

MEDICINA AL DIA

CARDIONATRINA O FACTOR NATRIURETICO ATRIAL

REVISION ACTUAL

* Dr. Mariano Defilló Ricart

Hace unos 9 años, De Bold y colaboradores¹ descubrieron que homogenizados atriales de ratas, cuando se administraban endovenosamente a ratas, resultaban en una rápida, masiva y corta diuresis así como en una natriuresis.

Esta fue la observación clave que originó y desencadenó numerosas investigaciones y experimentos que culminaron con el aislamiento del factor natriurético atrial humano (FNA)²⁻³

Este péptido, o péptidos, también llamados atriopeptidos, auriculinas, cardionatrininas o tercer factor, es almacenado en los cardiocitos auriculares.⁴⁻⁶

Se sabe que es capaz de ejercer potentes, selectivos y transitorios efectos en el equilibrio hidroelectrolítico y la tensión arterial.⁷⁻⁸

LOCALIZACION, ALMACENAMIENTO, LIBERACION, DURACION Y DEGRADACION

El factor natriurético atrial está localizado en gránulos específicos de los cardiocitos atriales.^{4-6, 9-10}

Estos gránulos son diferentes de los lisosomas y están situados en el medio de bien desarrollados complejos de Golgi.⁴ Son comparables a los gránulos encontrados en las células que segregan hormonas péptidas y han mostrado ser capaces de incorporar hormonas péptidas y aminoácidos.¹¹ La granularidad de los cardiocitos varía con el balance de sodio y agua.¹²

Los cardiocitos son más abundantes en la aurícula derecha que en la izquierda, en la superficie subepicárdica y en las auriculillas.¹³

El contenido del factor natriurético atrial es 3 veces mayor en las ratas adultas que en las ratas de 3 días de nacidas.⁴

Hoy sabemos que el factor natriurético atrial consiste en varias clases de polipéptidos.^{2-3,14} El péptido o los péptidos es o son almacenados como una prohormona de alto peso molecular y la primera forma que es aislada en el plasma es una de bajo peso molecular con un fragmento carboxilo terminal, denominada atriopeptina 28.¹⁵ Por tanto, un muy selectivo clivaje enzimático del grandemente inactivo péptido ocurre durante el proceso de liberación. La prohormona almacenada consta de 126 aminoácidos y se denomina atriopeptígeno.⁷

Existen niveles basales del factor natriurético atrial en la circulación, sugiriendo que es constantemente liberado en pocas cantidades.⁷ Aumento en los niveles plasmáticos puede ser obtenido por distensión auricular, sobre todo por la izquierda, secundaria a expansión de volumen,¹⁶ agentes vasoconstrictores que elevan la presión auricular,¹⁷ inmersión en agua,¹⁸ taquicardias o taquiarritmias supraventriculares paroxísticas¹⁹ y dietas ricas en sal.⁷ Sus niveles basales séricos han sido encontrados, usualmente entre 32 y 55 pcg/ml,²⁰⁻²¹ pudiendo fluctuar entre 10 a 70 pcg/ml.⁷

Donckier y cols.²² estudiaron las variaciones de las concentraciones plasmáticas del factor natriurético atrial, en 8 sujetos voluntarios, durante un período de 24 horas, con actividades diarias normales. Sus edades fluctuaban entre 22 y 30 años, se habían abstenido de alcohol y de medicamentos de cualquier clase las 48 horas anteriores. Cambios significativos en su concentración plasmática fueron encontrados. La máxima concentración ocurrió a las 4 A.M. y la menor en la tarde. La máxima concentración coincidió con la de la renina, las que característicamente en sujetos normales son opuestas en grandes grupos de pacientes, ingiriendo cantidades variables de sodio durante el día.²³⁻²⁴ La razón por la cual la actividad de la renina plasmática debe estar elevada en la noche, cuando durante el día cae en la posición decúbito supino, nunca ha sido satisfactoriamente explicada.²³ Por tanto, es posible especular que la elevación nocturna de la renina plasmática ocurre para contrarrestar la natriuresis, que produciría el aumento del factor natriurético atrial.²²

Es probable que la estimulación directa por epinefrina, vasopresina y angiotensina (AT II), así como la estimula-

FACP, FACC, FCCP, FAAP y FICA. Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Santo Domingo, R.D. Profesor y Director de la Escuela de Medicina, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, y Jefe del Departamento de Cardiología, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, R.D.

ción cardíaca artificial que produzca distensión atrial, también liberen el factor natriurético atrial.²⁵⁻²⁶

La vida media, del factor natriurético atrial del humano, es de unos 2.5 minutos²⁷ y el de la rata de segundos.²⁸

Los estudios acerca de su degradación son pocos y controversiales.²⁸ Algunos trabajos han implicado al hígado, pulmón y riñón en este proceso; sin embargo, en ratas hepatectomizadas y nefrectomizadas no se observó una prolongación en la velocidad de eliminación del FNA.²⁹ Algunos autores han sugerido un posible papel para la Kalicreína en la inactivación del FNA.³⁰⁻³¹ Otros han postulado que la enzima convertidora de angiotensina está implicada en el metabolismo del FNA,³² ya que la administración de inhibidores de esta enzima incrementa la respuesta natriurética inducida por el FNA.²⁸

MECANISMO DE ACCION

El factor natriurético atrial no tiene efecto sobre la actividad de la AT Pasa en los glóbulos rojos, fibras musculares lisas del riñón, ni en miocardio.⁸ Tampoco tiene ningún efecto sobre los conocidos mecanismos de transporte de sodio a través de las membranas de los enterocitos.⁸

Su efecto principal es estimulando la actividad de guanilatoclasa, especialmente en los glomérulos renales.

RECEPTORES

La distribución de FNA-¹²⁵ en sitios captantes del cerebro de ratas y cobayos ha sido estudiada por radioautografía.⁸ Esto ha permitido demostrar receptores específicos de alta densidad a nivel del órgano subfornix, eminencia media, área postrema, tracto del núcleo solitario y regiones hipotalámicas, incluyendo la región anteroventral del 3er. ventrículo.³³ Otras áreas con receptores de densidad intermedia son el bulbo olfatorio, el plexo carotídeo y los cuerpos ciliares.³³

Extractos de estos núcleos, para medición de FNA por radioinmunoensayo, revelan significativas cantidades de esta sustancia.³⁴⁻³⁵

En vista de que el tracto del núcleo solitario, el área postrema y la región anteroventral del 3er. ventrículo en el hipotálamo están envueltos en el control cerebral de la hipertensión y en el desarrollo de tipos de hipertensión dependientes de renina y más aún, el órgano subfornix, está envuelto en el control del sistema nervioso central de la regulación de agua y sodio, estos hallazgos son de una importancia extrema.⁸

También receptores específicos renales han sido demostrados en necropsias humanas con el uso del FNA-L,¹² mismos sitios que la rata.³⁶

Las más altas concentraciones ocurren en el aparato glomerular, túbulo colectores y arterias renales.³⁶ Estos receptores permanecen estables después de la muerte por un período de hasta 65 horas.³⁶ Se presume que su disfunción jugaría un papel en patologías hipertensivas.³⁶⁻³⁷

Receptores también han sido demostrados en células de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal.³⁶

ACCIONES

Poderosos efectos natriuréticos y vasorrelajantes han sido descritos en varios animales y en preparaciones in vitro.³⁸

Estos efectos o acciones pueden ser divididos en 4 categorías:

- 1) Hemodinamia renal y excreción de electrolitos.
- 2) Músculo arteriolar liso.
- 3) Tensión arterial y circulación, χ
- 4) Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

HEMODINAMIA RENAL Y EXCRECION DE SODIO

El efecto más llamativo, a nivel renal, es un rápido y sostenido aumento en la filtración glomerular, sin que necesariamente exista un aumento concomitante del flujo renal.³⁸⁻⁴⁰ Este efecto a menudo ocurre con disminución de la tensión arterial.³⁸ El aumento de la filtración glomerular se acompaña de un marcado o sustancial aumento de la fracción de filtración; tal aumento fuertemente sugiere una vasoconstricción selectiva de las arteriolas eferentes.³⁸ Otra posibilidad existente, intrigante, es que el FNA actúe en las membranas del glomérulo para oponerse a la angiotensina II o aumente la permeabilidad directamente.³⁸ Esta acción, contrariamente a la vasoconstricción eferente, mantendría la presión hidrostática y por tanto podría desviar el balance glomerulotubular hacia natriuresis.³⁸ Tal como se ha mencionado antes, receptores de alta afinidad para el FNA han sido encontrados en los glomérulos.³⁶

El FNA siempre aumenta la filtración glomerular⁴¹ y este aumento es debido a vasodilatación aferente con ligera vasoconstricción eferente, que conlleva a un aumento en la presión capilar glomerular.⁴²

En el riñón de la rata, aislado y perfundido, el FNA aumenta la resistencia vascular total;⁴³ sin embargo, cuando el riñón es previamente sometido a vasoconstricción por angiotensina, norepinefrina, vasopresina y ouabaina, el FNA se opone a esto y disminuye la resistencia vascular renal a través de dilatación de la arteria renal aferente.³⁸

También, él puede modificar la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo, causando aumento del medular y papilar, así como disminución de la concentración de úrea en las papilas.⁴⁴

Esta redistribución de flujo a nefrones medulares causa escape de solutos al intersticio y podría contribuir a la natriuresis.³⁸ La observación en perros, de que la osmolaridad urinaria es reducida sin un cambio en el aclaramiento de agua libre, durante la natriuresis inducida por el FNA, es consistente con esta posibilidad.⁴⁰

Contrariamente a los demás agentes natriuréticos, no existe ninguna evidencia de que el FNA actúe deprimiendo mecanismos de transporte de sodio, sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que el transporte de sodio sea inhibido directamente en el túbulo, tal como fuera propuesto por Sonnenberg y Col.,⁴⁵ a nivel del túbulo colector en las papilas.

Aún así, la magnitud de la natriuresis no necesariamente indica un sitio de acción tubular, ya que pequeños aumentos en filtración glomerular pueden producir grandes incrementos en la carga de sodio, aún en porciones distales del nefrón.³⁸

Alternativamente, efectos intrarrenales adicionales en las membranas del glomérulo o en las circulaciones post-glomerulares o medulares podrían probar ser más importantes.³⁸

2) EFECTOS SOBRE EL MUSCULO ARTERIOLAR LISO

El FNA es un poderoso relajante de grandes arterias aisladas, de otros lechos vasculares y además de la vasculatura renal, previamente vasoconstriccionada.^{43,46-48}

Al igual que algunos vasodilatadores, su acción vasorelajante o vasodilatadora será asociada con el aumento de guanosina-monofosfato-cíclico (GMC) en plasma y en el músculo arteriolar liso.^{46,48-49} Este aumento, aparentemente ocurre por una activación directa más que a través de una inhibición de fosfodiesterasa;^{46,48-49} así pues, el GMC puede ser un segundo mensajero para los atriopéptidos.³⁸

3) EFECTOS SOBRE LA TENSION ARTERIAL Y LA CIRCULACION SISTEMICA

Estudios experimentales en ratas y perros han demostrado el efecto vasodepresor de extractos atriales usando auriculinas sintéticas puras.^{1,40,50-52} Estudios recientes de Larach y Col.^{38,53} indican que la acción vasodepresora en perros normotensos está grandemente relacionada a la inducción de una caída del gasto cardiaco o del retorno venoso, ya que la resistencia vascular periférica no es reducida.

Sin embargo, los atriopéptidos reducen la resistencia arteriolar periférica en ciertos modelos de hipertensión según Volpe, Sosa Muller y Col.,⁶⁴ tal como ha sido mencionado por Laragh.³⁸

4) EFECTOS ESPECIFICOS SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.

El FNA posee cuatro efectos contrarios al sistema: reduce la secreción de renina, bloquea la secreción de aldosterona, se opone a la acción vasoconstrictora de angiotensina II y se opone a la acción retenedora de sodio de la aldosterona.^{38,54} Aunque todas estas acciones pueden no estar primordialmente envueltas en natriuresis, inducidas de manera aguda, sí pueden ser importantes para el control a largo plazo de la hipertensión arterial y el balance de sodio.³⁸

La excreción de cortisol no se afecta.³⁸

Laragh y colaboradores,³⁸ al igual que otros autores,⁵⁵ postulan que la disminución de la secreción de renina es un efecto, a nivel de la mácula densa, debido a un aporte de grandes cantidades de sodio distal.

Además el FNA inhibe la respuesta inducida por agua a la angiotensina II.^{7,38}

5) OTROS EFECTOS

A nivel renal, la inyección endovenosa de extractos auriculares de rata, a ratas anestesiadas, además de la diuresis y natriuresis que provocan, incrementan la excreción de potasio, calcio, magnesio y fosfato; sin embargo, el efecto sobre el potasio no es significativo.⁵⁶

A nivel cardiaco, aumento de la frecuencia cardiaca ha sido reportado por muchos autores, tal como mencionan De León y colaboradores.²⁸

A nivel de la hipófisis posterior, ha sido encontrado un efecto bifásico sobre la hormona antidiurética. El mecanismo de acción en esta glándula es desconocido.²⁸ Sin embargo, un efecto inhibitorio, dependiente de la dosis, existe.⁵⁷

PATOFISIOLOGIA HUMANA Y EXPERIMENTAL

Al igual que en otros mamíferos, los niveles circulantes del FNA están elevados en presencia de aumento del volumen intravascular o de incrementos de la presión auricular derecha, inducidos por cambios posturales.⁵⁸ Asimismo, hipervolemia central inducida por infusiones salinas en voluntarios normales, producen aumento de los niveles circulantes de atriopéptidos.⁷

Sólo existe una condición fisiológica: embarazo, donde hay aumento sostenido de los niveles séricos del FNA, fácilmente explicable por el aumento de la volemia que ocurre en él.⁵⁰

Las condiciones patológicas que cursan con aumento de los niveles séricos del FNA se dividen en dos grupos:

- 1) Cardiacas, y
- 2) No cardiacas.

1. CAUSAS CARDIACAS

Estas son: Hipertensión Arterial Sistémica, Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Taquicardias o Taquiarritmias, supraventriculares principalmente, además por uso de marcapasos.

Las implicaciones fisiopatológicas del FNA en la hipertensión arterial han sido estudiadas en diversos modelos experimentales.²⁸

Muchos estudios en ratas han demostrado el efecto natriurético e hipotensor del FNA, cuando es administrado por vía E.V.⁶⁰⁻⁶¹

También es sabido que el FNA tiene un efecto inhibitorio sobre las respuestas contráctiles inducidas por norepinefrina.⁶²⁻⁶³

Existen evidencias, indicando una relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona de los modelos animales de hipertensión arterial experimental y el efecto hipotensor del FNA.²⁸ Se ha reportado que el efecto hipotensor es de mayor magnitud en modelos que exhiben niveles elevados de AT II circulante.^{52,64-65}

Modelos experimentales, ratas, han demostrado una menor concentración auricular del FNA,⁶⁶ aumentados niveles plasmáticos y disminución de la sensibilidad a la relajación vascular.^{66,68}

El hecho de haber encontrado un menor número de receptores en músculos arteriales lisos de ratas, ha sugerido que la menor sensibilidad vascular es el resultado de un fenómeno de desensibilización (down-regulation) de los receptores vasculares al FNA.⁶⁸

Otros estudios permiten postular que en esta disminuida sensibilidad vascular participan eventos post-receptores, en donde el cGMP juega un papel importante.⁶⁶

En resumen, independientemente del origen de la hipertensión arterial, en los modelos estudiados o de los diferentes modelos que la sostienen, un menor contenido auricular de FNA ha sido encontrado en diversos reportes.⁶⁶⁻⁷³ Sin embargo, no parece ser cierto que esto sea la causa de la hipertensión.²⁸

Se ha reportado que la concentración auricular de FNA está correlacionada en forma inversa con su concentración plasmática y con el peso ventricular de ratas con infarto miocárdico inducido por ligadura de la arteria coronaria izquierda.⁷⁴ Similares reportes han sido documentados por otros.^{75,76} Uno de estos reportes estudió los efectos hemodinámicos del FNA en perros con insuficiencia ventricular izquierda y no se encontró mejoría de la disfunción ventricular producida experimentalmente, pero sí un aumento en el flujo coronario.⁷⁶ Otros han encontrado una respuesta natriurética atenuada en perros con insuficiencia cardíaca aguda, por compresión de la vena cava inferior.⁷⁷ Todos estos hallazgos constituyen una fuerte evidencia de que el incremento en la liberación del FNA en la insuficiencia cardíaca representa un mecanismo

compensatorio similar al observado en la hipertensión arterial.^{66,71,78}

Paul Wood⁷⁹ fue el primero en hablar y publicar la poliuria asociada a taquicardia supraventricular paroxística. Sus observaciones han sido luego confirmadas por varios autores.⁸⁰⁻⁸⁴ Niveles plasmáticos del FNA han sido dosificados durante episodios de taquiarritmias supraventriculares paroxísticas en varios estudios.^{83,85-89}

La rapidez y la magnitud del aumento del FNA, observado con la taquicardia supraventricular paroxística en estos estudios, puede explicar la poliuria y la natriuresis acompañantes.⁸³

La diuresis ocurre en 20 a 50% de las taquicardias supraventriculares paroxísticas, necesiéndose que ésta tenga una duración de 10 a 30 minutos y una frecuencia cardíaca mayor de 120/min.^{79-80,86}

Poliuria también ha sido observada durante episodios de fibrilación y flutter auricular, así como taquicardia ventricular.^{83-84,90}

Roy y colaboradores,⁸³ según los resultados de su estudio, opinan que el aumento plasmático de FNA no está necesariamente relacionado con ese fenómeno, pues niveles plasmáticos elevados también se encontraron en pacientes con fibrilación auricular crónica, la que no se asocia a poliuria. Podría ser que los niveles plasmáticos crónicamente elevados del FNA produzcan un reacondicionamiento de los receptores renales específicos.

Se presume que este fenómeno de poliuria obedece a una supresión transitoria de la liberación de la hormona antidiurética, de la neurohipófisis, por la distensión auricular.⁸⁴

Inducción de taquicardia supraventricular paroxística resulta en un marcado aumento de FNA plasmático.⁸⁴ Cuando el FNA plasmático, durante la taquicardia ventricular paroxística, fue comparado a otras variables hemodinámicas, medidas simultáneamente, se encontró una correlación positiva entre el FNA y la presión capilar pulmonar; esto no ocurrió con ninguna otra variable.⁸³ Por tanto, como ella refleja la presión auricular izquierda, es su aumento el que desencadena la liberación del FNA, en estos casos.⁸³

Algunos autores han encontrado que los niveles plasmáticos de FNA en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se correlacionan significativamente con la presión capilar pulmonar y la presión auricular derecha, sugiriendo que la distensión de cualquiera de las aurículas es un potente estímulo para la liberación del FNA.⁹¹⁻⁹³

En casos de estenosis mitral, niveles plasmáticos elevados del FNA han sido consistentemente encontrados a nivel de la arteria pulmonar y además han mostrado una excelente correlación con el gradiente, a través de la válvula mitral, la presión capilar media y la presión de la arteria pulmonar, pero no con la presión media auricular derecha, lo que presumiblemente parece indicar que la elevación de

la presión auricular izquierda es el estímulo predominante para la liberación del FNA.⁹³

También se ha demostrado que el ejercicio, en pacientes con valvulopatía mitral y aórtica, aumenta la presión de la aurícula izquierda, la presión capilar pulmonar y los niveles plasmáticos del FNA.⁹⁴

El FNA también relaja el músculo arteriolar liso, se opone a la vasoconstricción por AT II y reduce la secreción de renina y aldosterona.³⁸ Se ha encontrado que los niveles tensionales sistólicos y diastólicos disminuyen significativamente en algunos pacientes, durante episodios paroxísticos de fibrilación auricular o taquicardia supraventricular paroxística y por tanto ellos pueden producir mareos y síncope en pacientes sanos y sin enfermedad cardíaca orgánica.^{79,83,95}

Un factor contribuyente a la sintomatología de estos pacientes puede ser debido al efecto hipotensor por el marcado aumento plasmático del FNA.⁸³

Niveles plasmáticos elevados del FNA han sido encontrados en pacientes con bradiarritmias y su corrección por marcapasos secuenciales atrioventriculares puede disminuir estos niveles.⁹⁶ Asimismo, en el Síndrome de Marcapaso se ha encontrado niveles elevados. Esto es una seria complicación en aquellos pacientes con implantación de marcapaso, y es probable que el aumento del FNA juegue algún papel al reducir la resistencia periférica total, aunque el gasto cardíaco está disminuido en esta condición.⁹⁶

Recientemente Ngo y Col.⁹⁷ reportaron aumento de los niveles plasmáticos del FNA en 17 pacientes con infarto agudo de miocardio, sin evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca. El aumento máximo ocurrió al 2do. y 3er. día y éste se correlacionó con la extensión del infarto pero no con la disfunción ventricular izquierda.

Estudios recientes han demostrado que la hipoxemia es un factor desencadenante para la liberación del FNA⁹⁸ y que el aumento de los niveles plasmáticos del FNA ocurre en proporción a la severidad de la insuficiencia cardíaca.⁹⁹

Pasternac y col.¹⁰⁰ estudiaron volúmenes plasmáticos y el factor natriurético atrial en pacientes con prolapso de la válvula mitral, identificando 2 grupos: 2 pacientes, 44% presentaron un aumento significativo del FNA. Los de valores más altos tendían a ser los de más edad, los de mayor presión sistólica, los de frecuencia cardíaca más rápida y una aurícula izquierda de mayor tamaño, aunque las diferencias no fueran significativas.¹⁰⁰

Se encontró una relación inversa entre FNA y volumen sanguíneo, así como volumen plasmático y norepinefrina plasmática.¹⁰⁰

CAUSAS NO CARDIACAS

Niveles plasmáticos elevados del FNA han sido por supuesto encontrados en condiciones que cursan con hipervo-

lemia, tales como insuficiencia renal crónica y cirrosis hepática, además de la insuficiencia cardíaca.^{7,14,20,101-102}

También, en pacientes con hipertensión pulmonar precapilar, se ha encontrado una aumentada secreción y niveles elevados del FNA, lo cual parece ser mediado por distensión atrial derecha.¹⁰³ Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, al ser sometidos a ejercicios, muestran niveles plasmáticos elevados del FNA.¹⁰⁴

Cogan y Col.¹⁰⁵ en el reporte de un caso de síndrome de inapropiada secreción de ADH, encontraron niveles plasmáticos elevados del FNA y postulan que esto podría ser responsable de la aumentada filtración glomerular y de hipoaldosteronismo, hallazgos frecuentes en esta condición. Además, creen que la conspicua ausencia de hipertensión en este síndrome, a pesar de aumentos plasmáticos concomitantes de ADH y de la volemia, podría ser atribuida, en parte, al efecto vasodilatador del FNA.¹⁰⁵

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. De Bold, A.J.; Borestein, H.B.; Veress, A.T.; Stonnèberg, H. A rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rat. *Life. Sci.* 28:89, 1981.
2. Flynn, T.G.; de Bold, M.L.; de Bold, A.J.: The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 117: 859, 1983.
3. Kangawa, K.; Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of a human atrial natriuretic polypeptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 118:131, 1984.
4. Kirsch, B.: Electromicroscopy of the atrium of the heart, 1, guinea pig. *Exp. Med. Surg.* 14:99, 1956.
5. Jamieson, J.D.; Palade, G.E.: Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell Biol* 23:151, 1964.
6. Bencosme, S.A.; Berger, J.M.: Specific granules in mammalian and non mammalian vertebrate cardiocytes. In Bajuz, E., Jasmin G. editors: *Methods and achievement in experimental pathology.* Basel 1971 Karger, p.173.
7. Needleman, P.; Greenwald, J.E.: Atriopeptin: A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. *N. Engl. J. Med.* 314: 828, 1986.
8. Genest, J., Cantin, M.: Atrial natriuretic factor. *Circulation* 75 supp 1-118, 1987.
9. Garcia, R.; Cantin, M.; Thibault, G.; Ong, H.; Genest, J.: Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experientia* 38: 1071, 1982.
10. De Bold, A.J.: Tissue fractionation studies on the relationship between an atrial natriuretic factor and specific atrial granules. *Can J. Physiol. Pharmacol* 60:324, 1982.
11. Huet, M.; Cantin, M.: Ultrastructural cytochemistry of atrial muscle cells II. Characterization of the protein content of specific granules. *Lab. Inves* 30: 525, 1974.

12. Marie, J.P.; Guillemont, H.; Hatt, P.Y.: Le degré de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimétrique au cours de différents apports d'eau et de sodium chez le rat. *Pathol. Biol* 24: 549, 1976.
13. Cantin, M.; Gutkowska, J.; Thibault, G.; Milne, R.W.; Ledoux, S.T.; Minli, S.; Chapeau, C.; Garcia, R.; Genest, J.: Immunohistochemical localization of atrial natriuretic factor in the heart and salivary glands. *Histochemistry* 89:113, 1984.
14. Currie, M.G.; Geller, D.M.; Cole, B.R.; Siegel, N.R.; Fok, K.F.; Adams, S.P.; Enbanks, S.R.; Gallupi, G.R.; Needleman, P.: Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (Atriopeptides). *Science* 222:67, 1984.
15. Schwartz, D.; Geller, D.M.; Manning, P.T. et al. Ser-Leu-Arg-triopeptin III: The major circulating form of atrial peptide. *Science* 229: 397, 1985.
16. Lang, R.E.; Thölken, H.; Ganten, D.; Luft, F.C.; Ruskoaho, H.; Unger, T.: Atrial natriuretic factor. A circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 314: 264, 1985.
17. Manning, P.T., Schwartz, D., Katsube, N.C.; Holmberg, S.W.; Needleman, P.: Vasopression stimulated release of atriopeptin: Endocrine antagonist in fluid homeostasis. *Science* 229: 395, 1985.
18. Katsube, N.; Schwartz, D., Needleman, P.: Release of atriopeptin in the rat by vasoconstrictors or water immersion correlates with changes in right atrial pressure. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 133: 937, 1985.
19. Schiffrin, E.L.; Gutkowska, J.; Kuchel, O.; Cantin, M.; Genest, J.: Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *N. Engl. J. Med* 312: 1196, 1985.
20. Shenker, Y., Sider, R.S.; Ostafin, E.A.; Grekin, R.J.: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J. Clin. Invest* 76: 1684, 1985.
21. Yamaji, T.; Ishibashi, M.; Takaku, F.: Atrial natriuretic factor in human blood. *J. Clin. Invest.* 76: 1705, 1985.
22. Donckier, J.; Andersen, J.F.; Yeo, I.; Bloom, S.R.: Diurnal rhythm in the plasma concentration of atrial natriuretic factor. *N. Eng. J. Med* 315: 710, 1986.
23. Richard, A.M.; Nicholls, M.G.; Ikram, H.; Webster, M.W.I.; Yandle, T.G.; Espiner, E.A.: Renal, hemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteer. *Lancet* I: 545, 1985.
24. Weidmann, P., Helmueller, B.; Uehlinger, D.E.; Lang, R.E.; Gnädinger, M.P.; Hasler, L.; Shaw, S.; Bachmann, C.: Plasma levels and cardiovascular, endocrine and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 62:1027, 1986.
25. Sonnenberg, H.; Veress, A.T.: Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Bioch. Biophys. Res. Commun* 124: 443, 1984.
26. Obata, K., Yasue, H.; Horio, Y.; Naomi, S. et al.: Increase of human atrial natriuretic polypeptide in response to cardiac pacing. *Am. Heart J* 113:945, 1987.
27. Yandle, I.C.; Richards, A.M.; Nicholls, M.G.; Cuneo, R.; Espiner, E.A.; Livesey, J.H.: Metabolic clearance rate and plasma half-life of alpha human atrial natriuretic peptide in man. *Life. Sci* 38: 1827, 1986.
28. De León, H.; Castañeda Hernández G.; Hong, E.: Factor natriurético atrial. *Arch Inst Cardiol Mex.* 58:351, 1988.
29. Murthy, K.K.; Thibault, G.; Schiffrin, E.L. et al.: Disappearance of atrial natriuretic factor from circulation in the rat. *Peptides* 7: 241, 1986.
30. Briggs, J.D.; Marin Grez, M.; Steipe, B.; Schubert, G.; Scherermann, J.: Inactivation of atrial natriuretic factor by substance of kallikrein. *Am. J. Physiol.* 247: F 480, 1984.
31. Thibault, G.; Garcia, R.; Cantin, M.; Genest, J.: Atrial natriuretic factor and urinary kallikrein in the rat: Antagonistic factors? *Can. J. Physiol. Pharmacol* 62: 645, 1983.
32. Wang, S.L.; Gilmore, J.P.: Renal reponse to atrial natriuretic factor during converting enzyme inhibition. *J. Physiol Pharmacol* 63: 220, 1984.
33. Quirion, R.; De León, A.; Gutkowska, J.; Cantin, M.; Genest, J.: Receptors/acceptors for atrial natriuretic factor (ANF) in brain and related structures. *Peptides* 5: 1167, 1984.
34. Jacobowitz, D.M.; Skofitsch, G.; Kaiser, H.R.; Eskay, R.L. Zamir, N.: Evidence for the existence of atrial natriuretic factor containing neurons in the rat brain. *Neuroendocrinology* 40: 92, 1985.
35. Moiri, N.; Nakao, K.; Suguwara, A.; Sakamoto, M.; Suda, M.; Shimokura, M.; Kiso, Y.; Kihara, M.; Yomori, Y.; Imura, H.: Occurrence of atrial natriuretic polypeptide in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 127: 413, 1985.
36. Mantyh, C.R.; Brecha, N.C.; Soon Shioro, P.; Mantyh, P.W.: Specific binding sites for atrial natriuretic factor in the human kidney. *N. Engl. J. Med* 318: 210, 1985.
37. Bellerman, B.J.; Brenner, B.M.: Physiologically regulated atrial natriuretic peptide receptors in renal glomeruli. *Clin Res* 33: 618, 1985, abstract.
38. Laragh, J.H.: Atrial natriuretic hormone. The renin-aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 313: 1330, 1985.
39. Atlas, S.A.; Kleinert, H.D.; Camargo, M.J. et al.: Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 309: 717, 1984.
40. Maack, T.; Marion, D.N.; Camargo, M.J.F., et al.: Effects of auriculon (atrial natriuretic factor) in blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 77: 1069, 1984.
41. Huang, C.L.; Lewicki, J.; Johnson, L.K.; Cogan, M.G.: Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 75: 769, 1985.
42. Ichikawa, I.; Dunn, B.R.; Troy, H.; Maack, T.; Brenner, B.M.: Influence of atrial natriuretic peptide on glomerular microcirculation in vivo. *Clin Res.* 33: 487 A, 1985, abstract.
43. Camargo, M.J.F.; Kleinert, H.D., Atlas, S.A.; Sealey, J.F.; Laragh, J.H.; Maack, T.; Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am. J. Physiol* 246: F 447, 1984.

44. Maack, T.; Camargo, M.J.F.; Kleinert, H.D.; Laragh, J.H.; Atlas, S.A.: Atrial natriuretic factor; structure and functional properties. *Kidney Int.* 27: 605, 1985.
45. Sonnenberg, H.; Cupples, W.A.; de Bold, A.J.; Veress, A.T.: Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 60: 1149, 1982.
46. Winkvist, R.J.; Faison, E.P.; Waldman, S.A.; Schwartz, K.; Murad, F.; Rapaport, R.M.: Atrial natriuretic factor elicits an endothelium independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81: 7661, 1984.
47. Schenk, D.B.; Johnson, L.K.; Schwartz, K.; Sista, H.; Scarborough, R.M.; Lewicki, J.A.: Distinct atrial natriuretic factor receptor sites on cultured bovine aortic smooth muscle and endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 127: 433, 1985.
48. Waldman, S.A.; Rapaport, R.M.; Murad, F.: Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic G.M.P. in rat tissues. *J. Biol. Chem* 259: 14332, 1984.
49. Hamet, P.; Tremblay, J.; Pang, S.C. et al.: Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic G.M.P. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 123: 151, 1984.
50. Volpé, M.; Odell, G.; Kleinert, H.D., et al.: Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, renin, and aldosterone in Goldblatt hypertension. *Hypertension* 7: Suppl. 1: 143, 1985.
51. Garcia, R.; Thibault, G.; Gutkowska, J.; Hamet, P.; Cantin, M.; Genest, J.: Effect of chronic infusion of synthetic atrial natriuretic (ANF 8-33) in conscious two-kidneys, one clip hypertensive rats. *Proc. Sci. Exp. Biol. Med* 178: 155, 1985.
52. Volpe, M.; Odell, G.; Kleinert, H.D., et al.: Antihypertensive and aldosterone-lowering effects of synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in normal and in renin-dependent renovascular hypertension. *J. Hypertens* 2: Suppl. 3: 313, 1984.
53. Kleinert, H.D.; Volpe, M.; Camargo, M.J.F., Atlas, S.A.; Laragh, J.H.; Maack, T.: Cardiovascular effects of synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in normal dogs. *Fed. Proc* 44: 1729, 1985 abstract.
54. Laragh, J.H.; Letcher, R.L.; Pickering, T.G.: Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension. *JAMA* 241: 151, 1979.
55. Burnett, J.C. Jr.; Granger, J.P.; Oppenorth, T.S.: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am. J. Physiol* 247: F 863, 1984.
56. Keeler, R.; Azzarolo, A.M.: Effects of atrial natriuretic factor on renal excretion of water and electrolytes in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 61: 996, 1983.
57. Gutkowska, J.; Horvay, K.; Schiffrin, E.L. et al.: Atrial natriuretic factor: Radioimmunoassay and effects on adrenal and pituitary gland. *Fed. Proc* 45: 2101, 1986.
58. Larose, P.; Meloche, S.; du Suich P.; Delean, A.; Ong, H.: Radioimmunoassay of atrial natriuretic factor: Human plasma levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 128: 1350, 1985.
59. Cusson, J.R.; Gutkowska, J., Rey, E.; Michan, M.; Boucher, M.; Larochelle, P.: Plasma concentration of atrial natriuretic factor in normal pregnancy. *N. Engl. J. Med* 313: 1230, 1985.
60. Kondo, R.; Kida, O.; Kangawa, K.; Matsuo, H.; Tanaka, K.: Enhanced natriuretic and hypotensive responsiveness to human atrial natriuretic polypeptide (h ANP) in SHR. *Clin. Exp. A* 7:1097, 1985.
61. Pang, S.C.; Hoang, M.; Tremblay, J., et al.: Effect of natural and synthetic atrial natriuretic factor on atrial blood pressure, natriuresis and cyclic GMP excretion in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci* 69: 721, 1985.
62. Currie, M.G.; Geller, D.M.; Cole, B.R., et al.: Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 221: 71, 1983.
63. Kleinert, H.D.; Maack, T.; Atlas, S.A.; Januszewicz, A.; Sealy, J.E.; Laragh, J.H.: Atrial natriuretic factor inhibits angiotension, norepinephrine and potassium induced vascular contractility. *Hypertension* 6 (Suppl.1): 1143, 1984.
64. Volpe, M.; Sosa, E.; Mueller, F.B., et al.: Differing hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two models of hypertension. *Am. J. Physiol* 250: H 871, 1986.
65. Atlas, S.A.; Volpe, M.; Sosa, E.R.; Laragh, J.H.; Camargo, M.J.F.; Maack, T.: Effects of atrial natriuretic factor on blood pressure and the renin angiotensin-aldosterone system. *Fed. Proc* 45: 2115, 1986.
66. De León, H.; Castañeda-Hernández, G.; Hong E.: Decrease ANF atrial content and vascular reactivity AND in spontaneous and renal hypertensive rats. *Life. Sci* 41: 341, 1987.
67. Garcia, R.; Cantin, M.; Gutkowska, J.; Thibault, G.: Atrial natriuretic during development and reversal of one-kidney, one clip-hypertension. *Hypertension* 9: 144, 1987.
68. Schiffrin, E.L.; St-Louis, J.; Garcia, R.; Thibault, G.; Cantin, M.; Genest, J.: Vascular and adrenal binding sites for atrial natriuretic factor. Effects of sodium and hypertension. *Hypertension* 8 (Suppl 1): I 141, 1986.
69. Garcia, R.; Thibault, G.; Gutkowska, J., et al.: Chronic infusion of low doses of atrial natriuretic factor (ANF Arg 101-Tyr 126) reduces blood pressure in conscious SHR without apparent changes in sodium excretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 179: 396, 1985.
70. Sonnenberg, H.; Milojevic, S.; Chang, C.K.; Veress, A.T.: Atrial natriuretic factor: reduced cardiac content in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 5: 672, 1983.
71. Gutkowska, J.; Horvay, K.; Lachance, C., et al.: Atrial natriuretic factor in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 8 (Suppl.1): I 1137, 1986.
72. Sugimoto, T.; Ishii, M.; Hirata, Y., et al.: Increased release of atrial natriuretic polypeptides in rats with DOCA-salt hypertension. *Life Sci* 38: 1351, 1986.
73. Kihara, M.; Bravo, E.L. et al.: Plasma, atrial and brain concentrations of atrial natriuretic polypeptide in unanesthetized mineral-corticoid hypertensive rats. *Fed. Proc.* 45: 755, 1986.
74. Tsunoda, K.; Hodsman, G.P.; Sumithran, E., Johnston C.: Atrial natriuretic peptide in chronic heart failure in the rat: a correlation with ventricular dysfunction. *Cir. Res.* 59: 256, 1986.

75. Lee R.W.; Gay, R.G.; Moffett, C.; Johnson, D.G., Goldman, S.: Atrial natriuretic peptide levels during development of chronic heart failure after myocardial infarcts in rats. *Life. Sci* 40: 659, 1987.
76. Sweet, C.S.; Ludden, C.T.; Frederick, C.R.M et al.: Hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic (ANF) in dogs with acute left ventricular failure. *Eur. J. Pharmacol* 115: 267, 1985.
77. Scrivent, A.; Burnett Jr., J.C. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 72: 892, 1985.
78. Chimoskey, J.E.; Spielman, W.S.; Brandt, M.A.; Heidemann, S.R.: Cardiac atrial of BIO 14.6 hamsters are deficient in natriuretic factor. *Science* 223: 820, 1984.
79. Wood, P.: Polyuria in paroxysmal tachycardia and paroxysmal atria flutter and fibrillation. *Br. Heart. J* 25: 273, 1961.
80. Luria, M.H.; Andelson, E.I.; Lochaya, S.: Paroxysmal tachycardia with polyuria. *Ann. Intern. Med* 65: 461, 1965.
81. Kinney, M.J.; Stein R.M.; Di Scala, V.A.: The polyuria of paroxysmal atrial tachycardia. *Circulation* 50: 429, 1974.
82. Canepa-Anson, R.; Williams, M.; Marshall, J., Lightman, S.; Sutton, R.: Mechanism of polyuria and natriuresis in atrioventricular nodal tachycardia. *Br. Med. J* 289: 866, 1984.
83. Roy, D.; Paillard, F.; Cassidy, D.; Bourassa, M.G., Gutkowska, J.; Genest, J. Cantin, M.: Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol* 9: 509, 1987.
84. Tsai, R.; Yamaji, T., Ishibashi, M.; Takafu, F.; Pang, S.; Yeh, S.; Lee, Y.; Hung, J.; Delon, W.: Atrial natriuretic peptide during supraventricular tachycardia and relation to hemodynamic changes and renal function. *Am. J. Cardiol* 16:120, 1988.
85. Tikkanen, I.; Fyhrquist, F.; Metsarinne, K.; Leidenius, R.: Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet*, 2:66, 1985.
86. Koller, P.T.; Nicklas, J.M.; Di Carlo, L.A.; Shenker, Y.; Grekin, R.I.: Marked elevation of plasma atrial natriuretic factor during paroxysmal supraventricular tachycardia (Abstr.) *Circulation* 72 (Supp III) III-102, 1985.
87. Schiffrin, E.L.; Gutkowska, J.; Kuchel, O.; Cantin, M.; Genest, J.: Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *N. Engl. J. Med* 312: 1196, 1985.
88. Yamaji, T.; Ishibashi, M.; Nakaoka, H.; Imataka, K.; Amano, M.; Fujii, J.: Possible role for atrial natriuretic peptide to polyuria associated with paroxysmal atrial arrhythmias. *Lancet* 2:40, 1985.
89. Tikkanen, I.; Metsarinne, K.; Fyhrquist, F.: Atrial natriuretic peptide in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Lancet* 2:40, 1985.
90. Nicklas, J.M.; Di Carlo, L.A.; Koller, P.T.; Morody, F.; Diltz, E.A.; Shenker, Y.; Grekin, R.J.: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. *Am. Heart J* 112: 923, 1986.
91. Bates, E.R.; Shenker, Y.; Grekin, R.J.: The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation*. 73: 1155, 1986.
92. Raines, A.E.G.; Erne, P.; Burguisser, E.; Muller, F.B.; Bolli, P.; Burkart, F.; Buhler, F.R.: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 315: 533, 1986.
93. Yoshimi, H.; Inoue, I.; Hirata, Y.; Kojima, S.; Kuramochi, M.; Ito, K.; Sakakibara, H.; Omae, T.: Atrial natriuretic peptide secretion in mitral stenosis. *Am. J. Cardiol* 60: 396, 1987.
94. Nishimi, T.; Kohno, M.; Maturira, T., et al.: Effect on exercise on circulating atrial natriuretic polypeptide in valvular heart disease. *Am. J. Cardiol.* 58:1119, 1986.
95. Goldreyer, B.N.; Kastor, J.A.; Kershbaum, K.L.: The hemodynamic effects of induced supraventricular tachycardia in man. *Circulation* 54: 783, 1976.
96. Nakakoa, H.; Kitihara, Y.; Imataka, K.; Fujii, J.; Ishibashi, M.; Yamaji, T.: Atrial natriuretic peptide with artificial pacemakers. *Am. J. Cardiol* 60: 384, 1987.
97. Ngo, L.; Vesely, D.L.; Bisset, J.K. et al.: Acute and sustained release of atrial natriuretic factor with acute myocardial infarction. *Am. Heart, J* 118: 893, 1989.
98. Baertschi, A.J.; Adams, J.M.; Sullivan, M.P.: Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am. J. Physiol* 255: H 295, 1988.
99. Hara, H.; Ogihara, T.; Shima, J.; Saito, H.; Rakugi, H.; Iinuma, K.; Kumohara, U.; Minamino, T.: Plasma atrial natriuretic peptide level as an index for the severity of congestive heart failure. *Clin. Cardiol.* 10: 437, 1987.
100. Pasternac, A.; Latour, J.G.; Leger-Gauthier, C.; Lambert, M., et al.: Stability of hyperadrenergic state, atrial natriuretic factor, and platelets abnormalities in mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. In: Boudoulous H., Wooley, C.F. eds. *The mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome.* Mount Kisco, N.Y.: Futura Publishing Company, Inc. 1988. 455-63.
101. Espiner, E.A.; Crozier, I.G.; Nicholls, M.G.; Cuneo, R.; Yandle, T.C.; Ikram, H.: Cardiac secretion of atrial natriuretic peptide. *Lancet* 2: 398, 1985.
102. Rascher, W.; Tulassay, T.; Lang, R.E.: Atrial natriuretic peptide in plasma of volume overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 2: 303, 1985.
103. Burghuber, O.C.; Hartter, E.; Punzengruber, C.; Weissel, M.; Wolaszczuk, W.: Human atrial natriuretic peptide secretion in precapillary pulmonary hypertension. Clinical studies in patients with COPD and Interstitial Fibrosis. *Chest*, 93:31, 1988.
104. Kohno, M.; Marakawa, K.; Kurihara, N.; Takeda, T.; Aroki, Y.; Matusita, H.: Circulating atrial natriuretic peptides during exercise in patients with chronic respiratory failure. *Chest*, 92: 769, 1987.
105. Cogan, E.; Devieve, M.F.; Phillipart, I.; Peppersack, T.; Abramow, M.: High plasma levels of atrial natriuretic factor in SIADH. *N. Engl. J. Med* 314: 1258, 1986.