

Factor natriurético auricular y sistema renina-angiotensina-aldosterona en normotensos. Respuesta a una infusión salina aguda

J. Mora, R. Castellet, J. Ocón y G. del Río

Servicio de Nefrología. Unidad de Hipertensión Arterial. Fundación Puigvert. Barcelona.

RESUMEN

Determinamos los valores basales de factor natriurético auricular (ANF), actividad renina plasmática (ARP) y aldosterona, sodio y potasio séricos en 12 individuos sanos normotensos. A ocho de éstos se realizó una infusión salina aguda correspondiente al 5 % de peso corporal durante dos horas, y se volvieron a determinar los mismos parámetros. Se midió la presión arterial y frecuencia cardíaca convencionalmente.

El ANF se determinó por radioinmunoanálisis (RIA) previa extracción del antígeno en minicolumnas Sep-Pak C₁₈ (Waters). El valor basal de ANF en los 12 individuos sanos fue de $5,8 \pm 3,2$ (2,5-12,7) pmol/l. Se encontró una correlación negativa entre los niveles de ANF y frecuencia cardíaca ($r = -0,742$, $p < 0,01$), aldosterona sérica ($r = -0,662$, $p < 0,01$).

En el subgrupo de ocho individuos, los valores pre y postinfusión salina de ANF aguda fueron $6,2 \pm 3,8$ vs $12,6 \pm 6,1$ pmol/l ($p < 0,02$).

También se incrementaron significativamente la presión arterial sistólica ($p < 0,02$) y el potasio sérico ($p < 0,001$); por el contrario, disminuyeron significativamente, por efecto de la infusión salina, la ARP ($p < 0,001$) y la aldosterona sérica ($p < 0,001$). Después de la infusión salina se observó una correlación negativa entre los niveles de ANF y aldosterona sérica ($r = -0,640$, $p < 0,05$).

Nuestros valores basales de ANF en normotensos se corresponden con los de la literatura mundial utilizando un RIA con extracción.

Una infusión salina aguda durante dos horas (5 % peso corporal) es suficiente para estimular el FNA y suprimir el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Palabras clave: **Factor natriurético atrial. Renina-Angiotensina-Aldosterona.**

Recibido: 12-IX-88.

En versión definitiva: 24-I-89.

Aceptado: 24-I-89.

Correspondencia: Dr. José Mora Maciá.

Servicio de Nefrología.

Fundación Puigvert.

Cartagena, 340-350.

08025 Barcelona.

ATRIAL NATRIURETIC FACTOR AND RENIN-ANGIOTENSIVE-ALDOSTERONE SYSTEM IN NORMOTENSIVES. EFFECT OF AN ACUTE SALINE INFUSION

SUMMARY

We measured the basal levels of atrial natriuretic factor, PRA and serum aldosterone, potassium and sodium in twelve normotensive subjects. In eight of these we performed an acute saline infusion (five per cent of the body weight) during two hours and the same parameters were measured again. We measured the blood pressure and heart rate conventionally. The ANF was measured by radioimmunoassay after extraction in minicolumns SepPack C¹⁸ (Watters).

The basal level of ANF in the twelve subjects was 5.8 ± 3.2 (2.5-12.7) pmol/l. We found a negative correlation between the levels of ANF and heart rate ($r = -0.742$, $p < 0.01$), serum aldosterone ($r = -0.590$, $p < 0.05$) and serum potassium ($r = -0.662$, $p < 0.01$). In the subgroup of eight subjects the levels of ANF before and after the acute saline infusion were 6.2 ± 3.8 vs 12.6 ± 6.1 pmol/l ($p < 0.02$). There was a significant increase in the systolic blood pressure (115 ± 17 v 132 ± 20 mmHg, $p < 0.02$) and serum potassium (4.0 ± 0.4 v 4.6 ± 0.3 mmol/l, $p < 0.001$) and a significant decrease in PRA (2.4 ± 2.0 v 0.83 ± 0.62 ng/ml/h, $p < 0.001$) and serum aldosterone (0.57 ± 0.39 v 0.21 ± 0.09 , $p < 0.001$). After the acute saline infusion we observed a negative correlation between the levels of ANF and serum aldosterone ($r = 0.640$, $p < 0.05$).

Our basal levels of ANF in normotensives are consistent with those of other investigators who used a method with pre-extraction of the peptide from plasma before RIA. Acute saline infusion during two hours (5 % body weight) is enough to stimulate ANF and to suppress the renin-angiotensin-aldosterone system.

Key words: **Atrial natriuretic factor. Renin-Angiotensin-Aldosterone.**

Introducción

Hace unos veinte años que se inició la búsqueda de un factor natriurético que regulase la homeostasis del sodio, al comprobarse que la natriuresis importante que se producía tras la expansión del volumen del líquido extracelular no se explicaba ni por un aumento de la cantidad filtrada ni por una reducción de la secreción de aldosterona¹. Por una parte, se ha encontrado circulando en plasma una(s) sustancia(s) llamada(s) hormona natriurética que se caracteriza por presentar una reacción cruzada con el radioinmunoanálisis de la digoxina e inhibir el sistema enzimático de transporte sodio-potasio ATP-asa de la misma forma que lo hace la ouabaína², que es otro glucósido digitálico. Esta hormona natriurética probablemente se produce en el hipotálamo y no se trata de un péptido; puede que esté relacionado con los ácidos grasos³. Por otra parte, desde que De Bold⁴ demostró una relación clara entre el estado de granulación de los cardiocitos auriculares y el grado de expansión del volumen extracelular, se ha(n) podido aislar, purificar y sintetizar un(os) péptido(s) con marcadas propiedades natriuréticas que recibe el nombre de factor natriurético auricular (ANF) o péptido natriurético atrial (ANP). La Sociedad Internacional de Hipertensión, la Asociación Americana de Cardiología y la OMS proponen utilizar el término péptido

natriurético auricular (ANP) o factor natriurético auricular con el prefijo «h» de humano o «r» de rata, seguido de la secuencia de aminoácidos⁵. En el hombre, la forma circulante mayoritaria es el h-ANP99-126.

El objetivo de este trabajo es determinar los valores normales de ANF circulante en plasma en voluntarios sanos normotensos y observar la respuesta de este péptido y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) después de realizar una expansión volumétrica (infusión salina aguda durante dos horas), y, por otra parte, cuantificar la interrelación entre el SRAA y el ANF después de dicha expansión.

Material y métodos

Protocolo

A doce individuos voluntarios sanos, normotensos, con dieta sódica libre, de dieciséis-años y cinco años, nueve mujeres y tres varones, se les canuló la vena antecubital entre las 8.30 y 9.00 horas en posición de sentado. Treinta minutos después se realizaron tomas de sangre para determinación de niveles de factor natriurético auricular (ANF), actividad renina plasmática (ARP) y aldosterona (Aldo_s), sodio y potasio séricos.

A continuación, a ocho de los 12 individuos anteriores, cinco mujeres y tres varones, de edades comprendidas entre dieciséis y cincuenta y cinco años, se les practicó una infusión salina aguda durante dos horas, con una cantidad de suero fisiológico correspondiente al 5 % de su peso corporal, permaneciendo en la misma posición de sentado durante la infusión. Finalizada la infusión se realizaron de nuevo tomas de sangre para determinar los mismos parámetros bioquímicos anteriores.

Todos los individuos recogieron orina de 24 horas el día anterior a la prueba para determinación de aldosterona ($Aldo_o$), sodio y potasio urinarios.

Se midió la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC) tres veces durante el reposo previo a la primera toma de muestra y cada quince minutos durante la infusión, utilizándose como PA y FC basales las medias de las dos últimas lecturas anteriores a la infusión y como valores postinfusión las medias de las dos lecturas más altas durante la misma.

Determinación de ANF plasmático

Se recogieron 5 ml de sangre en tubo frío conteniendo EDTA Na_2 (1 mg/ml) y aprotinina (500 KIU/ml).

Se separó el plasma por centrifugación a 4°C y se almacenó a -20°C hasta el momento de la valoración del ANF.

El ANF plasmático se determinó por radioinmunoanálisis (RIA) previa extracción en minicolumnas Sep-Pak C_{18} (Waters). Dos ml de cada muestra de plasma, a los que se añadieron 6 ml de ácido acético al 2 % y 1.000 dpm de I^{125} ANF, se aplicaron a las minicolumnas previamente activadas con etanol absoluto (10 ml) y agua destilada (10 ml). A continuación, las minicolumnas se lavaron de nuevo con agua destilada (5 ml) y se eluyeron con 4 ml de etanol/ác. acético 2 % (86:14). La recuperación del ANF fue del 70-90 %.

RIA de ANF: se utilizó un RIA-Kit de la firma Amersham, Los extractos de ANF evaporados bajo corriente de nitrógeno se redisolviéron con 300 μ l de tampón fosfato 0,025 M pH = 7,8. Cien μ l de cada muestra y 100 μ l de estándar sintético h-ANF (1-32 fmol/tubo) por duplicado se incubaron 24 horas a 4°C con 100 μ l de anticuerpo (antisuero de conejo obtenido frente a h-ANF). A continuación se añadieron a todos los tubos 100 μ l de trazador I^{125}

h-ANF (marcado en posición 3 del radical tirosilo terminal) y la incubación siguió 24 horas más a la misma temperatura. El tercer día del ensayo se añadieron 250 μ l del segundo anticuerpo (antisuero de caballo obtenido frente al suero de conejo) y, después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente, se separó la fracción libre de la ligada por centrifugación. La radiactividad de esta última se

leyó en contador de partículas gamma y los resultados se obtuvieron por comparación con la curva estándar después de su corrección de acuerdo al coeficiente de recuperación de la extracción.

La sensibilidad del RIA fue < 1 fmol/tubo (equivalente a < 2 pmol/l plasma), y la precisión intraensayo expresada como coeficiente de variación (CV) fue del 11,9 % para un valor medio de 16,2 pmol/l (N = 9).

Otros métodos analíticos

La ARP se determinó por RIA de angiotensina I de la casa Sorin (modificado)⁶, previa reacción enzimática.

La $Aldo_o$ se valoró por un RIA-Kit DPC que mide la aldosterona libre del suero.

La $Aldo_o$ se midió por un RIA-Kit Sorin que valora el componente ácido débil de la orina previa hidrólisis ácida de la misma.

El sodio y el potasio se determinaron por fotometría de llama.

Valoración estadística

En el primer grupo de 12 individuos normotensos se utilizó la recta de regresión para hallar la correlación entre el ANF y los demás parámetros.

En el subgrupo de ocho individuos a los que se practicó la infusión salina aguda se utilizó la T de Wilcoxon para observar la significación estadística de los incrementos o decrementos pre y postinfusión y la recta de regresión para correlacionar los mismos parámetros en las dos situaciones.

Resultados

Todos los parámetros valorados en el grupo de 12 individuos y en el subgrupo de ocho se hallan esquematizados en las tablas I y II.

En el grupo de 12 individuos, el nivel de ANF $M \pm DE$ (rango) fue de $5,8 \pm 3,2$ (2,5-12,7) pmol/l. Se encontró una correlación negativa con significado estadístico, entre los niveles de ANF y la FC, la $Aldo_o$ y el potasio sérico: $r = -0,742$, $p < 0,01$; $r = -0,590$, $p < 0,05$, y $r = -0,662$, $p < 0,01$, respectivamente (fig. 1).

No se halló significación estadística para las correlaciones de ANF vs edad, PA sistólica, PA diastólica, potasio sérico y ARP, ni tampoco para ANF vs sodio y potasio urinarios. La correlación entre ANF y $Aldo_o$ fue más estrecha, aunque tampoco fue significativa, $r = -0,523$.

En el subgrupo de ocho individuos, el nivel basal de ANF fue de $6,2 \pm 3,8$ (2,4-12,7) pmol/l, y después de la infusión fue de $12,6 \pm 6,1$ (2,3-23,1) pmol/l; este incremento fue significativo estadísticamente ($p < 0,02$) y se acompañó de incrementos sig-

Tabla I. Grupo de 12 individuos normotensos. Valores basales M \pm DE

Edad	Años	37 \pm 12
Presión arterial sistólica	mmHg	108 \pm 17
Presión arterial diastólica	mmHg	70 \pm 12
Frecuencia cardíaca	ppm	76 \pm 14
Factor natriurético atrial	pmol/l	5,8 \pm 3,2
Actividad renina plasmática	ng/ml/h	2,6 \pm 1,8
Aldosterona sérica	nmol/l	0,55 \pm 0,33
Aldosterona urinaria	nmol/24 h	48,6 \pm 28,5
Sodio sérico	mmol/l	139 \pm 1,4
Potasio sérico	mmol/l	4,2 \pm 0,4
Sodio urinario	mmol/24 h	153 \pm 38
Potasio urinario	mmol/24 h	59 \pm 14

nificativos de la PAS ($p < 0,02$) y del potasio sérico ($p < 0,001$) y de decrementos también estadísticamente significativos de la ARP ($p < 0,001$) y de la Aldo_o ($p < 0,001$). T Wilcoxon (figs. 2, 3, 4, 5 y 6).

Las recetas de regresión que correlacionan estos parámetros en las dos situaciones, basal y postrepleción, se hallan representadas en las mismas figuras.

En este grupo de ocho individuos, en situación basal, el ANF se correlacionó negativamente con los mismos parámetros del grupo más amplio de 12 individuos, o sea con la FC, la Aldo_o y el potasio sérico ($r = -0,744$, $p < 0,05$; $r = -0,628$, $p < 0,05$, y $r = -0,716$, $p < 0,05$, respectivamente); sin embargo, en situación de repleción salina el ANF sólo se correlacionó negativamente con la Aldo_s; $r = -0,640$ $p < 0,05$ (fig. 7).

Discusión

La existencia de una hormona natriurética partió inicialmente de la observación de que tras una expansión del volumen sanguíneo se produce una natriuresis, incluso cuando la tasa de filtración glomerular no varía⁷. Actualmente está demostrado que en esta natriuresis interviene el ANF, pues tanto en ratas como en seres humanos el aumento del volumen in-

travascular desencadenado por una infusión salina intravenosa se acompaña de un aumento de los niveles plasmáticos de ANF⁸⁻¹¹.

Los valores normales de ANF en nuestro grupo de normotensos es de $5,8 \pm 3,2$ pmol/l. Estos valores son del mismo orden de los obtenidos por algunos autores. Sin embargo, el rango de normalidad hallado en la literatura mundial es extremadamente amplio, 0,7-250 pmol/l^{12, 14}. Esta gran dispersión de valores se debe a la falta de estandarización en la metodología. Por un lado, la posición del paciente en el momento de la toma de muestra¹⁵; por otro lado, las condiciones de reposo o deambulacion. Algunos autores han descrito una correlación entre los niveles de ANF y la edad^{16, 17}. Este aumento de ANF con la edad podría reflejar una respuesta compensatoria a una pequeña deficiencia en la capacidad renal para excretar sodio que se observa con la edad, o bien ser consecuencia del aumento gradual de la presión auricular que también se observa con la edad. Efectivamente, una disminución de la distensibilidad ventricular origina un aumento del trabajo auricular y, consecuentemente, un aumento de las presiones auriculares. Este hecho se observa con el envejecimiento y en la hipertensión arterial, de manera que se ha sugerido que un incremento de los niveles de ANF puede ser un índice de disfunción de la distensibilidad ventricular en la hipertensión arterial¹⁸. Finalmente, y quizá este sea el factor más importante y también puede influir en el resultado, las condiciones del plasma en el momento de practicar el RIA de ANF. Algunos autores utilizan plasma completo sin modificar¹⁶, obteniéndose valores más elevados debido a reacciones cruzadas del péptido con otras sustancias plasmáticas. Otros autores utilizan un extracto purificado de ANF y de esta manera obtienen valores más bajos. Nosotros nos hallamos entre estos últimos, ya que está demostrado que así se logra una mayor exactitud en la medida de la concentración del ANF.

El incremento del volumen intravascular debido a

Tabla II. Subgrupo de ocho individuos normotensos. Valores pre y postinfusión salina aguda M \pm DE

	Pre	Post
Edad	39 \pm 13	—
Presión arterial sistólica	115 \pm 17	132 \pm 20
Presión arterial diastólica	76 \pm 10	79 \pm 14
Frecuencia cardíaca	75 \pm 16	73 \pm 12
Factor natriurético atrial	6,2 \pm 3,8	12,6 \pm 6,1
Actividad renina plasmática	2,4 \pm 2,0	0,83 \pm 0,62
Aldosterona sérica	0,57 \pm 0,39	0,21 \pm 0,09
Aldosterona urinaria	41,0 \pm 30,8	—
Sodio sérico	140 \pm 1,2	141 \pm 1,6
Potasio sérico	4,0 \pm 0,4	4,6 \pm 0,3
Sodio urinario	166 \pm 29	—
Potasio urinario	62 \pm 14	—

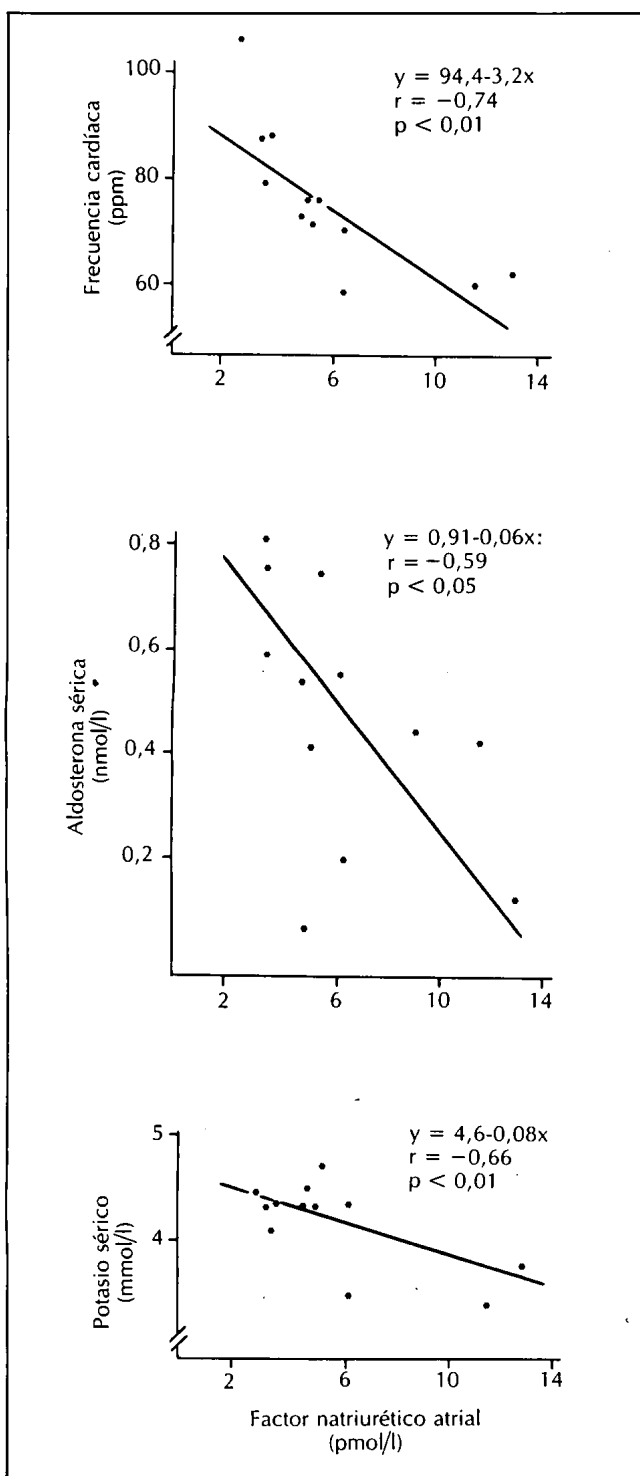


Fig. 1.—Correlaciones del factor natriurético auricular con la frecuencia cardíaca, la aldosterona y el potasio séricos en un grupo de 12 individuos normotensos.

una infusión salina aguda aumenta la secreción de ANF. En nuestro grupo de ocho sanos normotensos, después de administrar durante dos horas una cantidad de suero salino isotónico correspondiente al 5 %

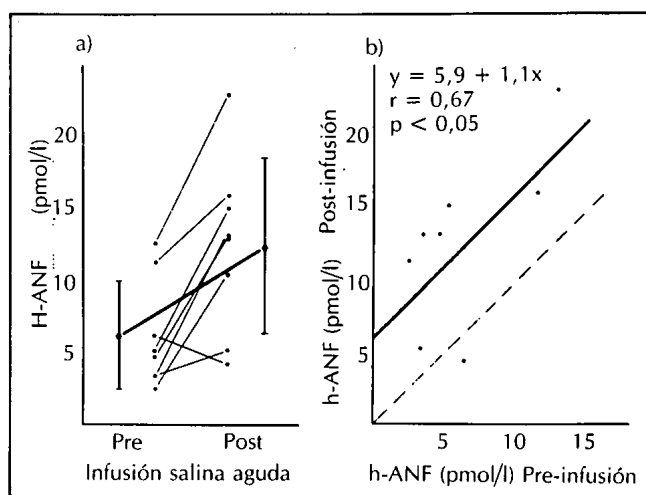


Fig. 2.—Valor basal y postrepleción salina aguda de ANF en ocho normotensos. Recta de regresión que correlaciona este parámetro en las dos situaciones.

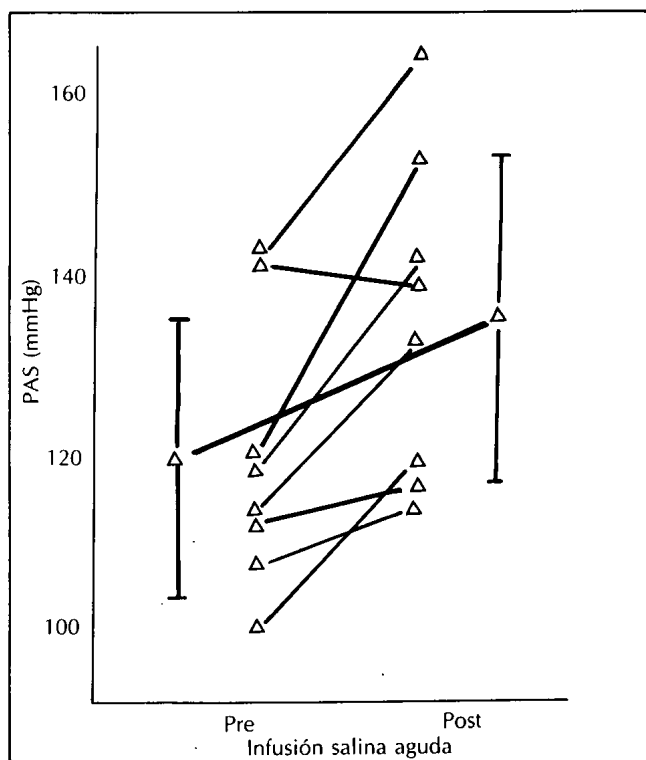


Fig. 3.—Valor basal y postrepleción salina aguda de presión arterial sistólica (PAS).

del peso corporal, el ANF pasa de $6,2 \pm 3,8$ a $12,6 \pm 6,1$ pmol/l ($p < 0,0025$). este aumento agudo del volumen intravascular se acompaña de una supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se expresa en una disminución significativa de la ARP ($p < 0,02$) y de la aldosterona sérica ($p < 0,02$). La secreción de ANF en respuesta a una expansión

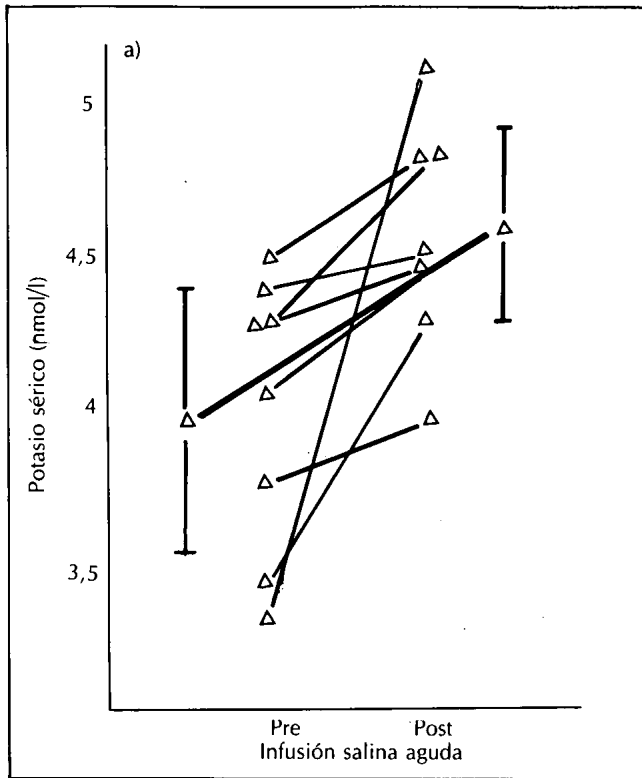


Fig. 4.—Valor basal y postrepleción salina aguda de potasio sérico en ocho normotensos.

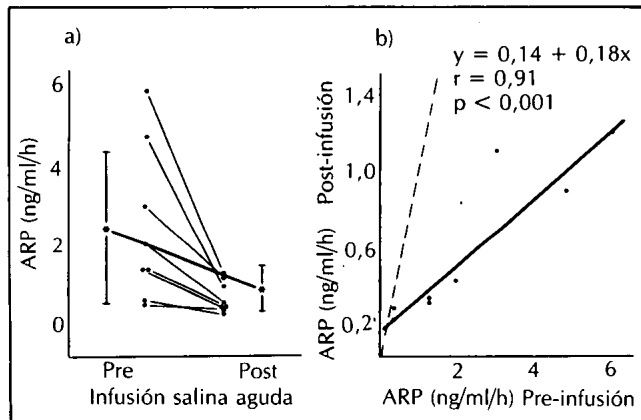


Fig. 5.—Valor basal y postrepleción salina aguda de ARP en ocho normotensos. Recta de regresión que correlaciona este parámetro en las dos situaciones.

de volumen se debe a un aumento de la presión auricular¹⁹. Este hecho se pone de manifiesto en maniobras que producen una redistribución del volumen del líquido intravascular desde la periferia al espacio torácico, como la inclinación de la cabeza hacia abajo o la inmersión del cuerpo en agua²⁰⁻²². El aumento de la presión auricular se debe a una acción directa de la presión sobre los miocitos atriales más que a una acción neurorrefleja²³.

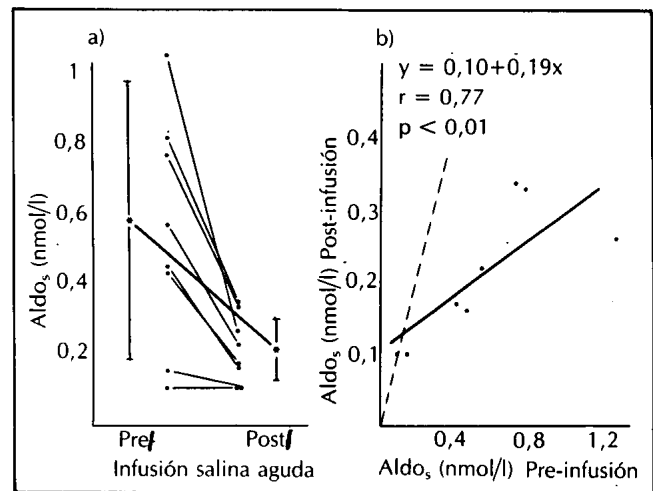


Fig. 6.—Valor basal y postrepleción salina aguda de aldosterona sérica ($Aldo_s$) en ocho normotensos. Recta de regresión que correlaciona este parámetro en las dos situaciones.

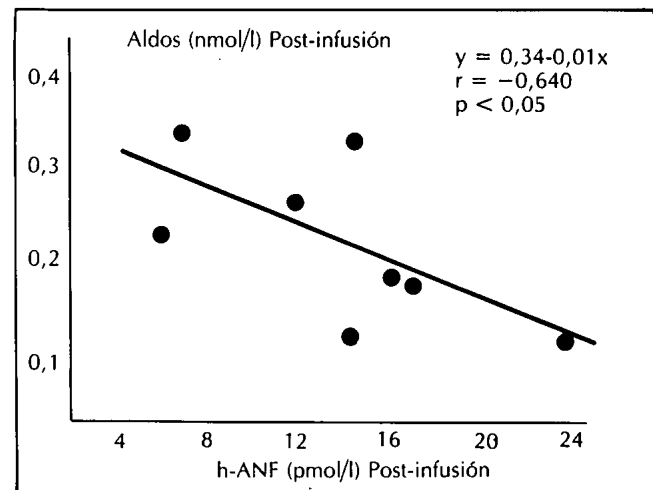


Fig. 7.—Correlación entre el ANF y la aldosterona sérica en ocho normotensos después de una repleción salina aguda.

Después de la repleción salina hemos observado una correlación negativa entre el nivel de ANF y la aldosterona sérica ($r = -0,640$, $p < 0,05$), pero no se ha observado una correlación con la ARP. Este hallazgo apoya la hipótesis de que el ANF inhibe la secreción de aldosterona independientemente de la ARP. Este hallazgo apoya la hipótesis de que el ANF inhibe la secreción de aldosterona independientemente de la ARP. Se ha comprobado que la excreción de sodio provocada por el ANF no se debe sólo a una acción directa sobre el riñón, sino también a una inhibición de la producción de aldosterona^{24, 26}. La disminución de los niveles plasmáticos de aldosterona en respuesta a una infusión de ANF se observa incluso ante valores normales o elevados de renina²⁷⁻²⁹, lo que sugiere una acción directa inhibito-

ria del ANF sobre las células de la glomerulosa adrenal²⁵.

La infusión salina aguda en individuos normotensos se ha mostrado lo suficientemente potente para provocar un aumento de la secreción de ANF. Creemos que este tipo de test podría utilizarse para identificar en sujetos hipertensos aquellos que responden con un aumento de su presión arterial a una sobrecarga salina (sal sensibles) de los que no (sal no sensibles), con una repercusión terapéutica importante³⁰.

Bibliografía

1. De Wardener HG, Mills IH, Clapham WF y Hayter CJ: Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21:249-258, 1961.
2. Gruber KA, Whitaker JM y Buckalew VM Jr: Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature* 287:743-745, 1980.
3. Tamura M, Ingami T, Kinoshita T y Kuwano H: A search for endogenous Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor in acutely volume-expanded dog plasma led to lysophosphatidylcholine-stearoyl. *J Hypertens* 5:219-225, 1987.
4. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT y Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94, 1981.
5. Dzav VJ, Baxter JA, Cantin M, De Bold A, Ganten D, Gross K, Husain A, Inagami T, Menard J, Poole S, Robertson JL, Tang J y Tamamoto K: Report of the joint nomenclature and standardization Committee of the International Society of Hypertension, American Heart Association and the World Health Organization. *J Hypertens* 5:507-511, 1987.
6. Castellet R y Selvas R: Control de calidad de un radioinmunoensayo de angiotensina I, usando un kit comercial. *Miométrica* 1:31-44, 1978.
7. De Wardener HE: Natriuretic hormone. *Clin Sci Mol Med* 52:1-8, 1977.
8. Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H y Unger T: Atrial natriuretic factor; a circulating hormone stimulated by column loading. *Nature* 314:264-266, 1985.
9. Yamaji T, Ishibashi M y Takaku F: Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 76:1705-1709, 1985.
10. Eskay R, Zukowska-Grojec Z, Haass M, Dave JR y Zamir N: Circulating atrial natriuretic peptides in conscious rats: regulation of release by multiple factors. *Science* 232:636-639, 1986.
11. Anderson JV, Donckier J, McKenna WJ y Bloom SR: The plasma release of atrial natriuretic peptide in man. *Clin Sci* 71:151-155, 1986.
12. Gutkowsky J, Bourassa M, Roy D, Thibault G, García R, Cantin M y Genest J: Immunoreactive atrial natriuretic factor (IR-ANF) in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 128:1350-1357, 1985.
13. Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG y Duff H: Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 63:72, 1986.
14. Lang RE, Unger T y Ganten D: Atrial natriuretic peptide: a new factor in blood pressure control. *J Hypertens* 5:255-271, 1987.
15. Haller BGD, Züst H, Shaw S, Gnädinger MP, Uehlinger DE y Weidman P: Effects of posture and ageing on circulating atrial natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens* 5:551-556, 1987.
16. Richards AM, Tonolo G, McIntire GD, Leckie BJ y Robertson IS: Radio-immunoassay for plasma alpha human atrial natriuretic peptide: A comparison of direct and pre-extracted methods. *J Hypertens* 5:227-236, 1987.
17. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC y McGregor GA: Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* i:179-181, 1986.
18. Montorosi P, Tonolo G, Polonia J, Hepburn O y Richards M: Correlates of plasma atrial natriuretic factor in health and hypertension. *Hypertension* 10:570-576, 1987.
19. Ruskoaho H, Thölken H y Lang RE: Increase in atrial pressure releases atrial natriuretic peptide from isolated perfused rat hearts. *Eur J Physiol* 407:170-174, 1986.
20. Ogihara T, Shima J, Hara H, Kumahara Y, Kangawa K y Matsuo H: Changes in human plasma atrial natriuretic polypeptide concentration in normal subjects during passive leg raising and whole-body tilting. *Clin Sci* 71:147-150, 1986.
21. Hollister AS, Tanaka I, Imada T, Onrot J, Biaggioni I, Robertson D y Inagami T: Sodium loading and posture modulate human atrial natriuretic factor plasma levels. *Hypertension* 8 (Suppl II):106-111, 1986.
22. Ogihara T, Shima J, Hara H, Tabuchi Y, Hashizume K, Naganuma M, Katahira K, Kengawa K, Matsuo H y Kumahara Y: Significant increase in plasma immunoreactive atrial natriuretic polypeptide concentration during head-on water immersion. *Life Sci* 38:2413-2418, 1986.
23. Rankin AJ, Courneya CA, Wilson N y Ledsome JR: Tachycardia releases atrial natriuretic peptide in the anesthetized rabbit. *Life Sci* 38:1951-1957, 1986.
24. Kudo T y Baird A: Inhibition of aldosterone production in the adrenal glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature* 312:756-757, 1984.
25. Atarashi K, Mulrow PJ y Franco-Sáenz R: Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 76:1807-1811, 1985.
26. Goodfriend TL, Elliot M y Atlas SA: Actions of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal glomerulosa. *Life Sci* 35:1675-1682, 1984.
27. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, Camargo MJF, Laragh JH, Maack T, Vaughan ED Jr y Atlas SA: Effects of atrial natriuretic factor on blood pressure, renin and aldosterone in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 7 (Suppl I):143-148, 1985.
28. Weidmann P, Hellmueller B, Uehlinger DE, Lang RE, Gnädinger MP, Hasler L, Shaw S y Bachmann C: Plasma levels and cardiovascular endocrine and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in man. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1027-1036, 1986.
29. Chartier L, Schiffrin E, Thibault G, García R: Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium in vitro and angiotensin II-induced steroidogenesis in vivo. *Endocrinology* 115:2026-2028, 1984.
30. Williams GH y Hollenberg NK: Non-modulating essential hypertension: A subject with sodium sensitivity. En Primary Hypertension. Basic mechanisms and therapeutic implications. Editado por Kaufmann U, Bönner G, Long R y Meurer KA. Ed. Springer-Verlag (Berlin-Heidelberg-New York-Tokio), pp. 13-18, 1986.