

REGULACION DE VOLUMENES HIDRICOS Y FUNCION RENAL EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL

H. TORRES, R. ESGUERRA, R. D'ACHIARDI

Se presenta un estudio realizado en un grupo homogéneo de hipertensos esenciales jóvenes, de comienzo reciente y sin tratamiento previo.

Se encuentra aumento del peso corporal y disminución de la capacidad de concentración urinaria máxima en los hipertensos al compararlos con el grupo control.

No se encuentra la correlación normal entre el volumen plasmático con los demás compartimientos hidricos, ni con la función renal, lo que indica una alteración de los mecanismos de autorregulación del volumen intravascular. Se distinguen por lo menos dos subgrupos de hipertensos esenciales, unos con aumento, otros con dis-

minución desproporcionada de volumen plasmático.

Finalmente, se sugieren índices diagnósticos prácticos de implicaciones terapéuticas.

INTRODUCCION

Numerosas investigaciones sobre patogenia de la hipertensión arterial (HA), se han orientado principalmente al estudio de los mecanismos que regulan la resistencia vascular y los volúmenes hidricos (1-21). Algunos de estos estudios fisiopatogénicos han demostrado un trastorno importante en los mecanismos de autorregulación que controlan los diferentes volúmenes extracelulares, el flujo plasmático renal, la filtración glomerular, la fracción de filtración, etc., aun en pacientes con hipertensión esencial de comienzo reciente (1-10, 22).

Es evidente que la hipertensión arterial es el común denominador de una anomalía en la autorregulación de un número de variables, pudiendo encontrarse diferencias significativas de sus principales factores (volumen y tono vascular), según

Dr. Hernán Torres Iregui: Jefe, Departamento Médico; Dr. Roberto Esguerra G.: Especialista, Servicio de Medicina Nuclear; Dr. Roberto D'Achiardi R.: Especialista, Servicio de Nefrología, del Hospital Militar Central, Bogotá. Este estudio se realizó con el apoyo económico de COLCIENCIAS (Co. 334-3-01-76) y recibió el premio al mejor trabajo sobre hipertensión arterial en el V Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali, 1978.

Solicitud de separatas al Dr. Torres.

el que predomine patogénicamente en cada paciente. El tratamiento más racional parece ser aquél que se encamine, inicialmente, a contrarrestar este factor patogénico predominante.

El objeto de este trabajo es estudiar algunos de los factores volumétricos y de función renal, en un grupo de hipertensos esenciales, utilizando una metodología que permita a la vez, determinar los valores normales para todos estos parámetros en nuestro medio y a la altura de Bogotá. También, buscar posibles "claves" de utilidad práctica que reflejen el estado de los factores fisiopatogénicos de la HA, para permitir la elección de un tratamiento más adecuado en cada paciente.

MATERIAL Y METODOS

Con el ánimo de reducir los coeficientes de variación, solamente se estudiaron hombres entre 30 y 50 años, con hipertensión esencial no tratada previamente. El grupo control se compuso de 13 voluntarios normotensos, con iguales características de sexo y edad, en quienes se determinaron todos los parámetros del estudio, y de 40 adicionales en quienes se determinó el volumen extracelular y la filtración glomerular solamente. Se aceptaron inicialmente 20 hipertensos, que luego se reagruparon en 16 hipertensos esenciales sin evidencia de enfermedad renal y 4 con enfermedad renal.

Se consideraron hipertensos aquellos sujetos que tenían en posición sentada, una presión arterial diastólica mayor de 90 mm. Hg, en 3 ocasiones diferentes, y/o evidencia de hipertensión por lo menos desde 6 meses antes del estudio, tomándose el promedio de estas determinaciones como "cifra de la tensión arterial".

A todos se les practicó historia clínica y estudio bioquímico completo para descartar cualquier otra enfermedad coexistente. El electrocardiograma y la radiografía del

tórax permitieron excluir compromisos hemodinámicos. La fundoscopia fue grado I a II en todos los pacientes.

Pruebas de función renal: la capacidad de concentración urinaria máxima (C.Ur. mx.) se estableció midiendo la osmolaridad urinaria máxima, después de la administración subcutánea de 10 unidades de vasopresina acuosa, en muestras de orina basal, y 1, 2, 3 y 4 horas después de la inyección.

La filtración glomerular (FG), se determinó mediante la técnica radioisotópica del ^{113m}In. DTPA (23-25).

El flujo plasmático renal efectivo (FPRE) se determinó mediante la técnica radioisotópica del hipuran 131-1 (26-28). La fracción de filtración (FF) se calculó dividiendo la FG por FPRE.

Medición de volúmenes: el volumen extracelular (VEC) se estimó tomando el valor de la distribución del DTPA-^{113m}In, después de haber demostrado que este procedimiento es un sustituto adecuado y fiel del que estima el VEC por el método clásico del ⁸²Br (29).

El volumen plasmático (VP) se calculó mediante la técnica radioisotópica de la albúmina humana marcada con ¹³¹I (RISA) (30). Todas las determinaciones anteriores se hicieron en las horas de la mañana y en posición erecta.

Determinación de la actividad de renina plasmática (ARP): la ARP se estimó por radioinmunoanálisis utilizando kits RENK producidos por el Comisariato de Energía Atómica de Francia, en muestras de sangre periférica obtenidas la mañana siguiente a la recolección de orina de 24 horas para medición de excreción de sodio, sin restricción dietética, y después de 4 horas de deambulación. Con ánimo comparativo, se hizo otra determinación consecutiva una hora después de la administración intravenosa de 20 mg. de furosemida (31, 32).

los hipertensos renales, no hubo diferencias significativas de los promedios de creatinina, del sodio en sangre ni del sodio en orina.

El valor promedio de la ARP post-deambulaci3n fue muy similar en los tres grupos, aunque este valor debe corregirse seg3n la excreci3n de sodio en cada paciente.

Pruebas de funci3n renal: el promedio de la C.Ur.mx. en los hipertensos esen-

ciales fue definitivamente anormal (739 mOsm/l), semejante a la del grupo de enfermos renales (732 mOsm/l), pero significativamente menor que el del grupo control (916 mOsm/l) ($P < 0,001$).

El promedio de la FG no tuvo diferencias importantes entre los controles y los hipertensos esenciales pero fue, por definici3n, considerablemente menor en los hipertensos con enfermedad renal. Aunque el promedio de los FPRE no tuvo diferencias significativas, fue m3s bajo en los

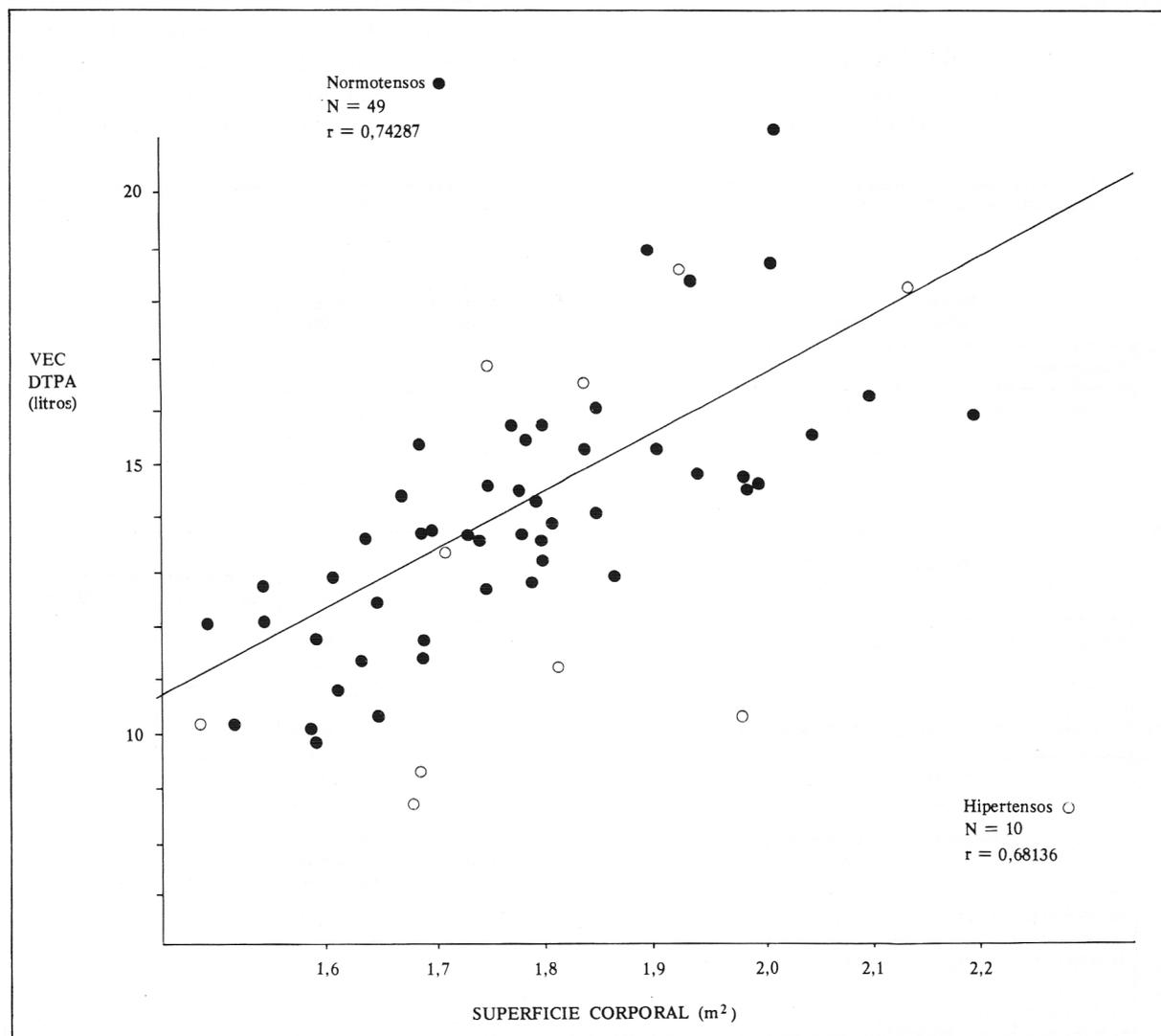


Figura 1. Correlaci3n entre el volumen extracelular (VEC) medida por DTPA-113 m In y la superficie corporal. Lnea de regresi3n para los normotensos.

hipertensos esenciales en comparación al grupo control y significativamente más bajo que el de estos dos, en el de los hipertensos renales. La fracción de filtración fue mayor en el grupo de hipertensos esenciales que en el grupo control, pero sin significación estadística ($P > 0,1$).

Volumenes: el VEC promedio no fue significativamente diferente en los grupos ($P > 0,5$), pero fue menor en los pacientes hipertensos esenciales que en el grupo control. Sin embargo, si se divide el VEC entre volumen intravascular y volumen intersticial, se hace evidente una apreciable disminución del volumen intravascular del grupo de hipertensos esenciales en comparación con los otros dos, mientras que se mantiene una estrecha semejanza en los volúmenes intersticiales. El VP fue menor en el grupo de hipertensos esenciales pero no tiene diferencia significativa con los otros dos grupos ($P = 0,1$).

Discusión de los resultados de comparación de promedios: de acuerdo con los resultados anteriores, la comparación de los promedios de las distintas variables entre el grupo control y el grupo de hipertensos esenciales (Tabla 1) no mostró diferencias significativas, a excepción del mayor peso en los hipertensos, lo cual está de acuerdo con otros estudios (34, 35), y la menor capacidad de concentración urinaria, como había sido informado previamente por Baldwin (36). Estos hallazgos indican una asociación entre la hipertensión arterial esencial y la obesidad, y una alteración muy importante de los mecanismos renales de concentración urinaria. Estas alteraciones se observan en los pacientes hipertensos aun en ausencia de cualquier otra evidencia de daño funcional o estructural renal.

El no encontrar diferencias significativas en la comparación de los promedios de las otras variables, no indica semejanza de éstas en los diferentes grupos, sino que por el contrario, resalta lo inadecuado de

este sistema estadístico cuando se usa para estudiar posibles diferencias o similitudes en grupos, compuestos por sujetos que pueden ser muy disímiles entre sí; obsérvese que las desviaciones estándar de cada promedio son muy grandes.

2. Correlaciones: a) **Volumen extracelular** (Figura 1): el agua extracelular (VEC) se encontró correlacionada directamente con la superficie corporal en el individuo normal y en el grupo de hipertensos esenciales, lo cual indica una distribución semejante del líquido extracelular en los dos grupos de acuerdo al peso y talla, como había sido descrito antes (3, 6, 7, 9). Encontramos también, una estrecha relación entre el VEC y la FG tanto en los normotensos ($r = 0,7964$) como en los hipertensos esenciales ($r = 0,6199$), lo que nos hace suponer la existencia de mecanismos comunes o relacionados en la regulación de estas dos variables, los cuales no se modifican en la hipertensión arterial esencial (Figura 2).

b) **Volumen plasmático:** el volumen plasmático promedio de nuestros sujetos normales fue considerablemente menor que el informado en la literatura (1-4, 7-10); sin embargo, es necesario hacer las siguientes consideraciones: todas las determinaciones de nuestra investigación se hicieron en sujetos en posición erecta, y es sabido que las mediciones del VP en esta posición implican una disminución del 10% en normotensos y del 13% en hipertensos esenciales (10, 38). El valor promedio del hematocrito de nuestro grupo control (habitantes de Bogotá) es aproximadamente un 5% mayor al promedio de los habitantes a nivel del mar, lo que podría implicar una reducción proporcional en el VP. Finalmente, como ha sido informado por Singh (39), el VP se reduce significativa y rápidamente (hasta 350 c.c.) al trasladarse de 0 a 3.000 metros de altura, para luego permanecer bajo en forma constante; y, como se mencionó antes, todos nuestros estudios se hicieron en sujetos que vivían a 2.640 metros sobre el nivel del mar.

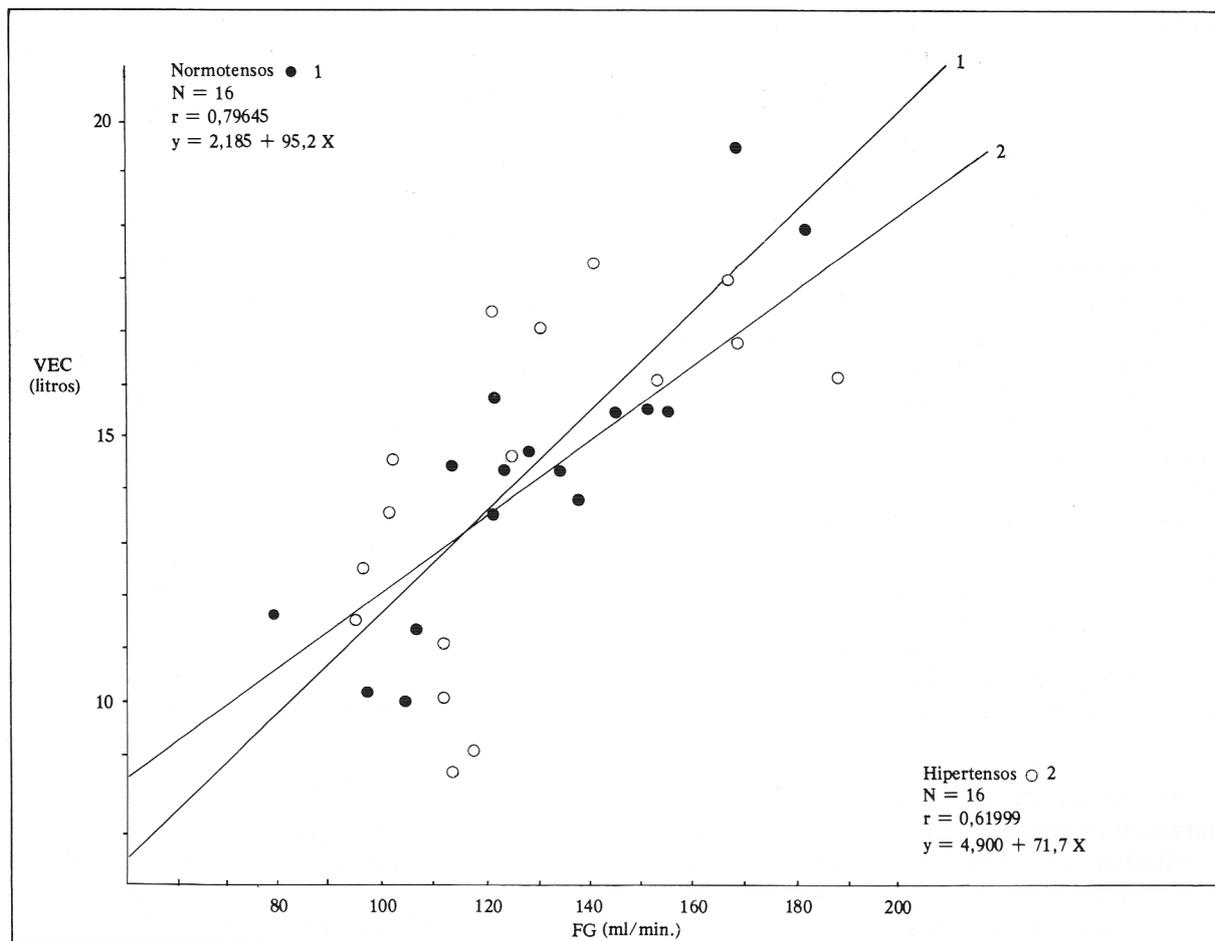


Figura 2. Correlación entre el volumen extracelular (VEC) y la filtración glomerular (FG). Línea de regresión N° 1 para normotensos y N° 2 para hipertensos esenciales.

En el grupo control se encontró la relación directa esperada entre el VP y el VEC ($r = 0,5076$). Pero ésta se perdió totalmente y aún se hizo inversa, en el grupo de hipertensos esenciales ($r = -0,5922$) (Figura 3). Algo similar ocurrió con la correlación entre VP y FPRE corregidos (Figura 4). Así mismo, la correlación lógica que debe existir entre el VP y la superficie corporal, no existió en los hipertensos esenciales de nuestro estudio ($r = 0,0321$) (Figura 5).

Los resultados anteriores aportan considerable evidencia para sustentar la hipótesis de que en el hipertenso esencial, aun con función renal normal, se encuentra una clara modificación de los mecanismos

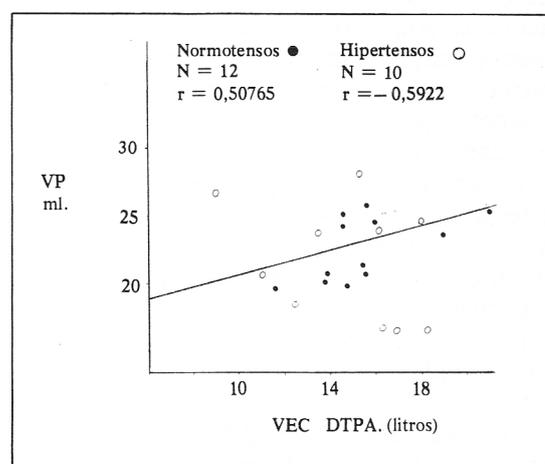


Figura 3. Correlación entre el volumen plasmático (VP) y el volumen extracelular (VEC). Línea de regresión para normotensos; valor $r = 0,50765$. Nótese que la correlación se invierte totalmente en los hipertensos ($r = -0,5922$).

fisiológicos de autorregulación del volumen intravascular. Observación ésta que coincide con otras investigaciones (1, 2, 7, 9, 10, 22, 40, 43). La ausencia de correlación entre el volumen intersticial y el VP, sugiere también, una severa alteración en la redistribución hídrica en los diferentes espacios en el grupo de hipertensos, que podría estar relacionada con diferencias en el tono vascular.

3. Hipertensos esenciales de volumen plasmático alto y bajo: las modificaciones en el volumen plasmático no son homogéneas como sería de esperar en un grupo altamente seleccionado de hipertensos esenciales como el nuestro, sino que, como se aprecia claramente en la Figura 5, se en-

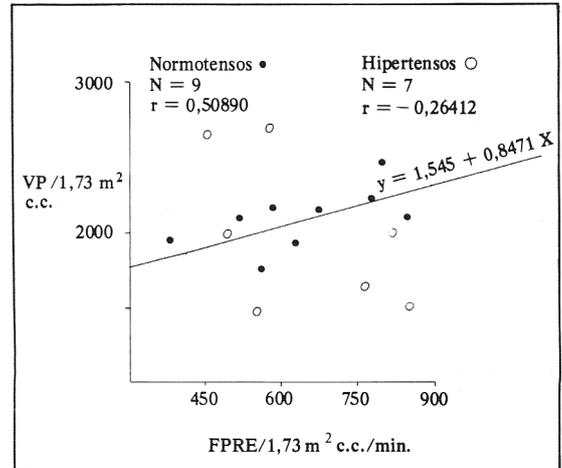


Figura 4. Correlación entre el volumen plasmático corregido a 1,73 m² (VP / 1,73 m²) y el flujo plasmático renal efectivo corregido a 1,73 m² (FPRE / 1,73 m²). Línea de regresión para los normotensos. Nótese que esta correlación se pierde totalmente en los hipertensos.

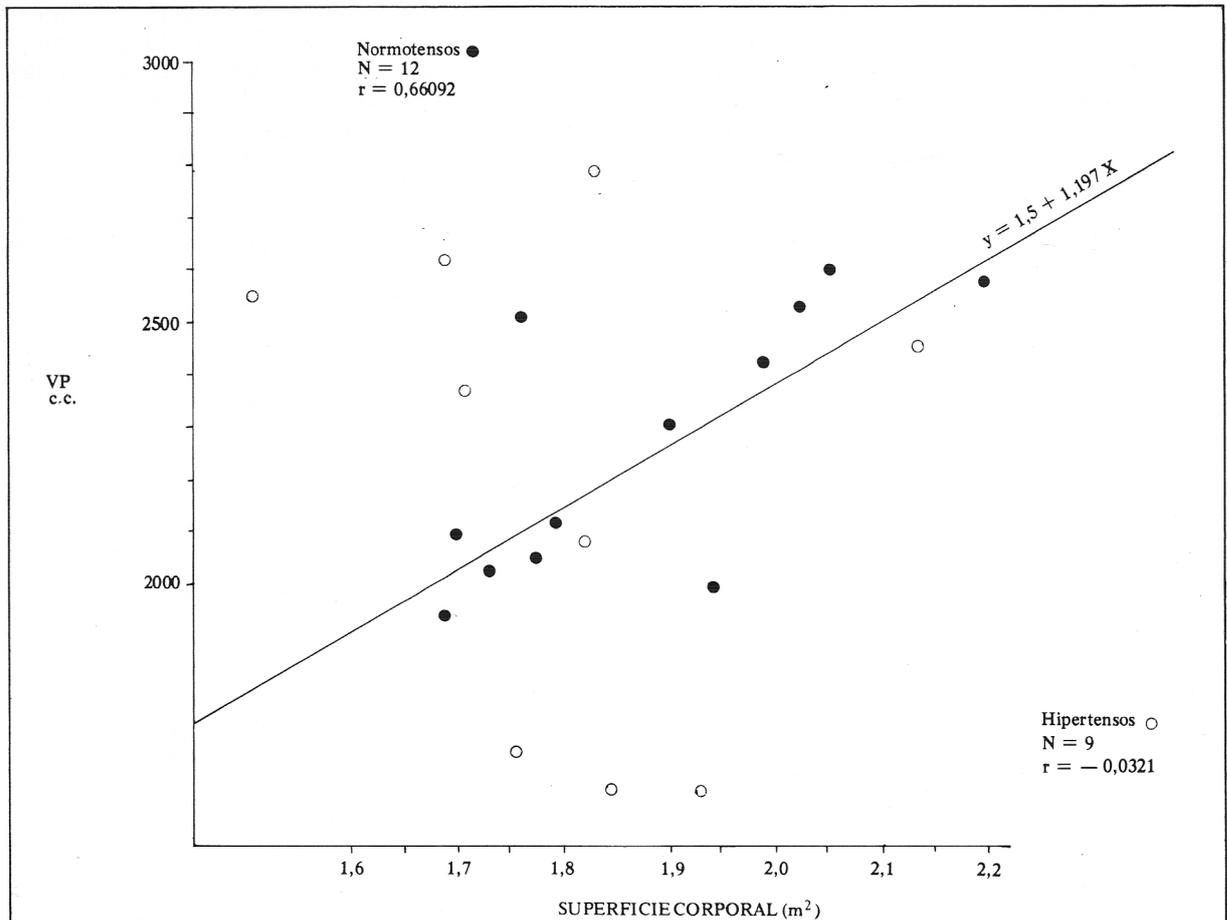


Figura 5. Correlación entre el volumen plasmático (VP) y la superficie corporal. Línea de regresión para normotensos. Nótese que en el grupo de hipertensos no se encuentra esta correlación.

cuentran pacientes con VP desproporcionadamente alto y otros con VP desproporcionadamente bajo. Esta observación nos obligó a estudiar dos subgrupos de pacientes según el estado del VP, extraídos del grupo general de hipertensos esenciales en base a tener el VP por encima o por debajo de una desviación estándar del promedio. Los resultados de la comparación de los valores promedios de estos dos grupos se encuentran consignados en la Tabla 2.

Aunque el número de pacientes no permite sacar conclusiones definitivas, es necesario subrayar los siguientes hechos: 1. En un grupo de hipertensos esenciales clínicamente homogéneo se encuentran por lo menos dos subgrupos nítidamente diferentes de acuerdo a su VP, como lo demuestra la significación estadística de la mayoría de las comparaciones estudiadas. 2. La magnitud del VEC y del volumen intersticial tienen relación inversa con el VP en nuestro grupo de hipertensos esenciales. Este hallazgo concuerda con la observación de que el hipertenso con disminución neta del lecho vascular, producida por vasoconstricción generalizada, presenta una transudación inapropiada de líquidos hacia el espacio intersticial (3,42,44, 47).

Esta migración se presenta preferencialmente cuando hay vasoconstricción del lecho arterial y venoso, como sucede cuando se infunden aminas simpaticomiméticas (45, 46), pero también se produce con la infusión de angiotensina, la cual sólo ocasiona arterioloconstricción. Estas observaciones permiten suponer que en los hipertensos esenciales con VP bajo y volumen intersticial desproporcionadamente alto se presenta una vasoconstricción generalizada probablemente inducida por catecolaminas. Además, como ha sido demostrado por Parvina (48), en estos pacientes se presenta un escape de proteínas del lecho vascular, lo que facilitaría aún más la translocación de líquidos. 3. Al estudiar los parámetros de función renal en estos dos subgrupos, se muestra claramente que el VP no juega papel importante en su regulación, como sí parece hacerlo el VEC. Es decir, que el aumento de la FG, de la FF y de la relación FPRE/VP, en los pacientes hipertensos con VP bajo, estaría relacionado con el aumento del VEC o más precisamente del volumen intersticial. Esto sugiere que en nuestros pacientes con hipertensión esencial, los mecanismos predominantes de autorregulación están ejercidos por el volumen intersticial. 4. La relación entre VP y ARP en este estudio mostró la correlación inversa, ampliamente

Tabla 2. Características de los hipertensos con volumen plasmático alto (A) comparadas con las de volumen plasmático bajo (B).

	TA sist. mm Hg	TA, diast. mm Hg	VEC./1,73 c.c.	V. interst./ 1,73 c.c.	FPRE/1,73 c.c.	FPRE/VP	FG/1,73	FF
A	145 (± 15)	103,7 (± 4,8)	12,193 (± 2.139)	9,509 (± 2.257)	625,5 (± 167,6)	0,23 (± 0,04)	120,2 (± 12,3)	0,18 (± 0,02)
B	140 (0)	105,6 (± 4,0)	16,145 (± 795)	14,603 (± 782)	710 (± 188)	0,46 (± 0,10)	159 (± 15)	0,22 (± 0,02)
	p>0,5		P<0,05	P<0,01	P>0,5	P<0,05	P<0,02	P<0,05

	mx con urinaria	Hematocrito	Na/s	Na/u/día	ARP	ARP estímulo	Volumen plasmático
A	725,3 (± 257)	47,5 (± 2,6)	141 (± 0,81)	153,6 (± 37)		5,4 (± 4)	2.684 (± 253) ↑
B	698 (± 110)	52,6 (± 2,5)	138 (± 2)	162 (± 43)		9,83 (± 1,0)	1.542 (± 103) ↓
	P>0,5	P = 0,1	P = 0,05	P>0,5		P = 0,05	P<0,01

informada por otros autores (11, 19, 49). Pero posiblemente este aumento de la ARP en los hipertensos de VP bajo, no es la causa, sino más bien la consecuencia de todo el proceso que, como se explicó antes, puede ser debido a la acción de otro tipo de vasoconstrictores. 5. Como era de esperarse, el hematocrito guardó una relación inversa muy aceptable con el VP (50), la cual también puede extrapolarse con los niveles de ARP.

La aplicación de todos estos resultados en la práctica clínica, hace necesario encontrar claves fáciles para reconocer a estos grupos de hipertensos esenciales sin necesidad de efectuar mediciones costosas y sofisticadas. A nuestro modo de ver, contamos en la actualidad con elementos que pueden ayudar al clínico a lograr este objetivo. En primer lugar, la cuidadosa valoración clínica de consultorio: historia clínica, examen físico, estudio de compromiso de los llamados "órganos blanco", el fondo de ojo, el hematocrito y/o proteínas plasmáticas, etc., permiten aproximarse al diagnóstico de hipertenso hipo o hipervolémico. En segundo lugar, como se demuestra en este estudio, la medida de la FG y el VEC con nuestro método del $^{113}\text{m-In}$. DTPA, de muy bajo costo y amplia potencialidad de difusión, permitirá encontrar los hipertensos de VEC expandido y FG elevada que son probablemente dependientes de volumen. Y, en tercer lugar, existen pruebas terapéuticas de fácil aplicación en el hipertenso no tratado previamente, que teniendo en cuenta la calidad de la respuesta hipotensora a un fármaco de acción selectiva, permiten determinar el factor patogénico predominante en cada paciente. Es aceptada, por ejemplo, que la respuesta antihipertensiva es excelente y casi constante a los bloqueadores beta en hipertensión con renina elevada (hipovolémicos); lo mismo, la respuesta a los sal-diuréticos, es mucho más constante y notoria, en hipertensos dependientes de volumen. Esta respuesta inicial permite al clínico catalogar a su paciente dentro de un subgrupo patogénico, de acuerdo a volumen y tono vascular, para elegir mejor el tratamiento con uno o varios medicamentos antihipertensores (20,41,49,50,51).

SUMMARY

We present a study of a homogenous group of young essential hypertension patients whose disease began recently and were not receiving any kind of therapy.

There was a body weight increase and their maximal urinary concentration capacity had decreased when compared to the control group figures.

It was not found the normal correlation between plasma volume and the remainder water compartments, or with the renal function, implying a disorder of the self-regulating mechanisms of the intravascular volume. At least, two subgroups of essential hypertension were clearly distinguished; some had an increase and others a disproportional decrease of their plasma volume. Finally, some practical diagnostic indexes with therapeutic implications are suggested.

AGRADECIMIENTOS

Los estudios realizados en esta investigación se practicaron en los laboratorios de los Servicios de Endocrinología, Medicina Nuclear y Nefrología del Hospital Militar Central de Bogotá, en donde contamos con la eficaz colaboración de todo el personal médico y paramédico, a quienes expresamos nuestros agradecimientos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Tarazi, R. C., Frohlich, E. D. and Dustan H. P.: Plasma volume in men with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 278 (14): 762, 1968.
- 2.— Dustan, H. P., Bravo, E. L. and Tarazi, R. C.: Volume dependent essential and steroid hypertension. *Am. J. Cardiol.* 31: 666, 1973.
- 3.— Tarazi, R. C., Dustan, H. P. and Frohlich, E. D.: Relation of plasma to interstitial fluid volume in essential hypertension. *Circulation* 40: 357, 1969.
- 4.— Julius, S., Pascual, A. B., Reilly, K. et al.: Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension. *Arch. Intern. Med.* 125: 116, 1971.
- 5.— Weiss, Y. A., Safar, M. E., London, G. M. et al.: Repeat hemodynamic determinations in borderline hypertension. *Am. J. Med.* 64: 382, 1978.
- 6.— Grollman, A. and Shapiro, A. D.: The volume of extracellular fluid in experimental and human hypertension. *J. Clin. Invest.* 32: 312, 1953.
- 7.— Ibsen, H. and Leth, A.: Plasma volume and extracellular fluid volume in essential hypertension. *Acta Med. Scand.* 194: 93, 1973.
- 8.— Walser, M., Duffy, B. J. and Griffith, N. M. W.: Body fluids in hypertension and mild heart failure. *JAMA* 160: 858, 1956.
- 9.— Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D. et al.: Plasma volume and chronic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 125: 835, 1970.

- 10.— Schalekamp, M. A., Birkenhager, W. H. and Lever, A. F.: Volume factor, total exchangeable sodium and potassium in renal disease. In: Hypertension: J. Genert, E. Koiv and O. Kuchel. p.49, McGraw Hill, New York, 1977.
- 11.— Laragh, J. H., Baer, A. L., Brunner, H. L. et al.: Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am. J. Med.* 52: 633. 1972.
- 12.— Laragh, J. H.: Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension. The use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.* 55: 261, 1973.
- 13.— Bing, J. and Nielson, K.: Role of the renin system in normo and hypertension. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A)* 81: 254, 1973.
- 14.— Brunner, H. N., Laragh, J. H., Baer, L. et al.: Essential hypertension: renin and aldosterone heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med.* 286 (9): 441. 1972.
- 15.— Creditor, M. C. and Loschky, V. K.: Plasma renin activity in hypertension. *Am. J. Med.* 43: 371, 1967.
- 16.— José, A., Crout, J. R. and Kaplan, N. M.: Supressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volume, blood pressure and sympathetic system. *Ann. Intern. Med.* 72:9, 1970.
- 17.— Crane, M. G., Harris, J. J. and Johns, B. P. Jr.: Hyporeninemic hypertension. *Am. J. Med.* 52: 457, 1972.
- 18.— Spark, R. F. and Melby, J. C.: Hypertension and low plasma renin activity: Presumptive evidence for mineralocorticoid excess. *Ann. Intern. Med.* 75: 831, 1971.
- 19.— Doyle, A. E.: Renin in hypertension. Diagnostic and prognostic value. In: Hypertension by J. Genert, E. Koiv. and O. Kuchel. p. 709. New York, McGraw Hill, 1977.
- 20.— Kaplan, N. M.: Renta profiles: the unfulfilled promises. *JAMA* 238:611, 1977.
- 21.— Kaplan, N. M.: The prognostic implications of plasma renin in essential hypertension. *JAMA* 231:167, 1975.
- 22.— Brown, J. J., Lever, A. F., Robertson, J. T. S. et al.: Renal abnormalities of essential hypertension. *Lancet* 2 (7876): 320, 1974.
- 23.— Sziklas, J., Hosain, F., Reba, R. C. et al.: Comparison of 169 yb-DTPA, 113m In-DTPA, 14 C-Inulin and endogenous creatinine, to estimate glomerular filtration. *J. Nucl. Bio. Med.* 15: 122, 1971.
- 24.— Cohén, M. et al.: Radionuclide clearance technique. *Sem. In. Nucl. Med.* 4:24, 1974.
- 25.— Reba, R. C., Hosain, F. and Wagner, H. N. Jr.: Indium-113m diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA): a new radiopharmaceutical for study of the kidneys. *Radiology* 90: 147, 1968.
- 26.— Vitye, B. and Lebel, E.: Determination of renal plasma flow by a single injection of 131-I orthoiodohippurate and two blood samples: Evaluation of the precision of this method. *J. Nud. Med.* 10:735, 1969.
- 27.— Ram, M. D., Evans, K. and Chisholm, G. D.: Measurement of effective renal plasma flow by the clearance of 125 I - hippuran. *Lancet*, 2 (7517): 645, 1967.
- 28.— Burbank, M. K., Tauxe, W. N., Maher, F. T. et al.: Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow. *Staff Meeting of the Mayo Clinic* 36: 372, 1961.
- 29.— Esguerra, R., Torres, H. y D'Achiardi, R.: Estimación del volumen extracelular con 113 - m - In - DTPA. Abstracto enviado para presentación al V Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali, 1978.
- 30.— Wagner, H.: Plasma Volume. In: *Principies of Nuclear Medicine*, pp. 840-841. Philadelphia, Saunders, 1968.
- 31.— Kaplan, N. M., Kemp, D. C., Holland, O. B. et al.: The intravenous furosemide test: A simple way to evaluate renal responsiveness. *Ann. Intern. Med.* 84: 639, 1976.
- 32.— Torres, H., Esguerra, R. y D'Achiardi R.: Medida de la actividad de renina plasmática después del estímulo con furosemida. Resumen, V Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali, 1978.
- 33.— Swinscow, T. D. V.: *Statistics at square one*, pp. 1-85. Dawson and Goodall Ltd. Tavistock square, London, Second edition, 1977.
- 34.— Reista, E., Abel, R., Modan, M. et al.: Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 298 (1): 1, 1978.
- 35.— Tobian, L.: Hypertension and obesity. *N. Engl. J. Med.* 298 (1): 46, 1978.
- 36.— Baldwin, D. S., Gombos, E. A. and Chasis, H.: Urinary concentrating mechanisms in essential hypertension. *Am. J. Med.* 38: 864, 1965.
- 37.— Case, D. B., Casarella, W. J., Laragh, J. H. et al.: Renal cortical blood flow and angiography in low and normal-ranta essential hypertension. *Kidney Int.* 13: 236, 1978.
- 38.— Eisengerg, S. and Wolf, P. S.: Plasma volume after posture changes in hypertension subjects. *Arch. Intern. Med.* 115: 17, 1965.
- 39.— Singh, I., Kapila, C. C., Khanna, P. K. et al.: High-altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1 (7379): 229, 1965.
- 40.— Moore, F. D.: The effects of hemorrhage in body composition. *N. Engl. Med.* 273 (11): 567, 1965.
- 41.— Tibbling, G., Bergentz, S. E. and Bjure, J.: Hematocrit, plasma protein, plasma volume and viscosity in early hypertensive disease. *Am. Heart J.* 72:165, 1966.
- 42.— Tarazi, R. C. and Dustan, H. P.: Neurogenic participation in essential and renovascular hypertension assessed by acute ganglionic blockade. *Clin. Sci.* 44: 197, 1973.
- 43.— Reubi, F. C., Weidmann, P., Hodler, J. et al.: Changes in renal function in essential hypertension. *Am. J. Med.* 64: 556, 1978.
- 44.— Tobian, L.: Interrelationship of electrolytes, yuxtaglomerular cells and hypertension. *Physiol. Rev.* 40:280, 1960.
- 45.— Finnerty, F. A., Jr., Bucholz, J. M. and Guillauteu, R. L.: Blood volumes and plasma protein during levarterenol induced hypertension. *J. Clin. Invest.* 37: 425, 1958.
- 46.— Cohn, J. N.: Relationship of plasma volume changes in resistance and capacitance vessels. Effects of sympathomimetic amines and angiotensin in men. *Clin. Sci.* 30: 267, 1966.
- 47.— Eich, R. H., Cuddy, R. P., Shulyan, H. et al.: Hemodynamics in labile hypertension. A follow-up study. *Circulation* 64: 299, 1976.
- 48.— Parbing, H. H. and Cynfelberg, F.: Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. *Cir. Res.* 32: 643, 1974.
- 49.— Vaughan, E. D., Jr., Laragh, J. H., Gavras, I. et al.: Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am. J. Cardiol.* 32:523, 1973.
- 50.— Tarazi, R. C., Frohlich, E. D., Dustan, H. P. et al.: Hypertension and high hematocrit. Another clue to renal arterial disease. *Am. J. Cardiol.* 18: 855, 1966.
- 51.— Laragh, J. H.: Modera system for treating high blood pressure based on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: A primary role for beta blocking drugs such as propranolol. *Am. J. Med.* 61:797, 1976.