

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LOS MODELOS
EXPERIMENTALES DE HIPERTENSION ARTERIAL*

DR. EFRAÍN G. PARDO**
DR. HORACIO VIDRIO**
DR. ROBERTO VARGAS**

LOS RESULTADOS de trabajo reciente en este laboratorio, publicados ya en parte,^{1, 2, 3} han permitido definir un modelo nuevo de hipertensión arterial experimental. Esto sugirió el poner a la consideración de esta honorable Academia la comunicación presente que trata del problema general de modelos de hipertensión y describe brevemente los trabajos mencionados.

*
* *
*

Los modelos de hipertensión arterial experimental han proporcionado un medio para analizar los factores que intervienen en el desarrollo y en el mantenimiento de los estados hipertensivos en el hombre^{4, 5, 6} y un instrumento para predecir la posible utilidad de drogas en el tratamiento de éstos.^{7, 8, 9, 10} Son especialmente importantes para el farmacólogo si consideramos que la acción hipotensora aguda de una sustancia en el animal normal, efecto que puede estudiarse con gran facilidad y precisión, no guarda relación con su utilidad en las enfermedades hipertensivas. Como ejemplo de esto se puede mencionar la nula utilidad, como medicamentos antihipertensivos, de sustancias hipotensoras como la histamina,¹¹ la bradiginina,^{12, 13} y la morfina¹⁴ y la utilidad muy limitada de drogas que producen intensa caída de presión en experimentos agudos en el animal, como los ganglioplégicos de acción corta¹⁵ y los adrenolíticos.¹⁶ En este mismo sentido, es interesante hacer notar que algunas de las sustancias que han resultado ser más útiles en el tratamiento de los estados hi-

* Trabajo de Sección (Farmacología), presentado en la sesión ordinaria del 22 de mayo de 1963.

** Instituto Miles de Terapéutica Experimental. México.

pertensivos no modifican la presión arterial en el animal normal, como las tiazidas,¹⁷ o, incluso, producen un aumento agudo en dicha presión, como la guanetidina¹⁸ y la reserpina.¹⁹

Los procedimientos usados para producir estados de hipertensión en animales de laboratorio son numerosos. En la tabla 1 se enumeran algunos de ellos.

TABLA 1

PROCEDIMIENTOS PARA PRODUCIR HIPERTENSION
ARTERIAL EXPERIMENTAL1. *Hipertensión nefrógena:*

- a) Constricción de las arterias renales²⁰
- b) Encapsulación renal y nefrectomía contralateral²¹
- c) Irradiación renal bilateral²²
- d) Administración de vitamina D²³
- e) Dieta deficiente en colina²⁴
- f) Hipertensión macromolecular.²⁵

2. *Hipertensión adrenocortical:*

- a) Administración de DOCA²⁶
- b) Administración de cloruro de sodio²⁷
- c) Administración de aldosterona^{28, 29}
- d) Administración de glucocorticoides²⁸
- e) Hipertensión metacorticoide³⁰
- f) Hipertensión por regeneración suprarrenal.³¹

3. *Hipertensión neurógena*

- a) Sección bilateral de los nervios amortiguadores³²
- b) Constricción bilateral del seno carotídeo³³
- c) Constricción del tronco braquiocefálico y de la arteria subclavia izquierda³⁴
- d) Constricción bilateral de las carótidas primitivas y ligadura de sus ramas.³⁵

4. *Hipertensión psicógena*

- a) Hipertensión por condicionamiento³⁶
- b) Estimulación audiogénica repetida³⁷
- c) Tensión psicológica repetida.³⁸

5. Hipertensión teratógena

- a) Administración de glucocorticoides³⁹
- b) Administración de aldosterona³⁹
- c) Administración de tiazidas³⁹
- d) Dieta hipersódica.³⁹

Los dos criterios que pueden usarse para juzgar que un modelo de hipertensión es adecuado para el estudio de drogas potencialmente antihipertensivas son: *a)* que dicho modelo resulte del desencadenamiento experimental de procesos fisiológicos análogos a los responsables de la producción y mantenimiento de la hipertensión arterial en el hombre y *b)* que la hipertensión resultante responda a las drogas conocidas en forma estrechamente paralela a las respuestas observadas en los enfermos hipertensos.

Las dudas y controversias que existen acerca de los factores responsables de la hipertensión esencial en el hombre⁴⁰ dificultan la aplicación de estos criterios. Sin embargo, el consenso de opinión, claramente expresado en publicación reciente de Grollman,⁴¹ parece ser que los modelos más usados tienen semejanzas reales, en su patogenia, a la enfermedad humana y que los datos obtenidos en ellos, acerca de la utilidad de las drogas, son generalmente aplicables al uso clínico.

El modelo de hipertensión experimental más frecuentemente usado es el de hipertensión nefrógena. Los procedimientos más comunes para lograrlas son los que combinan la encapsulación del riñón, o la constricción parcial de una arteria renal, con nefrectomía contralateral y administración de solución salina al 1 por ciento en lugar del agua de beber. Este procedimiento se sigue de hipertensión sostenida en varias especies de mamífero. Se cree que el desarrollo y el mantenimiento de esta hipertensión está ligado a un mecanismo humoral en el que interviene el sistema de renina-angiotensina,^{42, 43} aun cuando existen datos contradictorios acerca del aumento en sustancias presoras de origen renal en los animales con hipertensión nefrógena.^{44, 45, 46}

La atención que este modelo recibe está ligada al papel claro de mecanismos renales en algunos tipos de hipertensión humana. Esta participación renal, análoga a los procesos que intervienen en la producción de la hipertensión en los animales experimentales, se puede aceptar claramente en tratándose de la hipertensión secundaria a los procesos obstructivos de la arteria renal que pueden, incluso, tratarse con éxito por medios quirúrgicos.⁴⁷

Probablemente puede también aceptarse la participación de mecanismos renales en el mantenimiento de la hipertensión que acompaña o sigue a los procesos pielonefríticos crónicos.⁴⁸

Por otra parte, hay datos que parecerían indicar la participación de mecanismos renales en la hipertensión esencial misma. Por un lado, se ha demostrado

que hay aumento en sustancias presoras en el plasma en los enfermos con hipertensión de este tipo⁴⁹ y, por otro, que el flujo plasmático renal está claramente disminuido en estos enfermos.^{50, 51} Esto indica que el aporte sanguíneo a los nefrones en este grupo se encuentra limitado y que es probable que dicha limitación desencadene el aumento de sustancias presoras renales. Adicionalmente, se ha encontrado que la velocidad de degradación de angiotensina sintética es menor en sujetos con hipertensión esencial⁵² y que la reactividad disminuida a la angiotensina del lecho venoso de sujetos hipertensos sugiere contacto previo prolongado de los vasos con esta sustancia.⁵³ Finalmente, debe mencionarse que los animales con hipertensión nefrógena se comportan en forma similar, en sus respuestas a las drogas, a los enfermos con hipertensión esencial.^{8, 41}

Pese a lo anterior, no se acepta universalmente que el modelo de hipertensión nefrógena sea estrictamente análogo a la hipertensión esencial en el hombre,⁵ por lo que se usan con frecuencia otros tipos de hipertensión experimental. Uno de estos es la hipertensión adrenocortical, lograda a través de cualquiera de los diversos procedimientos anteriormente enumerados y más comúnmente por administración de desoxicorticosterona.

La base teórica para el uso de este tipo de hipertensión depende de la coexistencia de hipertensión y de alteraciones en la producción de hormonas corticales en los sujetos con enfermedad de Cushing y en la mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario.⁵⁴ Sin embargo, esta relación no es universalmente aceptada. La administración de cortisona y de ACTH en el hombre sólo se sigue ocasionalmente de hipertensión, aun cuando se administren dosis que reproducen otros de los componentes de la enfermedad de Cushing.⁵⁵ También la administración de grandes dosis de cortisona y de ACTH no se sigue de incremento en la presión arterial en sujeto con hipertensión esencial.⁵⁶ La misma desoxicorticosterona en dosis altas no produce hipertensión en el sujeto normal.⁵⁷ En este sentido también debe mencionarse que el hiperaldosteronismo de los sujetos con cirrosis hepática cursa sin alteraciones de la presión arterial.⁵⁸

Por otra parte, existen dudas acerca de si la hipertensión experimental adrenocortical es realmente independiente de la nefrógena. Se sabe, por un lado, que la secreción de aldosterona está regida, cuando menos en parte, por la angiotensina^{59, 60, 61, 62} y, por otro, que alteraciones en la actividad suprarrenal⁶³ y la administración de desoxicorticosterona,⁶⁴ cortisona²⁸ y aldosterona,²⁸ modifican la producción de sustancias presoras de origen renal. Estos hechos limitan el uso de la hipertensión suprarrenal.

También se suelen emplear en el estudio de drogas animales con hipertensión neurógena. Esta se ha logrado, en el pasado, por la sección de los nervios reguladores³² y más recientemente, por constricción bilateral del seno cardíaco,³³ por constricción del tronco branquiocefálico y de la arteria subclavia izquierda³⁴ y

por constricción bilateral de las carótidas primitivas después de la ligadura de sus ramas.³⁵

No hay duda de la importancia de los factores nerviosos en la regulación cardiovascular.^{65, 66} Las respuestas de los enfermos con hipertensión esencial a algunas drogas que obran sobre el sistema nervioso central y a otras que modifican la actividad adrenérgica⁶⁷ indican también claramente la participación de factores neurogénicos en la patogenia de esta enfermedad. Mas, parecen incluso ser importantes los factores neurogénicos en la misma hipertensión renal experimental, como lo demuestra la mayor influencia de la destrucción de la médula espinal sobre la presión arterial en ratas hipertensas nefrógenas en comparación con ratas normales⁶⁸ y la demostración de que la angiotensina tiene efectos importantes sobre el sistema nervioso simpático.⁶⁹ También es cierto que los animales hipertensos nefrógenos responden con caída de presión arterial a sustancias que modifican la actividad, adrenérgica.⁷⁰

No obstante lo anterior, la hipertensión neurógena clásica tiene el defecto de producir animales en los que la presión arterial es muy inestable.⁷¹ Esto dificulta el uso de este modelo en la valoración de drogas anti-hipertensivas.

Ahora bien, en tiempos recientes se han hecho más numerosas las opiniones y más sólidos los datos experimentales que abonan la importancia, en la producción y en el mantenimiento de la enfermedad hipertensiva, de cambios en la estructura y función de los elementos responsables de la regulación refleja de la presión arterial.⁷²

Junto con lo anterior ha habido también una tendencia a pensar en la regulación de la presión arterial como proceso análogo al de los servomecanismos que usan circuitos de retroalimentación para su regulación.^{73, 74, 75}

Estas ideas sugirieron la posibilidad de provocar un reajuste en el sistema regulador de la presión arterial a través de proporcionar a los centros vasomotores y cardiorreguladores información falsa, en forma crónica, acerca del estado de la presión arterial. Pareció que una manera de lograr esta falsificación de señales pudiera ser la administración crónica de sustancias que produjeran caída prolongada de la presión arterial y disminuyeran la sensibilidad de los mecano-receptores que son origen de las señales aferentes responsables de la regulación. Tal influencia se ejercería, hipotéticamente, sobre todos los receptores y no sólo sobre las áreas limitadas que son afectadas por los procedimientos quirúrgicos usados tradicionalmente para producir hipertensión neurógena.

El patrón de acción farmacológica de los bloqueadores ganglionares, que además de producir caída de presión arterial¹⁵ deprimen los reflejos presores originados en los senos carotídeos,⁷⁶ posiblemente por interrupción de las fibras del simpático^{77, 78} que se cree controlan el tono y la sensibilidad de los mecanorreceptores^{79, 80, 81} sugirió que éstas deberían ser las primeras sustancias por probar

En apoyo de esta selección estaba el hecho de que en el uso crónico de bloqueadores ganglionares en enfermos hipertensos, frecuentemente se observa tolerancia a la acción hipotensora de estas sustancias.⁸² Entre los diversos miembros del grupo, se escogió la mecamilamina, por su efecto más prolongado y porque se absorbe, en forma predecible, cuando se administra por vía oral.⁸³

Los experimentos que se hicieron administrando esta sustancia en forma crónica a perros, confirmaron que era posible producir hipertensión experimental por este mecanismo. A continuación se resumen brevemente los resultados, que han sido presentados más extensamente en publicaciones recientes^{1, 2, 3} en las que

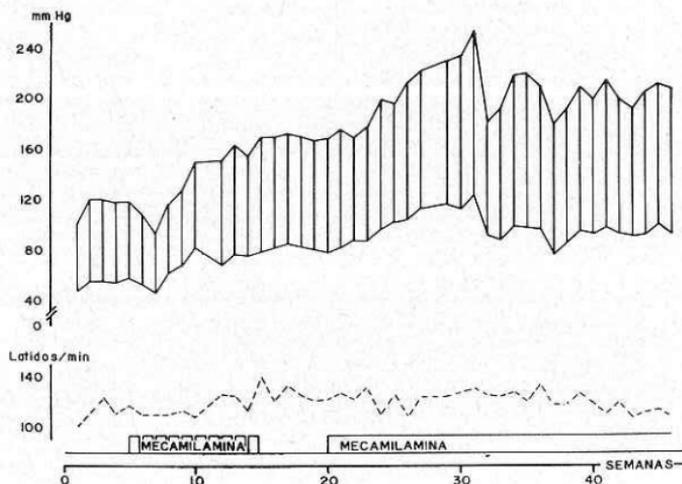


FIG. 1. Variaciones de presión arterial sistólica y diastólica y de frecuencia cardíaca consecuentes a la administración crónica oral de mecamilamina en un perro. Las abscisas representan tiempo, en semanas, después del principio de observación. La escala superior de ordenadas representa presión arterial en milímetros de mercurio; la inferior, frecuencia cardíaca en latidos por minuto. Las barras de la parte baja indican la administración de dosis diarias de 10 mg. de mecamilamina 5 días a la semana en una parte del experimento y 7 días a la semana en la otra.

se consignan detalles de técnica que alargarían innecesariamente esta comunicación.

La figura 1 ilustra un experimento típico. Se presentan los valores medios semanales de presión sistólica y diastólica para un perro en el curso de varios meses de observación. Un período testigo de 5 semanas durante el cual no se administró droga se sigue de uno durante el cual se administró mecamilamina a dosis de 10 mg./día, 5 días de la semana. La mecamilamina se suspendió y se substituyó por la administración de placebo durante 5 semanas. Después de

este período, se reanudó la administración de mecamilamina a la misma dosis diaria, pero ahora los 7 días de la semana. Las lecturas de presión arterial fueron hechas con un oscilómetro de Recklinghausen con el manguillo colocado en un miembro posterior. Se tomaron cada día antes de la administración de la dosis de droga correspondiente. El período testigo se siguió de uno durante el cual la administración inicial de mecamilamina produjo caída de la presión arterial. Pronto apareció tolerancia a este efecto hipotensor y el animal desarrolló presiones sistólicas y diastólicas elevadas. Al final de la primer etapa de admi-

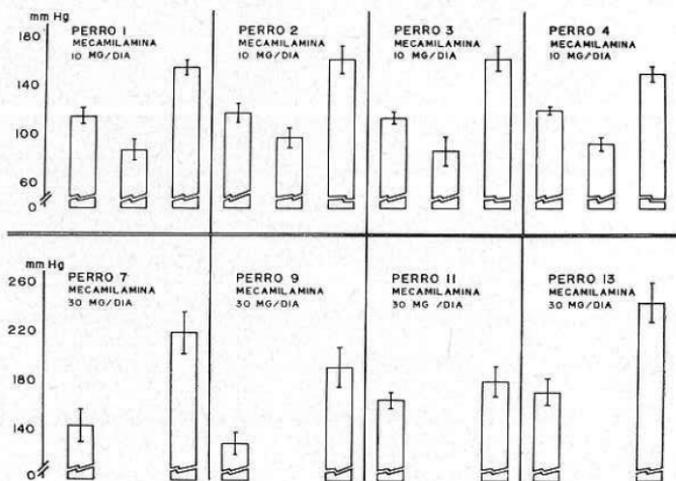


Fig. 2. Cambios en la presión arterial sistólica consecuentes a la administración crónica oral de mecamilamina en 8 perros. Cada barra representa la media y desviación típica de 8 tomas consecutivas. En la mitad superior de la gráfica, que corresponde a perros que recibieron 10 mg/día de mecamilamina, se muestra para cada uno, la presión antes de la administración de mecamilamina, durante los días primeros de administración y en un período 9 semanas después del principio de dicha administración. En la mitad inferior, que corresponde a perros que recibieron 30 mg/día de mecamilamina, la primera barra representa la presión arterial antes de la administración de droga y la segunda la presión arterial después de 11 semanas de administración.

nistración, las presiones sistólicas y las diastólicas eran significativamente mayores que las del período testigo. Durante las 5 semanas en que se administró placebo, la presión arterial se mantuvo a niveles altos y, al reanudarse la administración de mecamilamina, mostró un alza adicional que se ha mantenido durante varios meses más de observación. Un período durante el cual las presiones fueron especialmente elevadas, en el séptimo y octavo mes, correspondió a la porción más fría del invierno. En la parte baja de la figura, se muestran las variaciones en la frecuencia cardíaca media semanal. Nótese la falta de sistematización en las va-

riaciones de frecuencia y la falta de correlación con los cambios de presión arterial.

En la segunda figura se resumen los datos de este perro (el número 2) y de otros siete que recibieron también mecamilamina por vía oral durante un período prolongado. Los 4 animales de la mitad superior de la gráfica recibieron la droga a las dosis de 10 mg/día. Se presentan barras que corresponden a la presión sistólica del período testigo, de los días inmediatos después del principio de la administración de la droga y de un período, 9 semanas después del principio de administración. Cada barra representa el valor medio de 8 tomas diarias sucesivas. Se muestran también las desviaciones tipo para estas 8 lecturas. Nótese que la hipertensión aparece en estos cuatro animales, después de un período de hipertensión. Los datos de la mitad inferior, corresponden a 4 perros que recibieron 30 mg/día de mecamilamina. Los 4 desarrollaron presiones claramente superiores a los testigos pero, en todos los casos, la hipertensión se observó sin un período previo de hipotensión. El perro número 11, que fue el que tuvo una respuesta menos clara era un animal en el que se había producido previamente hipertensión nefrótica por constricción parcial de las arterias renales.

Un efecto semejante al que se presenta en esta figura se obtuvo en 2 perros con la administración diaria de 50 mg de clorisondamina. En cambio, en otros animales, la administración diaria de hidrocortizida o de fenoxibenzamina no produjo hipertensión. En la tabla 2 se resumen los datos. Nótese que la hipotensión inicial sólo se observó en los animales que recibieron la mecamilamina a dosis de 10 mg/día.

TABLA 2

RESPUESTA A LA ADMINISTRACION CRONICA DE AGENTES HIPOTENSORES

<i>Compuesto</i>	<i>Dosis diaria mg/perro</i>	<i>Número de perros</i>	<i>Hipotensión inicial</i>	<i>Hipertensión P<0.01</i>
Mecamilamina	10	4	4/4	4/4
"	30	4	0/4	4/4
Clorisondamina	50	2	0/2	2/2
Hidrocortizida	25	2	0/2	0/2
Fenoxibenzamina	10	2	0/2	0/2

En dos animales que recibieron mecamilamina sin interrupción durante 10 meses, se probaron la hidrocortizida, la reserpina y la fenoxibenzamina. En la figura 3 se resumen los datos pertinentes. La barra inicial de cada par representa la media de 8 tomas antes de la administración de cada una de las drogas y la segunda, la media de ocho días durante dicha administración. En ningún caso se suspendió la administración de mecamilamina. Nótese que las 3 sustancias probadas produjeron caída clara de la presión arterial.

La tabla 3 resume los datos disponibles acerca de la sensibilidad de los perros

hechos hipertensos por mecamilamina a diversos procedimientos experimentales. La sustitución de la mecamilamina por placebo produjo caída moderada de la presión en uno de 2 animales. La disminución de dosis de mecamilamina de 30 a 10 mg/día produjo caída moderada de presión en uno de 4 animales. La administración de hidrocloreotiazida, reserpina o fenoxibanzamina se siguió de caídas de presión en los 2 animales hipertensos a los que se administraron estas sustancias.

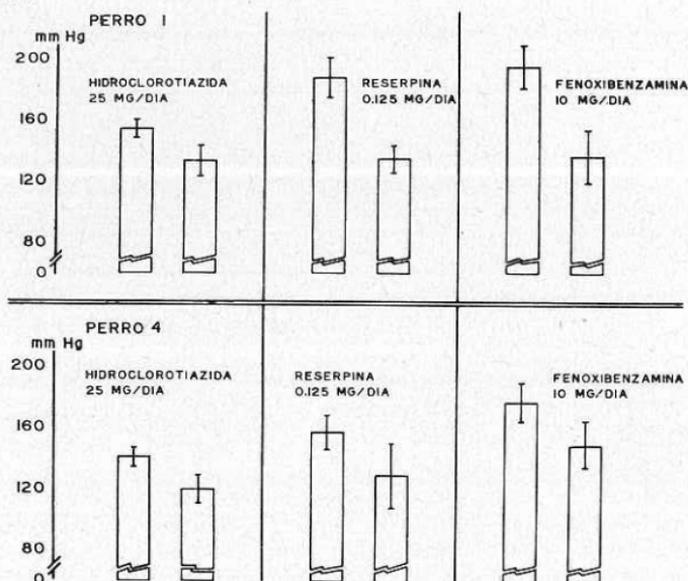


Fig. 3. Efectos de algunas sustancias anti-hipertensivas en la presión arterial de perros hechos hipertensos con mecamilamina. Se muestran los datos de 2 perros. En cada segmento, la primera barra corresponde a la media y desviación tipo de 8 tomas sucesivas antes de la administración de la droga y la segunda los mismos parámetros durante dicha administración.

TABLA 3

RESPUESTA DE PERROS HIPERTENSOS POR MECAMILAMINA A DIVERSOS PROCEDIMIENTOS

Procedimiento	Mecami- lamina	Número de Hipotensión perros	P < 0.01
Placebo	Suspendida	2	1/2
Dosis mecamilamina disminuida 30-10 mg/día	Continuada	4	1/4
Hidrocloreotiazida, 25 mg/día	Continuada	2	2/2
Reserpina, 0.125 mg/día	Continuada	2	2/2
Fenoxibanzamina, 10 mg/día	Continuada	2	2/2

En la tabla 4 se enumeran algunos de los posibles factores que pudieran ser responsables del efecto descrito.

TABLA 4

POSIBLES FACTORES EN EL DESARROLLO DE HIPERTENSION
POR MECAMILAMINA

1. Aumento en las influencias presoras de origen renal.
2. Acción central del gangliopléxico.
3. Cambios en la sensibilidad vascular a sustancias presoras.
4. Tolerancia a las acciones bloqueadoras de la droga.
5. Caída prolongada de presión con reajuste del mecanismo regulador.
6. Falsificación de información sobre la presión arterial por modificación de la influencia del simpático en la sensibilidad de los mecanorreceptores.

Una primer posibilidad es que los cambios hemodinámicos agudos que siguen a la administración de cada dosis del agente bloqueador, pudieran desencadenar la aparición de influencias hipertensoras renales y que la administración repetida de bloqueadores ganglionares fuera equivalente a la limitación parcial de la irrigación renal. Esto no ha sido excluido, pero sería más probable si la hipertensión hubiera aparecido después de un período prolongado de hipotensión. En nuestros experimentos este período de hipotensión fue muy breve con la dosis baja del gangliopléxico y no apareció siquiera con la dosis alta.

Otra posibilidad es que la hipertensión hubiera resultado de algún efecto sobre el sistema nervioso central. Si bien es cierto que estas sustancias tienen efectos centrales,^{84, 85} las consecuencias vasculares comunicadas de esta acción son de hipotensión y no de hipertensión.

Otra posible explicación del efecto es que la administración crónica de la mecamilamina produjera aumento sostenido en la sensibilidad de los vasos a las sustancias presoras normales. Se sabe que la administración de gangliopléxicos se sigue agudamente de aumento en las respuestas presoras a la epinefrina,^{86, 87, 88} pero existe controversia^{89, 90, 91, 92} acerca de si estos cambios son debidos a la inhibición por la droga de los reflejos reguladores de la presión arterial o si son atribuibles a una acción directa sobre los efectores vasculares. Es de señalarse que estos cambios de sensibilidad requieren aparentemente la presencia de bloqueador ganglionar en la circulación y no explicarían la persistencia de la hipertensión en los presentes experimentos durante el período en que se administró placebo. Por otra parte, es de suponerse que los posibles cambios de sensibilidad aparecerían desde el principio de la administración de la droga y existirían tanto en los períodos en que la droga produjo hipotensión como en los que produjo hipertensión. Esto hace que la participación de este factor no sea probable.

Una explicación adicional del fenómeno descrito pudiera encontrarse en el desarrollo de tolerancia a los efectos de bloqueo ganglionar de estas sustancias. Experimentos especiales hechos para analizar esta posibilidad no han sido con-

cluyentes. Sin embargo, aun cuando tal tolerancia fuera demostrada, ello explicaría sólo la terminación de la fase hipotensora de la acción de la droga pero no el desarrollo adicional de hipertensión.

Parecería atractivo suponer que la misma hipotensión inicial, con los cambios consecuentes en las señales nerviosas originadas en los mecanorreceptores, fuera la responsable del reajuste del sistema regulador. Ello es, sin embargo, improbable a la luz del hecho de que la hipertensión se desarrolló con las dosis altas de mecamilamina y con la clorisondamina sin un episodio previo de hipotensión.

Por fin, la hipótesis que se propone como más probable es que la mecamilamina, a través de su acción conocida de bloqueo ganglionar, a la vez que suprime parcialmente la actividad simpática a los vasos de todo el cuerpo, deprime también la actividad simpática a las zonas especializadas en donde se encuentran los mecanorreceptores. La actividad tónica del simpático probablemente sea importante en el mantenimiento de la sensibilidad de estas zonas y su depresión puede falsear las señales originadas en los mecanorreceptores.

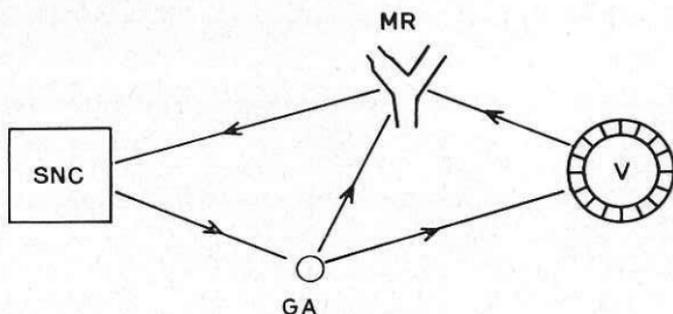


FIG. 4. Esquema de uno de los circuitos de regulación de la presión arterial. Los mecanorreceptores (MR) son estimulados por la presión pulsátil de los vasos (V). La señal enviada al sistema nervioso central (SNC) determina la intensidad del eflujo simpático que con relevo en los ganglios (GA) influye sobre la vasoconstricción periférica por una parte y sobre la sensibilidad de los mecanorreceptores por otra.

En la figura 4 se presenta un esquema que se refiere al mecanismo propuesto. La disminución en la sensibilidad de los mecanorreceptores produciría un incremento en la actividad eferente del simpático con aumento en el tono vascular. Las consecuencias cibernéticas de este aumento de vasoconstrucción y del consecuente aumento de la presión arterial, sin embargo, seguiría siendo falseado a nivel de los mecanorreceptores por el bloqueo de la actividad simpática a éstos, hasta el momento de reajuste a un nivel más alto en el sistema general regulador. Es pertinente hacer notar que las dosis usadas de mecami-

lamina producen aproximadamente un 30 por ciento de bloqueo en la transmisión ganglionar, lo cual no es suficiente para evitar que la actividad vasoconstrictora aumentada tenga consecuencias vasculares.

En resumen, se han presentado datos que indican que es posible producir hipertensión experimental en animales por la administración crónica de sustancias bloqueadoras de la transmisión ganglionar. Este modelo experimental responde a otras sustancias hipotensoras en forma semejante a algunos tipos de hipertensión humana. Se propone que la hipertensión represente un reajuste de los sistemas de regulación logrado por el bloqueo crónico de aquella porción del eflujo simpático que, como circuito de retroalimentación, regula la sensibilidad de los mecanorreceptores.

REFERENCIAS

1. Vidrio, H. y Pardo, E. G.: *Development of hypertension during chronic mecamlamine administration in dogs*. Life Sciences. 1: 22-29, 1963.
2. Pardo, E. G. y Vidrio, H.: *Hypertension following chronic blockade of efferent autonomic pathways*. Fed. Proc. 22: 365, 1963.
3. Pardo, E. G. y Vidrio, H.: *Sustained hypertension in dogs following the chronic blockade of efferent sympathetic pathways*. (En publicación).
4. Goldblatt, H.: *The renal origin of hypertension*. Physiol. Rev. 27: 120-165, 1947.
5. Page, I. H. y Bumpus, F. M.: *A new hormone, angiotensin*. Clin. Pharmacol. Ther. 3: 758-773, 1962.
6. Schmidt, C. F. Editorial, Second annual supplement on hypertension. Circulat. Res. 11: 2-6, 1962.
7. Grollman, A.: *The effect of various hypotensive agents on the arterial blood pressure of hypertensive rats and dogs*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 114: 263-270, 1955.
8. Maxwell, R. A.: *Evaluation of antihypertensive drugs; laboratory aspects*, en Brest, A. N. & Moyer, J. H. *Hypertensión*. Recent Advances. Lea & Febiger, Philadelphia, 1961, pp. 243-246.
9. Barrett, W. E., Rutledge, R. A., Povalski, H. y Plummer, A. J.: *A comparison of the hypotensive activity of hydralazine and guanethidine in various canine test systems*. Fed. Proc., 22: 365, 1963.
10. Davis, R. A., Drain, D. J., Horlington, M., Lazare, R. y Urbanska, A.: *The effect of 1- α -methyl dopa and n-2-hydroxybenzyl-n-methyl hydrazine (NSD 1039) on the blood pressure of renal hypertensive rats*. Life Sciences. 3: 193-197, 1963.
11. Wolstenholme, G. E. W. y O'Connor, C. M.: Ciba Foundation Symposium on Histamine. Little, Brown and Company, Boston, 1956.
12. Rocha e Silva, M.: *Bradicinina*. Acta Physiol. Lat. Amer. 12: 66-83, 1962.
13. Croxatto, H., Belmar, J., Pereda, T. y Labarca, E.: *Hypertensive effects of bradykinin and anephrotensin in normal and pephrectomized animals*. Acta Physiol. Lat. Amer. 12: 19-21, 1962.
14. Schmidt, C. F. y Livingston, A. E.: *The action of morphine on the mammalian circulation*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 47: 411-441, 1933.
15. Moc, G. K. y Freyburger, W. A.: *Ganglionic blocking agents*. Pharmacol. Rev. 2: 61-95, 1950.
16. Nickerson, M.: *The pharmacology of adrenergic blockade*. Pharmacol. Rev. 1: 27-101, 1949.
17. Preziosi, P., Schaeppdryver, A. F., Marmo, E. y Miele, E.: *On the mechanism of the anti-hypertensive effect of hydrochlorothiazide*. Arch. int. Pharmacodyn. 131: 209-229, 1961.
18. McCubbin, J. W., Kaneko, Y. y Page, I. H.: *The peripheral cardiovascular actions of guanethidine in dogs*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 131: 346-354, 1961.
19. Trapold, J. H., Plummer, A. J. y Yonkman, F. F.: *Cardiovascular and respiratory*

- effects of serpasil, a new crystalline alkaloid from Rawolfia serpentina Benth, in the dog.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 110: 205-214, 1954.
20. Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F. y Summerville, W. W.: *Studies on experimental hypertension. I-The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia.* J. Exp. Med. 59: 347-379, 1934.
 21. Soskin, S. y Saphir, O.: *The prevention of hypertrophy and the limitation of normal pulsations and expansion of the kidney by means of casts.* Amer. J. Physiol. 101: 573-582, 1932.
 22. Hartman, F. W., Bolliger, A. y Doub, H. F.: *Experimental nephritis produced by irradiation.* Amer. J. Med. Sci. 172: 487, 1926, citado por Pickering, G. W. High Blood Pressure, Grune & Stratton, New York, 1955, p. 112.
 23. Appelrot, S.: *Hypervitaminosis D and blood pressure in dogs.* Amer. J. Physiol. 105: 294-299, 1933.
 24. Hartroft, W. S. y Best, C. H.: *Hypertension of renal origin in rats following less than one week of choline deficiency in early life.* Brit. Med. J. 1: 423-426, 1949.
 25. Hall, C. E. y Hall, O.: *Macromolecular hypertension and associated pathologic changes resulting from treatment with polyvinyl alcohol.* Amer. J. Path. 41: 247-257, 1962.
 26. Gaunt, R., Antonchak, N., Miller, G. J. y Renzi, A.: *Effect of reserpine (Serpasil) and hydralazine (Aprisoline) on experimental steroid hypertension.* Amer. J. Physiol., 182: 63-68, 1955.
 27. Saperstein, L. A., Brandt, W. L. y Drury, D. R.: *Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solutions for drinking water.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73: 82-85, 1950.
 28. Gross, F., Loustalot, P. y Meier, R.: *Production of experimental hypertension by aldosterone.* Acta Endocr. 26: 417-423, 1957.
 29. Masson, G. M. C., Mikasa, A. y Yasuda, H.: *Experimental vascular disease elicited by aldosterone and renin.* Endocrinology. 71: 505-512, 1962.
 30. Friedman, S.M., Friedman, C. L. y Nakashima, M.: *Sustained hypertension following administration of desoxycorticosterone acetate.* J. Exp. Med. 93: 361-371, 1951.
 31. Skelton, F. R.: *A study of the natural history of adrenal regeneration hypertension.* Circulat. Res. 7: 107-117, 1959.
 32. Koch, B. y Mies, H.: *Chronischer arterieller Hochdruck durch experimentelle Dauer-rausschaltung der Blutdruckzügler.* Krankheitsforschung. 7: 241, 1929, citado por Pickering, G. W. High Blood Pressure, Grune & Stratton, New York, 1955, p. 117.
 33. Wakerlin, G. B., Crandall, E., Frank, M. H., Johnson, D., Pomper, L. y Schmid, H. E.: *Experimental hypertension produced by the constriction of the carotid sinus area.* Circulat. Res. 2: 416-419, 1954.
 34. Hawthorne, E. W. y Mandal, A. K.: *Chronic experimental hypertension in dogs after constriction of brachiocephalic and left subclavian arteries.* Circulat. Res. 11: 153-158, 1962.
 35. Kezdi, P.: *Mechanism of the carotid sinus in experimental hypertension.* Circulat. Res. 11: 145-150, 1962.
 36. Braksh, T. A., Kurtsin', O. Ya., Popova, A. V. y Roshchina, L. F.: *Effects of prolonged intake of sunflower oil on experimental hypertension.* Fed. Proc. 22: T132-T134, 1963.
 37. Medoff, H. S. y Bonziiovanni, A. M.: *Blood pressure in rats subjected to audiogenic stimulation.* Amer. J. Physiol. 143: 300-305, 1945.
 38. Parris, E. J., Yeakel, E. H. y Medoff, H. S.: *Development of hypertension in emotional gray norway rats after air blasting.* Amer. J. Physiol. 144: 331-333, 1945.
 39. Grollman, A. y Grollman, E. F.: *The teratogenic induction of hypertension.* J. Clin. Invest. 41: 710-714, 1962.
 40. Page, I. H.: *The changing outlook for the hypertensive patient.* Ann. Intern. Med. 57: 96-109, 1962.
 41. Grollman, A.: *The evaluation of therapeutic procedures used in the management of essential hypertension.* Meth. Inform. Med. 1: 82-86, 1962.
 42. Schmid, H. E., Graham, L., Brennan, B. B. y Wakerlin, G. E.: *Renin concentration of normotensive and hypertensive dog kidney.* Circulat. Res. 10: 696-703, 1962.

43. Omae, T., Masson, G. M. C. y Page, I. H.: *Release of pressor substances from renal grafts originating from rats with renal hypertension*. *Circulat. Res.* 9: 441-449, 1961.
44. Blaquier, P., Bohr, D. F. y Hoobler, S. W.: *Evidence against an increase in circulating pressor material in renal hypertensive rats*. *Amer. J. Physiol.* 198: 1148-1152, 1960.
45. Peart, W. S., Robertson, J. I. S. y Grahame-Smith, D. G.: *Examination of the relationship of renin release to hypertension produced in the rabbit by renal-artery constriction*. *Circulat. Res.* 9: 1171-1184, 1961.
46. Scornik, O. A. y Paladini, A. Cl.: *Angiotensin blood levels in dogs with experimental renal hypertension*. *Amer. J. Physiol.* 201: 526-630, 1961.
47. Dustan, H. P.: *Some aspects of occlusive renal arterial disease in man*. *Circulat. Res.* 11: 221-226, 1962.
48. Yow, E. M. y Sakuma, T.: *Pyelonephritis as a cause and complication of hypertension*, en Moyer, J. H., *Hypertension*. Saunders, Philadelphia, 1959, pp. 35-56.
49. Helmer, O. M.: *Pressor substances and hypertension*. Brest, A.N. & Moyer, J. H., en *Hypertension*, Recent Advances, Lea & Febiger, Philadelphia, 1961, pp. 122-126.
50. Moyer, J. H.: *Renal hemodynamic changes in patients with hypertension* en Moyer, J. H. *Hypertension*. Saunders, Philadelphia, 1959, pp. 135-145.
51. Stamey, T. A.: *Functional characteristics of renovascular hypertension with emphasis on the relationship of renal blood flow to hypertension*. *Circulat. Res.* 11: 209-216, 1962.
52. Wolf, R. L., Mendlowitz, M., Gitlow, S. E. y Naftchi, N.: *Metabolism of angiotensin II-¹²⁵I in normotensive and hypertensive human subjects*. *Circulation*, 23: 754-758, 1961.
53. Wood, J. E.: *Peripheral venous and arteriolar responses to infusions of angiotensin in normal and hypertensive subjects*. *Circulat. Res.* 9: 768-774, 1961.
54. Mills, L. C.: *Clinical observations on the general effects of steroids and the adrenal cortex on blood pressure and the relationship to hypertension*, en Moyer, J. H. *Hypertension*, Saunders, Philadelphia, 1959, pp. 232-242.
55. Sprague, R. G., Power, M. H., Mason, H. L., Albert, A., Mathieson, D. R., Hench, P. S., Kendall, B. C., Slocumb, C. H. y Polley, H. F.: *Observations on the physiologic effects of cortisone and ACTH in man*. *Arch. Intern. Med.* 85: 199-258, 1950.
56. Dustan, H., Corcoran, A. C., Taylor, R. D. y Page, I. H.: *Cortisone and ACTH in essential hypertension*. *Arch. Intern. Med.* 87: 627-635, 1951.
57. Goldman, M. L. y Schroeder, H. A.: *The immediate pressor effect of desoxycorticosterone acetate*. *Science*. 107: 272-273, 1948.
58. Laragh, J. H.: *Relation of aldosterone secretion to hypertensive vascular disease*. *Circulat. Res.* 9: 792-804, 1961.
59. Davis, J. O., Carpenter, C. C. J., Ayers, C. R., Holman, J. B. y Bahn, R. C.: *Evidence for secretion of an aldosterone-stimulating hormone by the kidney*. *J. Clin. Invest.* 40: 684-696, 1961.
60. Genest, J., Biron, P., Koiv, E., Nowaczynski, W., Chrétien, M. y Boucher, R.: *Adrenocortical hormones in human hypertension and their relation to angiotensin*. *Circulat. Res.* 9: 775-791, 1961.
61. Davis, J. O., Carpenter, C. C. J. y Ayers, C. R.: *Relation of renin and angiotensin II to the control of aldosterone secretion*. *Circulat. Res.* 11: 171-181, 1962.
62. Marx, A. J., Deane, H. W., Mowler, T. F. y Sheppard, H.: *Effects of the chronic administration of synthetic angiotensin in rats*. *Life Sciences*. 1: 16-21, 1963.
63. Sokabe, H., Mikasa, A., Yasuda, H. y Masson, G. M. C.: *Adrenal cortex and renal pressor junction*. *Circulat. Res.* 12: 94-100, 1963.
64. Rosas, R. y Croxatto, H.: *Vasoactive substances in blood and urine of DCA hypertensive rats*. *Circulat. Res.*, 10: 880-884, 1962.
65. Neil, B.: *Neural factors responsible for cardiovascular regulation*. *Circulat. Res.* 11: 137-143, 1962.
66. Löfving, B.: *Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus (With the special references to sympathetic-inhibitory mechanisms)*. *Acta Physiol. Scand.* 53: 1-82, 1961. Suppl. 184.
67. Buckley, J. P.: *Pharmacology of antihypertensive compounds*. *J. Pharm. Sci.* 50: 539-549, 1961.
68. Taquini, Jr., A. C., Blaquier, P. C. y Bohr, D. F.: *Neurogenic factors and angiotensin in etiology of hypertension*. *Amer. J. Physiol.* 201: 1173-1175, 1961.

69. McCubbin, J. W. y Page, I. H.: *Neurogenic component of chronic renal hypertension*. Science. 139: 210-315, 1963.
70. Maxwell, R. A., Plummer, A. J. y Ross, S.: *Response of normotensive and neurogenic hypertensive dogs to ganglionic blocking agents and reserpine*. Fed. Proc. 15: 457, 1956.
71. Pickering, G. W.: *High Blood Pressure*. Grune & Stratton. New York, 1955.
72. Heymans, C. y Neil, E.: *Reflexogenic areas of the cardiovascular system*. Churchill, London, 1958.
73. Wagner, R.: *Feedback principle in regulation of the circulation*. Circulat. Res. 5: 469-471, 1957.
74. Schmidt, C. F.: *Cardiovascular reflexes in hypertension*. Circulat. Res. 9: 807-810, 1961.
75. Scher, A. M. y Young, A. G.: *Servoanalysis of carotid sinus reflex effects on peripheral resistance*. Circulat. Res. 12: 152-162, 1963.
76. Halpern, B. N., Bouchet, N. y Neveu, T.: *Action de l'hexaméthonium sur les réflexes pressor-récepteurs sino-carotidiens*. C. R. Soc. Biol. 148: 1172-1176, 1954.
77. Code, C. F., Dingle, W. T. y Moorhouse, V. H. K.: *The cardiovascular carotid sinus reflex*. Amer. J. Physiol. 115: 249-260, 1936.
78. Adams, W. B.: *The comparative morphology of the carotid body and the carotid sinus*. Thomas, Springfield, 1958.
79. Heymans, C. y Delaunois, A. L.: *Action of drugs on pressure response and distensibility of carotid sinus arterial wall*. Arch. Int. Pharmacodyn. 96: 99-104, 1953.
80. Kezdi, P.: *Control by the superior cervical ganglion of the state of contraction and pulsatile expansion of the carotid sinus arterial wall*. Circulat. Res. 2: 367-371, 1954.
81. Heymans, C. y De Vleeschower, G. R.: *Visceral Receptors*. Ann. Rev. Physiol. 18: 387-407, 1956.
82. Jenson, W. K. y Duncan, G. G.: *Ganglionic blocking agents; Therapeutic effectiveness when used alone and in combination with thiazide derivatives and rauwolfia en Brest*. A. N. & Moyer. J. H. Hypertension. Recent Advances. Lea y Febiger. Philadelphia, 1961, pp. 302-308.
83. Stone, C. A., Torchiana, M. L., O'Neil, G. Q. y Boyer, K. H.: *Ganglionic blocking properties of 3-methylaminosocamphane hydrochloride (mecamylamine), a secondary amine*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 116: 54-56, 1956.
84. Dontas, S. A. y Nickerson, M.: *Central nervous system effects of ganglionic blocking agents*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 113: 16, 1955.
85. Murray, R. K., Beck, L. y Bohr, D. F.: *Central action of ganglionic blocking agents*. Fed. Proc. 17: 397, 1958.
86. Page, I. H. y Taylor, R. D.: *Sensitization to the pressor action of epinephrine*. PAMA. 135: 348-349, 1947.
87. Moe, G. K.: *Potentiation of pressor action of epinephrine by tetraethyl ammonium*. JAMA. 135: 1115-1116, 1948.
88. Clair, W. R. y Stone, C. A.: *Potentiating effects of T.E.A. on pressor response to epinephrine and nor-epinephrine*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77: 542-545, 1951.
89. Bartorelli, C., Carpi, A. y Cavalca, L.: *Potentiation of the pressor action of noradrenaline by hexamethonium tetraethyl ammonium and methanetheline*. Brit. J. Pharmacol. 9: 476-480, 1954.
90. Mantegazza, P., Tyler, C. y Zaimis, E.: *The peripheral action of hexamethonium and of pentolinium*. Brit. J. Pharmacol. 13: 480-484, 1958.
91. Lum, B. K. B. y Rashleigh, P. L.: *Potentiation of vasoactive drugs by ganglionic blocking agents*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 132: 13-18, 1961.
92. Hodge, R. L. y Whelan, R. F.: *Effect of hexamethonium on the vascular response to noradrenaline in man*. Brit. J. Pharmacol. 18: 331-336.