

Papel del PAF y la endotelina en la insuficiencia renal aguda

J. M. López-Novoa e I. Montañés

Departamento de Fisiología y Farmacia. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

Introducción

La insuficiencia renal aguda, caracterizada por una reducción brusca del filtrado glomerular (FG), al menos aparente, es una entidad que puede ser inducida en la clínica por una gran variedad de agresiones como intoxicación por metales pesados, disolventes orgánicos, aminoglucósidos, isquemia renal, etc.

La fisiopatología de cada una de estas agresiones a la función renal ha podido ser bien estudiada mediante el desarrollo de modelos experimentales que tratan de imitar las circunstancias de la enfermedad clínica. Los distintos modelos presentan entre sí múltiples diferencias tanto en la secuencia temporal de los eventos que ocurren en el riñón como en la importancia relativa de cada uno de ellos. Sin embargo, en todos los modelos hay, al menos durante una fase de su evolución, un período caracterizado por una reducción del flujo sanguíneo renal, secundario a un aumento de las resistencias vasculares renales, necrosis tubular, pérdida de la impermeabilidad del epitelio tubular y obstrucción intratubular.

Un gran número de investigadores se han dedicado a la búsqueda del mecanismo responsable de la reducción del FSR, aunque todavía no se ha encontrado una explicación satisfactoria a ese fenómeno. Una de las líneas de investigación más importantes ha sido la búsqueda de un factor vasoconstrictor liberado durante el FRA y que fuera el responsable del aumento de resistencias vasculares renales. Dentro de ellos, uno de los más investigados ha sido el sistema renina-angiotensina. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha, son, en el mejor de los casos, de dudoso significado¹.

El presente estudio pretende revisar el papel de dos sustancias investigadas más recientemente, el factor activador de las plaquetas (PAF) y la endotelina (ET), en la génesis o el mantenimiento de la IRA.

El factor activador de las plaquetas y el riñón

Cuando se administra PAF a un animal por vía intravenosa, se observa una disminución del FSR, del FG y del flujo urinario. Estos efectos son secundarios a la disminución de la presión sanguínea, del volumen circulante y del gasto cardíaco, con un incremento compensatorio de la resistencia vascular renal^{2,3}. Cuando la infusión del PAF se realiza en la arteria renal, se observa también una significativa reducción del FG y del FSR, aunque no se observan cambios en la presión arterial ni en el gasto cardíaco⁴.

Todos los elementos necesarios para la formación del PAF y su metabolismo están presentes en el riñón: 1-*alquil-2-acil-GPC*, fosfolipasa A₂, acetil transferasa dependiente de CoA y acetil hidrolasa⁵. Camussi y cols.⁶ vieron que cortes de riñón incubados a pH = 10,6 generaban un material bioactivo con características similares a las del PAF. Pirotzky y cols.⁵ observaron cómo los glomérulos de riñones perfundidos de rata producen PAF al incubarlos con ionóforo A23187. Más tarde se pudo comprobar que las células de la médula renal producían PAF tras estimulación con ionóforos o incubación alcalina. En el glomérulo, aunque las células endoteliales son capaces de producir PAF, sin embargo la fuente principal de PAF es la célula mesangial⁷. No se ha podido demostrar la síntesis de PAF en células epiteliales glomerulares en cultivo⁸ ni en túbulos corticales⁵.

Por todo lo anteriormente dicho, el PAF podría ser un buen candidato a mediador del aumento de resistencias vasculares renales observado en la IRA. El desarrollo de distintas moléculas con capacidad de bloquear la unión del PAF a sus receptores⁹, así como la puesta a punto de métodos de medida de los niveles de PAF en fluidos biológicos¹⁰, han permitido valorar la importancia del PAF generado endógenamente en la fisiopatología de la IRA.

Implicación del PAF en la IRA

Resultados de nuestro laboratorio demuestran que la inyección intraperitoneal de BN-52021 o alprazolam, dos potentes y específicos inhibidores de la unión del PAF a su receptor^{9,11}, protege parcialmente, contra la reducción del FG y del FSR inducida tras una hora de isquemia (figura 1) o de la inyección intramuscular de glicerina^{12,13}.

Correspondencia: Dr. José Miguel López-Novoa.
Departamento de Fisiología y Farmacología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Salamanca.
Avda. Campo Charro, s/n.
37007 Salamanca.

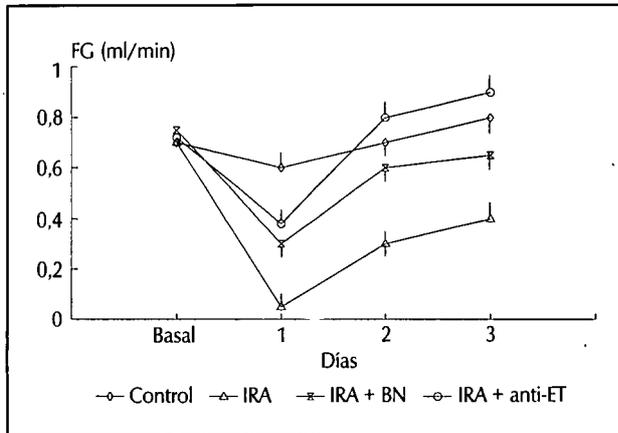


Fig. 1.—Efecto de sesenta minutos de isquemia renal (IRA) y del tratamiento con BN-52021 (IRA + BN) o anticuerpos antiendotelina (IRA + anti-ET) sobre el filtrado glomerular (FG) medido como aclaramiento de creatinina en los días sucesivos a la instauración de la IRA. Los datos son medias \pm EEM. Todas las curvas son significativamente diferentes de las demás (ANOVA de doble entrada y test de Scheffé).

Asimismo se ha observado un aumento en la síntesis y en la liberación de PAF por los riñones y glomérulos aislados de los animales que sufrieron isquemia renal^{12, 14} o tratados con glicerina¹³. El aumento de PAF en sangre ha sido demostrado en otros órganos después de estar sometidos a isquemia. Así, Montrucchio y cols.¹⁵ demostraron cómo en los primeros momentos de la reperusión, tras la isquemia cardíaca, el corazón de conejo libera cantidades mayores de PAF. Por otro lado, Filep y cols.¹⁶ demostraron cómo tras la isquemia intestinal inducida por oclusión de la arteria mesentérica superior aumenta la concentración de PAF en la vena mesentérica superior. Además, demuestran en este estudio cómo los niveles de PAF eran mayores cuanto menos tiempo había pasado desde la liberación de la arteria: transcurridos cinco minutos desde la liberación de la arteria mesentérica, la concentración en la sangre de la vena mesentérica era 10 veces mayor que antes de inducirse la isquemia y tres veces mayor que después de transcurrida una hora desde la liberación de la arteria.

Estos resultados, en su conjunto, sugieren que el PAF pueda tener algún papel en la génesis del fracaso renal postisquémico o en un modelo con una componente hemodinámica básica, como es el de la infusión de glicerina.

Por otro lado, Wang y Dunn han demostrado que el tratamiento con antagonistas del PAF (L-653-150 y L-652-731) prevenían de forma importante la disminución de FG y FSR inducida por la inyección de endotoxina en ratas^{17, 18}. Estos resultados, junto con los datos publicados por Dobrowsky y cols., demostrando un aumento de los niveles circulantes de PAF después de la inyección de endotoxina en cerdos¹⁹, demuestran que el PAF juega un papel importante como mediador del fracaso renal inducido por

endotoxina. Además, Chang y cols.²⁰ han demostrado que el PAF producido en el pulmón durante la endotoxemia era el responsable de los cambios hemodinámicos y pulmonares, así como del daño pulmonar agudo que se observa durante la endotoxemia en ratas. Estos autores describieron también niveles elevados de PAF en el riñón después de la inyección de endotoxina.

También se ha demostrado un papel del PAF en la disminución de la filtración glomerular inducida por ciclosporina²¹. En relación con esto, el efecto contráctil de la ciclosporina sobre las células mesangiales en cultivo parece estar mediado por la síntesis y liberación de PAF por parte de éstas²².

Asimismo, también en modelos con un componente más tubular, como puede ser la administración de gentamicina, estudios recientes de Pavao dos Santos²³ y de nuestro laboratorio²⁴ han demostrado que tanto las lesiones tubulares como, sobre todo, la disminución de la filtración glomerular se pueden prevenir mediante el tratamiento con antagonistas del PAF, sugiriendo también un papel del PAF en este modelo de IRA.

Asimismo, estudios de nuestro laboratorio han demostrado que las alteraciones de la hemodinámica renal y sistémica que ocurren en el transcurso de una pancreatitis aguda parecen estar basadas en el aumento de los niveles circulantes de PAF y son reversibles mediante el tratamiento con antagonistas del PAF²⁵. Son varios los estudios que han demostrado un aumento de la producción de PAF por el páncreas durante una pancreatitis aguda²⁶.

El mecanismo mediante el cual el PAF induce la disminución del FG y del FSR no se conoce bien, pero todas las evidencias apuntan a que sea un fenómeno multifactorial. En primer lugar, el PAF contrae el músculo liso vascular^{27, 28}. En segundo lugar, el PAF induce la contracción glomerular y de las células mesangiales^{29, 31}, lo cual conlleva a una reducción del FSR por un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo y del FG reduciendo el coeficiente de ultrafiltración.

En riñones aislados y perfundidos de conejo³² y en glomérulos aislados de rata³³, el PAF aumenta la producción de PGs y TxA₂. En cultivos de células mesangiales de humanos y de rata, el PAF causa una estimulación rápida y dosis-dependiente en la síntesis de PGs que puede ser inhibida por antagonistas específicos de PAF, tales como kadsurenona o BN-52021³⁴. La contracción inducida por el PAF en las células mesangiales aumenta al inhibir la síntesis de PGs y se revierte parcialmente al añadir PGE₂. Esto parece indicar que la PGE₂ generada en respuesta al PAF pueda producir una inhibición por retroalimentación sobre la contracción inducida por el PAF en las células mesangiales.

En resumen, el pretratamiento con antagonistas específicos y diferentes estructuralmente del PAF mejora significativamente la función renal en las ratas a las que se les indujo isquemia renal o aquellas que se trataron con glicerina, endotoxina o gentamicina. Estos resultados, junto con el aumento en la producción glomerular de PAF en

las ratas isquémicas y tratadas con glicerina, nos induce a pensar que el PAF pueda tener algún papel en la fisiopatología del fracaso renal, al menos en estos modelos experimentales.

Implicación de la ET en la IRA

Basándonos en estudios previos, en los cuales se evidenció que una sustancia difusible y vasoconstrictora formada por el endotelio vascular se liberaba en respuesta a la anoxia e hipoxia³⁵, y tras la descripción por Yanagisawa y cols. de que el endotelio era capaz de fabricar un péptido con potente efecto vasoconstrictor, que se denominó endotelina, y que uno de los estímulos para su síntesis y liberación era la isquemia³⁶, se ha planteado la posibilidad de que la característica vasoconstricción que sucede a la isquemia o a otros tipos de agresión al riñón pudiera deberse, al menos en parte, a la liberación endógena de endotelina³⁷⁻³⁹. De hecho se han encontrado niveles elevados de endotelina en pacientes con IRA^{38, 39}. También apoyaba esta posibilidad el hecho de que la endotelina puede ser producida por los vasos sanguíneos intrarrenales⁴⁰ y tiene llamativos efectos sobre la función renal. La administración de pequeñas dosis de endotelina induce la disminución muy importante del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular⁴¹⁻⁴⁶, dos alteraciones características de la IRA.

Kon y cols.⁴³ observaron, utilizando técnicas de micropunción, que tras infundir anti-ET en una de las tres ramas de la arteria renal que cuarenta y ocho horas antes había estado ocluida durante veinticinco minutos, la filtración glomerular fue mayor en los glomérulos expuestos a anti-ET. Resultados similares obtuvieron con el flujo plasmático. Por otro lado, la resistencia tanto de la arteriola aferente como eferente fue menor en los glomérulos tratados con anti-ET, sugiriendo con ello que la ET presumiblemente liberada por el endotelio, dañado tras la isquemia, pudiera tener un papel en la hipoperfusión y en la hipofiltración observada en el riñón postisquémico. En resultados de nuestro laboratorio⁴⁸ se ha observado que las ratas isquémicas tratadas con anticuerpo anti-ET tuvieron una recuperación más rápida en su función renal que las no tratadas (fig. 2). Es de resaltar el pequeño aumento observado en la resistencia vascular renal en comparación con las ratas isquémicas no tratadas tras la liberación de la arteria renal. Es espectacular, por otro lado, la rápida recuperación obtenida del FG y del FSR en estos animales (fig. 1). Por el contrario, Wilkes y cols.⁴⁹ no han encontrado cambios en el número y afinidad de receptores glomerulares para ET en ratas sometidas a IRA isquémica, lo que no apoya un papel del aumento de ET intraglomerular en las alteraciones hemodinámicas inducidas por la isquemia renal.

El mecanismo por el que la ET reduce el FSR y el FG puede ser debido a su efecto sobre la circulación renal y/o por su efecto sobre las células mesangiales. Ya he-

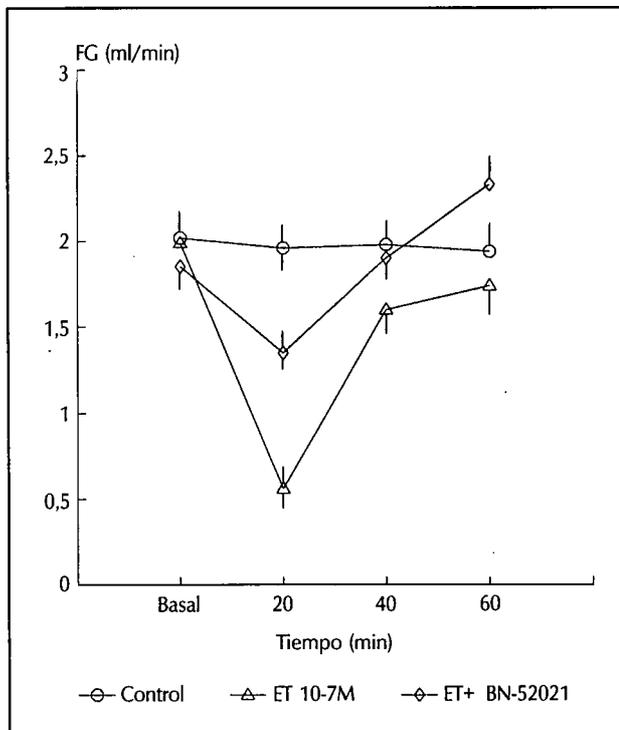


Fig. 2.—Efecto de la inyección de endotelina (bolo, 0,1 μ moles) y del tratamiento con BN-52021, sobre la filtración glomerular medida como aclaramiento de inulina. Los datos son medias \pm EEM. Todas las curvas son significativamente diferentes de las demás (ANOVA de doble entrada y test de Scheffé).

mos dicho que diversos autores, entre ellos nosotros (figura 2), han demostrado un potente efecto de la endotelina aumentando las resistencias vasculares renales⁴²⁻⁴⁶. Los mecanismos de acción de la endotelina sobre el músculo liso vascular han sido objeto de diversas revisiones recientes⁵⁰.

Con respecto a su efecto sobre las células mesangiales, se ha descrito que este péptido produce una potente contracción de las células mesangiales en cultivo, tanto de rata como humanas^{45, 51}, y que también los glomérulos aislados disminuyeron su área de sección en presencia de ET⁵². Por todo ello creemos que estos experimentos apoyan concluyentemente la idea de que la ET induce una disminución del FG, mediada, al menos en parte, por una reducción del K_f .

Distintos estudios han demostrado que los antagonistas de los canales de calcio protegen la función renal, al menos en algunos modelos de FRA⁵³. Esto concuerda con el hecho de que en los animales pretratados con verapamil, la disminución producida por la ET en el FG y en el FSR, así como el incremento en la resistencia vascular renal, fue de menor duración en relación a las ratas no pretratadas⁵⁴. Ello sugiere que los efectos hemodinámicos de la ET podrían ser, en parte, dependientes de la entrada

del calcio al interior de las células, funcionando el calcio como segundo mensajero. Asimismo, los efectos de contracción de la ET sobre las células mesangiales y sobre el glomérulo completo se inhiben completamente en presencia de bloqueantes de los canales extracelulares del calcio dependientes de potencial, concretamente el verapamil⁵⁵. Lo mismo ocurrió en ausencia de calcio en el medio extracelular.

Papel del PAF en los efectos observados de la ET sobre la función renal y la contracción glomerular y mesangial.

Para estudiar la posible interrelación PAF-ET en la isquemia renal se midió la producción renal y glomerular de PAF en los animales isquémicos tratados con anti-ET. Nuestros resultados muestran que el tratamiento con anti-ET inhibió la producción glomerular de PAF, obteniéndose unos valores similares a los de los glomérulos normales⁵². Sin embargo, la producción renal de PAF, aunque estaba disminuida con respecto a las ratas isquémicas no tratadas, fue mayor que la producción del fosfolípido por los animales normales o uninefrectomizados. Esta discrepancia observada entre los datos obtenidos en glomérulos aislados y en el riñón total puede deberse a la posible existencia de un mecanismo diferente a la acción de la ET sobre la síntesis del PAF en el glomérulo y en otras partes del riñón, probablemente la médula renal, ya que no debemos olvidar que tanto el glomérulo como la médula renal parecen ser las fuentes mayoritarias de PAF en el riñón⁵. Por tanto, no todo el PAF producido por el riñón tras la isquemia renal se debe a la acción de la ET.

Otra hipótesis tiene que ver con la posibilidad de que la acción de la ET sobre la función renal y la contracción glomerular y mesangial pudiera estar modulada por la producción del factor activador de las plaquetas sintetizado como consecuencia de la acción de la propia ET. Otros péptidos vasoconstrictores, como la vasopresina y la angiotensina II, estimulan la biosíntesis de PAF en células endoteliales⁵⁶. Por ello, este fosfolípido podría mediar, al menos parcialmente, los efectos de la ET observados sobre la función renal y la contracción mesangial y glomerular.

Asimismo se pudo demostrar que después de inyectar la ET, la disminución en el FSR y en el FG fue menor en los animales pretratados con antagonistas del PAF que en los no tratados (fig. 2). Además, en los animales pretratados se observó una recuperación total de la función renal veinte-cuarenta minutos después de la inyección de la ET. Cuando se determinó la síntesis de PAF por glomérulos aislados en presencia de ET, se observó un aumento de la producción de PAF después de incubar los glomérulos con ET⁵². Asimismo hemos estudiado la incorporación de [³H]acetato al PAF tanto en glomérulos como en células mesangiales con el fin de corroborar la activación por parte de la ET de esta vía de síntesis de PAF⁵². En aquellos

estudios se pudo observar cómo la ET estimuló la incorporación de [³H]acetato al PAF, lo que permite asumir una activación de la fosfolipasa A₂ (fig. 3). Es interesante resaltar que esta estimulación se indujo también con el ionóforo de calcio A-23187 (fig. 3). Como se ha explicado previamente, la contracción de la ET en células mesangiales y en glomérulos se inhibió mediante verapamil. En relación con estos resultados, Reynolds y cols.⁵⁷ han demostrado que la ET induce una activación de la fosfolipasa A₂ independientemente de la activación de la fosfolipasa C en células de músculo liso vascular. En resumen, es lógico pensar que la ET aumente la concentración de calcio intracelular, ya sea de forma bifásica o no, como se ha explicado anteriormente, activando de esta forma la fosfolipasa A₂, lo que llevaría a una estimulación de la síntesis del PAF. De este modo, el efecto observado de la ET sobre la función renal y la contracción glomerular y mesangial está mediado, al menos en parte, por un aumento en la síntesis del PAF.

En resumen, tanto la ET como el PAF parece que son generados como consecuencia de la isquemia renal. Además, una gran cantidad del PAF generado en esta patología parece ser una consecuencia de la acción de la propia ET. Sin embargo, no se debe descartar la existencia

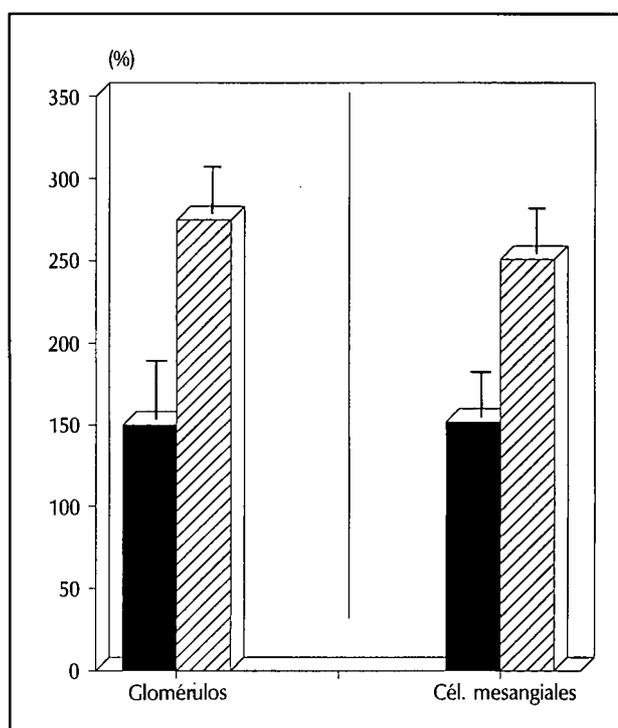


Fig. 3.—Efecto del tratamiento con ionóforo A23187 (10^{-7} M, barras llenas) y con endotelina (10^{-7} M, barras rayadas) sobre la incorporación de acetato a PAF en glomérulos y en células mesangiales. Los datos se expresan como media \pm EEM del porcentaje de incremento respecto a los glomérulos sin tratamiento.

de otros mediadores posibles como la adenosina, la AII o los prostanoides en el mantenimiento del fracaso renal postisquémico. Así, el mantenimiento del fracaso renal postisquémico puede ser el resultado de la generación contemporánea o secuencial de diversas sustancias bioactivas. Entre estas sustancias habrá que incluir a la ET y al PAF.

Bibliografía

- Hollenberg NK, Wilkes BM y Schulman G: The renin-angiotensin system in acute renal failure. En Lazarus JM y Brenner BM (eds.). *Acute Renal Failure*. London, Churchill-Livingstone, pp. 119-141, 1988.
- Humphrey DM, McMannus LM, Satouchi K, Hanahan DJ y Pinckard RN: Vasoactive properties of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine and analogues. *Lab Invest*, 46:422-427, 1982.
- Kenzora JL, Pérez JE, Bergmann SR y Lange LG: Effects of acetyl glyceryl ether of phosphorylcholine (platelet activating factor) on ventricular preload, afterload and contractility in dogs. *J Clin Invest*, 74:1193-1203, 1984.
- Santos JC, Sanz E, Caramelo C y López-Novoa JM: Effect of intrarenal infusion of synthetic PAF-acether in dogs. *Rev Esp Fisiol*, 44:273-278, 1988.
- Pirotzky E, Ninio E, Bidault J, Pfister A y Benveniste J: Biosynthesis of platelet activating factor. L. VI. Precursor of platelet-activating factor and acetyl transferase activity in isolated rat kidney cells. *Lab Invest*, 5:567-572, 1984.
- Camussi G, Tetta C, Deregitus C, Bussolino F, Segolomi G y Vercellone A: Platelet-activating factor (PAF) in experimentally-induced rabbit acute serum sickness: role of basophil-derived PAF in immune complex deposition. *J Immunol*, 128:86-94, 1982.
- Schlondorff D y Neuwirth R: Platelet-activating factor and the Kidney. *Am J Physiol*, 251:F1-F11, 1986.
- Schlondorff D, Goldwasser P, Neuwirth R, Satriano JA y Clay KL: Production of platelet-activating factor in glomeruli and cultured glomerular mesangial cells. *Am J Physiol*, 250:F1123-F1127, 1986.
- Braquet P: The Ginkgolides potent platelet activating factor antagonists isolated from Ginkgo Biloba L.: chemistry, pharmacology and clinical applications. *Drugs of the Future*, 12:643-699, 1987.
- Burgers JA y Akkerman J-WN: Measurement of platelet activating factor in biological specimens. *J Lipid Mediators*, 3:241-248, 1991.
- Komecki E, Ehrlich YH y Lenox RH: Platelet-activating factor induced aggregation of human platelets specifically inhibited by triazolobenzodiazepines. *Science*, 226:1454-1456, 1984.
- López-Farré A, Ramón y Cajal R, Braquet P y López-Novoa JM: Platelet Activating Factor protects against posts ischemic acute renal failure in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 253:328-333, 1990.
- López-Farré A, Gómez-Garre DN, Bernabeu F, Pérez-Rodrigo P, Ramón y Cajal S, Braquet P y López-Novoa JM: Platelet activating factor mediates glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clin Sci*, 79:551-558, 1990.
- López-Farré A, Torralbo M y López-Novoa JM: Enhanced production of PAF in glomeruli from rats after renal ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 152:129-135, 1988.
- Montrucchio G, Albatti G, Tetta C, De Luca R, Saunders RN, Emanuelli G y Camussi G: Release of platelet-activating factor from ischemic-reperfused rabbit heart. *Am J Physiol*, 256:H1236-1246, 1989.
- Filep J, Herman F, Braquet P y Mózes T: Increased levels of platelet-activating factor in blood following intestinal ischemia in the dog. *Biochem Biophys Res Commun*, 158:353-359, 1989.
- Wang J y Dunn MJ: Platelet activating factor mediates endotoxin-induced acute renal failure in rats. *Am J Physiol*, 253:F1283-F1289, 1987.
- Tolins JP, Vercellotti GM, Wilkowske M, Ha B, Jacob HS y Raji L: Role of platelet activating factor in endotoxemic acute renal failure in the male rat. *J Lab Clin Med*, 113:316-324, 1989.
- Dobrowsky RT, Voyksner RD y Olson NC: Effect of SRI 63-675 on hemodynamics and blood PAF levels during porcine endotoxemia. *Am J Physiol*, 260:H1445-H1465, 1991.
- Chang SW, Feddersen CO, Henson PM y Voelkel NF: Platelet activating factor mediates hemodynamic changes and lung injury in endotoxin-treated rats. *J Clin Invest*, 79:1498-1509, 1987.
- Santos OFP, Boim MA, Bregman R, Draibe SA, Barros EJC, Pirotzky E, Schor N y Braquet P: Effects of platelet activating factor antagonists on cyclosporin nephrotoxicity: glomerular hemodynamics evaluation. *Transplant*, 47:592-595, 1989.
- Rodríguez-Puyol D, Lamas S, Olivera A, Ortega G, López-Farré A, Hemando L y López-Novoa JM: Actions of Cyclosporin A on cultured rat mesangial cells. *Kidney International*, 35:632-638, 1989.
- Pavao dos Santos OF, Boim MA, Barros EJC y Schorr N: Role of platelet activating factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 40:742-747, 1991.
- Rodríguez-Barbero A, Bosque E, Arévalo M y López-Novoa JM: Effect of platelet activating factor antagonist on gentamicin nephrotoxicity. *Mediators of Inflammation*, 1:23-26, 1992.
- Ais C, López-Farré A, Gómez-Garre DN, Novoa C, Romeo JM, Braquet P y López-Novoa JM: A role for platelet activating factor in the hemodynamic derangements in a model of acute pancreatitis in conscious rats. *Gastroenterology*, 102:181-187, 1992.
- Dabrowski A, Grabylewicz A y Chyczewski L: The effect of olatelet activating factor antagonist (BN-52021) on cerulein-induced acute pancreatitis, with reference to oxygen radicals. *Int J Pancreatol*, 8:1-11, 1991.
- Pinckard RN, McManus M y Hanahan DJ: Chemistry and biology of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (platelet-activating factor). *Adv Inflammation Res*, 4:147-180, 1982.
- Schwertschlag U, Sher H, Gerber JG, Mathias M y Nies AS: L-platelet activating factor (L-PAF) induced changes on renal vascular resistance (RVR), vascular reactivity and renin release (RR) in the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int*, 29:388A, 1986.
- Barrio V, Arriba G, López-Novoa JM y Rodríguez-Puyol D: Atrial natriuretic peptide inhibits glomerular contraction induced by angiotensin II and platelet activating factor. *Eur J Pharmacol*, 135:93-96, 1987.
- Arriba G, Barrio V, Hemando L, López-Novoa JM y Rodríguez-Puyol D: Changes in glomerular cross-sectional area induced by platelet activating factor. *Nephrol Dial Transplant*, 2:123-127, 1987.
- Schlondorff D, Satriano JA, Hagege J, Pérez J y Band L: Effect of platelet-activating factor and serum treated zymosan prostaglandin E₂ synthesis arachidonic acid release and contraction of cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest*, 73:1227-1231, 1984.
- Weisman SM, Felsen D y Vaughan ED: Platelet-activating factor is a potent stimulus for renal prostaglandin synthesis: possible significance in unilateral ureteral ligation. *J Pharmacol Exp Ther*, 235:10-15, 1985.
- Badr KF, DeBoer DK, Takahashi K, Harris RC, Fogo A y Jacobson HR: Glomerular responses to platelet-activating factor in the rat: role of Thromboxane A₂. *Am J Physiol*, 256:F35-F43, 1989.
- Stork JE, Shen TY y Dunn MJ: Stimulation of prostaglandin E₂ and thromboxane B₂ production in cultured rat mesangial cells by platelet-activating factor: inhibition by a specific receptor antagonist. *Kidney Int*, 27:267A, 1985.
- Rubanyi GM y Vanhoutte PM: Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol*, 364:45-56, 1985.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K y Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332:411-415, 1988.
- Firth JD, Ratcliffe PJ, Raine AEG y Ledingham JGG: Endothelin: an important factor in acute renal failure. *Lancet*, 2:1179-1181, 1988.
- Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y, Inou T, Marui H y Yamaji T: Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet*, 1:991-992, 1989.
- Tomita K, Ujiiie K, Nakanishi T, Tomura S, Matsuda O, Ando K, Schichiri M, Hirata Y y Marumo F: Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N Engl J Med*, 324:1127, 1989.

40. Nuñez DJR, Brown MJ, Davenport AP, Neylon CB, Schofield JP y Wyse RK: Endothelin-1 mRNA is widely expressed in porcine and human tissues. *J Clin Invest*, 85:1537-1541, 1990.
41. Hinojosa-Laborde C, Osborn J y Cowley AW Jr: Hemodynamic effects of endothelin in conscious rats. *Am J Physiol*, 256:H1742-H1746, 1989.
42. King A, Brenner BM y Anderson S: Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol*, 256:F1051-F1058, 1989.
43. Kon V, Yoshioka T, Fogo A e Ichikawa I: Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest*, 83:1762-1767, 1989.
44. López-Farré A, Montañés I, Millás I y López-Novoa JM: Effect of endothelin on renal function. *Eur J Pharmacol*, 163:187-190, 1989.
45. Culebras M, Montañés I, López-Farré A y López-Novoa JM: Effect of endothelin on renal function and on the contraction of cultured rat mesangial cells. *Med Sci Res*, 17:245-246, 1989.
46. López-Farré A, Novo C, Aix G, Romeo JM y López-Novoa JM: Effect of endothelin on systemic and regional hemodynamics in conscious rats. *Eur J Pharmacol*, 170:113-116, 1989.
47. Mortensen LH y Fink GD: Hemodynamic effect of human and rat endothelin administration into conscious rats. *Am J Physiol*, 258:H362-H368, 1990.
48. López-Farré A, Gómez-Garre DN, Bernabeu F y López-Novoa JM: A role for endothelin in the maintenance of postischemic acute renal failure. *J Physiol*, 444:513-522, 1991.
49. Wilkes BM, Pearl AR, Mento PF, Maita ME, Macica CM y Girardi EP: Glomerular endothelin receptors during initiation and maintenance of ischemic acute renal failure in rats. *Am J Physiol*, 260:F110-F118, 1991.
50. Simonson MS y Dunn MJ: Endothelin: pathways of transmembrane signalling. *Hypertension* 15 (Suppl. 1):I5-I12, 1991.
51. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi T, Inagami T y Harris RC: Mesangial cell, glomerular and vascular responses to endothelin in the rat kidney. Elucidation of the signal transduction pathways. *J Clin Invest*, 83:336-342, 1989.
52. López-Farré A, Gómez-Garre DN, Bernabeu F, Montañés I, Millás I y López-Novoa JM: Renal effects and mesangial cell contraction induced by endothelin are mediated by PAF. *Kidney Int*, 39:624-630, 1991.
53. Conger JD, Robinette JB y Schrier RW: Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vasculature responses of acute renal failure. *J Clin Invest*, 82:532-537, 1988.
54. López-Farré A, Montañés I, Millás I, Fernández-Cruz A y López-Novoa JM: Verapamil blunts the effect of endothelin on renal function in rats. *Med Sci Res*, 18:323-324, 1990.
55. López-Farré A, Montañés I, Millás I, Culebras M y López-Novoa JM: The effect of endothelin on renal function and mesangial cell contraction can be prevented by calcium antagonists. En Puschett J y Grenberg A (eds.). *Diuretics* (vol. 3). Elsevier, New York, pp. 828-830, 1990.
56. Camussi G, Aglietta M, Malavasi F, Tetta C, Piacibello W, Sanavio F y Bussolino F: The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol*, 131:2397-2403, 1983.
57. Reynolds EE, Mok LLS y Kurokawa S: Phorbol ester dissociates endothelin-stimulated phosphoinositide hydrolysis and arachidonic acid release in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 160:868-873, 1989.