

Acciones del factor natriurético auricular

I. Rada Martínez*
 R. Gayán Laviña*
 S. Alvarez Antón*
 R. Blasco Ferrándiz**
 D. Martínez Hernández***
 P. Pérez Segura****
 V. Navarro Ruiz*****

RESUMEN

En el presente trabajo realizamos una revisión del mecanismo de acción y de las acciones hemodinámicas y renales del Factor Natriurético Auricular. Esta hormona cardíaca, de reciente descubrimiento, posee importantes efectos natriuréticos y vasodilatadores que aún no han sido aclarados suficientemente. Sin embargo, no existen dudas sobre el importante papel que juega, junto con otros sistemas hormonales mejor conocidos, en la regulación integral del volumen circulante.

SUMMARY

The mechanism of action and the haemodynamic and renal effects of atrial natriuretic factor are reviewed in this paper. This recently discovered cardiac hormone displays important natriuretic and vasodilator effects through some not yet well known mechanism. His role in conjunction with better known hormonal systems seems to be of great interest in order to regulate the circulating volume.

INTRODUCCION

La clasificación del corazón como una glándula más de secreción endocrina se debe a A. De Bold y cols. (1) quienes en 1981 marcaron un hito en la historia de una hormona de origen cardíaco denominada genéricamente *Factor Natriurético Auricular (FNA)*. Estos autores comprobaron

que la administración intravenosa de preparados homogeneizados de aurícula de rata, producía en otras ratas anestesiadas, un marcado efecto diurético, natriurético e hipotensor de breve duración. De esta manera quedaba demostrada la naturaleza endocrina de la aurícula.

En años posteriores, la investigación en torno al FNA ha sido verdaderamente intensa, lo que ha motivado la publicación de un gran número de trabajos de diversa índole, encontrándose la práctica totalidad de los mismos en la literatura anglosajona.

Con el objeto de investigar las importantes acciones del FNA y su relación con distintas enfermedades o estados que modifican el equilibrio

hemodinámico del organismo, se han realizado varios trabajos en distintos modelos experimentales animales y en el hombre. No obstante, a pesar de esta impropia labor de investigación, todavía existen muchos puntos oscuros, muchos aspectos en los que los resultados parecen contradictorios y muchas interrogantes que han surgido como consecuencia lógica de los nuevos descubrimientos.

MECANISMO DE ACCION DEL FNA

La acción molecular del FNA comienza tras la unión de esta hormona a su receptor, presente en la membrana plasmática de las células "blan-

* Cap. de San. (Medicina). Servicio Cardiología.

** Cap. de San. (Farmacia). Serv. Med. Nuclear.

*** Cap. de San. (Medicina). Serv. Medicina Preventiva y Bioestadística.

**** Alumno Interno. Serv. Cardiología.

***** TCol. de San. (Medicina). Jefe Serv. Cardiología Hospital Militar del Aire. Madrid.

co". Varios trabajos realizados en distintos tipos de células indican que la unión del FNA a su receptor es saturable, reversible, tiempo-dependiente y no desplazable por angiotensina II o vasopresina (2, 5). La constante de afinidad en la unión depende del tejido en estudio y del tipo de péptido atrial utilizado para el ensayo (3, 4).

El GMP cíclico juega un importante papel en la acción del FNA, pues ésta parece mediada por un aumento en la concentración de GMP cíclico intracitoplasmático (6, 8). Además el FNA inhibe la actividad de la adenilato ciclasa (9) así como la acción de las hormonas que activan esta enzima (10). Por otro lado, se ha comprobado que el péptido atrial da lugar a un descenso en la concentración de calcio citosólico libre (11), probablemente no mediada por el metabolismo de fosfatidilinositoles (12), sino por la activación de preteín-quinasas dependientes del GMP cíclico (13). Estas activarían la extrusión de calcio favoreciendo su eflujo, captación por los orgánulos celulares e inhibiendo el influjo a través de canales dependientes de la unión con agonistas (13).

ACCIONES HEMODINAMICAS Y RENALES

De forma esquemática, en la figura 1 representamos las principales acciones del FNA que a continuación se comentan.

Poco después de conocer los efectos natriuréticos que eran capaces de producir los extractos auriculares, pudo comprobarse que también poseían potentes propiedades vasodilatadoras (14). Grammer y cols. (15) en 1983 y Kleinert y cols. (16) en 1984 demostraron el intenso poder vasodilatador del FNA. La actividad vasodilatadora del FNA depende de la integridad en la secuencia de aminoácidos de la molécula. Este efecto parece disminuir de manera importante cuando los aminoácidos carboxiterminales están ausentes (17). La acción vasodilatadora del FNA es especialmente intensa cuando las arterias se encuentran previamente constreñidas por sustancias vasoconstrictoras (16), y parece dependiente del territorio vascular que se trate; así las preparaciones aisladas

de arteria renal y aorta son muy sensibles al FNA mientras que preparaciones de arteria mesentérica, coronaria y femoral no lo son tanto (18). En este sentido Faison y cols. (19) demostraron en 1985 que el efecto vasodilatador era considerablemente mayor sobre arterias centrales que sobre periféricas. Estos hallazgos han podido comprobarse *in vivo* tanto en ratas como en perros (20, 22).

El mecanismo por el cual el FNA da lugar a hipotensión arterial todavía se discute en la actualidad, sin que sepamos con precisión la relación de tal efecto hipotensor con los cambios experimentados por las resistencias sistémicas o el gasto cardíaco después de infundir FNA. Existen varios trabajos tanto en el animal de experimentación como en el hombre que informan de una reducción significativa de las resistencias vasculares sistémicas tras la administración de FNA sintético (20, 21, 23, 26). En algunos de estos trabajos el gasto cardíaco aumentó (20, 21, 25, 26), mientras que en otros se redujo o no experimentó variaciones significativas (23, 24). Para Parkes y cols. (27) el efecto hipotensor del FNA se debe, a corto plazo, a una disminución del gasto cardíaco y disminución del volumen sanguíneo efectivo. Sin embargo, después de cinco días de haber infundido el péptido, la disminución de la presión arterial se debería a una reducción de las resistencias periféricas. También se ha informado de reducción del gasto cardíaco y aumento de las resistencias periféricas. También se ha informado de reducción del gasto cardíaco y aumento de las resistencias periféricas tras la administración de FNA (28, 29). Lappe y cols. (29) observaron que la infusión de FNA daba lugar a una disminución del gasto cardíaco con aumento de las resistencias renales y mesentéricas. Estos autores también comprobaron una reducción en la presión de llenado venosa, sugiriendo que la reducción del gasto cardíaco estaba en relación con una disminución del retorno venoso. En 1986 Trippodo y cols. (30) demostraron que la infusión continua de FNA en ratas arrefléxicas inducía un desplazamiento de la relación *presión media de llenado-volumen sanguíneo*, hacia el eje de las presiones indicando que el FNA da lugar *in vivo* a una disminución de la capacitancia vascular, lo cual estaría más de acuerdo con una vasoconstricción que con una vasodilatación. También se ha demostrado que la infusión de FNA disminuye el volumen sanguíneo, y aumenta el hematocrito, cambios que no pueden justificarse por la excreción urinaria

de electrolitos, ya que ocurren también en los animales anéfricos (31). Sin embargo, la inyección de un bolo de FNA con efecto de disminución del gasto cardíaco, no tiene efecto importante sobre el volumen sanguíneo (31). Por tanto, en estas condiciones podría sugerirse que la disminución del gasto cardíaco se debe al aumento de las resistencias periféricas a nivel capilar.

Por consiguiente, y para tratar de explicar los aparentemente contrapuestos efectos hemodinámicos del FNA, puede afirmarse que en situaciones de expansión de volumen circulante y bajo nivel de hormonas constrictoras circulantes, la infusión de FNA induce una disminución del gasto cardíaco tanto por un aumento de las resistencias periféricas como por disminución del volumen sanguíneo, debido al aumento de filtración en los capilares periféricos, por mayor aumento de resistencia post-capilar que pre-capilar. Ambas situaciones reducen el retorno venoso y por tanto el gasto cardíaco, con la consiguiente disminución de la presión arterial. En condiciones de contracción de volumen circulante y altos niveles de hormonas constrictoras, el efecto final es el mismo, disminución de la presión arterial, pero los mecanismos son otros: el FNA contrarresta el efecto de las hormonas constrictoras disminuyendo las resistencias periféricas y aumentando el retorno venoso y por lo tanto el gasto cardíaco, pero en menor medida que la disminución de las resistencias periféricas (32).

El intenso efecto natriurético del péptido auricular depende, como ha sido demostrado en riñones aislados de rata, de su actuación intrarrenal (33, 34). No obstante, el mecanismo por el cual se produce la natriuresis permanece oscuro. Napier y cols. (35) fueron los primeros en demostrar la presencia de receptores con alta afinidad para el FNA en el riñón, que estaban presentes tanto en las células musculares lisas de los vasos como en el tejido extravascular. La aplicación de un método autorradiográfico utilizando FNA marcado con yodo radiactivo, ha detectado la existencia de varios sitios de unión específicos en el riñón, tanto en la médula como en la corteza (36, 37). A nivel del *glomérulo*, se ha comprobado que el FNA induce un aumento en la velocidad de filtración glomerular (33, 34, 38), lo cual parece debido a sus efectos sobre la microcirculación a ese nivel. Dunn y cols. (39) demostraron mediante técnicas de micropunción, que en la rata el FNA era capaz de producir dilatación de la arteriola aferente y constricción de la arteriola

eferente, aumentando así la presión de filtración. En cuanto a la localización exacta de los receptores glomerulares, Ballerman y cols. (40) observaron que éstos se encontraban en las células mesangiales, mientras que para Bianchi y cols. (41) habría un mayor número de receptores en las células epiteliales y endoteliales. A nivel del *túbulo proximal* no existe evidencia *in vitro* de ningún efecto directo del FNA (42), ni se han demostrado receptores específicos para el mismo (37). Sin embargo, es posible que el péptido ejerza un importante efecto indirecto a este nivel, como consecuencia de la inhibición de la angiotensina II, con la pérdida consiguiente de la reabsorción de líquido, tal como han demostrado Harris y cols. (43). Con respecto a su posible acción sobre el *asa de Henle y túbulo distal*, se ha sugerido un efecto semejante a la furosemida (44). No obstante, en posteriores estudios se ha comprobado la ausencia de efecto en este segmento de la nefrona (45). A pesar de ello cabe la posibilidad de que, de forma indirecta, el FNA altere la reabsorción de sodio en el túbulo distal como consecuencia de una inhibición de la aldosterona. En el *conducto colector* el FNA ejerce un importante efecto indirecto al inhibir la acción de la vasopresina (46). Algunos estudios sugieren que el péptido atrial puede actuar de forma directa sobre el conducto colector y de hecho existen trabajos realizados con técnicas de micropunción en los que ha podido demostrarse que las muestras de orina recogidas en el conducto colector superficial contenían una menor cantidad de sodio que la orina final (47, 48). En este sentido son muy esclarecedores los trabajos de Zeidel y cols. (49), demostrando que el FNA a concentraciones de 10^{-11} mol/l o superiores inhibe el consumo de oxígeno por parte de las células del conducto colector profundo del conejo, lo que no sucede a nivel del conducto colector superficial. Más recientemente Rocha y Kudo (50) han podido demostrar el efecto directo del FNA sobre el transporte electro lítico en el conducto colector aislado de la rata.

En relación con los *vasos rectos* el FNA puede, a través de sus acciones vasculares, alterar el equilibrio hidrostático intrarrenal. Méndez y cols. (51) han demostrado en la rata que la

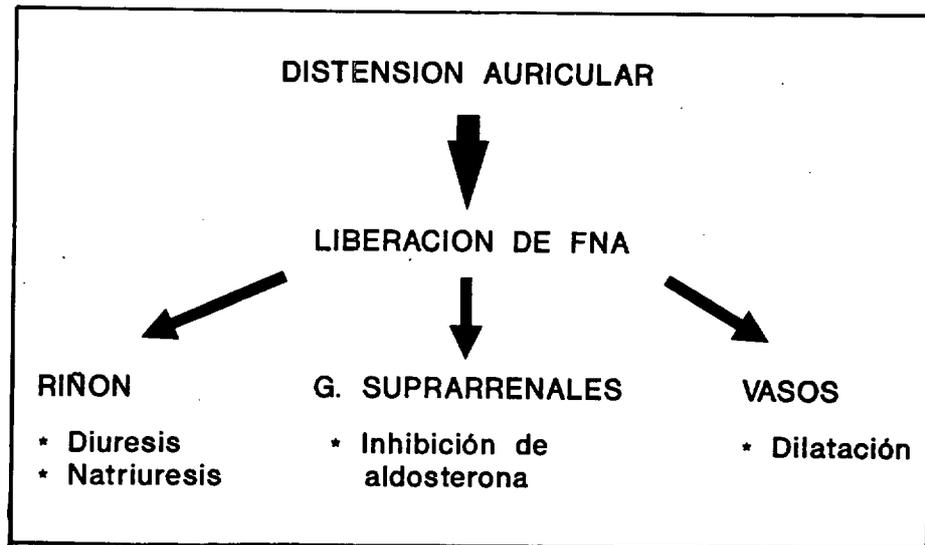


Figura 1. Principales acciones del Factor Natriurético Auricular.

administración de albúmina hipertónica suficiente para aumentar la concentración plasmática de proteínas de 61 a 73 g/l puede abolir la respuesta natriurética al FNA sin modificar la velocidad de filtración glomerular. Kiberd y cols. (52) han comprobado que la infusión de altas concentraciones de FNA es capaz de aumentar el flujo sanguíneo en los vasos rectos de ratas anestesiadas, aunque este efecto comienza algo después del inicio de la natriuresis y por tanto podría ser consecuencia de la misma. Por último, el efecto de aumento de la presión hidrostática se ha podido comprobar con técnicas de micropunción en los vasos rectos (53).

Existen estudios en los que se demuestra la capacidad del FNA para disminuir los niveles de renina y aldosterona tanto en animales (54) como en el hombre (55). Parece que el grado de inhibición del sistema renina-angiotensina depende del balance de sodio (56). El péptido inhibe directamente la secreción de aldosterona (57, 58), pudiendo también inhibir la secreción de renina por las células del aparato yuxtglomerular (59) así como el sistema feedback tubuloglomerular (60).

La mejor evidencia de la relación entre FNA y natriuresis se encuentra en los trabajos de laboratorio que emplean anticuerpos anti-FNA (61, 62). Así, Hirth y cols. (61) han comprobado en la rata que la administración de anticuerpos monoclonales anti-FNA era capaz de abolir la natriuresis que previamente se había inducido mediante sobrecarga salina. Sin embargo, también existen trabajos hasta cierto punto contradictorios en este sentido, habiéndose comprobado en el hombre que durante la administración de una infusión sali-

na existe un aumento de FNA y natriuresis; al cesar la infusión disminuyen marcadamente los niveles de FNA y paradójicamente continúa la natriuresis durante varias horas (63). Este hecho podría deberse, al menos en parte, a una prolongada unión del péptido atrial con sus receptores. Quizá por el mismo motivo, para provocar una natriuresis mediante la infusión de FNA, similar a la que produce la sobrecarga salina, los niveles de FNA deben ser cuatro veces superiores a los alcanzados con la sobrecarga de sal (64). También se sabe que las infusiones prolongadas de FNA en el hombre producen una rápida natriuresis que disminuye después de 2-3 horas de finalizar la infusión (65, 66), lo que podría ser explicado por una caída de la presión sanguínea durante la infusión.

Los factores que modulan la respuesta renal al FNA son: el balance de sodio, el reflejo producido por la distensión auricular, la activación simpática renal y la presión de perfusión renal.

Se ha comprobado en sujetos normales que las acciones del FNA son mucho más intensas cuando se realiza una dieta con alto contenido en sodio (67), lo que puede ser debido a una concomitante activación del sistema renina-angiotensina.

Goetz y cols. (68) demostraron que el inflado de balones en la aurícula izquierda de perros se acompañaba de elevación del nivel plasmático de FNA y natriuresis. Sin embargo, al repetir la experiencia tras la denervación cardíaca del animal, pudo comprobarse la misma elevación del FNA pero sin aumento en la natriuresis. A la vista de estos resultados los autores han sugerido la existencia de un mecanismo reflejo producido por la

distensión auricular que sería el mediador de la natriuresis.

La activación del sistema nervioso simpático podría ser otro factor crucial en la modulación de la respuesta al FNA, especialmente en aquellas

situaciones en las que existe una retención patológica de sodio. Esta hipótesis ha sido comprobada en modelos animales con ascitis secundaria a cirrosis, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico (69, 70). En estos casos la disminución en la respuesta a una infusión de FNA se ha visto totalmente restaurada mediante la denervación renal previa.

Por último, otro importante factor que interviene en las acciones del FNA es la presión de perfusión renal.

En este sentido los estudios *in vivo* realizado en el perro (71) y en la rata (72), muestran que los efectos renales del FNA se relacionan directamente con la disminución de la presión de filtración. Los experimentos realizados *in vitro* sobre el riñón perfundido de rata, en donde puede conseguirse un preciso control de la presión de filtración, han evidenciado una estrecha relación entre esta presión y la natriuresis inducida por el péptido atrial (73).

BIBLIOGRAFIA

- 1.—De BOLD AJ, BORENSTEIN HB, VERESS AT, SONNENBERG H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
- 2.—HELAY DP, FANESTIL DD. Localization of ANP binding sites within the rat kidney. *Am J Physiol* 1986; 250:F573.
- 3.—MISONO KS, GRAMMER RT, RIGBY JW, INIGAMI T. Photoaffinity labelling of ANF receptor in bobine and rat adrenal cortical membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130:994-1001.
- 4.—VANDLEN RL, ARCURI KE, HUPE L, KEEGAN ME, NAPIER MA. Molecular characteristics of receptors for ANF. *Fed Proc* 1986; 45:2366-2370.
- 5.—NAPIER MA, VANDLEN RL, ALBERTS-SCHONBERG G et al. Specific membrane receptors for ANF in renal and vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:5946-5950.
- 6.—WINQUIST RJ, FAISON EO, WALDMAN SA et al. ANF elicits an endothelium independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:7661-7664.
- 7.—INUI KI, SAITO H, MATSUKAWA Y et al. Specific binding activities and cGMP responses by ANP in kidney epithelial cell line (LLC-PK). *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132:253-260.
- 8.—HIRATA Y, TOMITA M, TAKADA S, YOSHIMI H. Vascular receptor binding activities and cyclic GMP responses by synthetic human and rat ANP and receptor down regulation by ANP. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 128:538-546.
- 9.—MADHU B, SRIVASTAVA A, FRANKS DJ, CANTIN M, GENEST J. Atrial natriuretic factor inhibits adenylate cyclase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 121:855-862.
- 10.—HIRATA Y, TOMITA M, YOSHIMI H, IKEDA M. Specific receptor for ANF in cultured vascular smooth muscle cells of rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 125:562.
- 11.—TAKEUCHI K, ABE K, YASUJIMA M et al. Differences between the effects of atrial natriuretic peptide and calcium antagonist on cytosolic free calcium in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(SUPPL 6):S13-S16.
- 12.—HASSID A. Atriopeptin II decreases cytosolic free calcium in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1986; 251:C681-C686.
- 13.—WINQUIST RJ. Possible mechanisms underlying the vasorelaxant response to ANP. *Fed Proc* 1986; 45:2371-2375.
- 14.—CURRIE MG, GELLER DM, COLE BR et al. Bioactive cardiac substances: Potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983; 221:71-73.
- 15.—GRAMMER RT, FUKUMI H, INAGAMI T, MISONO KS. Rat natriuretic factor. Purification and vasorelaxant activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 116:696-703.
- 16.—KLEINERT HD, MAACK T, ATLAS SA et al. Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-, norepinephrine-, and potassium-induced vascular contractility. *Hypertension* 1984; 6 (Suppl 1):143-147.
- 17.—OSHIMA T, CURRIE MG, GELLER DM, NEEDLEMAN P. An Atrial peptide is a potent vasodilator. *Circ Res* 1984; 54:612-616.
- 18.—GARCIA R, THIBAUT G, CANTIN M, GENEST J. Effect of a purified atrial natriuretic factor on rat and rabbit vascular strips and vascular beds. *Am J Physiol* 1984; 247:R34-R39.
- 19.—FAISON EP, SIEGL PKS, MORGAN G, WINQUIST RJ. Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. *Life Sci* 1985; 37:1073-1079.
- 20.—CAMELO C, FERNANDEZ-CRUZ A, VILLAMEDIANA LM et al. Systemic and regional haemodynamic effects of a synthetic atrial natriuretic peptide in conscious rat. *Clin Sci* 1986; 71:323-325.
- 21.—GARCIA R, THIBAUT G, GUTKOWSKA J, CANTIN M, GENEST J. Changes in regional blood flow induced by atrial natriuretic factor in conscious rats. *Life Sci* 1985; 35:1687-1692.
- 22.—HINTZE TH, CURRIE MG, NEEDLEMAN P. Atriopeptins: renal specific vasodilators in conscious dogs. *Am J Physiol* 1985; 247:H587-591.
- 23.—RIEGGER GAJ, KROMER EP, KOCHSIEK K. Human atrial natriuretic peptide: plasma levels, hemodynamic, hormonal and renal effects in patients with severe congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 8:1107-1112.
- 24.—HYNINEN M, KUPARI M, SALMENPERA M et al. Hemodynamic effects of alpha-human atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11:711-715.
- 25.—FUJIOKA S, TAMAKI T, FUKUI K et al. Effects of a synthetic human atrial natriuretic polypeptide on regional blood flow in rats. *Eur J Pharmacol* 1985; 109:301-304.
- 26.—PETERSSON A, RICKSTEN SE, TOWLE A et al. On the role of atrial natriuretic peptide in cardiovascular regulation in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1986; 4(SUPPL 3):S339-S342.
- 27.—PARKES DG, COGHLAN JO, McDOUGALL JG, SCOGGINS BA. Longterm hemodynamic actions of atrial natriuretic factor (99-126) in conscious sheep. *Am J Physiol* 1988; 254:H811-H815.
- 28.—WOODS RL, OLIVER JR, KORNER PI. Direct and neurohumoral cardiovascular effects of atrial natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13:117-185.
- 29.—LAPPE RW, SMITS JFM, TODT JA, DEBETS JMM, WENDT RL. Failure of atriopeptin II to cause arterial capacitance in areflexic rats. *Circ Res* 1985; 56:602-612.
- 30.—TRIPPODO NC, COLE FE, FROHLICH ED, McPHEE AA. Atrial natriuretic peptide decreases circulatory capacitance in areflexic rats. *Circ Res* 1986; 59:291-296.
- 31.—TRIPPODO NC, KARDON MB, PEGRAM BL, COLE FE, McPHEE AA. Acute haemodynamic effects of the atrial natriuretic hormone in rats. *J Hypert* 1986; 4(SUPPL 2):S35-S40.
- 32.—LOPEZ NOVOA JM, MONTAÑES I. Efectos hemodinámicos y renales del péptido natriurético atrial. *Péptido Atrial Natriurético. II Symposium Internacional. Madrid* 1987.
- 33.—BAINES AD, De BOLD AJ, SONNENBERG H. Natriuretic effect of atrial extract on isolated perfused rat kidney. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1462-1466.
- 34.—CAMARGO MJF, KLEINERT HD, ATLAS SA et al. Cap-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 246:F447-456.
- 35.—NAPIER MA, VANDLEN RL, ALBERTS-SCHONBERG G et al. Specific membrane receptors for atrial natriuretic factor in renal and vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:5946-5950.
- 36.—CHAI SY, SEXTON PM, ALLEN AM, FIGDOR R, MENDELSON FAO. *In vitro* autoradiographic localization of ANP receptors in rat kidney and adrenal gland. *Am J Physiol* 1986; 250:F753-757.
- 37.—KOSEKI K, HAYASHI Y, TORIKAI S et al. Localization of binding sites for α -rat atrial natriuretic polypeptide in rat kidney. *Am J Physiol* 1986; 250:F210-F216.
- 38.—HUANG CL, LEWICKI J, JOHNSON LK, COGAN MG. Renal Mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985; 75:769-773.
- 39.—DUNN BR, ICHIKAWA I, PFEFFER JM, TROY JL, BRENNER BM. Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 1986; 59:237-246.
- 40.—BALLERMAN BJ, HHOOVER RL, KARNOVSKY MJ, BRENNER BM. Physiological regulation of atrial natriuretic factor receptors in rat renal glomeruli. *J Clin Invest* 1985; 76:2049-2056.
- 41.—BIANCHI C, GUTKOWSKA J, THIBAUT G et al. Radiographic localization of 125 I-atrial natriuretic factor (ANF) in rats tissues. *Histochemistry* 1985; 82:441-452.
- 42.—BAUM M, TOTO RD. Lack of direct effect of atrial natriuretic factor in the rabbit proximal tubule. *Am J Physiol* 1986; 250:F66-F69.
- 43.—HARRIS PJ, TOMAS D, MORGAN TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326:697-698.
- 44.—KEELER R, AZZAROLO AM. Effects of atrial natriuretic factor on renal handling of water and electrolytes in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:996-1002.
- 45.—KONDO Y, IMAI M, KANGAWA K, MATSUO H. Lack of direct action of human atrial natriuretic peptide on the *in vitro* perfused segments of Henle's loop isolated from rabbits kidney. *Pflügers Archiv* 1986; 406:273-278.
- 46.—DILLINGHAM MA, ANDERSON RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986; 223:1572-1573.
- 47.—SONNENBERG H, CUPPLES WA, De BOLD AJ, VERESS AT. Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1149-1152.
- 48.—BRIGSS JP, STEIPE B, CHUBERT G, SCHNEMANN J. Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substance. *Pflügers Archiv* 1982; 395:271-276.
- 49.—ZEIDEL ML, SEIFTER JL, LEAR S, BRENNER BM, SILVA P. Atrial peptides inhibit oxygen consumption in kidney medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 1986; 251:F379-F383.
- 50.—ROCHA AS, KUDO LH. Direct effect of atrial natriuretic factor (ANF) on Na, Cl and H₂O transport in the papillary collecting duct (PCD). *Proceedings of the 10th International Congress of Nephrology* 1987; 10:218.
- 51.—MENDEZ RE, DUNN BR, TROY JL, BRENNER BM. Modulation of the natriuretic response to atrial natriuretic peptide by alterations in peritubular Starling forces in rat. *Circ Res* 1986; 59:605-611.
- 52.—KIBERD BA, LARSON TS, ROBERTSON CR, JAMISON RL. Effect of atrial natriuretic peptide on vascular reactivity in the rat. *Am J Physiol* 1987; 252:F1112-F1117.
- 53.—DUNN BR, TROY JR, ICHIKAWA I, BRENNER BM. Effect of atrial natriuretic peptide (ANP) on hydraulic pressure in the rat renal papilla. *En: Brenner BM, Laragh JH. Biologically active atrial peptides. New York: Raven* 1987; pp 416-419.
- 54.—MAACK T, MARION DN, CAMARGO MJF et al. Effects of auricular (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-1075.
- 55.—ANDERSON JV, DONCKIER J, PAYNE NN et al. Inhibition of plasma renin activity (PRA) by physiological plasma concentrations of atrial natriuretic peptide (ANP) in man. *Clin Sci* 1987; 76(Suppl 16):63P.
- 56.—CUNEO RC, ESPINER EA, NICHOLLS MC et al. Renal hemodynamic and hormonal responses to atrial natriuretic peptide in normal man and effect in

sodium intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:946-953.

57.—ATARASHI K, MULROW FJ, FRANCO-SAENZ R, SNADJAR R, RAP J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984; 224:992-994.

58.—HIGUCHI K, NAWATA H, KATO K, IBAYASHI H, MATSUO H. α -Human atrial natriuretic polypeptide inhibits steroidogenesis in cultured humans adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:941-944.

59.—KURTZ A, BRUNA RD, PFEILSCHIFTER J, TAUGNER R, BAUER C. Atrial natriuretic peptide inhibits renin release from juxtaglomerular cells by cGMP-mediated process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4769-4773.

60.—HUANG CL, COGAN MG. Atrial natriuretic factor inhibits maximal tubuloglomerular feedback response. *Am J Physiol* 1987; 252:F825-F828.

61.—HIRTH C, STASCH JP, JOHN A et al. The renal response to acute hypervolemia is caused by atrial natriuretic peptides. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:298-275.

62.—FRIED TA, AYON MA, McDONALD G et al. Atrial natriuretic peptide, right atrial pressure and sodium excretion rate in the rat. *Am J Physiol* 1987; F969-F975.

63.—SINGER DRJ, SHORE AC, MARKANDU ND et al. Dissociation between atrial natriuretic peptide levels and urinary sodium excretion after intravenous saline infusion in normal man. *Clin Sci* 1987; 73:285-289.

64.—RICHARDS AM, TONOLO G, POLONIA J, MONTORSI P. Contrasting plasma ANF concentrations during comparable natriuresis with infusion of ANF and saline in normal man. *Clin Sci* 1988; 75:455-462.

65.—BIOLLAZ J, NUSSBERGER J, PORCHET M et al. Four-hour infusions of synthetic atrial natriuretic peptide in normal volunteers. *Hypertension* 1988; 8(Suppl II):1196-11105.

66.—WSLDHASUL W, VIERHAPPER H, NOWOTNY P. Prolonged administration of human atrial natriuretic peptide in healthy men: evanescent effects on diuresis and natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:956-959.

67.—MULLER FB, ERNE P, RAINE AEG et al. Atrial

antipressor natriuretic peptide: release mechanism and vascular action in man. *J Hypertens* 1984(Suppl 2):S109-S104.

68.—GOETZ KL, WANG BC, GEER PG, LEADLEY F, REINHARDT HW. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptide. *Am J Physiol* 1986; 250:F946-F950.

69.—KOEPEKE JP, JONES S, DiBONA GF. Renal nerve mediate blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1987; 252:R1019-R1023.

70.—DiBONA GF, KOEPEKE JP. Elevated renal nerve activity attenuates atrial natriuretic peptide natriuresis in edematous states. *Proceedings of the 10th International Congress of Nephrology* 1987; 10:209.

71.—SOSA RE, VOLPE M, MARION DN et al. Relationship between renal hemodynamic and natriuretic effect of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1986; 250:F520-F524.

72.—TAKEZAWA K, COWLEY AW, Jr, SKELTON M, ROMA RJ. Atriopeptin III alters renal medullary hemodynamics and the pressure-diuresis response in rats. *Am J Physiol* 1987; 252:F992-F1002.

73.—FIRTH JD, RAINE AEG, LEDINGHAM JGG. Low concentrations of ANP cause pressure-dependent natriuresis in the isolated kidney. *Am J Physiol* 1987; 255:F391-F396.

BOLETIN DE SUSCRIPCION

Nombre y Apellidos:

Domicilio: Calle o Plaza: Ciudad:

Código Postal: Provincia: Teléfono:

PAGO POR (señale la forma de pago elegida con una X)

Banco o Caja de Ahorros:

c/c o libreta n.º Agencia: Dirección:

..... Provincia:

Giro postal n.º remitido con fecha: a

Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Madrid
Sucursal 1827 "Medicina Militar" c/c 600-10318-31
Calle de Cea Bermúdez, 56. 28003 MADRID

Firmado

IMPRESO PARA REMITIR AL BANCO O CAJA DE AHORROS

Sr. Director de

Sucursal o Agencia de

Ruego abone a "Medicina Militar", Revista de Sanidad de las F.A.S. de España, el recibo anual importe de mi suscripción a dicha revista y con cargo a mi c/c o libreta n.º

Queda de Vd. s. affmo.,

Fdo.:

Dirección