

**ARTÍCULO ORIGINAL**

***Manejo renal de sodio en un modelo experimental de hipertensión arterial  
inducido por valsartan en ratas***

***Handling of renal sodium in an experimental model of arterial hypertension  
induced by valsartan in rats***

Aydelin Pérez Ramos<sup>I</sup>, María Ofelia Barber Fox<sup>II</sup>, Lucía González Núñez<sup>III</sup>, Ernesto Barber Gutiérrez<sup>IV</sup>, Maritza Victorio Fresneda<sup>V</sup>.

I Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. ICBP “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

II Especialista de I y II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. ICBP “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

III Especialista de I y II Grado en Histología. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Profesor Titular. Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I y II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Consultante. ICBP “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

V Técnica de Laboratorio de Fisiología Renal. ICBP “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial es la responsable de doce millones de accidentes cardíacos y vasculares diagnosticados en el mundo cada año. La búsqueda de una causa única es todavía un reto para el mundo de las investigaciones. Su fisiopatología involucra diversos factores que orientan hacia un origen multifactorial y surgen nuevos fármacos para su tratamiento. **Métodos:** Se administraron dosis subterapéuticas de valsartan, un inhibidor específico de los receptores AT-1 de la angiotensina II a sesenta ratas con presión arterial normal y se obtuvo un modelo experimental de hipertensión arterial. Se realizaron determinaciones de la presión arterial a todos los animales al inicio del experimento a los veinte, treinta y cinco y cincuenta días de evolución, tiempo que se correspondió con las series A, B y C respectivamente. Se realizaron determinaciones de la concentración plasmática, carga tubular, cantidad reabsorbida y cantidad excretada de sodio, en animales experimentales y controles, en los días establecidos para el estudio. **Resultados:** Las cifras de presión arterial comenzaron a elevarse en los grupos experimentales de las series B y C, después de la supresión de la droga, desde quince días y hasta cincuenta días. En los mismos se constató aumento de la reabsorción fraccional de sodio y disminución de su excreción, relacionado con el aumento de las cifras de presión arterial sistólica. Este hecho pudiera corresponderse con una hipertrofia del túbulo proximal. **Conclusiones:** Las modificaciones encontradas en el intercambio renal del sodio coinciden con las esperadas, respecto al mecanismo propuesto de retención hidrosalina en la génesis de la hipertensión arterial de estos animales.

**Palabras clave:** sodio, hipertensión, modelo de hipertensión.

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypertension is responsible for twelve million heart and vascular diseases diagnosed in the world every year. Searching for a single cause is still a challenge for researches. The physiopathology of hypertension involves diverse factors that point toward a polygenic origin, and new drugs arise for its treatment. **Methods:** Subtherapeutic doses of valsartan (a specific inhibitor of AT-1 receptors of the angiotensin II) were administered to 60 rats with normal blood pressure, and an

experimental model of high blood pressure (HBP) was obtained. BP levels were determined in all the animals at the beginning of the experiment and at 20, 35 and 50 days of progress. Such moments corresponded with series A, B and C respectively. Plasmatic concentration, tubular load, reabsorbed and excreted quantity of sodium were determined in experimental and control animals on the 20, 35 and 50 days of the study. **Results:** BP figures started to rise in the experimental series B and C after the suppression of the drug, from 15 up to 50 days. In the experimental animals of the series B and C the fractional reabsorption of sodium increased and its excretion decreased, together with an increase of systolic pressure figures. This could be related to a hypertrophy of the proximal tubule. **Conclusions:** The modifications found in the renal exchange of sodium coincided with those expected according to the proposed mechanism of hydrosaline retention in the origin of hypertension in these animals.

**Key words:** sodium, hypertension, model of hypertension.

## INTRODUCCIÓN

En la fisiopatología de la hipertensión arterial primaria resultan de mucha importancia las variaciones del gasto cardiaco, sobre todo en las etapas iniciales y de la resistencia periférica total, la cual generalmente aumenta. Aparentemente no hay lesión renal, sin embargo, es conocido que la excreción renal de sal y agua normales se logra con el aumento del régimen de presiones, ya que está descrita la incapacidad del riñón de mantener una excreción adecuada a presiones normales<sup>(1-4)</sup>.

Los factores que aumentan la presión de la curva de excreción renal pueden producir hipertensión. Se señalan cambios en el nivel de activación del sistema renina-angiotensina, aldosterona, vasopresina y estimulación nerviosa simpática. Existen otros factores propios del riñón como: la vasoconstricción renal, la disminución del coeficiente de filtración, la reducción de la masa renal y el aumento en la reabsorción tubular. El incremento de la reabsorción a nivel del túbulo proximal puede ser el resultado de la hipertrofia de este segmento y debiera contribuir a la elevación de la presión arterial<sup>(1-4)</sup>.

Este cambio morfológico descrito en estudios anteriores con nefrectomía unilateral y administración de inhibidores inespecíficos de la angiotensina II, se establece en los animales experimentales relacionados con la elevación de la presión arterial<sup>(4-7)</sup>.

En el desarrollo de un modelo experimental de hipertensión arterial túbulo dependiente, se ha encontrado un aumento de la presión arterial posterior a hipertrofia tubular renal, que se desarrolló luego de la supresión de propanolol, captopril y saralasin a estos animales. Los autores responsabilizaron el aumento de la presión arterial a una posible retención hidrosalina, consecuencia de la hipertrofia tubular demostrada<sup>(4-7)</sup>.

El efecto de la presión sanguínea sobre la excreción de sodio y agua a través de dos fenómenos: natriuresis de presión y diuresis de presión, es el más potente mecanismo de control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular, así como del mantenimiento del equilibrio del sodio y el agua. Esta retroacción entre los riñones y el sistema circulatorio, desempeñan un importante papel en la regulación a largo plazo de la presión arterial<sup>(1,8)</sup>.

Actualmente existen bloqueadores de los receptores AT-1 de la angiotensina II, acoplados a la proteína G. La unión de la angiotensina II a este receptor activa a la fosfolipasa C, la cual hidroliza al fosfatidil-4,5-bisfosfato, formándose el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG); el primero actúa sobre receptores del retículo sarcoplásmico y aumenta la liberación de calcio hacia el espacio intracelular, el DAG activa y transloca a la proteína cinasa C hacia la membrana celular donde: estimula la fosforilación de proteínas, activa al intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , a la fosfolipasa A2 y a los canales de calcio voltaje dependientes. Finalmente se producen en las células efectos como elevación de las concentraciones de calcio en el citosol, si tenemos en cuenta que a nivel de la membrana celular hay una disminución de la actividad de la bomba de calcio y el intercambio sodio y calcio transmembranal. Las concentraciones de sodio intracelulares aumentan al disminuir la actividad de la bomba de sodio potasio y además por el aumento de la permeabilidad de la membrana para el sodio. El pH del medio intracelular se eleva al aumentar la actividad del intercambiador sodio hidrógeno, lo cual estimula el crecimiento celular y la síntesis de proteínas. A través de este mecanismo la angiotensina II actúa sobre

tejidos tales como el sistema nervioso, los vasos sanguíneos, el corazón, el riñón y la corteza adrenal<sup>(9-12)</sup>.

El objetivo del presente estudio es provocar hipertensión arterial en ratas normotensas, utilizando un inhibidor específico de la angiotensina II y determinar el comportamiento de la reabsorción y excreción renal de sodio en el modelo experimental de hipertensión arterial en ratas.

## **MÉTODOS**

Se estudiaron sesenta ratas hembras, blancas, normotensas de la línea Wistar con un peso entre 200 gr y 300 gr que se agruparon en una muestra seleccionada al azar, la cual se dividió en tres series A, B, y C. Cada una de ellas con veinte animales de los cuales diez fueron experimentales y diez controles, por lo que en cada serie se constituyeron dos grupos: uno experimental y otro control.

### **Series A, B y C**

La solución de valsartan se preparó con una concentración de 5,6 mg por cada 70 ml de agua destilada, de manera que en 1 ml estuviesen contenidos 0.08 mg de valsartan. La droga se obtuvo a partir del contenido de cápsulas de 80 mg. Esta solución fue conservada a temperatura ambiente. Las dosis administradas fueron subterapéuticas para evitar el descenso de la presión arterial sistólica de animales normotensos, pero suficientes para producir relajación vascular.

La administración oral se realizó mediante la canulación del esófago de la rata, con una cánula preparada al respecto, acoplada a una jeringuilla de 5 ml.

A las ratas experimentales se les administró 1 ml de la solución por cada 100 g de peso corporal y a los controles 1 ml de agua común por cada 100 g de peso corporal. Todos los animales fueron pesados al inicio del experimento, después semanalmente durante la administración de la solución para ajustar su dosis y antes de finalizar el estudio.

A todos los animales se les midió la presión arterial sistólica (PAS) al inicio del experimento y a los veinte, treinta y cinco y cincuenta días del mismo, aproximadamente a la misma hora.

El estudio final consistió en cuantificar:

Intensidad de filtrado glomerular (IFG).

Concentración plasmática de sodio (CPS).

Carga tubular de sodio (CTS).

Cantidad reabsorbida de sodio (CRS).

Cantidad excretada de sodio (CES).

Durante la realización de los experimentos se cumplió con las normas éticas para el trabajo con animales de experimentación. Los mismos estuvieron expuestos a períodos regulares de luz y oscuridad, se mantuvieron con un adecuado abastecimiento de agua y alimentos, se garantizó la higienización de cajas y recambio de camas, se evitó el hacinamiento y la exposición a ruidos.

El procesamiento estadístico de los resultados se realizó mediante la confección de una base de datos en soporte electrónico que se procesó en el sistema SPSS.PC, de Microsoft en el soporte Windows XP2007, donde se utilizó un análisis de observaciones repetidas para la variable presión arterial sistólica. Para la comparación entre las medias de dos grupos fue empleada la t de Student. En el análisis del resto de las variables se empleó un análisis de la varianza para estudios transversales con el objetivo de realizar la comparación entre varios grupos independientes con respecto a variables continuas.

En el resultado final del análisis de la varianza se obtiene una f y una p para cada una de los distintos estratos, la  $p < 0.005$  indicó una diferencia significativa entre al menos dos grupos. Para conocer cuales grupos son distintos y la significación de las diferencias se realizaron comparaciones múltiples y luego el ajuste de Bonferroni.

Se determinó la PAS mediante la técnica de Riva-Rocci<sup>(13)</sup>.

La rata fue sometida durante treinta minutos a la acción de una lámpara de rayos infrarrojos de 250 watts, lo que provocó la dilatación en la arteria de la cola, facilitando la detección del pulso en el equipo. Una vez inmobilizada la rata en una caja plástica, se ajustó el micrómetro a la cola del animal hasta observar en la pantalla del osciloscopio una oscilación de alta frecuencia, lo que indica que la cola

del animal contacta correctamente con el material piezo-eléctrico, el cual es de gran sensibilidad y capaz de detectar pequeños cambios en la presión del pulso de la arteria de la cola del animal. Dicho material a su vez estuvo conectado a un pre-amplificador que aumentó la señal detectada en el dispositivo de alta sensibilidad.

En la determinación de la PAS se insufló el manguito opresor hasta observar en el osciloscopio la anulación de la oscilación de alta frecuencia. Después lentamente se disminuyó la presión en el manguito hasta la reaparición de la oscilación, tomando el valor de presión de ese momento como PAS.

Las concentraciones de inulina en plasma y orina fueron determinadas en filtrado libre de proteínas por sulfato de cadmio, por el método directo de resorcinol sin tratamiento alcalino<sup>(14,15)</sup>.

Las determinaciones de las concentraciones de inulina se realizaron en espectrofotómetro de registro visible (W 160), Shimatsu. Los valores de aclaramiento plasmático de inulina fueron expresados en ml/minuto/100 g de peso corporal.

Las concentraciones de sodio en el plasma y orina se midieron utilizando un fotómetro de llama Corning 400.

## RESULTADOS

Como se muestra en la Tabla 1, todos los animales fueron normotensos al inicio del experimento, incluso los animales experimentales tienen una media de presión arterial inferior a los controles.

**Tabla 1.** Presión sistólica inicial en las ratas de las tres series.

<b>Series</b>	<b>Grupos</b>	<b>n</b>	<b>PAS X (mm de Hg)</b>
<b>A, B, C</b>	E	30	110.33+/-3.511
	C	30	112.22+/-3.203

E- Experimental C-Controles.

Fuente: Modelo de recogida de datos.

En la Tabla 2, se puede observar que la presión arterial comenzó a elevarse, a los quince y treinta días de supresión de la administración de valsartan, en los animales experimentales. Las diferencias entre los grupos experimentales de las series B y C tuvieron significación estadística respecto a sus controles.

**Tabla 2.** Evolución de la presión arterial sistólica de las ratas en los diferentes grupos.

<b>Series/ Tiempo</b>	<b>Grupos</b>	<b>n</b>	<b>PAS X (mmdeHg)</b>
<b>A 20 días</b>	E	10	122.22+/-9.39
	C	10	110.58+/-8.81
<b>B 35 días</b>	E	10	151.11*+/-10.83
	C	10	110.00+/-11.18
<b>C 50 días</b>	E	10	154.44*+/-19.43
	C	10	115.00+/-7.07

\*Grupos con diferencias significativas entre sí ( $p \leq 0.001$ ).

E- Experimental C-Controles.

Fuente: Modelo de recogida de datos.

En la Tabla 3, se muestra que existió un aumento de IFG en los animales experimentales durante la administración de valsartan, que se mantiene en los períodos de supresión pero a magnitudes inferiores, con significación estadística en las tres series entre los animales experimentales y controles.

**Tabla 3.** Intensidad de filtración glomerular de las ratas en los grupos.

Series	Grupos	n	IFG
			X (ml/min/100g)
A	E	9	0.917*±0.032
	C	9	0.634±0.041
B	E	9	0.705*±0.033
	C	9	0.611±0.047
C	E	9	0.571*±0.083
	C	9	0.574±0.0085

E- Experimental C-Controles.

Fuente: Modelo de recogida de datos.

La Tabla 4, permite observar que en los animales experimentales las cargas tubulares, cantidades reabsorbidas y excretadas de sodio son significativamente superiores a las de sus controles en las tres series.

**Tabla 4.** Permeabilidad, cargas tubulares, cantidades reabsorbidas y excretadas de sodio.

Series-Grupos	n	PNa <sup>+</sup> mEq/L	CTNa <sup>+</sup> mEq/min/100gr-rata	CRNa <sup>+</sup> mEq/min/100gr-ra	ENa <sup>+</sup> mEq/min/100gr-rata
A-E	9	135.22+/-8.59	0.136*+/-0.016	0.122* +/- 0.006	1.126*+/-0.048
A-C	9	141.00+/- 11.84	0.072+/- 0.027	0.071+/- 0.002	1.085+/- 0.070
B-E	9	148.44+/- 15.33	0.102*+/- 0.006	0.092*+/-0.003	0.112*+/- 0.037
B-C	9	143.44+/- 18.35	0.083+/- 0.008	0.070+/-0.004	0.131+/- 0.063
C-E	9	139.33+/- 12.34	0.131** +/- 0.007	0.091*+/-0.003	0.113*+/- 0.031
C-C	9	147.44+/- 20.53	0.078+/- 0.006	0.071+/-0.005	0.106 +/- 0.022

**PNa<sup>+</sup>** Permeabilidad al sodio **CTNa<sup>+</sup>**- cargas tubulares **CRNa<sup>+</sup>**-cantidades reabsorbidas **ENa<sup>+</sup>**-cantidades excretadas de sodio

\*Grupos con diferencias significativas entre sí ( $p \leq 0.05$ ).

\*\*Grupos con diferencias significativas entre sí ( $p \leq 0.001$ ).

Fuente: Modelo de recogida de datos.

## DISCUSIÓN

La administración de la solución de valsartan, inhibidor específico de los receptores AT-1 para la angiotensina II, disminuyó el efecto de esta última sobre los vasos sanguíneos, especialmente sobre la vasculatura renal, lo que provocó cambios en las variables estudiadas.

El registro de la PAS al inicio de los experimentos demostró la condición de normotensión en todos los animales incluidos en el estudio.

Las ratas estudiadas al concluir los veinte días de tratamiento con valsartan, mantuvieron su PAS sin variaciones importantes, con respecto a los controles y a sus propios registros iniciales. Sin embargo se comprobó una elevación de la PAS en los animales experimentales suprimidos durante quince días de la droga (BE), hecho que se mantuvo en la serie C, en la cual el tiempo de supresión fue de treinta días (CE).

Estos cambios guardan relación con lo, establecido por otros autores<sup>(4-7)</sup>, utilizando otras drogas inhibitoras inespecíficas del sistema renina-angiotensina, en las que inicialmente se produce un bloqueo competitivo de los receptores AT-1 para la angiotensina II, según el mecanismo de acción del valsartan, que produce el aumento del FPR y de la IFG por la vasodilatación renal consecuente al bloqueo antes mencionado, que se demuestra al comprobar que en el grupo experimental de la serie A, se encontraron aumentadas la cantidad excretada y la excreción fraccional de sodio, lo cual apoya los cambios producidos en la nefrona durante esta primera fase, cuyo estudio final coincide con el día número veinte de la administración del valsartan.

Puede inferirse que durante la administración del inhibidor específico de los receptores AT-1 se encuentra la nefrona en un desbalance glomérulo-tubular a preponderancia glomerular sin establecimiento de cambios tubulares. Este determina la fase posterior, en la cual debe haberse establecido una sobrecarga tubular, demostrada por las diferencias en cuanto a la carga tubular de sodio entre los animales experimentales y controles de las series A, B y C, donde el grupo AE aportó el mayor valor de carga tubular de sodio. Esta sobrecarga tubular condiciona un aumento del trabajo tubular reabsortivo, demostrado por la significación

estadística de la cantidad reabsorbida de sodio en los animales experimentales de la serie A.

Este hecho debió ser responsable de la aparición de la hipertrofia tubular proximal, descrita en los resultados de estudios morfométricos previos<sup>(5-7)</sup> donde se constató su aparición desde los veinte días de evolución y que persiste en el resto de los animales experimentales de las series B y C. Este cambio tubular es la condición que lleva a la nefrona a un nuevo estado de equilibrio del balance glomérulo-tubular donde la hipertrofia tubular compensa los incrementos del FSR y de la IFG, estos cambios están reflejados en los valores de la concentración de sodio, que fueron similares a los controles en los grupos experimentales de las tres series. Todos los fenómenos antes expuestos concuerdan con los valores normales de PAS en la serie A y con los aumentos de la misma en los grupos BE y CE.

A los veinte días de tratamiento se inician los períodos de supresión de la droga que en nuestro diseño experimental se corresponde con las series B y C con quince y treinta días respectivamente. En estos momentos se crea nuevamente un desbalance glomérulo-tubular a predominio tubular, por la coexistencia de dos hechos: la supresión de la droga que anularía su efecto vasodilatador renal y la presencia de hipertrofia tubular proximal que aumenta la reabsorción de sustancias a este nivel, este hecho se encuentra en correspondencia con los aumentos de la reabsorción fraccional de sodio encontrados en los grupos BE y CE y con la disminución de la excreción fraccional de este ión en estos mismos grupos, lo cual crea condiciones que pudieran producir una retención hidrosalina, que aunque no fue comprobada en esta investigación, sí se observó en los valores aumentados de volemia en ratas tratadas con saralasin, un bloqueador competitivo AT-1 y AT-2 de la angiotensina II, cuando este fue suprimido 15 días, en el estudio realizado por Barber MO<sup>(7)</sup> y que puede inferirse en nuestros experimentos por el aumento de la presión arterial sistólica encontrada a los treinta y cinco y cincuenta días de evolución (BE y CE).

Cuando la presión arterial se eleva se alcanzaría nuevamente un balance glomérulo tubular, que se corresponden con quince y treinta días de supresión, donde se

encontraron concentraciones plasmáticas de Na<sup>+</sup> en los animales experimentales similares a los controles, pero con mayores cifras de presión arterial en los primeros. Esta elevación de la PAS podría responder a un aumento del volumen sanguíneo en estos animales, condicionado por una hipertrofia tubular proximal que aumenta la reabsorción de sodio y agua. Todos los fenómenos antes expuestos coinciden con los valores elevados de PAS en los grupos BE y CE.

Los resultados de este estudio coinciden con los reportados por otros autores con el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina en otros biomodelos de hipertensión<sup>(16-20)</sup>. Lo que ratifica la necesidad de continuar en la búsqueda de los mecanismos de producción de esta enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

Las modificaciones encontradas en el intercambio renal del sodio explican la retención hidrosalina en la instalación de la hipertensión arterial, fenómeno que se vincula a la posible existencia de desbalance glomérulo- tubular, en los animales experimentales.

Se obtuvo un biomodelo de hipertensión arterial mediante el uso de la solución valsartan en los animales experimentales a partir de treinta y cinco días de evolución, condición que persiste hasta los cincuenta días.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Guyton AC, Hall JE. Integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular; regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato, y el magnesio. En: Tratado de Fisiología Médica. Vol. II, 12<sup>ma</sup> Ed. España: Mc Graw-Hill; 2012. p. 403-16.
2. Guyton AC, Hall JE. Formación de la orina por los riñones. Filtración glomerular, riego sanguíneo renal y su regulación. En: Tratado de Fisiología Médica. Vol. II, 12<sup>ma</sup> Ed. España: Mc Graw-Hill; 2012. p. 343-60.
3. Brenner BM, Schor N, Ichikawa Y. Role of angiotensin-II in the physiologic regulation of glomerular filtration. Am J Cardiol. 1982;49:1430-3.

4. Barber E. Estudio de la génesis de la hipertrofia renal compensatoria a la nefrectomía unilateral [tesis]. La Habana, Cuba; 1973.
5. Galvizu K. Estudio evolutivo del efecto de la supresión de la administración de Propanolol a ratas normotensas [tesis]. La Habana, Cuba; 1988.
6. Sarmiento ME. Efecto del Captopril y su posterior supresión sobre la tensión arterial y morfofunción renal de ratas normotensas [tesis]. La Habana, Cuba; 1985.
7. Barber MO. Modelo de hipertensión arterial experimental en ratas por medio de hipertrofia tubular. Rev Med Mex. 2007. Disponible en: URL: <http://indexmedico.journal/edicion10/>
8. Carlos G, Gema F, Emilio R, Manuel A. Hipertensión arterial. Med Enf Nefrourin. 2007;9:252-4.
9. Zhou MS, Nishida Y, Chen QH, Murakami H, Hosomi H, Kosaka H. Is a hypertension genic factor present in the kidney of hypertensive Dahl rats? Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998;25(10):800-4.
10. Anderson IK, Drew GM. The antihypertensive profile of the angiotensin AT-1 receptor antagonist, GR 138950, and the influence of potential homeostatic compensatory mechanisms in renal hypertensive rats. Br J Pharmacol. 1998;125(6):1236-46.
11. Perico N, Remuzzi G. Angiotensin II receptor antagonists and treatment of hypertension and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypert. 1998;7(5):571-8.
12. José CR, Palop A, Bitarte A, Rodríguez F. Efecto del Valsartán sobre la presión arterial y función renal en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, estudio Lapaval. Nefrolog. 2005;25:500-8.
13. Carlos C, Luis MR, Julián S. Indicaciones del bloqueo doble de la angiotensina II. Hipert Riesg Vasc. 2003;20:315-23.
14. Hecht K. Papel del hipocampo en la neurosis experimenta desregulación neurótica de la presión sanguínea. Algunos aspectos fisiológicos, teóricos y prácticos de la psiquiatría. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1979. p. 46-50.
15. Smith HW, Tinkelstein N. The renal clearance of substituted hipuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J Clin Invest. 1945;24:388.

16. Schreiner G. Determination of inulin by means of resorcinol. *Biol and Med.* 1950;70:726.
17. Tobian L, Lange J, Azar S, Iwai J, Koop D, Coffee K, et al. Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood-perfused kidneys of Dahl hypertension-prone rats. *Circ Res.* 1978;43(1):92-8.
18. Tobian L, Lange J, Iwai J, Hiller K, Johnson MA, Goossens P. Prevention with thiazide of NaCl induced hypertension in Dahl "S" rats: Evidence for a Na-retaining humoral agent in "S" rats. *Hypertens.* 1979;1:316-23.
19. Manunta P, Burnier M, D'Amico M, Buzzzi L, Millard M, Bariassina C, et al. Adducing polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertens.* 1999;33(2):694-7.
20. Farge D, Julien J. Effects of transplantation on the renin angiotensin system. *J Hum Hypertens.* 1999;12(12):827-32.

Recibido: 23 de mayo de 2015

Aceptado: 12 de Julio de 2015

Dra. Aydelin Pérez Ramos. Avenida 25 esquina 146 Cubanacán. Playa. Habana, Cuba. Teléfono: 53576398.

Correo electrónico: [aydelinperez@infomed.sld.cu](mailto:aydelinperez@infomed.sld.cu)