

# Efectos hemodinámicos y renales del péptido natriurético atrial

J. M. López-Novoa e I. Montañés

Laboratorio de Fisiopatología Renal. Instituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez-Díaz. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

## Introducción

Uno de los avances más importantes en los últimos años en el conocimiento de la regulación integral del volumen circulante y de sus relaciones con su continente, el árbol vascular, ha sido el descubrimiento de que el corazón, además de ser el órgano encargado del bombeo de la sangre a los pulmones y al resto del organismo, es también un órgano endocrino capaz de secretar una hormona que interviene en la regulación tanto de las resistencias periféricas como de la redistribución del volumen circulante a los diferentes lechos vasculares, además de modificar el volumen del líquido extracelular a través de cambios en la función renal.

Ya en 1935, Peters había sugerido que el corazón era capaz de registrar, de alguna manera, el estado de expansión o depleción del volumen circulante y de modular de alguna forma su cantidad<sup>1</sup>. En 1956, Henry y cols. habían demostrado inequívocamente que la distensión de las aurículas conllevaba un aumento rápido de la diuresis y la natriuresis<sup>2</sup>, aunque el mecanismo que mediaba tal acción permanecería todavía varios años sin dilucidar. Por aquel tiempo los fisiólogos renales llegaron a la conclusión de que con los dos factores conocidos el sistema renina-angiotensina aldosterona y la filtración glomerular no podían explicarse las interacciones entre el estado de llenado del volumen circulante, la presión arterial y la función renal. Por ello postularon la existencia de un «tercer factor» u «hormona natriurética» cuya identidad no se llegó a determinar<sup>3</sup>. En 1964, Jamieson y Palade describieron la existencia de gránulos parecidos a los gránulos de secreción en el interior de los cardiocitos auriculares<sup>4</sup>. Posteriormente, De Bold y cols. observaron que el número de dichos gránulos dependía del estado de expansión del volumen extracelular<sup>5</sup>. Este mismo grupo observó que la infu-

sión intravenosa de un extracto del músculo auricular producía una diuresis y natriuresis rápida y potente que no se observaba cuando se infundía un extracto similar del músculo ventricular<sup>6</sup>. Esto llevó a la conclusión de que en las aurículas existía una sustancia con capacidad natriurética y diurética a la que se denominó *factor natriurético atrial*. En años posteriores diversos grupos se dedicaron al aislamiento, purificación y caracterización bioquímica de este factor, y su síntesis se produjo en 1984, simultáneamente por Seidah y cols. en Pensilvania<sup>7</sup>, y por Atlas y cols. en Nueva York<sup>8</sup>. En los últimos años ha habido un interés excepcional por los mecanismos de acción de esta sustancia, y son muchos los laboratorios dedicados a estudiar sus propiedades fisiológicas, su mecanismo de acción, la regulación de su liberación y su posible implicación en diversos procesos patológicos. En este breve editorial vamos a hacer una descripción sumaria de los conocimientos que hoy tenemos de estos puntos.

El péptido natriurético atrial (PNA) consiste, en realidad, en una familia de péptidos producidos a partir de un precursor de 152 aa en la rata y de 151 aa en el hombre<sup>9, 10</sup>. Este precursor, conocido como preproPNA, es convertido en el atrio en la forma de 126 aa, que parece ser la forma en la que se guarda en los gránulos de secreción y que se denomina proPNA. Se ha demostrado que los cardiocitos en cultivo secretan proPNA, que es convertido por proteasas plasmáticas en la forma activa, que parece tener entre 23 y 100 aa<sup>9, 10</sup>. El DNA correspondiente al PNA humano y de rata han sido clonados<sup>11, 12</sup>. Los péptidos activos tienen como característica común poseer un puente disulfuro y fenilalanina y arginina en el extremo C-terminal<sup>9</sup>. En plasma han sido identificados péptidos activos de distinta longitud que han recibido nombres diversos como auriculina, cardionatrina, cardiodilatina, atriopeptinas I, II y III, etc.<sup>9</sup>. Las diferencias entre péptidos similares de diversas especies son muy pequeñas<sup>9</sup>.

Se han desarrollado varios radioinmunoensayos específicos para el PNA<sup>13</sup>. Utilizando estos RIA se ha encontrado que el PNA se encuentra normalmente en la circulación periférica<sup>14</sup> y que no es degradado

Correspondencia: Dr. José M. López-Novoa.  
Fundación Jiménez-Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid.

ni activado a su paso por la circulación pulmonar<sup>15</sup>. Su vida media en plasma parece ser bastante corta, como corresponde a las hormonas polipeptídicas<sup>16</sup> y posiblemente sea inactivado por las proteasas plasmáticas.

Los mecanismos de liberación de PNA no están completamente dilucidados. Es completamente seguro que la distensión de la aurícula produce su liberación<sup>17</sup>, y es posible que éste sea el mecanismo principal por el cual la expansión del volumen extracelular induce un aumento considerable de los niveles circulantes de PNA. Esto viene apoyado por el hecho de que la colocación del tronco a nivel más bajo que el resto del cuerpo —maniobra que se acompaña de un leve aumento de la presión auricular— induce a una elevación de los niveles circulantes de PNA<sup>18</sup>. También se han propuesto otros mecanismos de liberación a través del sistema nervioso autónomo, catecolaminas, acetilcolina y ADH, pero su papel fisiológico no está claro<sup>9, 19</sup>. El mecanismo celular involucrado en su liberación parece estar mediado por calcio como segundo mensajero, aunque se ha descrito un mecanismo inhibitorio dependiente de AMP cíclico<sup>19, 20</sup>.

En condiciones normales los niveles plasmáticos del PNA parecen ser dependientes del estado de expansión del volumen extracelular. La infusión intravenosa rápida de salino en voluntarios normales induce a un aumento importante de los niveles circulantes de PNA. La expansión de volumen circulante central sin aumento del volumen extracelular mediante la inmersión en agua hasta el cuello<sup>21</sup> también aumenta los niveles circulantes de PNA<sup>22</sup>. Dicho aumento no se observa si a los voluntarios se les suministra una dieta alta en sodio, lo que viene corroborado por los datos de Salazar y cols., que han observado que la expansión crónica del volumen extracelular en perros por dieta alta en sodio no aumenta los niveles de PNA, mientras que sí aumenta con la expansión aguda<sup>23</sup>. Contrariamente, McGregor y cols. han descrito un aumento notable de los niveles circulantes de PNA en humanos sometidos a una dieta con alto contenido en sodio<sup>24</sup>.

Acerca de las características fisicoquímicas del PNA y de su mecanismo de acción se han publicado varias revisiones tanto en inglés<sup>25-27</sup> como en castellano<sup>28, 29</sup>.

Los dos efectos más llamativos de la infusión de PNA en animales de experimentación son un aumento masivo de la excreción de agua y sodio y una disminución de la presión arterial. De estos efectos puede deducirse fácilmente que dos de los órganos diana más importantes para el PNA son el riñón y el sistema cardiocirculatorio, y sobre ello es de lo que trata esta revisión: un resumen de los conocimientos actuales sobre el efecto vascular y renal, así como de los mecanismos de acción del péptido.

### Efecto vascular

El PNA es un potente inhibidor de la contracción del músculo liso vascular y no vascular<sup>30</sup>. Su acción depende de la integridad de la secuencia de aminoácidos de la molécula. Si faltan los aminoácidos carboxiterminales su acción disminuye mucho<sup>31</sup>.

Esta capacidad para relajar las arterias, especialmente cuando éstas se encuentran contraídas por sustancias vasoconstrictoras, no se modifica por la ausencia del endotelio vascular<sup>32</sup>. Una característica de especial interés de esta acción es que presenta especificidad para las distintas arterias: preparaciones de arteria renal y aorta son muy sensibles al PNA, mientras que preparaciones de arterias mesentéricas, coronaria y femoral lo son menos<sup>33</sup>. En este mismo sentido, Faison y cols.<sup>34</sup> demostraron que la acción vasodilatadora era mayor en las arterias centrales que en las periféricas.

Esta heterogeneidad de respuesta observada en las preparaciones *in vitro* se ve también *in vivo*. Así, Caramelo y cols.<sup>35</sup> demostraron que la infusión de PNA sintético en ratas producía una importante disminución de las resistencias vasculares en el lecho vascular renal y algunas áreas del esplácnico, pero no en otros lechos vasculares. Datos similares fueron publicados por García y cols.<sup>36</sup> en ratas y por Hintze y cols.<sup>37</sup> en perros.

Asimismo, en nuestro laboratorio se ha observado que la infusión de PNA induce a una disminución importante en resistencias periféricas, sin cambios significativos en el gasto cardíaco<sup>35</sup>. Datos similares fueron observados por García y cols.<sup>36</sup>. Sin embargo, en un estudio similar la infusión de PNA dio como resultado la disminución del gasto cardíaco con aumento de resistencias vasculares renales y mesentéricas<sup>38</sup>. Estos autores observaron también una reducción en la presión de llenado venosa, sugiriendo que la reducción en el gasto cardíaco era debida a una reducción en el retorno venoso.

Posteriormente, aunque Allen y Gelai<sup>39</sup> demostraron un efecto cardiainhibitorio directo del PNA, también se ha visto que los cambios en contenido del espacio vascular y en la propia capacitancia vascular juegan un papel importante en la acción hemodinámica.

Así, Trippodo y cols.<sup>40</sup> han demostrado que la infusión continua de PNA en ratas arefléxicas inducía a un desplazamiento de la relación presión media de llenado-volumen sanguíneo hacia el eje de las presiones, indicando que el PNA induce *in vivo* a una disminución de la capacitancia vascular, lo que estaría más de acuerdo con una venoconstricción que con una venodilatación. También se ha demostrado que la infusión de PNA disminuye el volumen sanguíneo y aumenta el hematocrito, cambios que no pueden justificarse por la excreción urinaria de elec-

trólitos ya que ocurren también en los animales anéfricos<sup>41</sup>. Sin embargo, la inyección de un bolo de PNA con efecto disminuyendo el gasto cardíaco no tiene efecto importante sobre el volumen sanguíneo<sup>41</sup>. Así puede especularse que en estas condiciones la disminución del gasto cardíaco estaría debida al aumento de las resistencias periféricas a nivel capilar.

Resumiendo lo hasta ahora expuesto, y tratando de explicar lo que parecen observaciones contrapuestas, puede decirse que en situaciones de expansión del volumen circulante, y bajo nivel de hormonas constrictoras circulantes, la infusión del PNA induce una disminución del gasto cardíaco tanto por 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 poscapilar que precapilar. Ambas cosas dan como consecuencia una disminución del retorno venoso y, por lo tanto, del gasto cardíaco, con la consiguiente disminución de la presión arterial. En condiciones de contracción del 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 PNA contrarresta el efecto de las hormonas presoras, 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.

Con respecto al mecanismo de acción a nivel celular su acción pasa a través de unión a receptores específicos que han sido demostrados en distintos tipos de vasos<sup>42</sup>. A este respecto se ha descrito un fenómeno de «down regulation» de los receptores vasculares en presencia de dosis crecientes de PNA<sup>43</sup>.

La acción celular parece estar mediada por la activación de la guanilato ciclasa en su fracción particulada, sin cambio de la adenilato ciclasa<sup>44</sup>. Ohlstein y Berkowitz<sup>45</sup> demostraron una magnífica correlación entre la acción vasorrelajante y la activación de la guanilato ciclasa. Además, la inhibición de la guanilato ciclasa con azul de metileno llevaba consigo la inhibición de la acción vasorrelajante del PNA<sup>45</sup>. Muy recientemente, Kun y cols.<sup>46</sup> han terminado de demostrar la relación entre ambas actividades al observar que el receptor para PNA copurifica con la actividad guanilato ciclasa después de filtración en gel por HPLC.

Además, el péptido atrial induce un descenso en la concentración de calcio citosólico libre, posiblemente no mediada por el metabolismo de fosfatidil inositoles, sino por la inhibición de protein kinasas dependientes de GMPc<sup>47, 48</sup>.

## Efectos renales

Aunque la máxima diuresis conseguida con el pép-

tido natriurético atrial es mucho menor que la que se consigue con los diuréticos del asa, en equivalencia molar es mil veces más potente que la furosemida como diurético.

Su acción se caracteriza por ser muy rápida y transitoria. Así, la infusión de un bolo de 1 µg de PNA en una rata induce una elevación rápida (el efecto se observa en un minuto), potente (la excreción de sodio aumenta más de diez veces) y transitoria (el efecto prácticamente desaparece en media hora) de la diuresis y la natriuresis<sup>49, 50</sup>. También aumenta la excreción de calcio, fosfato y magnesio<sup>51</sup>.

El mecanismo por el que se producen estos efectos está todavía en investigación. De todas formas, parece que su acción renal está mediada también por la unión a receptores específicos. Tales receptores se han encontrado, sobre todo, en el glomérulo; menor concentración de los mismos se ha visto en el túbulo colector y arteriolas, y ninguno en túbulo proximal<sup>52</sup>. Con respecto a la situación exacta de los mismos en el glomérulo, Ballerman y cols.<sup>53</sup> han encontrado que éstos se encuentran en las células mesangiales y no epiteliales. Sin embargo, Bianchi y cols.<sup>54</sup>, en estudios de infusión *in vivo*, encontraron que el PNA se unía a células epiteliales y endoteliales, y poco en mesangiales. Posiblemente, la riqueza de receptores dé también una idea del lugar de acción fundamental del PNA en el riñón.

El mecanismo por el que actúa es distinto del de la ouabaína o la furosemida. Así, Hernando y cols.<sup>50</sup> demostraron que el PNA no modificaba los principales sistemas de transporte en el eritrocito.

Son muchos los autores que sugieren que una parte importante de los efectos del PNA están mediados por aumentos del filtrado glomerular (FG). En efecto, éste es uno de los más llamativos del PNA, tanto en estudios *in vivo* como en riñón aislado<sup>35, 55, 56</sup>. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo en que sea necesario un aumento del FG para que pueda observarse el efecto natriurético. Así, Granger y cols.<sup>57</sup> han visto que infundido continuamente a pequeñas dosis puede no modificar el FG y sí aumentar la excreción de sodio.

El efecto sobre el flujo sanguíneo renal es más heterogéneo, y parece depender de forma muy importante del estado de expansión del volumen extracelular del animal de experimentación, del grado de anestesia e incluso de la técnica de medida. Así, en estudios de nuestro laboratorio se ha demostrado que la infusión de un bolo de PNA a ratas de experimentación bien expandidas y con un cuidadoso reemplazamiento de las pérdidas urinarias induce a un aumento del flujo sanguíneo renal y una disminución de las resistencias vasculares renales<sup>35</sup>. Oshima y cols.<sup>31</sup> han demostrado una estrecha correlación entre el efecto natriurético y vasodilatador renal de los diferentes péptidos natriuréticos atriales. Sin embar-

go, Maack y cols.<sup>58</sup> observaron que la infusión continua de PNA en la arteria renal de perros inducía a un aumento transitorio del FSR, seguido por una disminución. Asimismo, Lappe y cols.<sup>38</sup> han demostrado una disminución del FSR causado por PNA en ratas. En todo caso, la mayor parte de los estudios han demostrado que el PNA induce a un aumento de la fracción de filtración. De acuerdo con esto, Dunn y cols.<sup>59</sup> han demostrado mediante técnicas de micropunción que el PNA causa una vasodilatación aferente y una vasoconstricción eferente, lo cual induciría a un aumento de la presión hidrostática intracapilar y, por lo tanto, de la fuerza neta de ultrafiltración. Marin-Grez y cols.<sup>60</sup>, utilizando técnicas de microcinematografía, han llegado a conclusiones parecidas. Sin embargo, Edwards y Weidley<sup>61</sup> no han sido capaces de demostrar ningún efecto del PNA en vasos de resistencia renales.

Una alternativa (y, a la vez, mecanismo complementario) a la hipótesis del efecto vascular renal del PNA sería su efecto sobre el Kf a través de modificar la superficie efectiva de ultrafiltración. Así, en estudios de nuestro laboratorio se ha demostrado que el PNA puede contrarrestar la contracción glomerular inducida por angiotensina II y por factor activador de las plaquetas<sup>62</sup>. Esta contracción glomerular parece estar mediada por la contracción de las células mesangiales. En este sentido se ha demostrado que el PNA previene la contracción de las células mesangiales en cultivo inducida por angiotensina II<sup>63, 64</sup> y por PAF<sup>65</sup>. Este efecto parece estar relacionado con la disminución del calcio citosólico inducido por PNA<sup>66</sup>.

Sin embargo, está claro que el efecto del PNA no está solamente basado en un aumento de la filtración glomerular, sino también en una reducción de la reabsorción tubular. En este sentido tanto Sonnenberg y cols.<sup>67</sup> como Briggs y cols.<sup>68</sup> han demostrado que el PNA no modifica la reabsorción proximal de fluido, lo que demuestra que el efecto debe estar situado más distalmente. De acuerdo con esto, Appel y Dunn<sup>69</sup> han demostrado que el PNA aumenta la acumulación de GMP cíclico en células de túbulo colector, demostrando un efecto distal. Sin embargo, se ha demostrado recientemente una inhibición de la reabsorción proximal de sodio acoplada a bicarbonato, así como una inhibición de la resorción de fosfato acoplada a la de sodio, independiente de la acción de la PTH y que se asociaba con una inhibición del simporte Na-fosfato y del antiporte sodio-hidrogeniones en el borde en cepillo de las células proximales, sugiriendo una acción del PNA sobre el túbulo proximal<sup>70</sup>.

En la actualidad hay una serie de hipótesis centradas en el túbulo colector profundo. Así, el aumento en filtración glomerular y en el aporte distal de sodio más solutos, junto con un aumento del flujo medular

(washout medular), induce a una disminución de resorción pasiva en el asa ascendente estrecha y, por lo tanto, a un aumento de aporte al túbulo colector. Este sobrepasa su capacidad de reabsorción, por lo que disminuye su reabsorción neta. Una alternativa sería la disminución de la resorción activa inducida por el PNA, como sugiere la inhibición del consumo de oxígeno *in vitro* por parte de células del túbulo colector medular<sup>71</sup>. Asimismo se ha demostrado que el PNA inhibe la reabsorción de ClNa y de fluido en el túbulo colector de rata aislado y perfundido<sup>72</sup>.

El efecto renal del PNA también parece estar mediado por la producción de GMP cíclico. Así, Tremblay y cols.<sup>73</sup> han demostrado una correlación entre la actividad del PNA en diversas fracciones renales y la producción por las mismas de GMP cíclico. El efecto del PNA en el riñón también puede ser explicado por su capacidad para inhibir la liberación de renina, la acción tanto contráctil como liberadora de la aldosterona de la angiotensina II y el efecto de la ADH.

Su efecto no parece estar mediado por la liberación de prostaglandinas. En este sentido hemos demostrado que el PNA no modifica la producción de prostaglandinas por parte de glomérulos de rata<sup>74</sup>. Además, el tratamiento con indometacina no modifica el efecto natriurético del PNA<sup>75</sup>. Tampoco los metabolitos de la lipoxigenasa parecen estar involucrados en el efecto renal del PNA<sup>76</sup>.

## Conclusiones

En resumen, el péptido natriurético atrial parece configurarse como una hormona clave en la regulación del volumen extracelular, actuando mediante la coordinación entre la adaptabilidad del sistema vascular y la producción de orina por parte del riñón.

## Bibliografía

1. Peters JP: Body Water. Charles C. Thomas. Springfield, 1935.
2. Henry HP, Gauer OH y Reeves JL: Evidence of the atrial localization of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 4:85-90, 1956.
3. De Wardener HE y Clarkson EM: Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 65:658-759, 1985.
4. Jamieson JD y Palade GE: Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 23:151-172, 1964.
5. De Bold AJ: Heart atrial granularity. Effects of changes in water and electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 161:508-512, 1979.
6. Sonnenberg H, Veress AT, Borenstein HB y De Bold AJ: Rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extract in rats. *Physiologist* 23:3-13, 1980.
7. Seidah NG, Lazure C, Chrétien M, Thibault G, García R, Cantin M, Genest J, Nutt RF, Brady SF, Lyle TA, Paleveda WJ, Colton CD, Ciccerone TM y Weber DF: Amino acid sequence of homologous rat atrial peptides: natriuretic activity

- of native and synthetic forms. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:2640-2644, 1984.
8. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH, Schilling JW, Lewicki JA, Johnson LK y Maak T: Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 309:717-719, 1984.
  9. Cantin M y Genest J: The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocrine Rev* 6:107-127, 1985.
  10. Bloch KD, Scott JA, Zisfein JB, Fallon JT, Margolies MN, Seidman CE, Matsueda GR, Homcy CJ, Graham RM y Seidman JG: Biosynthesis and secretion of proatrial natriuretic factor by cultured rat cardiocytes. *Science* 230:1168-1171, 1985.
  11. Zivin RA, Condra JH, Dixon RAF, Seidah NG, Chrétien M, Nemwer M, Chamberland M y Drouin J: Molecular cloning and characterization of DNA sequences encoding rat and human atrial natriuretic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:6325-6330, 1984.
  12. Maki M, Parmentier M e Inagami T: Cloning of genomic DNA for human atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 125:797-806, 1984.
  13. Gutkowska J, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M y Genest J: Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 122:593-601, 1984.
  14. Gutkowska J, Horky K, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M y Genest J: ANF is a circulating hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 125:315-323, 1984.
  15. Weselcouch EO, Humphrey WR y Aiken JW: Effect of pulmonary and renal circulation on activity of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 249:C531-C537, 1985.
  16. Kuribayashi T, Nakazato M, Tanaka M, Nagamine M, Kurihara T, Kangawa K y Matsuo H: Renal effects of human  $\alpha$ -atrial natriuretic polypeptide. *New Eng J Med* 312:1456-1457, 1985.
  17. Dietz JR: Release of natriuretic factor from rat heartlung preparation by atrial distension. *Am J Physiol* 247:R1093-R1096, 1984.
  18. Hodsman GP, Tsunoda K, Ogawa K y Johnston CF: Effects of posture on circulating atrial natriuretic peptide. *Lancet* II:147, 1985.
  19. Sonnenberg H y Veress AT: Cellular mechanisms of release of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 124:443-449, 1984.
  20. Schliebinger RJ: DibutylcAMP inhibits atrial natriuretic factor secretion by rat atria «in vivo». *Circulation* 72 (suppl III):316, 1985.
  21. Epstein M: Renal effects of head-out water immersion in man: Implications for an understanding of volume homeostasis. *Physiol Rev* 58:529-581, 1978.
  22. Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJF y Atlas SA: Relationship of increased plasma atrial natriuretic factor and renal sodium handling during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *J Clin Invest* 79:738-745, 1987.
  23. Salazar FJ, Romero JC, Burnett JC, Schryver S y Granger JP: Plasma atrial natriuretic peptide levels during acute and chronic saline loading in conscious dogs. *Am J Physiol* 251:R499-R503, 1986.
  24. Sagnella GA, Shore AC, Markandu ND y MacGregor GA: Effects of change in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Lancet* II:1208-1211, 1985.
  25. Ballermann BJ y Brenner BM: Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Circ Res* 58:619-630, 1986.
  26. Trippodo NC, Cole FE, MacPhee AA y Pegram BL: Biologic mechanisms of atrial natriuretic factor. *J Lab Clin Med* 110:112-119, 1987.
  27. Goetz KL: Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 254:E1-E15, 1988.
  28. López-Novoa JM: El péptido natriurético atrial. *Ann C Intens* 1:226-228, 1986.
  29. Caramelo C y López-Novoa JM: Factor natriurético atrial. *Nefrología* 5:173-175, 1985.
  30. Currie MG, Geller DM, Cole BR, Boylan JC, YuSheng W, Holmberg SW y Needleman P: Bioactive cardiac substances: Potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 221:71-73, 1983.
  31. Oshima T, Currie MG, Geller DM y Needleman P: An atrial peptide is a potent vasodilator. *Circ Res* 54:612-616, 1984.
  32. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA et al: Atrial natriuretic factor elicits an endothelium-independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:7661-7667, 1984.
  33. García R, Thibault G, Cantin M y Genest J: Effect of a purified atrial natriuretic factor on rat and rabbit vascular strips and vascular beds. *Am J Physiol* 247:R34-R39, 1984.
  34. Faison EP, Siegl PKS, Morgan G y Winquist RJ: Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. *Life Sci* 37:1073-1079, 1985.
  35. Caramelo C, Fernández-Cruz A, Villamediana LM, Sanz E, Rodríguez-Puyol D, Hernando L y López-Novoa JM: Systemic and regional haemodynamic effects of a synthetic atrial natriuretic peptide in conscious rats. *Clin Sci* 71:323-325, 1986.
  36. García R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M y Genest J: Changes in regional blood flow induced by atrial natriuretic factor in conscious rats. *Life Sci* 36:1687-1692, 1985.
  37. Hintze TH, Currie MG y Needleman P: Atriopeptins: renal specific vasodilators in conscious dogs. *Am J Physiol* 247:H587-H591, 1985.
  38. Lappe RW, Smits JFM, Todt JA, Debets JJM y Wendt RL: Failure of atriopeptin II to cause arterial vasodilation in the conscious rats. *Circ Res* 56:602-612, 1985.
  39. Allen DE y Gellai M: Cardioinhibitory effect of atrial peptide in conscious rats. *Am J Physiol* 252:R610-R616, 1985.
  40. Trippodo NC, Cole FE, Frohlich ED y MacPhee AA: Atrial natriuretic peptide decreases circulatory capacitance in areflexic rats. *Circ Res* 59:291-296, 1986.
  41. Trippodo NC, Kardon MB, Pegram BL, Cole FE y MacPhee AA: Acute haemodynamic effects of the atrial natriuretic hormone in rats. *J Hypert* 4 (suppl 2):S35-S40, 1986.
  42. Napier MA, Vandlen ML, Schonber GA et al: Specific membrane receptors for ANF in renal and vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1946-1949, 1984.
  43. Hirata Y, Tomita M, Takada S y 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* 128:538-546, 1985.
  44. Waldman SA, Rapoport RM y Murad F: Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylate cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues. *J Biol Chem* 259:14332-14334, 1984.
  45. Ohlstein EH y Berkowitz BA: Cyclic guanosine monophosphate mediates vascular relaxation induced by atrial natriuretic factor. *Hypertension* 7:306-310, 1985.
  46. Kuno T, Andresen KW, Kamisaki Y, Waldman SA, Chang LY, Saheki S, Leitman DC, Nakane M y Murad F: Co-purification of an atrial natriuretic factor receptor and particulate guanylate cyclase from rat lung. *J Biol Chem* 261:5817-5823, 1986.
  47. Hassid A: Atriopeptin II decreases cytosolic free calcium in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 251:C681-C686, 1986.
  48. Winquist RJ: Possible mechanisms underlying the vasorelaxant response to ANP. *Fed Proc* 45:2371-2375, 1986.
  49. Olivera A, Gutkowska J, Rodríguez-Puyol D, Fernández Cruz A y López-Novoa JM: Atrial natriuretic peptide in rats with cirrhosis of the liver. *Endocrinology* 122:840-847, 1988.
  50. Hernando N, Caramelo C, Tejedor A, Fernández-Cruz A y López-Novoa JM: Lack of effect of synthetic ANF on Rb uptake by human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 130:1066-1071, 1985.

51. Seymour AA: Renal and systemic effects of synthetic ANF. *Clin Exp Hypert A* 7:887-894, 1985.
52. DeLean A, Vinay P y Cantin M: Distribution of atrial natriuretic factor receptors in dog kidney fractions. *FEBS Lett* 193:239-242, 1985.
53. Ballerman BJ, Hoover RL, Karnovski MJ y Brenner BM: Physiological regulation of atrial natriuretic factor receptors in rat renal glomeruli. *J Clin Invest* 260:8229-8232, 1985.
54. Bianchi C, Gutkowska J, Thibault G, García R, Genest J y Cantin M: Radiographic localization of 125-IANF in rats tissues. *Histochemistry* 82:441-452, 1985.
55. Murray RD, Itoh S, Inagamie T et al.: Effects of synthetic ANF in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 249:F603-F609, 1985.
56. Camargo MJF, Atlas SA y Maack T: Role of increased GFR on the renal effects of atrial natriuretic peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 123:444-451, 1984.
57. Granger JP, Opgenorth TJ, Salazar J, Romero JC y Burnett JC: Long-term hypotensive and renal effects of atrial natriuretic peptide. *Hypertension* 8 (supp II):112-116, 1986.
58. Maack T, Marion DN, Camargo MJ, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughn ED, Jr y Atlas SA: Effect of auriculin on blood pressure, renal function and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 77:1069-1075, 1984.
59. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL y Brenner BM: Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 59:237-246, 1986.
60. Marin-Grez M, Fleming JT y Steinhausen M: Atrial natriuretic factor causes pre-glomerular vasodilation and post-glomerular vasoconstriction in the rat kidney. *Nature* 324:473-476, 1986.
61. Edwards RM y Wedley EF: Lack of effect of atriopeptin II on rabbit glomerular arterioles «in vivo». *Am J Physiol* 252:F317-F321, 1987.
62. 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.
63. Arriba G, Barrio V, Rodríguez-Puyol D y López-Novoa JM: Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin II-induced contraction of isolated glomeruli and cultured glomerular mesangial cells. *J Lab Clin Med* 111:466-470, 1988.
64. Appel RG, Wang J, Simonson MS y Dunn MJ: A mechanism by which atrial natriuretic factor mediates its glomerular action. *Am J Physiol* 251:F1036-F1042, 1986.
65. Olivera A, Caramelo C, Arriba G, Lamas S, Rodríguez-Puyol D, Schrier RW y López-Novoa JM: A role for calcium in PAF-induced contraction of rat renal mesangial cells. *Kidney Int* (en prensa).
66. Appel RG, Dubyak GR y Dunn MJ: Effect of atrial natriuretic factor on cytosolic free calcium in rat glomerular mesangial cells. *FEBS Lett* 224:396-400, 1987.
67. Sonnenberg H, Cupples WA, DeBold AJ y Veress AT: Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol* 60:1149-1152, 1982.
68. Briggs JP, Steipe B, Schubert G y Schnermann J: Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substances. *Pflugers Arch* 395:271-276, 1982.
69. Appel RG y Dunn MJ: Effect of synthetic atrial natriuretic factor on cGMP synthesis in rat renal papillary collecting tubule cells. *Clin Res* 33:618, 1985.
70. Hammon TG, Yusufi F, Knox FG y Dousa TP: Administration of atrial natriuretic factor inhibits sodium-coupled transport in proximal tubules. *J Clin Invest* 75:1983-1989, 1985.
71. Zeidel M, Seifter JL, Brenner BM y Silva P: Atrial peptide inhibit Na entry-dependent oxygen consumption in rabbit inner medullary collecting duct cells. *Clin Res* 34:731, 1986.
72. Nonoguchi H, Sands J y Knepper M: ANF inhibits NaCl and fluid absorption in cortical collecting duct of rat kidney. *Am J Physiol* 256:F179-F186, 1989.
73. Tremblay J, Gerzer R, Vinay P, Panmg SC, Beliveau R y Hammet P: The increase in cGMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. *FEBS Lett* 181:17-22, 1985.
74. Rodríguez-Puyol D, Arriba G, Santos JC, Caramelo C, Fernández-Cruz A, Herando L y López-Novoa JM: Lack of a direct regulatory effect of atrial natriuretic factor on prosta-glándins and renin release by isolated glomeruli. *Biochem Biophys Res Commun* 138:496-501, 1986.
75. Gaillard CA, Koomans HA, Rabelink AJ y Dorhout Mees EJ: Effects of indomethacin on renal response to atrial natriuretic peptide. *Am J Physiol* 253:F868-F873, 1987.
76. Caramelo C, Villamediana LM, Fernández-Cruz A, López-Novoa JM y Hernando L: Ausencia de efecto de un inhibidor de la lipooxigenasa sobre la acción renal del factor natriurético atrial. *Nefrología* 5:257, 1985.