

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **15**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2004**

Artículo:

Regulación normal de la presión arterial sistémica

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Regulación normal de la presión arterial sistémica

Aarón Cruz Mérida,* Francisco Javier León Hernández,** Héctor Hernández y Hernández***

RESUMEN

La ecuación que establece que la presión arterial resulta de multiplicar el gasto cardíaco por las resistencias periféricas totales, se antoja muy simple; sin embargo, es extremadamente compleja de aplicar desde el punto de vista biológico, están involucrados una serie grande de mecanismos biológicos, variados en su origen y en su interacción. Con el fin de estudiarlos y lograr una buena comprensión del lector, se han dividido considerando la rapidez y duración de su efecto en: Mecanismos rápidos. Son aquellos que actúan en segundos, entre los que están los nerviosos y los químicos. Mecanismos intermedios. El inicio de su efecto lo tenemos en minutos, es el grupo más numeroso y está representado por los humorales y los físicos. Mecanismos lentos. Son los de inicio más lento, pero de mayor duración, y está representado por la función del riñón y los líquidos corporales.

Palabras clave: Presión arterial sistémica, regulación, mecanismos biológicos.

INTRODUCCIÓN

La regulación normal de la presión sanguínea es extremadamente compleja e involucra tres niveles de organización, cada uno compuesto por varios miembros que interactúan entre sí a través de varios y diferentes mecanismos de retroalimentación positiva y negativa.

1. Nivel anatómico. Lo integran varios órganos de la economía, tales como el corazón, el riñón, el hígado, el pulmón, las glándulas suprarrenales y los vasos sanguíneos; cuya acción conjunta y sínchrona es coordinada por el sistema nervioso autónomo central y periférico.
2. Nivel molecular. Consta de un enorme y creciente grupo de moléculas y de algunos iones; los que en base a su diferente naturaleza química se clasifican en los siguientes grupos: proteínas, lípidos, aminoácidos, nucleótidos, radicales libres, cationes,

ABSTRACT

The equation establishing that arterial pressure is the result of multiplying the heart outlay by the peripheral resistances seems to be very simple; however, it is extremely complex to be applied from a biological point of view. There is a great series of biological mechanisms involved, which are varied in their origin and interaction. With the aim of studying them and reaching a good reader's comprehension, they have been divided, considering their effect celerity and lasting, into: Express mechanisms: they are those ones which act in a few seconds, and they embrace nervous and chemical mechanisms. Intermediate mechanisms: They begin to work in minutes. This is the most numerous group and it is represented by humoral and physical mechanisms. Slow mechanisms: they present a slow beginning and they are represented by the kidney functioning and body liquids.

Key words: Pressure regulation, heart outlay, peripheral resistances, biological mechanisms.

aniones y gases. Cada grupo contiene varios subgrupos y cada subgrupo varios miembros. Por ejemplo, el grupo de las proteínas, el más profuso, abarca por lo menos nueve subgrupos: hormonas, enzimas, cininas, neuropéptidos, péptidos opioideos, receptores celulares, bombas y canales iónicos, citocinas y moléculas de adhesión. A su vez, el subgrupo de las hormonas consta de varios miembros capaces de modular la presión sanguínea, tales como el caso de la hormona adrenocorticotrópica, la estimulante de los melanocitos, la del crecimiento, la parotiroidea y algunas otras.

El grupo de los lípidos incluye a los siguientes subgrupos: metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoïdes), esteroides, medilipinas, compuestos de inositol etc. Son miembros del subgrupo del ácido araquidónico las prostaglandinas, los tromboxanos, los leucotrienos, los ácidos grasos hidroxilados, las lipoxinas y los epóxidos. Los mineralocorti-

* Fisiólogo Pulmonar, Jefe del Servicio de Fisiología Pulmonar del Hospital General, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

** Cardiólogo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

*** Cardiólogo, Director General de la Clínica de Prevención del Riesgo Coronario.

- coides, y el trifosfato de inositol, y el diacilglicerol al subgrupo de los compuestos de inositol.¹
- Nivel genético. Agrupa, por ahora, a los genes que codifican para las siguientes moléculas: renina, angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina, calicreína, receptor del péptido natriurético auricular, enzima deshidrogenasa de esteroides (11-beta-ED) y la proteína de cotransporte sodio-litio ($\text{Na}^+ - \text{Li}^+$). Mención especial requiere el descubrimiento de un gene de función desconocida denominado Sa, debido a que existe una fuerte asociación entre él y la presión sanguínea. Se expresa ampliamente en el riñón, el hígado y el cerebro: órganos estrechamente relacionados con el control de la presión arterial sistémica.²

MECANISMOS DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

La fuerza que ejerce la sangre en contra de cualquier unidad de área de la pared del vaso, se mide mediante la siguiente ecuación:

$$\text{PA} = \text{GC} \times \text{RPT}$$

Esta ecuación establece que la presión arterial sistémica es el producto que resulta de multiplicar el gasto cardíaco (GC) por la resistencia periférica total (RPT). Bajo este contexto, los mecanismos biológicos que la determinan son múltiples en su origen y variados en relación con su forma de actuar. Con el fin de simplificarlos y sistematizarlos se resumen en tres grupos, tomando como base principal el tiempo que tome el inicio y secundariamente, la duración de su acción.³

MECANISMOS RÁPIDOS

Este grupo inicia su acción en el rango de los segundos y se prolonga hasta por 24 ó 48 horas. Incluye a su vez dos subgrupos: nerviosos y químicos.

1. Nerviosos

Es un subgrupo que actúa de manera refleja, por lo tanto, consta de cuatro componentes básicos: vía aferente, centro integrador, vía eferente y sistema efector.

Vía aferente

Integrada por los barorreceptores o presorreceptores. Se localizan en el seno carotídeo, el cayado de la aor-

ta, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda; sitios de los que derivan los nombres de receptores carotídeos, aórticos, pulmonares y auriculares, respectivamente. En base a las diferentes presiones que manejan los circuitos mayor y menor, a los carotídeos y aórticos se les denomina receptores de alta presión y, a los pulmonares y auriculares de baja presión.

Los impulsos nerviosos que parten del seno carotídeo viajan a través del nervio de Hering, hasta el centro vasomotor del bulbo raquídeo; en tanto que los que se originan en los barorreceptores aórticos lo hacen a través del vago hasta el mismo centro nervioso.

Centro integrador

Las evidencias apuntan hacia la sustancia reticular del bulbo raquídeo y el tercio inferior de la protuberancia anular.⁴⁻⁶ Se han identificado tres áreas en este centro; la vasodilatadora situada en la parte anterolateral de la mitad inferior del bulbo, la vasoconstrictora, localizada bilateralmente en la parte anterolateral del tercio superior del bulbo y el área sensitiva situada bilateralmente en la parte posterolateral del bulbo y en la inferior de la protuberancia anular, justamente en el área del núcleo del tracto solitario.

Vía eferente

Está constituida por las fibras nerviosas de las neuronas simpáticas localizadas en las columnas intermediolaterales de la médula espinal, entre T-1 y L-12; enseguida pasan a los cuerpos neuronales de la cadena simpática y finalmente a las células de los tejidos y órganos efectores. En estos últimos la excitación nerviosa libera noradrenalina (NA), el mediador químico responsable de la neurotransmisión.^{3,5,7}

Las fibras parasimpáticas proceden de las neuronas del núcleo dorsal del vago (NDV) y llegan hasta los ganglios terminales localizados muy cerca de sus órganos blanco. El mediador químico responsable de la neurotransmisión es la acetilcolina.

Sistema efector

Está integrado por el corazón, el riñón y los vasos de resistencia.

El mecanismo de control nervioso de la presión arterial funciona tanto en las alzas como en las bajas de presión arterial. En el primer caso los barorreceptores aumentan progresivamente su capacidad de respuesta por arriba de los 60 mmHg, alcanzando su máxima capacidad de disparo alrededor de los 180

mmHg. Los impulsos eléctricos generados inhiben al centro vasoconstrictor y excitan al vasodilatador; lo cual produce vasodilatación arteriolar, disminución de la frecuencia y la fuerza de contracción cardiaca y aumento de la eliminación de líquidos. En el caso contrario de hipotensión arterial, los barorreceptores suprimen su actividad cuando las cifras oscilan entre 0 y 60 mmHg, un efecto que automáticamente aumenta la actividad de las neuronas del centro vasoconstrictor e inhibe la de las neuronas del vasodilatador; lo que acusa vasoconstricción, aumento del bombeo ventricular y disminución de la diuresis.

La limitación del mecanismo reflejo es que pierde su capacidad de control después de 24 ó 48 horas, debido a que los barorreceptores aumentan su umbral de excitabilidad cuando el estímulo se prolonga.

Neurotransmisión simpática. El flujo de señales simpáticas hacia el interior de las células de los órganos efectores, es mediado por las tres catecolaminas naturales: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Su función neurotransmisora requiere de su unión específica a receptores localizados sobre las membranas de las células blanco. Estas moléculas receptoras distribuidas ampliamente en los tejidos del organismo humano se denominan receptores simpáticos. Sobre bases farmacológicas y estudios de unión con radiolígandos, se les clasifica en tres tipos: alfa, beta y dopa, y por lo menos en dos subtipos a cada uno de ellos. Los subtipos se dividen en presinápticos y posinápticos según su localización sináptica.^{8,15}

Cada tipo de receptor simpático es activado con mayor especificidad por una de las tres catecolaminas naturales: los alfa por la noradrenalina, los beta por la adrenalina y los dopa por la dopamina. Por este hecho suelen denominárseles receptores noradrenérgicos, adrenérgicos y dopamínérgicos, respectivamente.

2. Químicos

Operando también en un rango de segundos, se encuentran en los líquidos corporales, son algunos iones y dos gases disueltos que influencian la homeostasis de la presión arterial.¹⁶

Sodio

Su papel principal en el organismo humano se basa en su capacidad para mantener el volumen de líquido extracelular y el líquido osmótico. Para el logro de este fin el riñón debe controlar de manera eficiente, aunque compleja y dentro de límites estrechos, las concentraciones fisiológicas de este catión. La resorción de

sodio es un proceso diseñado básicamente para regular el volumen del líquido extracelular, aunque está acoplado a una serie de distintas funciones tubulares, como la secreción de hidrogeniones y la de potasio, que a su vez son necesarios para el control renal de otras actividades metabólicas.¹⁷ El sodio es filtrado libremente por el glomérulo y resorbido principalmente a nivel del túbulito proximal (60-70%). Ingrera a la célula de dicho túbulito mediante: a) su unión a proteínas acarreadoras de sodio (difusión facilitada), concentradas sobre su borde en cepillo; b) un gradiente de concentración a través de la membrana, con alta concentración de sodio en la luz tubular y baja en el interior de la célula; c) sistemas de cotransporte sodio/glucosa y sodio/aminoácidos; y d) de sistemas de cotransporte sodio/hidrogenión, sodio/calcio y sodio/litio.¹⁸⁻²³

La regulación de la excreción renal de sodio es multifactorial. En la expansión del volumen de líquido extracelular, la excreción de sodio aumenta y en la contracción de este mismo volumen líquido, el riñón retiene sodio. En esencia tales mecanismos representan un sistema de retroalimentación destinado a mantener un volumen sanguíneo circulante efectivo, amplificado o disminuido por varios mecanismos de control, tales como el de la aldosterona y el de los péptidos natriuréticos,²⁴ entre otros.

Potasio

Los suplementos de potasio aumentan la excreción de sodio y producen un efecto hipotensor franco. Por el contrario la deplección de potasio disminuye la excreción de sodio e induce un efecto hipertensor, que no se observa en sujetos con dietas bajas en sodio.^{25,26}

La ingesta de potasio juega un papel modulador de la presión sanguínea, a través de su efecto indirecto sobre la excreción de sodio y un modesto efecto directo sobre el tono del músculo liso vascular.

Calcio

La concentración plasmática del calcio es regulada por las glándulas paratiroides mediante la hormona paratiroides, en respuesta a la hipocalcemia. Esta hormona aumenta el nivel de calcio circulante movilizando de sus depósitos óseos, aumentando su resorción por los túbulos renales y su absorción intestinal.

El ingreso del calcio a las células se alcanza por medio de canales operados por voltaje (COV) y los operados por receptores (COR); estos últimos se activan (abren) por diversos neurotransmisores y hormonas. Los canales operados por voltaje están for-

mados por cinco subunidades proteicas (alfa 1, alfa 2, beta, gamma y delta), y se dividen en tres subtipos (L, N, T) con base en sus conductancias y sensibilidades al voltaje. Las dihidropiridinas se unen a las subunidades alfa 1 y los bloquean, es decir, impiden la entrada futura de calcio.^{27,28}

El transporte del calcio hacia el retículo endoplásmico y sarcoplásmico, el principal almacén de calcio intracelular en condiciones fisiológicas, se efectúan por la acción de otra ATP-asa de Ca^{++} con mayor afinidad por él, tomando en cuenta que transporta dos átomos de calcio por molécula de ATP hidrolizada. La salida de calcio del retículo hacia el citoplasma se realiza por la acción de un segundo mensajero, el trifosfato de inositol (IP₃), el cual abre los canales de calcio. Finalmente, el transporte de calcio del citoplasma hacia la mitocondria, el menos importante, es de naturaleza electroquímica, lo que significa que el calcio entra debido a la salida previa de iones hidrógeno, situación que al crear un medio electromagnético atrae al calcio hacia la membrana interna mitocondrial. Por otro lado, la salida del calcio hacia el citoplasma se efectúa también por cotransporte de un átomo de Ca^{++} por dos de Na^+ . Es interesante señalar que a través del sistema de transporte mitocondrial de calcio se regula la actividad de tres deshidrogenasas sensibles a este catión, importantes en el metabolismo oxidativo, la piruvato deshidrogenasa, la NAD⁺-isocitrato deshidrogenasa y la oxoglutarato deshidrogenasa.²⁹

El calcio juega un papel central en el control de la presión sanguínea, debido a su crítica intervención en el proceso contráctil, tanto del músculo estriado cardíaco como del músculo liso vascular. El aumento o la disminución del calcio intracelular en ambas células musculares indefectiblemente modificará las cifras de la presión arterial.

El calcio descubre los sitios activos de la actina y permite la interacción entre los filamentos contráctiles de esta proteína con los de la miosina.

Magnesio

El magnesio entra a las células del organismo posiblemente a través de un canal específico. Una vez en su interior la mayor parte de este catión es quemado por sustratos orgánicos del tipo del ATP. Sale de las células por un sistema de cotransporte $\text{Na}^+ \text{-Mg}^+$ o por una bomba de magnesio.³⁰

Las funciones del magnesio consisten en activar varias reacciones enzimáticas, como las catalizadas

por varias fosfocinasas y fosfatasas, para el almacenamiento y posterior utilización de la energía. Un ejemplo común es el de la activación de las ATP-osas que regulan el nivel de electrólitos intracelulares, para lo cual el magnesio forma complejos con el ATP ($\text{Mg}^{++} \text{-ATP}$) que sirven como sustratos de las enzimas. Las ATP-osas dependientes de magnesio ($\text{Mg}^{++} \text{-ATP}$) incluyen a la ATP-osa de Ca^{++} , asociadas con las bombas de sodio, de potasio y de calcio respectivamente. Cabe aclarar que la bomba de protones es esencial para la generación mitocondrial de ATP y el amortiguamiento del pH. Además de su papel primario en el transporte de iones, las ATP-osas dependientes de magnesio ejercen otras importantes funciones, como la hidrólisis de ATP necesaria en varios procesos endergónicos.^{31,32}

El magnesio tiene capacidad hipotensora por el bloqueo de los canales de calcio operados por voltaje, lo cual produce relajación del músculo liso vascular.

Otros

Dos compuestos químicos con actividad vasoconstrictora probada son el oxígeno y el óxido de carbono; en tanto que la glucosa produce vasodilatación arteriolar.¹⁶

MECANISMOS INTERMEDIOS

La actividad de control de este grupo empieza, aproximadamente, veinte minutos después de establecido el desajuste de la presión arterial incluye dos grupos de mecanismos: físicos y hormonales.³³

1. Físicos

Se originan debido a dos propiedades intrínsecas de los propios vasos sanguíneos, la desviación del líquido intravascular y la de estiramiento-relajación de la pared vascular. A pesar de que su acción sólo dura algunos días, poseen gran eficiencia en el control de la presión sanguínea.

Desviación del líquido intravascular

Un aumento sustancial de la presión arterial sistémica causa un cambio semejante en la presión hidrostática microvascular. Este fenómeno fuerza la salida del líquido del interior del vaso hacia el espacio intersticial, lo que disminuye el alza de presión alrededor de los tres cuartos de su valor normal. En la situación contraria, baja de la presión sanguínea,

el líquido intersticial es regresado por ósmosis al espacio intravascular.

Estiramiento-relajación

Una elevación importante de la presión intravascular causa un estiramiento gradual de las paredes del vaso y consecuentemente relajación de sus fibras musculares lisas, lográndose de esta manera acomodar el volumen sanguíneo extra. Su capacidad de ajuste de la presión sanguínea es del 30% aproximadamente.

2. Humorales

Constituyen el subgrupo de mecanismos de control de la presión arterial más profuso y complejo. Está representado por una variedad de sustancias hormonales de naturaleza química diversa que operan en concierto o individualmente, tanto en las alzas como en las bajas de la presión sanguínea.³⁴⁻³⁶

Sistema renina-angiotensina

La renina es sintetizada, almacenada y secretada hacia la circulación arterial renal por las células granulares del aparato yuxtaglomerular. Su secreción es controlada por dos vías intrarrrenales y una extrarrrenal. La vía intrarrrenal de la mácula densa opera de acuerdo al flujo de NaCl. El aumento del flujo de este compuesto inhibe la liberación de renina y su disminución la estimula. La vía intrarrrenal del barorreceptor funciona de acuerdo a los cambios de la presión sanguínea en los vasos preglomerulares, su aumento inhibe la liberación de renina y su baja la estimula. La vía extrarrrenal del receptor beta-adrenérgico es mediada por la liberación de noradrenalina desde las terminales nerviosas simpáticas posganglionares; la activación de los receptores adrenérgicos de las células yuxtaglomerulares aumenta la secreción de renina.^{35,37}

El angiotensinógeno es sintetizado principalmente por el hígado, aunque también en el riñón, en el tejido graso y en ciertas áreas del sistema nervioso central, es el sustrato de la renina, que la convierte en angiotensina I (A-I).^{37,38}

La enzima convertidora de angiotensina, (ECA) está ampliamente distribuida como una ectoenzima unida a la membrana de las células endoteliales de todo el sistema vascular, sobre el epitelio de absorción intestinal y renal, y sobre los plexos coroideos y la sustancia negra del sistema nervioso central. También se encuentra en cantidades menores en el

plasma y en las células germinales de los testículos.^{37,39} Es una dipeptidil carboxipeptidasa que cataliza a la angiotensina I, convirtiéndola en angiotensina II (AGII) y degrada al nonapéptido bradicinina.

Los efectos fisiológicos de la AGII los ejerce a través de receptores específicos localizados sobre la superficie de la membrana plasmática de las células blanco. A la fecha han sido clonados dos subtipos de receptores denominados AT₁ y AT₂.

El sistema renina-angiotensina se activa cuando baja la presión arterial por disminución del volumen sanguíneo y/o de la concentración del sodio plasmático, principalmente. También lo activan la hipoperfusión de la corteza renal de cualquier etiología y la estimulación de los receptores simpáticos beta-2 del aparato yuxtaglomerular.

1. La AGII aumenta las resistencias periféricas totales a través de un mecanismo directo y varios indirectos
 - a) Vasocostricción directa. La A-II constriñe las arteriolas precapilares y, en menor grado, las vérulas poscapilares actuando sobre sus receptores AT₁ localizados sobre las células musculares lisas de estos vasos de resistencias. Este efecto vasoconstrictor es más fuerte en el riñón y menos en el lecho vascular esplácnico y los vasos del cerebro, y aún más débil en los vasos del pulmón y en los del músculo esquelético.⁴⁰
 - b) Aumento de la neurotransmisión noradrenérgica periférica, mediante el incremento de la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas simpáticas, inhibición de la recapacitación de noradrenalina por las terminales nerviosas y aumento de la respuesta vascular a esta catecolamina.
 - c) La AGII aumenta el flujo de salida de señales simpáticas. Atenúa las reducciones de la descarga simpática mediada por barorreceptores. Causa un efecto dipsogénico mediado centralmente y aumenta la liberación de vasopresina desde la neurohipófisis.⁴¹
 - d) La A-II estimula la liberación de catecolaminas mediante la despolarización de las células cromafines de la médula suprarrenal.

2. Acciones renales

Reduce la excreción urinaria de sodio y agua e incrementa la excreción de potasio.

- a) Concentraciones muy bajas de AGII, aumenta la reabsorción de sodio, cloro y bicarbonato en el túbulo proximal.

- b) Estimula la síntesis y secreción de aldosterona por las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Este efecto es aumentado bajo condiciones de hiponatremia o hipercalemia y es reducido en las condiciones opuestas.
 - c) Hemodinámica renal. La AGII reduce el flujo sanguíneo renal mediante constricción directa del músculo liso vascular renal, aumento del tono simpático y facilitación de la neurotransmisión adrenérgica.
3. Estructura cardiovascular

La AGII estimula la migración, proliferación, hipertrrofia y/o la capacidad de síntesis de las células musculares lisas de los vasos, los cardiomiositos y/o los fibroblastos. También aumenta la expresión de genes que codifican para las proteínas de la matriz extracelular, tales como colágena, fibronectina, y tenacina, entre otras.^{37,38,40}

Vasopresina

También se le denomina hormona antidiurética (HAD). Hormona sintetizada por las neuronas de los núcleos hipotálamicos supraóptico y paraventricular, es liberada hacia la circulación sanguínea principalmente por un aumento de la osmolaridad del plasma y por la hipovolemia/hipotensión severa. También estimulan su liberación: el dolor, la náusea, la hipoxia y algunas hormonas y neurotransmisores (acetilcolina, histamina, dopamina, angiotensina II, etc.), inhiben su liberación el péptido natriurético auricular, el ácido gamma-amino-butyrico y los opioides.³⁴

Los efectos celulares de la vasopresina son mediados por su interacción con dos tipos principales de receptores de membrana: V₁ y V₂; los receptores V₁ se dividen en los subtipos: V_{1a} y V_{1b}. El subtipo V_{1a} es el más abundante, y se ha encontrado en el músculo liso vascular, las células intersticiales del riñón, los vasos rectos de la microcirculación renal, las células epiteliales de los túbulos colectores de la corteza renal, vejiga urinaria, miometrio, adipositos, hepatocitos, plaquetas, bazo, testículos y en muchas estructuras del sistema nervioso central. El subtipo V_{1b} se ha localizado sólo en la adenohipófisis. Los receptores V₂ se localizan sobre las membranas basolaterales de las células de los túbulos colectores renales, y se acoplan a la adenil ciclase a través de una proteína G estimulatoria.^{42,43}

En resumen, las acciones renales de la vasopresina son:

1. La interacción con sus receptores V₁ media la contracción de las células del mesangio en el glomerulo y la contracción de las células musculares lisas de los vasos rectos y las arteriolas eferentes; no obstante, se desconoce el significado fisiológico de estas acciones.
2. Los receptores V₁ estimulan la síntesis prostaglandinas por las células intersticiales medulares; y tomando en cuenta que la PGE₂ inhibe al adenil ciclase en los túbulos colectores, esta acción de los receptores V₁ puede impedir la anti-diuresis inducida por los receptores V₂.
3. Los receptores V₁ sobre las células principales de los túbulos colectores de la corteza renal inhiben el flujo de agua mediante la activación de la proteína cinasa C.
4. La interacción de la vasopresina con sus receptores V₂, aumentan la permeabilidad del agua en los túbulos colectores; un efecto crítico para la conservación del agua corporal en situaciones de deshidratación.
5. Los receptores V₂ aumentan el transporte de urea y sodio, efectos ambos mediados por AMPc. El aumento del transporte de urea se confina a los túbulos colectores de la médula interna, lo cual aumenta la osmolaridad de esta zona y por consiguiente la capacidad del riñón para concentrar la orina.

Las acciones sistémicas de la vasopresina incluyen su potente efecto constrictor sobre los vasos de resistencia, mediado por sus receptores V₁; vasoconstricción coronaria; neurotransmisor y/o neuromodulador en el sistema nervioso central (receptores V₁); aumento de los niveles circulantes de los factores procoagulantes VIII y el de von Willebrand (receptores V₂); estimulación del músculo liso uterino e intestinal (receptores V₁); agregación plaquetaria y aumento de la glucogenólisis (receptores V₁).

Péptido natriurético auricular

Además del corazón, es liberado por el hipotálamo, la adenohipófisis, la médula suprarrenal, el pulmón, el riñón, la tiroides y la glándula submaxilar, los niveles plasmáticos en sujetos con dietas variadas en sodio oscilan entre 10 y 40 pg por mililitro, y su vida media es de 2 a 4 minutos en el humano.⁴⁴ Sus acciones fisiológicas son mediadas por su unión a recep-

tores específicos R1 y R3, el riñón es el órgano en donde actúa de manera preponderante.

Sus acciones renales consisten en:

1. Aumento de velocidad de filtración glomerular, por incremento del gradiente de presión hidráulica entre la luz del capilar y el espacio de Bowman, debido a sus efectos diferenciales sobre el tono de las arteriolas aferente y eferente.
2. Aumenta el coeficiente de filtración glomerular (Kf). La combinación de los efectos anteriores resulta en aumento de la presión de filtración y por consiguiente, de la fracción de filtración de una carga mayor de sal y agua hacia los túbulos, para su excreción.
3. Disminuye la reabsorción del sodio y agua filtrados, inducida por vasopresina a nivel de los túbulos distales y colectores, causando una profunda natriuresis.
4. Redistribuye el flujo sanguíneo de la corteza hacia la médula interna, con lo cual diluye el intersticio papilar y causa mayor excreción de sodio y agua.^{44,45}

Las acciones cardiovasculares del péptido nutriérgico incluyen la relajación directa del músculo liso vascular, principalmente de las grandes arterias (aorta, renal, iliaca); reduce el gasto cardiaco, por desviación de volumen del espacio intravascular al extravascular y por reducción de la precarga debida a relajación de los músculos lisos venosos, efecto que aumenta la capacitancia venosa y disminuye el retorno venoso.

Las acciones endocrinas del ANP son la disminución de la secreción de la renina y la angiotensina; bloquea la secreción de aldosterona y disminuye la síntesis y liberación de vasopresina. Esta última acción puede potenciar la baja del tono vascular y por este mecanismo aumentar sus efectos diurético y natriurético.^{45,46}

Sistema calicreína-cininógeno-cinina

En 1949, Roche e Silva y cols. reportaron que la tripsina y ciertos venenos de serpiente actuaban sobre globulinas a-2 del plasma, produciendo un nonapéptido que disminuía la presión sanguínea y causaba contracción lenta del intestino, la nombraron bradicina. Poco tiempo después descubrieron un decápепtido al cual denominaron lisil-bradicina. Ambas sustancias pertenecen a un grupo genéricamente denominado cininas, con estructuras químicas y propiedades farmacológicas semejantes, y de amplia distribución en la naturaleza.^{47,48}

Calicreínas. Son dos proenzimas, una localizada en el plasma y la otra en los tejidos. La precalicreína plasmática es una proteína sintetizada por el hígado; unida a su sustrato natural, el cininógeno de alto peso molecular. Este complejo molecular circulante es mantenido inactivo por inhibidores de proteasas, como el inhibidor del primer componente del complemento activado (C1INH) y la macroglobulina alfa-2, esta proenzima es fragmentada y activada por el factor Hageman (Factor XII) a su forma activa o calicreína plasmática.⁴⁷⁻⁴⁹ La precalicreína tisular es sintetizada por varios tejidos, incluyendo las glándulas salivales, el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el páncreas. Su síntesis es regulada por el nivel de aldosterona del riñón y las glándulas salivales, y por los andrógenos en otros tejidos glandulares. La activación de la precalicreína tisular a calicreína requiere ruptura proteolítica, pero se desconoce la enzima involucrada.

Cininógenos

Son los sustratos para las calicreínas; el cininógeno de alto peso molecular es roto por ambas calicreínas, (plasmática y tisular) para producir bradicinina y calidina, y el cininógeno de bajo peso molecular sólo es roto por la calicreína tisular para generar calidina.

Las acciones fisiológicas de las cininas requieren de su unión a dos tipos distintos de receptores denominados B₁ y B₂. El receptor B₂ une tanto bradicinina como calidina, y está presente de manera constitutiva en la mayoría de los tejidos normales. Para efectuar su función de transducción del mensaje, se acopla a proteínas Gs, de lo cual resulta la activación de las fosfolipasas A₂ y C. La activación de la fosfolipasa A₂ libera al ácido araquidónico de sus uniones éster con los fosfolípidos C, induce la producción de trifosfato de inositol, mediador intracelular que aumenta la concentración de calcio citóslico; y la del diacilglicerol, otro mensajero intracelular que aumenta la actividad de la proteína cinasa C dependiente e independiente de calcio. El receptor del tipo B₁ se localiza principalmente sobre la superficie del músculo liso vascular normal.^{47,49}

En el sistema cardiovascular las cinasas producen vasodilatación sistémica, mediada por la producción endotelial de óxido nítrico (ON). No obstante, su papel en la regulación de la presión sanguínea en el sujeto normal parece ser modesto; pero ejerce un importante efecto vasodepresor en estados hipertensivos.

A nivel renal aumentan el flujo sanguíneo y el transporte electrogénico de cloruro en el túbulos colectores, mediante la estimulación de sus receptores basolaterales.

Péptidos opioides

Comprenden tres familias distintas, las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas. Sus acciones fisiológicas son mediadas a través de su unión a tres tipos de receptores denominados: *μ*, *κ* y *δ*. La endorfina se une con alta afinidad a los receptores *μ*, la dinorfina a receptores *κ*-1 y las encefalinas a receptores *δ*.

La administración de beta-endorfina disminuye gradualmente la presión arterial, sin afectar la frecuencia respiratoria. Por el contrario, la microinyección de encefalinas aumenta la presión y la frecuencia cardiaca.⁵⁰⁻⁵³

Otros péptidos

Varios péptidos que alcanzan la circulación periférica, participan en la modulación de la presión arterial sistémica. Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) influencia la función renal a través de su acción regulatoria sobre la síntesis de aldosterona. La hormona estimulante de los melanocitos posee actividad natriurética, y posiblemente participe en la compleja regulación de la secreción de aldosterona. Otras dos hormonas, la del crecimiento (HC) y la prolactina, también poseen efectos sobre la hemodinámica renal.

Se conoce menos sobre las acciones hemodinámicas renales de las hormonas paratiroides, calcitonina, insulina, glucagón y algunos péptidos gastrointestinales. Hace algún tiempo se aisló el péptido producido por las glándulas paratiroides con gran capacidad para elevar la presión sanguínea, motivo por el cual se le denominó factor hipertensor paratiroides.³⁴

Eicosanoides

La biosíntesis de eicosanoides ocurre en respuesta a estímulos físicos, químicos y hormonales, y su calidad y tipo dependen primeramente de la disponibilidad local de acilhidrolasas, enzimas responsables de liberar al ácido araquidónico de sus almacenes celulares. Una vez disponible, una cantidad importante de este ácido es rápidamente metabolizado a varios productos oxigenados, por la acción de las ciclooxygenasas, las lipooxygenasas y el citocromo P450, principalmente.^{53,56}

Las acciones fisiológicas de los eicosanoides generados por la acción de la lipooxygenasa sobre el ácido araquidónico, específicamente de la familia de los leucotrienos, son mediados por tres tipos de receptor-

res: LTB₄, LTC₄ y LTD₄/LTE₅, y todos parecen activar a la fosfolipasa C.

Acciones cardiovasculares. Las prostaglandinas de la serie E (PEGs) actúan como potentes vasodilatadoras a nivel de las arteriolas, esfinteres precapilares y vérulas poscapilares; la PGD₂ causa vasodilatación en bajas concentraciones y vasoconstricción en altas concentraciones y la PGF₂, no altera la presión sanguínea. La PGI₂ es cinco veces más potente que la PGE₂ para causar vasodilatación, y debido a que no es inactivada por el endotelio pulmonar, se considera un modulador fisiológico del tono vascular sistémico, que se opone a la acción de los vasoconstrictores.⁵⁷

A nivel renal la PEG₂ y la PGI₁ aumentan el flujo sanguíneo y provocan diuresis, natriuresis y caliuressis; con poco cambio en la velocidad de filtración glomerular.

El tromboxano A₂ (TXA₂) disminuye el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y participa en la retroalimentación tubuloglomerular.

En 1980, Muirhead descubrió un novel sistema renomedular que coadyuva en el control de la presión sanguínea, localizada en las células intersticiales renomedulares de la papila, que secretan un factor de baja polaridad denominado lípido neutro renomedular antihipertensor (ANRL).

La secuencia se inicia con la entrada a la corriente sanguínea de un lípido inactivo (Medulipina I) sintetizado y liberado por las células intersticiales renomedulares, el cual a su arribo al hígado es activado por una monooxigenasa que lo convierte a su forma activa (Medulipina II). Esta sustancia es la responsable de las acciones diuréticas, natriuréticas, vasodilatadoras e inhibitorias de la actividad simpática del ANRL.⁵⁸

Aldosterona

Es una hormona mineralocorticoide sintetizada en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal; por el estímulo del aumento de la concentración del potasio en el líquido extracelular, la concentración plasmática de angiotensina II, la baja concentración de sodio corporal y la concentración plasmática de hormona adrenocorticotrópica.

Las enzimas que participan en la síntesis de este mineralocorticoide son miembros de la superfamilia del citocromo P450, un grupo de oxidases de función mixta involucrado en el metabolismo de xenobióticos y en la biosíntesis de compuestos endógenos tales como las hormonas esteroideas, la vitamina D, los ácidos biliares, las prostaglandinas y las aminas biogénicas.^{59,60}

El receptor para aldosterona se localiza en el citoplasma de las células de los túbulos distales y colectores de la corteza renal, el colon, de las glándulas salivales, de las sudoríparas y del hipocampo.

La unión de la aldosterona a su receptor regula el balance del agua y los electrólitos.⁵⁹⁻⁶²

Aminas vasoactivas

Además de las catecolaminas, existen otras dos aminas biogénicas con capacidad vasoactiva, la histamina y la serotonina. El papel de ambas en el control fisiológico de la presión arterial parece ser modesto, aunque se torna obvio en algunas condiciones patológicas.³⁶

Histamina

Es sintetizada y almacenada principalmente en los gránulos de las células cebadas y los basófilos, y en menor cantidad en los gránulos de los neutrófilos y las plaquetas, ejerce sus acciones fisiológicas interactuando con tres tipos de receptores específicos: H₁, H₂ y H₃. Su principal acción sobre el sistema cardiovascular consiste en dilatación capilar, lo que resulta en baja de la resistencia periférica total y caída de la presión sanguínea sistémica.

Su acción vasodilatadora involucra tanto a sus receptores H₁ y H₂, presentes en los vasos de resistencia.⁶³ La activación de los receptores H₁ localizados sobre las células endoteliales lleva a un intercambio del calcio intracelular, activación de la fosfolipasa A₂ y producción local de óxido nítrico.

Los receptores H₂ están presentes sobre las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, su activación provoca efecto relajante.

5-hidroxitriptamina (5-HT)

También conocida como serotonina, se localiza en las células cromafines del intestino, en los gránulos densos de las plaquetas y en ciertas áreas del cerebro. Ejerce sus acciones fisiológicas interactuando con siete subtipos de receptores de membrana.

La interacción de la serotonina con su receptor 5-HT₁ causa liberación endotelial de óxido nítrico y por consiguiente vasodilatación; por el contrario, su interacción con el receptor 5-HT₂ causa vasoconstricción, al aumentar la concentración de calcio citoplasmático.^{64,65}

Óxido nítrico (ON)

Es una molécula identificada en el endotelio vascular, es un radical libre de vida media entre tres y cinco segundos. Su importancia radica en que efectúa múltiples y variados papeles fisiológicos, por lo menos en una decena de tipos celulares de varios tejidos, que van desde el cerebro hasta el pene, entre ellas la inhibición de la agregación plaquetaria.

La acción más trascendente en el control de la presión arterial, es la relajación del músculo liso vascular, también abre los canales de potasio y por consiguiente causa hiperpolarización de su membrana. A este respecto debe agregarse que el endotelio sintetiza otra sustancia hiperpolarizante, denominada factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF).

El ON es la molécula ejecutora de las acciones vasodilatadoras de sustancias como la acetilcolina, la bradicina, la histamina, la serotonina, los nucleótidos de adenina, la noradrenalina y la trombina. Todas ellas causan vasodilatación al interactuar con sus receptores específicos sobre la membrana de la célula endotelial, lo cual aumenta la concentración de calcio citoplasmático, catión que induce la síntesis de ON.⁶⁴⁻⁷²

Endotelina

Es un poderoso péptido vasoconstrictor que suma sus efectos al de otros vasoconstrictores de producción local, como la angiotensina II y algunos prostanoïdes.⁷³

A la fecha se han identificado tres isoformas de la familia de las endotelinas: ET₁, ET₂ y ET₃. La ET₁ es la isoforma principal, producida exclusivamente por las células endoteliales.

La mayor parte de la ET₁ formada es liberada hacia las células musculares lisas de los vasos y sólo una pequeña porción es secretada hacia la luz, sus efectos biológicos los ejercen por la activación de receptores específicos de dos tipos, ET_A y ET_B. Los receptores ET_A se localizan sobre el músculo liso vascular y causan contracción poderosa y de larga duración por mecanismos dependientes de calcio, e inducen proliferación. Los receptores ET_B de la superficie del músculo liso vascular inducen los mismos efectos; pero los que se localizan sobre las células endoteliales producen vasodilatación a través de la liberación de ON y PGI₂. Estos efectos bimodales resultan de las acciones antagónicas de los dos tipos de receptores de la pared vascular.⁷³⁻⁷⁶

La producción de endotelina, es provocada por estímulos físicos como la fuerza o tensión que ejerce la columna sanguínea al deslizarse sobre el endotelio, químicos como la hipoxia de las grandes alturas, y/o por la activación de receptores para AGII vasopresina, bradicina, adrenalina, insulina, glucocorticoides y tromboxano A₂, o por factores de crecimiento como la interleucina-1 y el factor transformador del crecimiento beta-1. En contraste sólo dos sustancias inhiben la producción o liberación de ET1, el péptido natriurético y el óxido nítrico.⁷⁵⁻⁷⁷

MECANISMOS LENTOS

Integrados por el binomio riñón/líquidos corporales. Su acción empieza varias horas después del desarrollo de la presión arterial, pero su duración es prácticamente infinita, por lo que no cabe duda, es el sistema de control de la presión arterial más eficiente a largo plazo.^{78,79}

Cada nefrona, de los millones aproximados que poseen ambos riñones, funciona independientemente del resto, por lo que esta pequeña estructura es considerada la unidad anatomicofuncional del riñón. Cada una de ellas consta básicamente de dos sistemas de tubos muy delgados, uno de origen endotelial o sistema capilar y el otro de origen epitelial o sistema tubular.

El sistema capilar comprende a los capilares glomerulares y a los peritubulares. Los primeros trabajan a alta presión y, por consecuencia, filtran líquido; en contraposición a los segundos, que por trabajar a baja presión reabsorben líquido. El sistema tubular está constituido por un epitelio cilíndrico, y funcionalmente dividido en varios segmentos cuya permeabilidad varía cuantitativa y cualitativamente entre sí. Los diferentes segmentos, partiendo del centro a la periferia, son: túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal, túbulo colector y conductor elector, el cual finalmente desemboca en la pelvis renal.

La superposición de las capas endoteliales y la epitelial, con sus respectivas láminas basales, origina la denominada membrana glomerular una de cuyas características sobresalientes es la presión de poros de diferente magnitud (160 Amstrongs entre las células endoteliales, 110 en la lámina basal y 70 entre las células epiteliales) que la hacen entre 100 y 500 veces más permeable que cualquier membrana capilar común.⁷⁸⁻⁸¹

El riñón mantiene el control de la presión arterial sistémica mediante dos mecanismos de acción básicos: la filtración y la reabsorción de líquidos y solutos. Des-

de el punto de vista físico simple el montaje de ambos mecanismos requiere la creación de gradientes de presión, entre las presiones hidrostática y coloidosmótica de los papilares glomerulares y las de las capilares peritubulares. A estos dos mecanismos de acción básicos debe agregarse el fenómeno de ósmosis, íntimamente relacionado con ellos, debido a su gran importancia de la dirección del movimiento del agua.⁸⁰

El mecanismo que autorregula la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo glomerular, a efecto de mantenerlo en niveles constantes, corre a cargo del aparato yuxtaglomerular, integrado por la mácula densa, conjunto de células epiteliales en contacto íntimo con las arteriolas y las células yuxtaglomerulares, que son células musculares lisas de las arteriolas aferentes y eferentes.

La estratégica localización del aparato yuxtaglomerular, entre arteriolas aferentes, eferentes y túbulos, sugiere que el líquido del túbulo distal juega un importante papel en el control funcional de la nefrona, a través de potentes señales retroalimentadoras entre dichas estructuras. Así por ejemplo, ante una baja de la filtración glomerular, aumenta la reabsorción de iones de sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle y, consecuentemente, disminuye la concentración iónica de la mácula densa. Este cambio iónico genera a su vez dos señales de retroalimentación, una dilata la arteriola aferente y consiguientemente aumenta el flujo sanguíneo y la presión glomerular; y la otra libera renina de las células yuxtaglomerulares para formar angiotensina II (A-II). Acto seguido, esta molécula constriñe poderosa y preponderantemente a la arteriola eferente y contribuye al aumento de la presión intraglomerular. La acción conjunta de ambos mecanismos retorna a la filtración glomerular al nivel requerido y la mantiene constante, a pesar de las variaciones considerables de la presión arterial sistémica.⁸⁰⁻⁸²

CONCLUSIÓN

Como se puede observar, la regulación normal de la presión arterial sistémica es muy compleja y consta de múltiples sistemas de control, que prácticamente involucran a todo el cuerpo, y que están interrelacionados entre sí; lo que explica por un lado las dificultades que tenemos hasta ahora, para entender en forma adecuada la fisiopatología de la llamada hipertensión arterial primaria y por otro las acciones entrelazadas de los diferentes grupos de antihipertensivos.

Sin embargo se ha avanzado, estamos lejos de aquellos años del siglo XX, en que se perfeccionó el esfigmo-

manómetro, se identificó a la hipertensión arterial como una enfermedad y se le consideró peligrosa, y estamos cerca en este siglo de poner las cosas en claro e identificar con precisión la regulación de la presión arterial y con ello la causa específica de la hipertensión y consecuentemente ofrecer el tratamiento racional exacto para su control o mejor su curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swales JD. *Regulation of blood pressure and hypertension*. Oxford: Blackwell Science. 1995.
2. Swales JD. *Genetics of hypertension*. Oxford: Blackwell Science, 1995
3. Guyton AC. The overall system for arterial pressure regulation. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 268.
4. Guyton AC. Nervous regulation of the circulation, and rapid control of arterial pressure. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 194-204
5. Nobak CR, Demorest RJ. Cranial nerves. In: *The Nervous System*. New York: McGraw-Hill; 1986: 180-181
6. Guyton AC. The reflex mechanisms for maintaining normal arterial pressure. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 201
7. Ferrario CM. Central nervous System mechanisms of blood pressure control in normotensive and hypertensive states. *Chest* 1983; 83(2): 306-308. Supplement
8. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
9. Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classifications of alfa-adrenergic receptors. *Life Sci* 1977; 21: 696-706.
10. Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classifications of alfa-adrenergic receptors. *Life Sci* 1977; 21: 595-606.
11. Langer SZ. Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 481-498.
12. Gross F. Central alfa-adrenoceptors in cardiovascular regulations. *Chest* 1983; 83(2): 293-296. Supplement
13. Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha adrenoceptors in vascular smooth muscle *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 207-215.
14. Wikberg JES. The pharmacological classification of adrenergic alfa-1 and alfa-2 receptors and their mechanisms of action. *Acta Physiol Scand* 1979; 468: 1-99. Supplement
15. Pichler L. Involvement of presynaptic and postsynaptic alfa-adrenoceptors in the action of clonidine-like substances. In: *Pharmacological control of heart and circulation*. Budapest: Pergamon Press and Akadémiai Kiadó 1980; 1: 191-195.
16. Guyton AC. Effects of different ion and other chemical factors on vascular control. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 192.
17. Aronson PS, Thieir SO. El riñón. En: *Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad*. Buenos Aires: Panamericana 1988: 613-620.
18. Guyton AC. Dominant role of the kidney in long-term regulation of arterial pressure and in hypertension: The integrated system for pressure control. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 205-219.
19. Maxwell MH, Wask AU, Krishna GG. Electrolytes in the pathogenesis of hypertension. Part I. Altered sodium and potassium balance. In: Narins RG (ed). *Clinical Disorders of Fluids and Electrolytes Metabolism*. New York: McGraw-Hill 1994: 1591-1599.
20. Tuck ML, Corry DB. Electrolytes in the pathogenesis of hypertension. Part II: Cation transport. In: Narins RG (ed). *Clinical Disorders of Fluids and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill 1994: 1599-1608.
21. Adragna NC. Red cell lithium-sodium countertransport and sodium-potassium cotransport in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 795.
22. Brugnara C. Lithium-sodium countertransport in erythrocytes of normal and hypertension subjects. *Hypertension* 1983; 5: 529.
23. Burg M. Thick ascending limb of Henle's loop. *Kidney Int* 1982; 22: 454.
24. Blaustein MP. Role of natriuretic factor in essential hypertension. An hypothesis. *Ann Inter Med* 1983; 98: 785.
25. Abbrecht PH. Cardiovascular effects of chronic potassium deficiency in dogs. *Am J Physiol* 1972: 223-255.
26. Dluhy RG. Influence of dietary potassium on plasma rennin activity normal man. *J Appl Physiol* 1970; 28: 299.
27. Resnick IM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension: relation between serum and ionized calcium, magnesium and plasma rennin activity. *N Engl J Med* 1983; 309: 888-891.
28. Zemel MB, Gualdoni SM, Sowers JR. Sodium excretion and plasma rennin activity in normotensive and hypertensive blacks adults as affected by dietary calcium and sodium. *J Hypertension* 1986; 4(Suppl 6): 5343-5345.
29. Giles TD, Massie BM. Role of calcium antagonist as initial pharmacologic monotherapy for systemic hypertension in patients over 60 years of age. *Am J Cardiol* 1988; 61(16): 13H-17H.
30. Quamme GA, Dirks JH. Magnesium metabolism. In: Narins RG (ed). *Clinical Disorders of fluids and electrolytes metabolism*. New York: McGraw-Hill 1994: 373-379.
31. Agus ZS. Cytosolic magnesium modulates calcium channel activity in mammalian ventricular cells. *Am J Physiol* 1989; 256: C456.
32. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. Relationship to its actions on cardiac and muscular smooth muscle. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Raven Press 1970: 1003.
33. Guyton AC. Intermediate mechanisms for arterial pressure regulation. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 277.
34. Humphreys MH, Lin SY. Peptide hormones and the regulation of sodium excretion. *Hypertension* 1988; 11(5): 397-410.
35. Farías MG. Renina. En: *Química Clínica*. México: Manual Moderno 1988: 634.
36. Guyton AC. Humoral regulation of the circulation. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 191-192.
37. Jackson EK, Garrison JC. The renin-angiotensin system. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 733-742.
38. Guyton AC. The renin-angiotensin system: Its role in pressure control and hypertension. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 211-216.
39. Catravas JD, Orfanos SE. Pathophysiologic functions of endothelial angiotensin-converting enzyme. In: *Vascular Endothelium*. New York: Schattauer 1997: 193-201.
40. Ferrario CM, Gildenberg PL. Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. *Cir Res* 1972; 30: 257-262.

41. Ferrario CM, Dickinson CJ, Mc Cubbin JW. Central vasomotor stimulation by angiotensin. *Clin Sci* 1970; 239: 239-245.
42. Jackson EK. Vasopresin and other agents affecting the renal conservation of water. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 715-731.
43. Schoolwerth AC. Clinical assessment of renal function. In: *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Saunders 1995: 1023-1024.
44. Ausiello DA. Natriuretic Hormones. In: *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders 1996: 1194-1196.
45. Fifer MA, Molina CR, Quiroz AC et al. Hemodynamic and renal effects of arterial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 211-215.
46. Nagano M, Bravo EL. Impaired aldosterone production by long-term infusion of arterial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1990; 21: 51-56.
47. Serafin WE, Babe KS Jr. Bradykinin and kallidin and their antagonists. In: *The pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 593-597.
48. Scili AG, Farhy R, Scili G, Nolly H. The kallikrein-kinin system in heart and vascular tissue. In: *The Role Bradykinin in the Cardiovascular Action of Ramipril*. Frankfurt: Hoechst 1991: 17-27.
49. Nakagawa M, Nasletti A. Plasma kinin concentration in deoxycorticosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 411-415.
50. Resinine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 521-527.
51. De Jong W, Petti MA, Sitsen JMA. Role of peptides in brain mechanisms regulating blood pressure. *Chest* 1983; 83(2): 263-308. Suppl.
52. Gile TD, Sander GE. Interactions of leucine-enkephalin with alpha-adrenoceptors in the conscious dog. *Chest* 1983; 83(2): 363-366. Suppl.
53. Campell WB, Halushka PV. Lipid Derived Autocoids. Eicosanoids and Platelet-Activating Factor. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 601-611.
54. Chang J, Mausser JH, McGregor H. Phospholipase A2: function and pharmacological regulation. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 2429-2436.
55. O'Flaherty JT. Phospholipid metabolism and stimulus-response coupling. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 407-412.
56. Vadas P, Pruzanski W. Role of secretory phospholipase A2 in the pathobiology of disease. *Lav Invest* 1986; 55: 391-399.
57. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT et al. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilatation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66(2): 334-338.
58. Muirhead EE. The renomedullary system of blood pressure control. *Am J Med Sci* 295; 4: 231-233.
59. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocortical Steroids. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 1465-1470.
60. Guyton AC. Functions of the mineralcorticoids-aldosterone. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 843-846.
61. Salem M, Guarino AH, Chernow B. Regulation of mineralcorticoid release and actions. In: *The Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Saunders 1995: 1094-1095.
62. Hulter HN. Adrenal steroid hormones. In: *Clinical Disorders of fluids and electrolytes metabolism*. New York-McGraw-Hill 1994: 399-431.
63. Bebe KS, Serafin WE. Histamine. In: *The pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 581-586.
64. Sanders BE, Mayer SE. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor Agonists and Antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 249-263.
65. Oates JA. Carcinoid Syndrome. In: *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders 1996: 1348-1350.
66. Loscalzo J. Nitric oxide. In: *Principles of Internal Medicine*. New York McGraw-Hill 1998: 442-444.
67. Ignarro LJ. Physiologic and Pathophysiologic Significance of Nitric Oxide. In: *The Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Saunders 1995: 208-215.
68. Wylam ME. Nitric Oxide. In: *Pulmonary and Clinical Care Pharmacology and Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 218-220.
69. Synder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am* 1992; 266: 68-77.
70. Müntzel T, Just H, Harrison DG. The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. In: *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart: Schattauer 1197: 205-217.
71. Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373.
72. Haddad IY, Pitt BR, Matalon S. Nitric oxide in lung injury. In: *Sishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGrawHill 1998: 337-346.
73. Sütsch G, Wenzel R, Kiowski W, Lüscher T. Endothelium and its role in vascular physiology/biology. In: *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart: Schattauer 1997: 221-242.
74. Schiffrin EL. Endothelium: role in hypertension. In: *Vascular Endothelium. Physiology, Pathology and Therapeutic Opportunities*. Stuttgart: Schattauer 1997: 355-372.
75. Mylam ME. Endothelium. In: *Pulmonary and Clinical Care Pharmacology and Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 214-216.
76. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yzaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1989; 332: 411-415.
77. Lüscher TF, Wenzel RR, Noll G. Local regulation of the coronary circulation in the health and disease: role of nitric oxide and endothelin. *Eur Heart J* 1995; 16: C15-58.
78. Guyton AC. Formation of urine by the kidney: I: Renal blood Flow, glomerular filtration and their control. In: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 1991: 286-297.
79. Saxenhofer H, Roselli A, Weidmann et al. Urodilatin a natriuretic factor from kidneys, can modify renal and cardiovascular function in men. *Am J Physiol* 1990; 259: F832-838.
80. Jackson EK. Renal anatomy and physiology. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill 1996: 685-690.
81. Schoolwerth AC, Gher TWB. Renal blood flow. In: *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Saunders 1995: 1018-1020.
82. Teitelbaum I, Kleeman CR, Berl T. The physiology of the renal concentrating and diluting mechanisms. In: *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill 1994: 101-111.

Dirección para correspondencia:

Aarón Cruz Mérida

Mollendo 617

Col. Lindavista, México, D.F.

Tels.: 5586-0204, 5586-7201

5586-0782