens 1984; 2: 405-409.
460. Dagher G, Canessa M. The Li-Na exchange in red cells of essential hypertensive patients with low Na-K cotransport. J Hypertens 1984; 2: 195-201.
461. Garay RP, Nazaret C, Dagher G, Bertrand E, Meyer P. A genetic approach to the geography of hypertension: examination of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> cotransport in Ivory Coast africans. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 861-870.
462. Garay RP, Hannaert P, Dagher G, Nazaret C, Maridonneau I, Meyer P. Abnormal erythrocyte Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> cotransport system, a proposed genetic marker of essential hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 851-859.
463. Duhm J, Goebel B, Lorenz R, Weber P. Sodium-lithium exchange and sodium-potassium cotransport in human erythrocytes. Part 2: A

- simple uptake test applied to normotensive and essential hypertensive individuals. Hypertension 1982; 4: 477-482.
464. Weder AB, Torretti BA, Julius S. Racial differences in erythrocyte cation transport. Hypertension 1984; 6: 115-123.
465. Stessman J, Mekler J, Sharon R, Ben-Ishay D. Erythrocyte  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  cotransport and blood pressure in identical twins. Clin Exp Hypertens 1983; 5: 493-499.
466. Krzesiński JM, Rorive GL. The erythrocyte sodium-potassium cotransport in hypertensive patients: advantages and limitations. Clin Exp Hypertens 1985, 7: 553-572.
467. De Zeeuw D, Jilderda JF, Tepper T. Erythrocyte sodium-potassium co-transport in hypertension. Proc EDTA 1983; 20: 507-513.
468. Canessa M, Bize I, Solomon H, et al. Na countertransport and cotransport in human red cells: function, dysfunction and genes in essential hypertension. Clin Exp Hypertens 1981; 3: 783-795.
469. Wiley JS, Clarke DA, Bonacquisti LA, Scarlett JD, Harrap SB, Doyle AE. Erythrocyte cation cotransport and countertransport in essential hypertension. Hypertension 1984; 6: 360-368.

470. Ringel RE, Hamlyn JM, Schaeffer J, et al. Red cell cotransport activity and sodium content in black men. Relationship to essential hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 724-730.
471. Adragna NC, Canessa ML, Solomon H, Slater E, Tosteson DC. Red cell lithium-sodium countertransport and sodium-potassium cotransport in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 795-804.
472. Trevisan M, Ostrow D, Cooper R, et al. Abnormal red blood cell ion transport and hypertension. The people's gas company study. *Hypertension* 1983; 5: 363-367.
473. Brugnara C, Corrocher R, Foroni L, Steinmayr L, Bonfanti F, De Sandre G. Lithium-sodium countertransport in erythrocytes of normal and hypertensive subjects. Relationship with age and plasma renin activity. *hypertension* 1983; 5: 529-534.
474. Cooper R, LeGrady D, Nanas S, et al. Increased sodium-lithium countertransport in college students with elevated blood pressure. *J Am Med Assoc* 1983; 249: 1030-1034.
475. Norling LL, Goldring D, Hernández A, Robson AM, Landt M. Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of children and adolescents



- with hypertension. *Dev Pharmacol Ther* 1986; 9: 231-240.
476. Levy R, Paran E, Keynan A, Livne A. Essential hypertension: improved differentiation by the temperature dependence of Li efflux in erythrocytes. *Hypertension* 1983; 5: 821-827.
477. Cooper R, Trevisan M, Ostrow D, Sempos C, Stamler J. Blood pressure and sodium-lithium countertransport: findings in population-based surveys. *J Hypertens* 1984; 2: 467-471.
478. Woods JW, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Watson BS, Namboodiri K. Increased red-cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med* 1982; 306: 593-595.
479. Williams RR, Hunt SC, Kuida H, Smith JB, Ash KO. Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 338-344.
480. Canessa M. The polymorphism of red cell Na and K transport in essential hypertension: findings, controversies, and perspectives. In: *Erythrocyte membranes: recent clinical and experimental advances*. New York, Alan R Liss 1984; 293-315.
481. Garay R, Rosati C, Meyer P. Na<sup>+</sup> transport in

- primary hypertension. Ann NY Acad Sci (en prensa).
482. Tobian L. Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells, and hypertension. *Physiol Rev* 1960; 40: 280-312.
483. Haddy F, Pamnani M, Clough D. The sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1978; 1: 295-336.
484. Overbeck HW, Pamnani MB, Ku DD. Arterial wall "waterlogging" accompanying chronic digoxin treatment in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164: 401-404.
485. Mikkelsen E, Andersson KE, Pedersen OL. Effects of digoxin on isolated human mesenteric vessels. *Acta Pharmacol Toxicol* 1979; 45: 25-31.
486. Mikkelsen E, Andersson KE, Pedersen OL. Effects of digoxin on isolated human peripheral arteries and veins. *Acta Pharmacol Toxicol* 1979; 45: 249-256.
487. Insel PA, Motulsky HJ. A hypothesis linking intracellular sodium, membrane receptors, and hypertension. *Life Sci* 1984; 34: 1009-1013.
488. Connolly TM, Lumbird LE. The influence of Na<sup>+</sup> on the  $\alpha_{2}$ -adrenergic receptor system of human

- platelets. A method for removal of extraplatelet  $\text{Na}^+$ . Effect of  $\text{Na}^+$  removal on aggregation, secretion and cAMP accumulation. J Biol Chem 1983; 258: 3907-3912.
489. Motulsky HJ, Insel PA. The influence of  $\text{Na}^+$  on the  $\alpha_e$ -adrenergic receptor system of human platelets. Role for intraplatelet sodium in receptor binding. J Biol Chem 1983; 258: 3913-3919.
490. Schatzmann HJ. The plasma membrane calcium pump of erythrocytes and other animal cells. En: Carafoli E, ed. Membrane transport of calcium. London, Academic Press 1982; 41-108.
491. Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. Am J Physiol 1977; 232: C165-C173.
492. Reuter H, Blaustein MP, Hausler G. Na-Ca exchange and tension development in arterial smooth muscle. Phil Trans R Soc Lond 1973; 265: 87-94.
493. Blaustein MP. The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membranes. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1974; 70:32-82.
494. Taylor A. Role of cytosolic calcium and Na-Ca

- exchange in regulation of transepithelial sodium and water absorption. En: Schultz SG, ed. Ion transport in epithelia. New York, Raven Press 1981; 233-259.
495. Blaustein MP. The role of Na-Ca exchange in the regulation of tone in vascular smooth muscle. En: Casteels R, Godfraind T, Ruegg JC, eds. Excitation-contraction coupling in smooth muscle. Amsterdam, Elsevier 1977; 101-108.
496. Blaustein MP, Kracke MJ. Sodium ions, calcium transport, and the control of vascular tone. En: Zumkley H, Losse H, eds. Intracellular electrolytes and arterial hypertension. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 24-30.
497. Erne P, Bolli P, Bürgisser E, Bühler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect of antihypertensive therapy. N Engl J Med 1984; 310: 1084-1088.
498. Vetter W, Votter N, Segenthaler W. Radioimmunoassay for aldosterone without chromatography. II. Determination of plasma aldosterone. Acta Endocrinol 1973; 74: 558-564.
499. SPSS Inc. SPSS<sup>®</sup> User's guide. New York, McGraw-Hill 1986.
500. Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, et al. BMDP

Statistical Software. Berkeley, University of California Press, 1985.

501. Swales JD. Ion transport in hypertension. *Bioscience Rep* 1982; 2: 967-990.
502. Swales JD. Renin angiotensin system in hypertension. *Pharmac Ther* 1979; 7: 173-201.
503. Sieberth HG. Different methods for analysis of intraerythrocyte electrolyte concentration (comparison study). En: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 4-11.
504. Postnov YV, Orlov SN, Shevchenko A, Adler AM. Altered sodium permeability, calcium binding and Na,K ATPase activity in the red blood cell membranes in essential hypertension. *Pflügers Archiv* 1977; 371: 263-269.
505. Coca A, Garay R. Interactions of ethanol with membrane Na<sup>+</sup> transport systems in human red blood cells. En prensa.
506. Mongeau JG. Erythrocyte cation fluxes in essential hypertension of children and adolescents. *Int J Pediatric Nephrol* 1985; 6: 41-46.
507. Livne A, Veitch R, Grinstein S, Balfe JW, Márquez-Julio A, Rothstein A. Increased

platelet  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. Lancet 1987; 1: 533-536.

508. Vincenzi F, Morris CD, Kinsel LB, Kenny M, McCarron DA. Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects. Hypertension 1986; 8: 1058-1066.

509. Vezzoli G, Elli AA, Tripodi G, Bianchi G, Carafoli E. Calcium ATPase activity in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats of the Milan strain. Hypertension 1985; 3: 645-648.

510. Resink T, Tkachuk VA, Erne P, Bühler FR. Platelet membrane calmodulin-stimulated calcium-adenosine triphosphatase. Altered activity in essential hypertension. Hypertension 1986; 8: 159-166.

**IX. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

Tabla I	19
Tabla II	21
Tabla III	38
Tabla IV	203
Tabla V	205
Tabla VI	206
Tabla VII	207
Tabla VIII	209
Tabla IX	210
Tabla X	211
Tabla XI	216
Tabla XII	217
Tabla XIII	224
Tabla XIV	237
Tabla XV	243-244
Tabla XVI	245
Tabla XVII	246
Tabla XVIII	247
Tabla XIX	249
Tabla XX	250
Tabla XXI	254
Tabla XXII	262
Tabla XXIII	291
Tabla XXIV	294
Tabla XXV	298
Tabla XXVI	300
Tabla XXVII	304

Figura 1	24
Figura 2	26
Figura 3	66
Figura 4	85
Figura 5	90
Figura 6	97
Figura 7	106
Figura 8	119
Figura 9	213
Figura 10	214
Figura 11	215
Figura 12	218
Figura 13	219
Figura 14	220
Figura 15	221
Figura 16	222
Figura 17	223



Figura 18	.....	225
Figura 19	.....	226
Figura 20	.....	227
Figura 21	.....	228
Figura 22	.....	229
Figura 23	.....	230
Figura 24	.....	231
Figura 25	.....	232
Figura 26	.....	233
Figura 27	.....	234
Figura 28	.....	235
Figura 29	.....	251
Figura 30	.....	252
Figura 31	.....	253
Figura 32	.....	256
Figura 33	.....	257
Figura 34	.....	258
Figura 35	.....	259
Figura 36	.....	260
Figura 37	.....	261
Figura 38	.....	263
Figura 39	.....	264
Figura 40	.....	265
Figura 41	.....	266
Figura 42	.....	267
Figura 43	.....	268
Figura 44	.....	269
Figura 45	.....	270
Figura 46	.....	271
Figura 47	.....	272
Figura 48	.....	273
Figura 49	.....	276
Figura 50	.....	276
Figura 51	.....	277
Figura 52	.....	277
Figura 53	.....	279
Figura 54	.....	279
Figura 55	.....	280
Figura 56	.....	280
Figura 57	.....	281
Figura 58	.....	281
Figura 59	.....	282
Figura 60	.....	282
Figura 61	.....	287
Figura 62	.....	293
Figura 63	.....	296
Figura 64	.....	297
Figura 65	.....	301
Figura 66	.....	302
Figura 67	.....	307
Figura 68	.....	307
Figura 69	.....	308

Figura 70	.....	310
Figura 71	.....	310
Figura 72	.....	311
Figura 73	.....	311
Figura 74	.....	312
Figura 75	.....	312
Figura 76	.....	313
Figura 77	.....	313
Figura 78	.....	315
Figura 79	.....	315
Figura 80	.....	316
Figura 81	.....	316
Figura 82	.....	318
Figura 83	.....	318



315 18 (840) 