

**Palabras clave**

Volumen circulatorio – Barorreceptores - Osmorreceptores

**Abreviaturas utilizadas**

**ADH:** Vasopresina  
**SRA:** Sistema Renina Angiotensina,  
**SNS:** Sistema Nervioso Simpático,  
**ANP:** Factor natriurético auricular  
**VEC:** Volumen extracelular  
**EEC:** Espacio extracelular  
**ATP:** Adenosina trifosfato  
**FPR:** Flujo Plasmático Renal

**Síntesis Inicial**

El mantenimiento del volumen circulatorio es una prioridad mayor y principal. Dado que en el mantenimiento del caudal circulante el sodio es el factor determinante, el organismo regula este ion mediante delicados y precisos mecanismos homeostáticos.

Estos mecanismos están constituidos por sistemas de percepción de cambios en el volumen circulatorio (barorreceptores) y sistemas efectores que promueven la preservación de ese volumen.

Sin lugar a dudas, todos ellos confluyen para informar o ejercer acciones que promueven la conservación o la retención renal de sodio.

La homeostasis del volumen circulatorio depende entonces de una respuesta renal que está condicionada por la información (correcta o errónea) de los sistemas regulatorios.

**INTRODUCCIÓN**

Los organismos multicelulares requieren de un sistema circulatorio que transporte nutrientes esenciales a células y sistemas distantes. Para realizar esta función eficientemente, el líquido que contiene esos nutrientes debe ser transportado en volúmenes adecuados que permitan mantener la viabilidad celular. Los organismos con actividad metabólica muy dinámica como los mamíferos, poseen sistemas circulatorios veloces y de volúmenes importantes. Por el contrario, las plantas y algunos animales con baja actividad metabólica poseen sistemas de irrigación menores y con circulación menos activa.

En todo caso, el mantenimiento de un sistema adecuado a las necesidades metabólicas, es la mayor prioridad de cualquier organismo. Cuando la circulación es insuficiente,

la existencia del individuo corre peligro. Es por ello que los seres vivientes han desarrollado poderosos y eficientes mecanismos para preservar el volumen circulatorio.

**ROL DEL SODIO**

El volumen circulante constituye una proporción del total del VEC. Clínica y fisiológicamente es de escaso valor diferenciar entre los espacios ocupados por el volumen circulatorio y el intersticial. El paralelismo y proporcionalidad de ambos compartimientos no justifican una subdivisión en la mayoría de las situaciones, debido a que el aporte osmolar de las proteínas presentes en el plasma es mínimo. Por esta razón, el VEC debe ser adecuado para mantener la circulación apropiada y esto depende directamente de la cantidad de sodio disponible en el organismo.

La importancia del sodio en el mantenimiento de un VEC apropiado resulta de su restricción dentro de este espacio (fig. 40-1). La célula no tolera las altas concentraciones de sodio que existen a su alrededor y mediante un sistema de transporte activo (consumo de ATP), lo expulsa hacia el EEC. De esta forma, el ingreso de sodio al EEC aumenta la osmolaridad. Como consecuencia, y siguiendo el gradiente osmótico, sale agua de la célula. Este mecanismo de aumento de la presión osmótica extracelular (iniciado por ejemplo por una ingesta de sal), afecta a células hipotálamicas activando de este modo osmorreceptores hipotálamicos. Específicamente, se excitan dos órganos circunventriculares que carecen de una barrera hematoencefálica eficaz: el órgano vascular de la lámina terminal (núcleo preóptico medial) y el órgano subfornical. Estos dos núcleos reciben señales tanto de aumento en la concentración osmótica como de disminución de volumen efectivo circulante, y emiten señales a centros integradores superiores, en donde en última instancia, surge la sensación consciente de "sed". El órgano vascular de la lámina vascular y el órgano subfornical inducen también liberación de ADH.

En resumen, el volumen circulatorio depende del contenido de sodio en el organismo y por lo tanto debe ser celosamente regulado, ya que tanto su déficit como su exceso ponen en peligro la supervivencia del individuo.

## Rol del riñón

El único órgano con capacidad de regular el balance salino es el riñón. De esta manera, un individuo con función renal

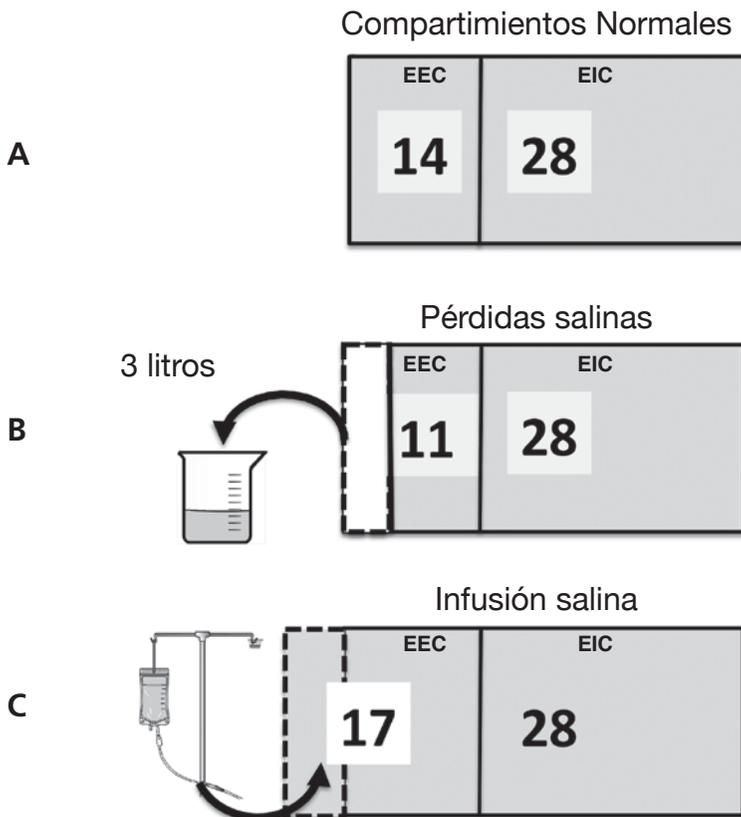
normal que reduce su ingesta de sal (sodio) abruptamente a menos de 10 mEq/día, luego de 3 a 5 días estará eliminado por el riñón sólo esa cantidad. Por el contrario, si aumenta la ingesta de sal (sodio) a 200 mEq/día, retendrá brevemente sodio, el EEC se expandirá lo suficiente como para poner en marcha una serie de mecanismos que generarán natriuresis y restablecerá el balance salino en 3 a 5 días. Para que estos mecanismos se cumplan se necesitan: 1) sistemas que perciban e informen sobre el cambio en el VEC, 2) sistemas que regulen las eventuales respuestas, y 3) sistemas efectores que induzcan la respuesta renal.

## SISTEMAS DE PERCEPCION DE CAMBIOS DEL VEC

Estos sistemas incluyen receptores que perciben cuan lleno está el espacio vascular, es decir, la relación entre el "contenido" y el "contenedor" o volumen arterial efectivo.

Por ejemplo, cuando un individuo se pone de pie, el riñón disminuye la excreción de sodio, a pesar de que el volumen circulante no se ha modificado. En efecto, el volumen sanguíneo se desplaza hacia los miembros inferiores, disminuyendo transitoriamente el retorno venoso al corazón y generando una respuesta anti-natriurética. Es importante señalar que el "lleno" tanto del espacio vascular como del intersticial produce cambios en la excreción renal de sodio.

Los sistemas encargados de percibir cambios en volumen circulatorio incluyen 1) barorreceptores arteriales que responden a la interacción entre el volumen minuto cardíaco



**Figura 40-1.** Representación esquemática de los dos grandes compartimientos corporales, el espacio intracelular (EIC) que constituye 2/3 aproximadamente del volumen líquido total y 1/3 de líquido del espacio extracelular (EEC). El volumen líquido corporal total es 42 litros en un sujeto de 70 kilos de los cuales 28 están en el EIC y 14 en el EEC (A). La pérdida de 3 litros de solución salina, es a expensas del EEC exclusivamente (B). La retención de 3 litros de solución salina afecta también sólo al volumen extracelular (C).

y la resistencia vascular periférica, 2) barorreceptores carotídeos, 3) receptores torácicos de volumen, 4) barorreceptores renales, 5) receptores de volumen intrahepáticos, 6) receptores cerebrales de volumen. Adicionalmente cambios en la composición sanguínea, también pueden modificar la excreción de sodio.

## Barorreceptores arteriales

El árbol arterial cuenta con numerosos receptores alojados en la pared vascular que detectan cambios en volumen arterial efectivo. Por ejemplo, el cierre de una fístula arteriovenosa resulta en una natriuresis transitoria debido a que cesa el "robo" de volumen a través de la fístula y los receptores arteriales perciben un aumento del flujo arterial efectivo (a pesar de que el retorno venoso al corazón disminuye). Por el contrario, la reapertura de la fístula genera anti-natriuresis debido a que los receptores arteriales perciben disminución del volumen arterial efectivo al restablecer el escape de sangre a través de la fístula. Esta anti-natriuresis tiene lugar a pesar de aumentar el retorno venoso y la precarga cardíaca que normalmente deberían inducir natriuresis por estimulación de receptores intra-torácicos de volumen.

## Receptores torácicos de volumen (fig. 40-2)

Cambios leves a moderados del VEC no siempre se manifiestan en los niveles de presión arterial. Existen sin embargo receptores que detectan estos cambios en las venas pulmonares, las aurículas, el intersticio pulmonar e incluso en la superficie ventricular. Estos receptores influyen en la excreción de sodio y secundariamente en la regulación de la secreción de la ADH. Por ejemplo, durante la inmersión

en agua aumenta el retorno venoso al corazón y la precarga cardíaca (fig. 40-3). Esto es percibido por receptores de baja presión que generan diuresis. Este efecto se anula reduciendo el retorno venoso mediante la ligadura de la vena cava inferior, la posición erecta o la aplicación de torniquetes en las extremidades.<sup>1-3</sup>

Específicamente, aumentos en la presión auricular con la resultante elongación de cardiomiocitos auriculares estimulan una respuesta natriurética mediante la inducción de la síntesis de ANP y por estimulación directa de vías nerviosas aferentes. En efecto, la denervación cardíaca disminuye la respuesta natriurética en animales expandidos agudamente con solución salina. Los efectos de estos receptores en el humano no están tan bien definidos como en modelos experimentales.

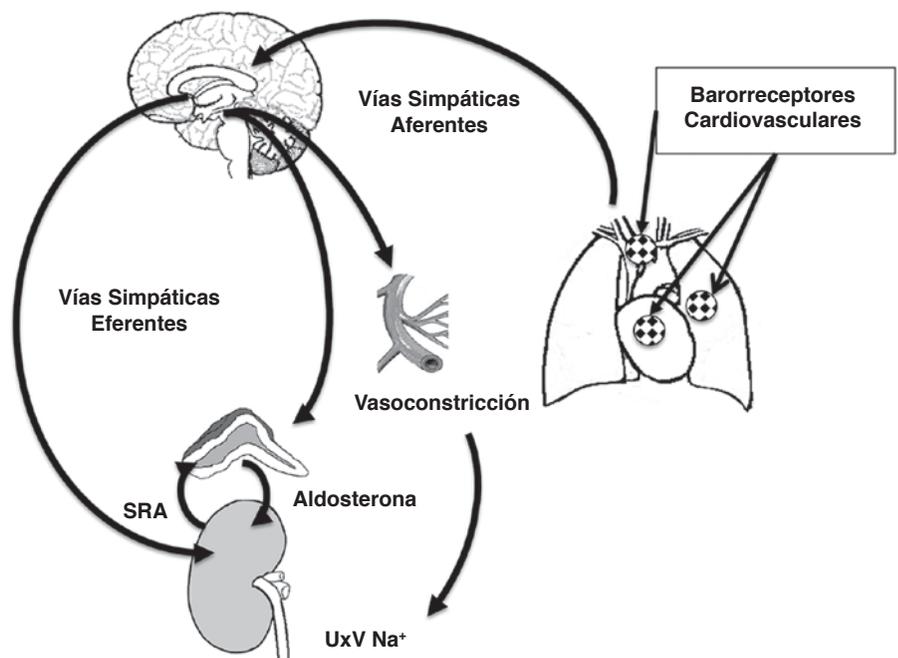
## Receptores en el Seno Carotideo (fig. 40-2)

Los receptores en el seno carotideo regulan la secreción de ADH por mecanismos no osmóticos y producen natriuresis cuando aumenta la presión arterial. Efectivamente, la ligadura de las carótidas induce retención renal de sodio.

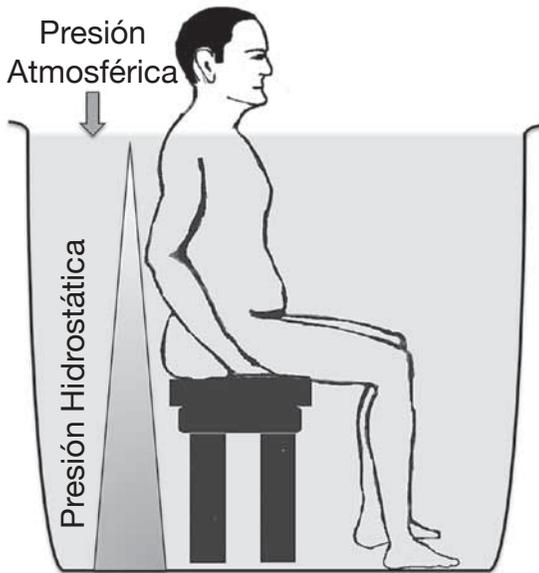
Este control sobre la natriuresis fue confirmado en varios estudios. Por ejemplo, en animales uni-nefrectomizados, la natriuresis del riñón remanente se revierte manteniendo constante la presión de perfusión en el seno carotideo. En resumen, el seno carotideo ejerce una influencia substancial en el balance salino.

## Receptores renales

El riñón no sólo es el "efector" obligado en la regulación del volumen circulante. Es también capaz de percibir la "efec-



**Figura 40-2.** Receptores intra torácicos detectan cambios en volumen, presión u osmolaridad. Esta información sirve para generar respuestas efectoras en el sistema nervioso central que actuando sobre el riñón, los vasos sanguíneos y las suprarrenales para modificar el tono vascular y la excreción renal de sodio. UxV Na<sup>+</sup> (Excreción Urinaria de Sodio); SRA (Sistema Renina-Angiotensina).



**Figura 40-3.** Efecto de la inmersión en agua. A la presión atmosférica ejercida sobre la superficie del agua, se suma la presión ejercida por el peso de la columna de agua en todos los puntos del sujeto inmerso. La presión es mayor en el fondo del tanque y cae progresivamente a medida que disminuye la profundidad del agua en el tanque. El efecto es una redistribución del volumen circulatorio hacia el tórax. La estimulación de receptores intra-torácicos inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona induciendo de este modo natriuresis. Referencias: UxV Na<sup>+</sup> (Excreción Urinaria de Sodio); ARP (Actividad de Renina Plasmática).

tividad” del volumen circulatorio aún en ausencia de filtración glomerular. Esta función barorreceptora se focaliza en el aparato yuxtaglomerular y genera síntesis y liberación de renina, que influye en la regulación del balance de sodio. El aparato yuxtaglomerular también segrega prorenina, que se activa ante cambios del pH o temperatura, y por interacción con angiotensinógeno intrarrenal libera angiotensina II. De este modo, los barorreceptores yuxtaglomerulares regulan la reabsorción de sodio mediante la síntesis de angiotensina II que afecta directamente al túbulo proximal y la porción gruesa del asa de Henle, incrementando la reabsorción tubular, e indirectamente a través de estimulación de la secreción de aldosterona en la corteza adrenal.<sup>4</sup>

### Receptores de volumen intrahepáticos

El hígado es el primer órgano en recibir la carga de sodio ingresada por vía digestiva. Diversos estudios experimentales sugieren la existencia de receptores o sensores hepáticos capaces de inducir natriuresis o incrementar la retención de sodio. Estos hallazgos resultan más evidentes en el curso de la cirrosis, la cual se asocia con marcadas anormalidades en el VEC y el balance salino. En efecto, hace varias décadas se propuso la existencia de una hormona hepática capaz de disminuir la excreción de sodio. La “glomerulopresina” nunca fue aislada, pero se continúa sospechando la existencia de un factor hepático que disminuye el catabolismo de una hormona antinatriurética, y/o la síntesis de un factor natriurético.

Algunos estudios han reportado mayor efectividad en la respuesta natriurética cuando se administra solución salina por vía oral o directamente en la vena porta en comparación a la vía endovenosa en iguales dosis. Estos hallazgos no han podido ser confirmados y los potenciales mecanismos hepáticos de regulación del volumen sanguíneo continúan sin resolver.

### Receptores cerebrales de volumen

La participación del cerebro en la homeostasis del volumen circulatorio es innegable, aun cuando los mecanismos precisos de regulación no han sido definidos. La infusión carotídea o intraventricular de solución salina induce natriuresis de forma más efectiva que si el mismo volumen se inyecta por vía sistémica. La administración intraventricular de soluciones hipertónicas aumenta la natriuresis, mientras que la administración de soluciones hipotónicas la disminuyen. Esto sugiere la presencia de “osmorreceptores” cerebrales. De cualquier manera, la presencia de receptores intracerebrales tuvo un fuerte sustento en experimentos realizados en perros decapitados y expandidos con solución salina. El suero de estos animales no produce la respuesta natriurética que se observa en animales intactos expandidos con la misma dosis de solución salina. Por lo tanto, no existe duda de que el sistema nervioso central cumple un rol importante en la regulación del EEC. Sin embargo, su participación como receptor de señales o como efector de respuestas no está bien definida.<sup>5</sup>

### Composición del torrente circulatorio

Durante una infusión salina se produce una dilución (a veces imperceptible) de la concentración de proteínas plasmáticas seguida de diuresis. Si esta caída osmótica es corregida mediante infusión de albumina hiperoncótica, la natriuresis se revierte. Esto indica que la osmolaridad del volumen circulante puede modificar la excreción de sodio, independientemente del volumen circulatorio efectivo. Similarmen- te, cambios en el hematocrito no asociados a cambios en el volumen o en la concentración de proteínas plasmáticas también pueden inducir natriuresis. Esto podría resultar de efectos dañinos de la disminución de la hemoglobina sobre el túbulo proximal. Estos efectos, demostrados en experi-

mentos agudos, necesitan corroboración fisiopatológica en seres humanos.

## SISTEMAS EFECTORES EN LA REGULACION DEL VOLUMEN CIRCULATORIO

Sin lugar a dudas el riñón es el órgano efector final e indispensable en la regulación del volumen plasmático debido a que todos los otros sistemas que participan en la homeostasis circulatoria tienen necesariamente que hacerlo a través de este órgano.

### Filtrado glomerular

Para generar y mantener el filtrado glomerular se necesita presión de filtración (fig. 40-4). Es decir, el filtrado glomerular es un fenómeno físico regulado por cambios hemodinámicos que afectan al glomérulo y, aunque es el mecanismo inicial de excreción, no es el regulador excluyente. En efecto, en estudios en perros en los que el filtrado glomerular se mantiene estable, la administración de solución salina produce aumentos remarcables de la diuresis, aún en animales tratados con altas dosis de mineralocorticoides. Sin embargo, aunque esto remarca el rol del túbulo, no se debe considerar el papel del filtrado glomerular como menor o secundario.

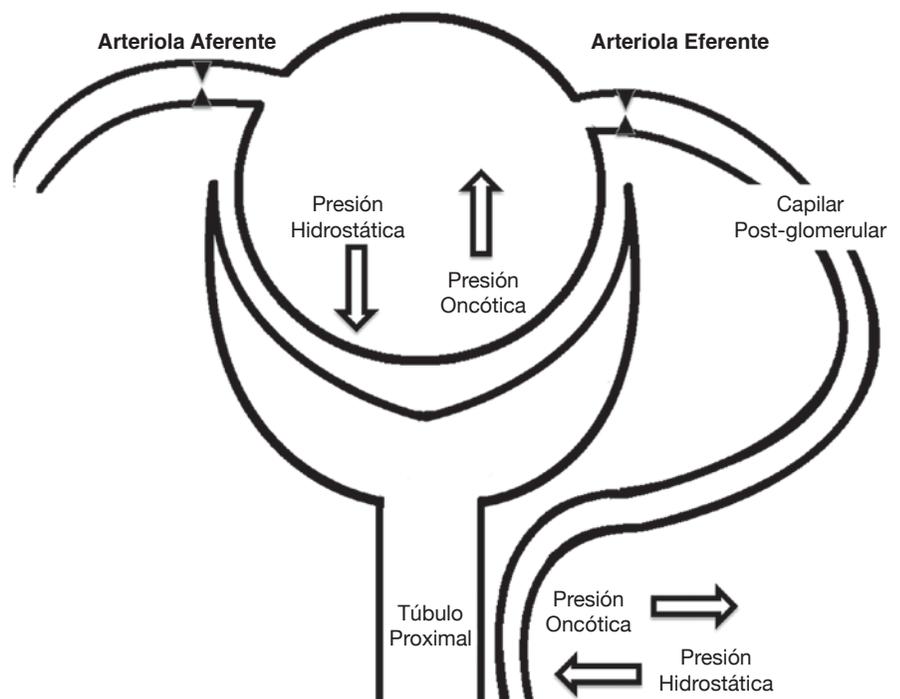
En 24 horas el riñón de un adulto normal filtra alrededor de 20000 mEq de sodio y excreta sólo 200 mEq. Por lo tanto, pequeños cambios en la filtración podrían causar grandes variaciones en la excreción final. Entender este concepto requiere conocer los mecanismos que modifican la filtración de sal y agua.

Los dos factores que determinan el filtrado glomerular son: 1) la superficie filtrante y 2) el gradiente de presión transcapilar que resulta de las presiones hidrostática y oncótica glomerulares. La presión hidrostática glomerular establece las diferencias entre la resistencia de la arteriola aferente y la eferente. La presión glomerular aumenta cuando la arteriola aferente se dilata o cuando la eferente se contrae (fig. 40-4).

Dada las cuantiosas cantidades de sodio y agua que se filtran, el riñón se defiende de lo que podría ser una pérdida calamitosa de volumen. El mecanismo es conocido como balance glomérulo-tubular y es esquematizado en la figura 40-4. Por ejemplo, aumentando la filtración se reduce el volumen de plasma que egresa por la arteriola eferente y de esta forma disminuye la presión hidrostática en la arteriola post-glomerular que sigue y envuelve al túbulo proximal. Por otro lado, el mayor filtrado concentra las proteínas en el plasma que emerge del glomérulo por la arteriola eferente. De este modo aumenta la presión oncótica. La disminución de la presión hidrostática y el aumento de la presión oncótica en la arteriola eferente post-glomerular facilitan la reabsorción de sal y agua desde el túbulo proximal hacia el capilar post-glomerular. Este eficiente mecanismo (balance glomérulo-tubular) permite que la reabsorción tubular cambie en la misma dirección que cambia el filtrado glomerular pero es incompleto ya que las alteraciones del filtrado glomerular, terminan reflejándose en la excreción de sodio.<sup>6,7</sup>

### Rol del SRA

La angiotensina II altera la excreción renal de sodio a través de varios mecanismos.



**Figura 40-4.** Regulación de la hemodinamia glomerular y balance túbulo glomerular: El filtrado glomerular depende de la presión hidrostática capilar glomerular y de la presión oncótica de las proteínas plasmáticas. La constricción de la arteriola aferente y la dilatación de la eferente disminuyen el filtrado glomerular. Cuando aumenta el filtrado glomerular, la presión hidrostática en el capilar pos-glomerular disminuye y aumenta la concentración de las proteínas plasmáticas incrementando la presión oncótica. Estos dos efectos aumentan la reabsorción posglomerular.

1. Desde el momento que la angiotensina II puede causar intensa vasoconstricción, podría por este mecanismo reducir el volumen vascular efectivo. Por ejemplo, el aumento de presión arterial sistémica inducido por la angiotensina II, eleva la presión de perfusión glomerular y de este modo la excreción renal de sodio.
2. Por otra parte, la angiotensina II aumenta el tono vasoconstrictor en las arteriolas aferente y eferente. Si predomina la constricción en la eferente, aumenta la presión hidrostática glomerular y en consecuencia el filtrado glomerular. Si predomina la constricción de la aferente, disminuye la filtración. (fig. 40-3).
3. Adicionalmente, la angiotensina II estimula la síntesis y liberación de aldosterona y de este modo la conservación de sodio
4. Por efectos directos en el túbulo, la angiotensina aumenta la reabsorción tubular de sodio en dosis fisiológicas aunque la bloquea en dosis farmacológicas. Es decir, en condiciones biológicas normales, la angiotensina se comporta como un agente antinatriurético. Estos efectos son independientes del flujo sanguíneo renal.

## Aldosterona

En sujetos normales, la ingesta de sal correlaciona con los niveles de aldosterona. Esta función la confirman la natriuresis descontrolada en pacientes con insuficiencia adrenal y la abrupta caída de la pérdida de sodio en animales adrenalectomizados que reciben aldosterona. Sin embargo, no siempre hubo certeza con respecto al rol de la aldosterona como agente antinatriurético. Las dudas comenzaron cuando se observó que animales pre-tratados con aldosterona y a los que se le reduce el filtrado glomerular mediante un balón colocado en la aorta, responden adecuadamente con natriuresis cuando reciben una carga salina a pesar de la caída del filtrado glomerular y de tener niveles supranormales de aldosterona. Esto indica que hay otro factor (o factores) capaz de eliminar la carga salina. Por otra parte, la administración crónica de aldosterona induce retención salina por un periodo aproximado de 5 días, después de lo cual el sodio excretado aumenta hasta igualar al sodio ingerido. Este fenómeno de "escape" sembró dudas sobre el rol real de la aldosterona aunque esas situaciones extremas no limitan su importancia en la regulación renal del balance salino. El mecanismo renal involucra un receptor específico ubicado en el túbulo colector cortical aunque otros segmentos de la nefrona podrían estar involucrados.<sup>8</sup>

## Sistema Nervioso Simpático

La estimulación de los nervios renales produce retención renal de sodio y la ablación de los mismos natriuresis. El mecanismo más probable es la vasoconstricción renal inducida por liberación local de catecolaminas, renina y angiotensina II con la resultante disminución del FPR. Además, estudios experimentales demuestran que la activación del SNS afecta directa-

mente la reabsorción tubular de sodio. La actividad simpática de los nervios renales se reduce durante la distensión mecánica de la aurícula izquierda, estimulación del ganglio estrellado, perfusión con solución salina o ligadura de las carótidas. Por el contrario, la vagotomía bilateral y el incremento en la presión capilar pulmonar aumentan la descarga simpática renal.

## Prostaglandinas

El mecanismo integral de acción de las prostaglandinas en la regulación del balance salino no ha sido claramente desarrollado. Varias prostaglandinas incluyendo  $PGA_1$ ,  $PGE_1$ ,  $PGD_2$  y  $PGI_2$  administradas en sangre sistémica o en la arteria renal inducen natriuresis. Este efecto podría resultar del aumento del FPR, ya que las prostaglandinas referidas son vasodilatadoras. Otros autores reportan que las prostaglandinas aumentan el flujo medular y la presión hidrostática intersticial contraponiéndose así a la reabsorción tubular de sodio.

Los estudios que intentan correlacionar sodio ingerido o infundido con síntesis de prostaglandinas han dado resultados contradictorios. Por ejemplo, las prostaglandinas parecen interactuar con la ADH reduciendo su síntesis o sus efectos sobre la reabsorción de cloruros en el asa de Henle. La controversia se acentúa al evaluar los estudios publicados con inhibidores de la prostaglandinas como la indometacina, debido a resultados diametralmente opuestos.

En resumen, las prostaglandinas parecen tener un efecto bien definido en el manejo renal del sodio, pero sus acciones están condicionadas por otros factores y hormonas reguladoras.<sup>9</sup>

## Factores Natriuréticos

La existencia de un factor natriurético (tercer factor) sintetizado en respuesta a la expansión del EEC se confirmó cuando de Bold y col indujeron natriuresis inyectando extractos de aurícula en la rata. La proteína responsable (ANP), no sólo induce natriuresis sino también vasodilatación e inhibición de la renina y la aldosterona. Otros factores natriuréticos han sido identificados con propiedades muy similares a ANP, pero sus respectivos roles no han sido bien definidos. La secreción de ANP es estimulada por dietas altas en sal, infusiones de solución salina, agonistas alfa-adrenérgicos, angiotensina II y ADH. Su síntesis aumenta en situaciones de expansión auricular, exceso de ADH o aldosterona, insuficiencia cardíaca y fallo renal y se reduce cuando el volumen sanguíneo disminuye. A pesar de toda la evidencia existente, los estudios sobre mecanismos de acción de ANP en situaciones clínicas o experimentales no siempre son coincidentes, quizás por que ANP no actúa aisladamente sino en el concierto de muchos factores contra-reguladores que hacen difícil la identificación de efectos aislados.<sup>10</sup>

## Sistema caliceina-cininas

Las caliceinas-cininas urinarias correlacionan con la ingesta de sodio. Estos compuestos inducen natriuresis aumentando

el FPR y disminuyendo la reabsorción tubular de sodio. Sin embargo, como con ANP y prostaglandinas, su importancia en situaciones clínicas y experimentales es incierta.<sup>11</sup>

Otros péptidos con efectos natriuréticos incluyen el péptido intestinal vasoactivo, la sustancia P, la neurosecretina, el péptido cerebral natriurético, la secretina, la colecistocinina y el neuropéptido Y. Las endotelinas, el péptido relacionado al gen de la calcitonina, la somatostatina y la insulina han mostrado efectos antinatriuréticos.

En conclusión, la homeostasis del volumen circulatorio, estrechamente vinculada al metabolismo del sodio es de vital prioridad. Si bien el regulador final es el riñón, un número de receptores vasculares y tisulares cooperan en mantener un exquisito sistema de detección que a través de sistemas hormonales y neurales regulan la excreción renal de sodio.

## Bibliografía sugerida

1. Epstein M, Duncan DC, Fishman LM. Characterization of the natriuresis caused in normal man by immersion in water. *Clin Sci* 1972; 43:275-287
2. Isbister JP. Physiology and pathophysiology of blood volumen regulation. *Transfus Sc* 1997; 18:409-423
3. Martinez-Garcia P, Lerma C, Infante O. Relation of the baroreflex mechanisms of the photoplethymographic volume in healthy human during orthostatism. *Arch Cardiol Mex* 2012; 82:82-90
4. Dunn A, Lo V, Donnelly S. The role of the kidney in blood volume regulation: the kidney as a regulator of the hematocrit. *Am J Med Sci* 2007;334:65-71.
5. Badoer E. Hypothalamic paraventricular nucleus and cardiovascular regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:95-99
6. McDonough AA. Mechanisms of proximal tubule sodium transport regulation that link extracellular fluid volume and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R851-R861
7. Giraud GD, Faber JJ, Jonker S, Davis L, Anderson DF. Intravascular infusions of plasma into fetal sheep cause arterial and venous hypertension. *J Appl Physiol* 2005;99:884-889
8. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005;46:1227-1235
9. González JD, Llinás MT, Nava E, Ghiadoni L, Salazar FJ. Role of nitric oxide and prostaglandins in the long-term control of renal function. *Hypertension* 1998;32:33-38
10. Ogawa T, Linz W, Schölkens BA, de Bold AJ. Variable renal atrial natriuretic factor gene expression in hypertension. *Hypertension* 1999;33(6):1342-1347
11. Millatt LJ, Siragy HM. Age-related changes in renal cyclic nucleotides and eicosanoids in response to sodium intake. *Hypertension* 2000;35:643-647