

Factor natriurético en la insuficiencia cardíaca

ENRIQUE FAIRMAN, CAROLINA MASRI, SERGIO CENTENO, ANA DI LEVA, MARCELA TRAIBER

Coordinador: ALFREDO PIOMBO

Residencia de Cardiología, Hospital "Cosme Argerich", Buenos Aires

Nuestro objetivo fue analizar las características fisiológicas y el valor pronóstico y terapéutico del factor atrial natriurético, que es una sustancia peptídica liberada por aumento de presión, volumen o frecuencia en la aurícula. Tiene efecto vasodilatador periférico y coronario, aumenta la pérdida de sodio y agua, incrementando la tasa de filtración glomerular, la fracción de filtración y el coeficiente de ultrafiltración renal. Se ha demostrado aumento de sus niveles en la fase temprana de la insuficiencia cardíaca, con un menor nivel relativo en la fase crónica. Asimismo, la infusión de factor atrial natriurético no conlleva beneficio en la fase avanzada de la enfermedad, probablemente por contrarregulación hormonal, aumento de la hormona antidiurética o de la degradación. Se ha demostrado correlación entre niveles mayores de factor atrial natriurético y aumento de la mortalidad. Nuestra conclusión es que el posible papel beneficioso del factor atrial natriurético desaparece en la fase avanzada de la insuficiencia cardíaca y que no se ha demostrado su utilidad terapéutica. Por otra parte, el papel de los inhibidores de la degradación se encuentra en evaluación.

Según la observación de Packer y colaboradores,¹ en los animales que se encuentran en niveles inferiores de la escala filogenética la causa más habitual por la cual existe una disminución del flujo hacia los riñones es la falta de líquido, razón por la cual el mecanismo compensador que se pone en juego es el de retener la mayor cantidad posible de sales y agua y disminuir la capacitancia de los vasos, generando por lo tanto hipoperfusión renal y liberación de hormonas que disminuyen la diuresis, la natriuresis y aumentan las resistencias vasculares, excepto en los órganos nobles (corazón y cerebro).

Si bien este mecanismo sigue persistiendo en las especies más avanzadas, existen también sensores a nivel auricular y arterial que cuando las células están distendidas en dichas áreas ponen en marcha un mecanismo contrarregulador, como es la estimulación de los barorreceptores que inhiben la actividad simpática y la liberación de una sustancia con capacidad vasodilatadora, diurética y natriurética como es el factor auricular natriurético (FAN).

La existencia de todos estos mecanismos neurohumorales, que en diferentes estadios son estabilizantes o deletéreos, ha llevado al concepto de que en la insuficiencia cardíaca los factores neurohumorales tienen una trascendencia que hace que sean considerados determinantes en

la enfermedad y no sólo mecanismos compensadores.

La relación entre el FAN y la insuficiencia cardíaca es un tema en continua investigación y que aún no se encuentra definido.

Ya en la década del '50 Henry² demostró que al inflar un balón en la aurícula izquierda se produce un aumento de la diuresis, sugiriendo la existencia de algún tipo de interrelación entre el estiramiento de las células auriculares y la respuesta del riñón.

En la década del '60 Jamieson³ describió la presencia de gránulos específicos en los miocitos auriculares, pero recién en 1981 De Bold⁴ a través de un estudio en ratas demostró que la infusión de extracto de aurícula produce una respuesta diurética, natriurética y kaliurética con caída de la presión arterial, sugiriendo que la sustancia que se encuentra en esos gránulos es la responsable de dicha respuesta relacionando los estudios fisiológicos y bioquímicos con los histológicos.

Estudios posteriores demostraron que a nivel ventricular la presencia de FAN es mínima, elevándose en el contexto de la insuficiencia cardíaca.⁵

Más adelante fue aislado el FAN, determinándose que químicamente es un polipéptido que se sintetiza a partir de un precursor de 152

aminoácidos, se almacena en forma de pro-FAN que tiene 126 aminoácidos y una proteasa de membrana cliva transformando al precursor en FAN, el cual se libera a la circulación en forma de un polipéptido de 28 aminoácidos.^{6, 7}

Una vez en la circulación, el FAN tiene una duración aproximada de acción de 2-4 minutos. La eliminación del mismo aún no se conoce claramente. Se sabe que una endopeptidasa neutra no saturable es responsable, al menos en parte, de su degradación enzimática. Dicha enzima fue aislada en varios órganos, incluyendo riñón, pulmón y cerebro.

Como mencionaremos más adelante, también se conoce la existencia de un tipo de receptores al FAN denominados C, cuya función sería la remoción del péptido de la circulación a través de su captación y liberación.⁸⁻¹¹ La importancia relativa de cada uno de éstos u otros mecanismos no conocidos aún no está definida.

Estímulos para su liberación. Si bien el mecanismo íntimo de su liberación no se conoce, se sabe en especial que la distensión de los miocitos auriculares genera un aumento del FAN circulante, es decir que cualquier circunstancia que conlleve una elevación de la presión o el volumen auriculares determina mayores niveles plasmáticos de FAN.¹²⁻¹⁴ Por otro lado, a nivel experimental también se objetivó que el incremento de la frecuencia auricular determina elevación del FAN, que se observa en condiciones fisiológicas por el ejercicio al igual que en cuadros de taquicardia supraventricular.^{13, 15-17} Otro estímulo para la liberación del FAN es la activación de los receptores beta cardíacos.¹⁸ También se demostró que en circunstancias que determinan una disminución de la presión auricular como son el uso de nitritos o generar una presión negativa intratorácica, producen disminución del FAN.^{19, 20}

Mecanismo de acción. Se han descrito receptores de FAN en diferentes localizaciones; por ejemplo el sistema nervioso central, las glándulas suprarrenales, el riñón y los vasos sanguíneos.²¹ Dos tipos diferentes de receptores denominados B y C han sido aislados.^{13, 16, 22, 23} El receptor tipo C quizás sea responsable del almacenamiento y parte de la degradación del FAN, y no parece generar ningún tipo de respuesta. El receptor tipo B, al activarse estimula la formación del segundo mensajero GMPc, que sería el responsable de las acciones del FAN.

Acciones del FAN. A pesar de la gran cantidad de estudios llevados a cabo con el FAN, las diferentes concentraciones del péptido en los distintos trabajos hicieron que se obtuvieran

resultados no siempre concordantes, por lo que aún los mecanismos fisiológicos que media el FAN y sus acciones farmacológicas se encuentran en continua revisión.²²

Acciones sobre el músculo liso vascular. A nivel vascular la respuesta que se produce frente a la estimulación del FAN es de relajación tanto a nivel periférico como coronario, lo que ha sido observado en estudios *in vitro*, en animales y en humanos.^{6, 24-26}

Acciones a nivel renal. En el riñón, el factor natriurético para producir un aumento en la eliminación de sodio y agua genera un marcado incremento del filtrado a nivel glomerular, pero sin afectar el flujo sanguíneo renal. Lo hace a través de un aumento de la fracción de filtración, de la tasa de filtración glomerular y del coeficiente de ultrafiltración capilar glomerular.

En el glomérulo se hallaron receptores con elevada afinidad por el FAN.^{13, 27} A nivel tubular el FAN produce una disminución de la recaptación de sodio, en especial en el tubo contorneado proximal.⁶ Esto también ha sido objetivado en estudios que inhibiendo la degradación del FAN producen aumento de la diuresis y la natriuresis sin originar alteraciones a nivel del flujo o del filtrado glomerular.¹¹

Como ya mencionáramos, a nivel vascular renal no modifica el flujo plasmático renal y produce una vasodilatación de la arteriola aferente con mantenimiento o aun incremento del tono a nivel de la arteriola eferente.¹³ El FAN también determina una redistribución del flujo intrarrenal, aumentando la llegada hacia la papila renal, con lo que disminuye la concentración de urea, que podría contribuir a un incremento de la natriuresis.^{6, 27, 28}

A partir de estas acciones directas sobre el riñón y aun antes de considerar las interacciones del FAN con otros sistemas hormonales y su repercusión a nivel renal, podemos inferir que se genera mayor filtración glomerular. Esto se produce como consecuencia de una alteración tanto en la permeabilidad del glomérulo como en los cambios hemodinámicos, los que al causar dilatación en la arteriola aferente y constricción en la arteriola eferente favorecen el flujo hacia los glomérulos y aumentan el gradiente de presión transcapilar glomerular. Como veremos más adelante, el FAN antagoniza de diferentes maneras la acción de la angiotensina II, excepto justamente a nivel de la arteriola eferente, donde ambos péptidos generan vasoconstricción para producir un aumento del filtrado glomerular. También se produce menor reabsorción tubular, lo que determina que el FAN tenga una

acción diurética y natriurética a nivel fisiológico.

Interacciones del FAN con el sistema nervioso autónomo. Un mecanismo fundamental para comprender los efectos finales del FAN quizás sea su interacción con otros sistemas hormonales y el nervioso. Si bien no está totalmente definida la relación con el sistema nervioso autónomo, diferentes estudios sugieren que es posible que el FAN interactúe disminuyendo la actividad del sistema nervioso simpático a través de un efecto inhibitorio directo y de los barorreceptores aórticos y carotídeos, disminuyendo la respuesta simpática frente a la estimulación de los barorreceptores.^{13, 21, 29-32} Además el FAN aumenta el tono parasimpático en la circulación.³³ Una diferencia entre el FAN y la mayoría de los vasodilatadores, es que no produce un aumento reflejo de la actividad simpática, como ya comentáramos.

FAN y otros sistemas hormonales. Un tema muy complejo es el que corresponde a la relación existente entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el FAN. En general podemos considerar que el SRAA actúa como mecanismo compensador frente a la insuficiencia cardíaca, produciendo un aumento del volumen circulante y del tono vascular, que en determinadas circunstancias puede convertirse en un mecanismo de perpetuación del estado patológico.

Por sus acciones el FAN se comporta como una hormona contrarreguladora,³⁴ cuyas acciones se vinculan en forma parcial por su antagonismo con el SRAA. Ya en 1984 se describió que el FAN inhibía la activación del SRAA.^{28, 34}

Con respecto a la acción sobre la renina, si bien no está definido se han publicado muchos trabajos que demuestran que el FAN disminuye la renina circulante, sin que quede claro si este efecto se debe en forma directa a la inhibición de su síntesis o a la inhibición de la liberación desde las células yuxtglomerulares, o bien a un efecto hemodinámico sistémico y a una disminución del aporte de sodio a nivel de la mácula densa.^{26, 27, 35}

En relación con la angiotensina II, el FAN antagoniza su acción a nivel renal, sobre la vasculatura sistémica, inhibiendo la liberación de aldosterona y antagonizando la sed producida por la angiotensina II.^{34, 36-39} Por otro lado, también se describió la relación de vecindad existente en el sistema nervioso central entre los receptores para la angiotensina II y para el FAN,⁴⁰ lo que también sugiere que el FAN modula la acción vagolítica central de la angiotensina II y su interacción con los barorreceptores.⁴¹ Inver-

samente, es posible que la angiotensina II module la acción del FAN a través de la degradación del GMPc, que como vimos es el mediador de la acción del FAN.²²

Con respecto a la aldosterona, el FAN produce una disminución de los niveles circulantes de esta hormona, debido en parte a la ya mencionada acción sobre la angiotensina II. Por otro lado, en estudios *in vitro*, en animales y en humanos se demostró que en condiciones basales el FAN inhibe la liberación de aldosterona actuando directamente sobre la glándula suprarrenal.^{42, 43} El FAN también inhibe la liberación de arginina-vasopresina, antagonizando sus acciones vasoconstrictora y antidiurética.^{18, 35}

Acciones hemodinámicas del FAN. De acuerdo con las acciones del FAN detalladas más arriba, tanto los estudios en animales como en voluntarios sanos han demostrado que a nivel hemodinámico el FAN produce disminución de las presiones auriculares izquierdas y derechas, con caída de la resistencia vascular periférica y descenso de la tensión arterial. En los individuos sanos el gasto cardíaco se mantiene igual o disminuye, a diferencia de lo que observaremos en el paciente con insuficiencia cardíaca, en quien la infusión de FAN determina, junto con un descenso de la precarga, un aumento del gasto cardíaco. A pesar de disminuir precarga y tensión arterial, el FAN no produce taquicardia, posiblemente por los mecanismos neurohumorales ya mencionados.^{25, 44, 45}

FAN en la insuficiencia cardíaca. Refiriéndonos de manera específica al portador de insuficiencia cardíaca, resulta muy interesante el hecho de que si bien el FAN tiene una acción hemodinámica favorable, ya en 1986 Cody⁴⁶ demostró en una experiencia con ratas que las acciones del FAN son de menor intensidad en los portadores de la enfermedad.

En presencia de insuficiencia cardíaca la infusión aguda de FAN tiene acción vasodilatadora, disminuye las presiones auriculares, posee una acción diurética, natriurética y kaliurética, y produce mejoría del gasto cardíaco, como consecuencia de una adecuación, tanto de la precarga como de la poscarga. Esto se objetivó en trabajos efectuados en animales de experimentación en los que se indujo insuficiencia cardíaca y en pacientes.^{26, 47-52}

En estudios experimentales se comprobó que en las fases tempranas de la insuficiencia cardíaca el FAN se multiplica varias veces, mientras que en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca crónica, si bien sus valores persisten elevados, son relativamente menores que en la

fase inicial.^{53, 54}

Las causas de esta menor elevación del FAN en las fases crónicas pueden vincularse con una menor liberación del péptido que podría tener dos orígenes:

- 1) Deterioro de los receptores en las células auriculares.
- 2) Disminución de la densidad de receptores beta cardíacos a consecuencia de la insuficiencia cardíaca.

Esto último disminuye la estimulación simpática para la liberación de FAN.¹⁸

Münzel⁴⁷ estudió la acción del FAN en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica manteniendo durante varias horas la infusión y observó que en la fase inicial los efectos fueron los descritos para el FAN en la insuficiencia cardíaca aguda. Sin embargo, al mantener en forma prolongada la infusión notó que las presiones, el gasto cardíaco y la diuresis se acercaron nuevamente a los valores basales, encontrando también un aumento significativo en el hematócrito, interpretando este dato como vinculado con un desplazamiento del líquido hacia el compartimiento extravascular, que en parte también sería responsable de la disminución aguda de las presiones en la insuficiencia cardíaca.

Como se observó en el estudio de Münzel⁴⁷ y en otros trabajos,^{52, 53, 55, 56} tanto en animales como en pacientes con insuficiencia cardíaca, la acción beneficiosa del FAN para la mejoría de la misma desaparece a medida que progresa la enfermedad. Esto quizás responda a una policausalidad de factores.

En primer lugar, a medida que la insuficiencia cardíaca progresa predominan las hormonas contrarreguladoras, en especial la angiotensina II y la adrenalina, es decir aquellas con acción general opuesta al FAN.^{13, 18, 56}

Por otro lado, también se ha descrito una disminución de la densidad de los receptores para el FAN conocida como *down-regulation*.^{8, 13, 57}

A nivel renal, en presencia de insuficiencia cardíaca también existe una menor respuesta diurética y natriurética al FAN (ya sea por menor concentración renal de éste o por aumento de las hormonas antidiuréticas).^{22, 58-60} Como mencionáramos, el aumento de la angiotensina II en el contexto de la insuficiencia cardíaca produce mayor hidrólisis del GMPc, disminuyendo en consecuencia la concentración del segundo mensajero del FAN, sobre todo a nivel renal.²²

Existen algunos estudios que demuestran que el FAN producido durante la insuficiencia car-

díaca es estructuralmente diferente que en condiciones fisiológicas y tendría una acción menos potente.^{61, 62}

Asimismo se sugirió que en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva se produce un importante aumento de la degradación del FAN por parte de la endopeptidasa responsable de su metabolismo,^{11, 22} así como por aumento de los receptores tipo C que inactivan al FAN.²²

Si bien existe una deficiencia en la insuficiencia cardíaca, el FAN igualmente cumpliría una función fisiológica, ya que al disminuir su concentración progresa la enfermedad. Drexler⁶³ demostró que usando anticuerpos monoclonales contra el FAN en pacientes con insuficiencia cardíaca, éstos deterioraban su clase funcional.

El FAN como alternativa terapéutica. En la etapa del conocimiento en la cual el FAN se presentaba como un péptido con una acción potencialmente útil para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los estudios comenzaron a demostrar que en este contexto el FAN tendría una acción terapéutica muy limitada.

La hipótesis de que en la insuficiencia cardíaca se produce mayor degradación del FAN abre la perspectiva de actuar inhibiendo la acción de aquellas proteasas que lo metabolizan y que se hallan en altas concentraciones en vesículas próximas a la luz en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal.

En circunstancias de aumento del FAN, ya sea por infusión exógena o a través de un mecanismo que estimule la liberación del FAN endógeno, Samuels ha demostrado que la inhibición de esta endopeptidasa tiene una acción diurética y natriurética.^{64, 65}

En 1990 Cavero¹¹ lleva a cabo una experiencia en perros a los que por marcapaseo les induce insuficiencia cardíaca, comparando las acciones de la infusión exógena de FAN con la administración de un inhibidor de la proteasa que degrada al FAN (inhibidor de la endopeptidasa neutra -NEPI-). Con ambos métodos se obtuvo un aumento similar del FAN, pero con el uso del NEPI logró una respuesta diurética y natriurética no observada con el FAN exógeno. Si bien no puede descartarse una acción de dicha proteasa sobre otro péptido u otro sistema hormonal, el aumento del FAN urinario hace pensar que su acción sería mediada por el aumento en la concentración a nivel tubular del FAN.

Resulta interesante la explicación que brindan los autores al hecho de que, obteniendo similar concentración plasmática de FAN, la infusión de NEPI produce una respuesta que el FAN exógeno no genera. Es importante subrayar que

en este contexto el sitio de acción del FAN no estaría en la circulación sino en la cara luminal del túbulo contorneado proximal, que por supuesto no se encuentra en contacto con plasma, sino con la orina filtrada. A este nivel en el contexto de la insuficiencia cardíaca se elevaría en forma notoria la enzima degradadora, impidiendo entonces la acción diurética del FAN. Como se puede observar, esta acción no depende de su concentración en el plasma, sino en la orina que circula por el túbulo contorneado proximal.

Si bien aún se requiere la investigación del NEPI en estudios que evalúen su acción con infusiones más prolongadas y obtener más adelante una respuesta en humanos, la inhibición de la degradación del FAN abre una perspectiva nueva en su comprensión y una posible alternativa terapéutica para el tratamiento de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca y eventualmente para aquellos con hipertensión arterial.

A partir de 1987 Maack^{66,67} investigó el uso de análogos inactivos del FAN que se unen de manera selectiva a los receptores tipo C, que son biológicamente inactivos y aumentan la depuración del péptido. En estos estudios demostró que inhibir el metabolismo del FAN promueve un aumento en la excreción renal de sodio y descenso de la tensión arterial en estudios en ratas.

No se ha estudiado aún si estos análogos inactivos cumplen alguna acción terapéutica en la insuficiencia cardíaca.

Valor pronóstico del FAN en la insuficiencia cardíaca. Otro tema interesante para plantear es la correlación existente entre los niveles del FAN y su valor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

El primer estudio que evaluó la significación pronóstica del FAN en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue presentado por Gottlieb en 1989⁶⁸ quien realizó el dosaje de FAN en 102 sujetos con insuficiencia cardíaca y observó que aquellos con niveles de FAN por encima del valor medio presentaron mayores indicadores de gravedad de su insuficiencia cardíaca y en un seguimiento entre 13 y 25 meses estos pacientes tuvieron menor tasa de sobrevivencia.

El estudio CONSENSUS,^{69,70} que demostró la mejoría en la sobrevivencia del paciente con insuficiencia cardíaca congestiva en clase funcional III/IV cuando se agrega enalapril a su medicación, también efectuó una correlación entre dosajes de neurohormonas y mortalidad. En relación con el FAN demostró que los pacientes que tuvieron una concentración plasmática por arriba de la concentración promedio evolucionaron

con una mortalidad significativamente mayor.

El estudio SOLVD,⁷¹ que evaluó la evolución de casos con disfunción ventricular asintomática e insuficiencia cardíaca leve o moderada, demostró que al igual que otras hormonas aun antes de que el paciente con disfunción ventricular tuviera síntomas, el FAN ya se encuentra aumentado.

CONCLUSION

La existencia de algún tipo de factor natriurético endógeno era sospechada desde mucho tiempo atrás. Si bien ya había sido sugerido por Jamieson en 1964,³ recién a principios de la década del '80 De Bold⁴ describe que dicho factor natriurético se encuentra en las aurículas.

El papel fisiológico que cumple es trascendente en las fases precoces de la insuficiencia cardíaca, pero su importancia disminuye cuando la enfermedad progresa.

El aislamiento químico del FAN y la posibilidad de su uso en la práctica médica generó importantes expectativas para la terapéutica del paciente con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, trabajos posteriores demostraron que la utilidad esperable del FAN en la insuficiencia cardíaca en general es realmente muy escasa.

En la actualidad el uso de inhibidores de la degradación del FAN se encuentra en etapa de experimentación, y si bien con el tiempo podrían ser de utilidad, son muchas las etapas que aún deben evaluarse como para que se conviertan en una alternativa válida útil en el contexto de la insuficiencia cardíaca.

SUMMARY

The purpose of this review is to analyse the physiologic properties of the arterial natriuretic factor as well as its prognostic and therapeutic value. The arterial natriuretic factor is a peptide released in response to an increase in atrial pressure, volume or rate. It has a peripheral and coronary vasodilator effect. It also increases sodium and water excretion which results in higher values of glomerular filtration rate, filtration fraction and renal ultrafiltration coefficient. Elevation of arterial natriuretic factor levels are observed in early phases of heart failure whereas in chronic stages levels are relatively lower. No benefits are obtained after the administration of arterial natriuretic factor during advanced stages of heart failure, probably due to hormone counterregulation, greater release of antidiuretic hormone or enhanced degradation of the peptide. Higher mortality rates have been shown to correlate with increased arterial natriuretic factor plasma levels. The potentially beneficial effects of the arterial natriuretic factor disappear in advanced stages of heart failure. Its therapeutic value has not been

demonstrated. The role of degradation inhibitors is being evaluated in ongoing trials.

BIBLIOGRAFIA

1. Packer M, Lee W, Kessler P et al: Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1978; 75 (Suppl IV): IV80-IV92.
2. Henry J, Gauer O, Reeves J et al: Evidence of atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4: 85-90.
3. Jamieson J, Palade G: Specific granules in atrial muscle cell. *J Cell Biol* 1964; 23: 151-172.
4. De Bold J, Borenstein H, Veress A et al: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
5. Tsuchimochi H, Kurimoto F, Ieki K et al: Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts. *Circulation* 1988; 78: 920-927.
6. Maack T, Camargo M, Kleinert H et al: Atrial natriuretic factor. Structure and functional properties. *Kidney Int* 1985; 27: 607-615.
7. Brenner B, Ballermann B, Gunning M et al: Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide. *Physiol Rev* 1990; 79: 665-669.
8. Berg J, Hayashi M, Fujii Y et al: Renal metabolism of atrial natriuretic peptide in the rat. *Am J Physiol* 1988; 255: F466-F473.
9. Webb R, Yassay G, Mc Martin C: Degradation of atrial natriuretic peptide. Pharmacologic effects of protease EC.24.11 inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 285-293.
10. Granger J: Inhibitors of ANF metabolism. Potential therapeutic agents in cardiovascular disease. *Circulation* 1990; 82: 313-315.
11. Cavero P, Margulies M, Winaver J et al: Cardiorenal actions of neutral endopeptidase inhibition in experimental congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 196-201.
12. Cantin M, Genest J: The heart and atrial natriuretic factor. *Endocrinol Rev* 1985; 6: 107-127.
13. Braunwald E: *Heart Disease* (4th ed). WB Saunders Co, 1992.
14. Rodeheffer R, Tanaka I, Imada T et al: Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 18-26.
15. Fyhrquist F, Tikkanen I, Totterman K et al: Plasma atrial natriuretic in health and disease. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl B): 1117-1122.
16. Francis G: Neuroendocrine activity in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 33D-39D.
17. Sonnenblick E, Lejemtel T: Pathophysiology of congestive heart failure. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6B): 88S-91S.
18. Packer M: Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988; 77: 721-730.
19. Webster M, Sharpe D, Coxon R et al: Effects of reducing atrial pressure on atrial natriuretic factor and vasoactive hormones in congestive heart failure secondary to ischemic and non ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 217-221.
20. Creager M, Hirsch A, Nabel E et al: Responsiveness of atrial natriuretic factor to reduction in right atrial pressure in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1191-1198.
21. Volpe M, Lembo G, Condorelli G et al: Converting enzyme inhibition prevents the effects of atrial natriuretic factor on baroreflex responses in humans. *Circulation* 1990; 82: 1214-1221.
22. Perella M, Margulies B, Burnett J: Pathophysiology of congestive heart failure: role of atrial natriuretic factor and therapeutic implications. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 1576-1581.
23. Koller K, Lowe D, Bennett G et al: Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Sci* 1991; 252: 120-123.
24. Hirata Y, Ishii M, Sugimoto T et al: The effects of human atrial 28 amino-acid peptide on systemic and renal hemodynamics in anesthetized rats. *Circ Res* 1985; 57: 634-639.
25. Hermann H, Palacios I, Dec W et al: Effects of atrial natriuretic factor on coronary hemodynamics and myocardial energetics in patients with heart failure. *Am Heart J* 1988; 115: 1232-1238.
26. Molina C, Fowler M, Mc Crory S et al: Hemodynamic, renal and endocrine effects of atrial natriuretic peptide infusion in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 175-186.
27. Laragh J: Atrial natriuretic hormone, the renin aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1330-1340.
28. Maack T, Martion D, Camargo M et al: Effects of auricular (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77: 1069-1075.
29. Floras J: Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-1873.
30. Holtz H, Sommer O, Bassenge E: Inhibition of sympatho-adrenal activity by atrial natriuretic factor in dogs. *Hypertension* 1987; 9: 350-354.
31. Burnett J: Atrial natriuretic factor. Is it physiologically important? *Circulation* 1990; 82: 1523-1524.
32. Vatta M, Bianciotti L, Fernández B: Atrial natriuretic peptide effects on spontaneous and evoked H-norepinephrine release in medulla oblongata of the rat. *Med Sci Res* 1990; 18: 433-434.
33. Volpe M, Cuocolo A, Vecchione F et al: Vagal mediation of the effects of atrial natriuretic factor on blood pressure and arterial baroreflexes in the rabbit. *Circ Res* 1987; 60: 747-755.
34. Burnett J, Granger J, Oppenorth T: Effects of synthetic ANP on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247 F: 863-866.
35. Johnston C, Hodsman P, Kohzuki M et al: Interaction between atrial natriuretic peptide and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 6B): 24S-27S.
36. Takagi M, Takagi M, Franco-Sáenz R et al: Effect of atrial natriuretic peptide on renin release in a superfusion system of kidney slices and dispersed juxtaglomerular cells. *Endocrinology* 1988; 122: 1437-1442.
37. Harris P, Thomas D, Morgan T: Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326: 697-698.
38. Packer M: Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure. *Circulation* 1987; 77 (Suppl I): I64-I73.
39. Raya TH, Lee R, Westhoff T et al: Captopril restores hemodynamic responsiveness to atrial natriuretic peptide in rats with heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1886-1892.
40. Qirion R, Dalpé M, DeLean A et al: Atrial natriuretic factor binding sites in brain and related structures. *Peptides* 1984; 5: 1167-1172.
41. Fernández B, Domínguez A, Vatta M et al: Atrial natriuretic peptide and angiotensin II interaction on noradrenaline uptake in the central nervous system. *Arch Int Pharmacol Ther* 1990; 307: 11-17.
42. Atarashi K, Mulrow P, Sáenz-Franco R et al: Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984; 224: 992-994.
43. Oelkers W, Kleiner S, Bahr V: Effects of incremental infusions of atrial natriuretic factor on aldosterone, renin and blood pressure in humans. *Hypertension* 1988; 12: 462-467.
44. Wambach G, Schittenhelm U, Bonner G et al: Renal and adrenal resistance against atrial natriuretic peptide in

- congestive heart failure: Effect of angiotensin I converting-enzyme inhibition. *Cardiology* 1989; 76: 418-427.
45. Eiskjaer H, Bagger J, Danielsen H et al: Attenuated renal excretory response to atrial natriuretic peptide in congestive heart failure in man. *Int J Cardiol* 1991; 33: 61-74.
 46. Cody R, Atlas S, Laragh J et al: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 1986; 78: 1362-1374.
 47. Münzel T, Drexler H, Holtz J et al: Mechanisms involved in the response to prolonged infusion of atrial natriuretic factor in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1991; 83: 191-201.
 48. Fifer M, Molina C, Quiroz A et al: Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 211-215.
 49. Saito Y, Natao K, Nishimura K et al: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; 76: 115-124.
 50. Anand I, Kalra G, Ferrari R et al: Hemodynamic, hormonal and renal effects of atrial natriuretic peptide in untreated congestive cardiac failure. *Am Heart J* 1989; 118: 500-505.
 51. Goy J, Waechter B, Nussberger J et al: Infusion of atrial natriuretic peptide to patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 562-570.
 52. Fyhrquist F, Tikkanen I: Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 20A-24A.
 53. Moe G, Stopps T, Angus C et al: Alterations in serum sodium in relation to atrial natriuretic factor and other neuroendocrine variables in experimental pacing-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 173-179.
 54. Edwards B, Miller W, Mc Goon M: Attenuated release of atrial natriuretic factor in chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988.
 55. Riegger A: Interaction between atrial natriuretic peptide, renin system and vasopressin in heart failure. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl B): 79-83.
 56. Riegger A: Hormones in heart failure. Regulation and counter-regulation. *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl D): 190-192.
 57. Schriffirin E: Down-regulation of binding sites for atrial natriuretic peptide in platelets of patients with congestive heart failure (abstract). *Circulation* 1986; 74 (Suppl II): II463.
 58. Koepke J, Di Bona G: Blunted natriuresis to atrial natriuretic peptide in chronic sodium retaining disorders. *Am J Physiol* 1987; 252: F865-F871.
 59. Redfield M, Edwards B, Mc Goon M et al: Failure of atrial natriuretic factor to increase with volume expansion in acute and chronic heart failure in the dog. *Circulation* 1989; 80: 651-657.
 60. Scrivent T, Burnett J: Effect of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985; 72: 892-897.
 61. Ando K, Hirata Y, Emori T et al: Circulating forms of human atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 70: 1603-1607.
 62. Matsubara H, Umeda Y, Nishikawa M et al: Heart with circulatory failure secretes and processes atrial natriuretic peptide in a manner different from normal heart. *Clin Cardiology* 1988; 11: 197-203.
 63. Drexler H, Hirth C, Stasch H et al: Vasodilatory action of endogenous atrial natriuretic factor in a rat model of chronic heart failure as determined by monoclonal ANF antibody. *Circ Res* 1990; 66: 1371-1380.
 64. Samuels G, Barclay P, Peters C: Atriopeptidase inhibitors, a novel class of drug that raises levels of endogenous atrial natriuretic factor. The preclinical pharmacology of UK 69,578. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 75A.
 65. Samuels G, Barclay P, Ellis P et al: The natriuretic and diuretic efficacy of an orally active atriopeptidase inhibitor (API), UK 79,300 in mice. *Am J Hypertens* 1989; 2: 119A.
 66. Maack T, Suzuki M, Almeida F et al: Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science (Washington DC)* 1987; 238: 676-678.
 67. Almeida F, Suzuki M, Scarborough R et al: Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am J Physiol* 1989; 256: R469-R475.
 68. Gottlieb S, Kukin M, Ahern D et al: Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-1539.
 69. Edwards B, Ackerman D, Lee M: Identification of atrial natriuretic factor within ventricular tissue in hamsters and human with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1988; 81: 82-86.
 70. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksbus J et al: Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). *Am J Cardiol* 1990; 66: 40D-45D.
 71. Francis G, Benedict C, Johnstone E et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
 72. Mancía G: Neurohormonal activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 1990; 1532-1537.
 73. Kupper W: Interrupting the adaptive changes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67: 20C-22C.
 74. Forfar C: Neuroendocrine activation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67: 3C-5C.
 75. Ritz E, Fliser D: The kidney in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl C): 14-20.
 76. De Zeeuw D: Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 1992; 41: 1115-1133.
 77. Lafferty H, Gunning M, Silva P et al: Enkephalinase inhibition increases plasma atrial natriuretic peptide levels, glomerular filtration rate, and urinary sodium excretion in rats with reduced renal mass. *Circ Res* 1989; 65: 640-646.
 78. Trapani A, Smits G, Mc Graw D et al: Tiorphan, an inhibitor of endopeptidase 24.11, potentiates the natriuretic activity of atrial natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 419-424.
 79. Charles C, Espiner E, Cameron V et al: Hemodynamic and hormonal effects of neutral endopeptidase inhibitor SCH 39370 in sheep. *Hypertension* 1991; 17: 643-651.
 80. Richards A, Cleland J, Tonolo G et al: Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac impairment. *Brit Med J* 1986; 293: 409-410.
 81. Donckier J, De Coster P, Vanoverschelde J et al: Atrial natriuretic factor, cardiac volumes and filling pressures during exercise in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1991; 12: 332-337.
 82. Roy L, Ogilvie R, Laroche P et al: Cardiac and vascular effects of atrial natriuretic factor and sodium nitroprusside factor and sodium nitroprusside in healthy men. *Circulation* 1989; 79: 383-392.
 83. Seymour A, Fennell S, Swerdel J: Potentiation of renal effects of atrial natriuretic factor (99-126) by SQ 29,072. *Hypertension* 1989; 14: 87-97.
 84. Ellenbogen K, Mohanty K, Sowers J et al: Atrial natriuretic factor release is enhanced by incremental atrial pacing. *Am Heart J* 1988; 116: 489-496.
 85. Gottlieb S, Weir M: Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 14D-21D.
 86. Broqvist M, Dahlström U, Karlberg B et al: Neuroendocrine response in acute heart failure and the influence of treatment. *Eur Heart J* 1989; 10: 1075-1083.
 87. Hirsch A, Creager M, Dzau V: Relation of atrial natriuretic factor to vasoconstrictor hormones and regional blood flow in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 211-216.