

153
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

"EFECTOS DEL FACTOR NATRIURETICO AURICULAR
(FNA) EN LA COMPARTAMENTALIZACION DE LOS
LIQUIDOS CORPORALES EN HEMODIALISIS (HD)"

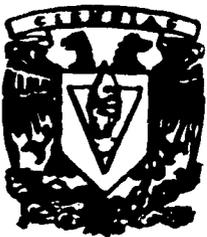
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A :

LAURA GABRIELA SANCHEZ LOZADA



MEXICO, D. F.



1995

FALLA DE ORIGEN

FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

M. EN C. VIRGINIA ABRIN BATULE

Jefe de la División de Estudios Profesionales
Facultad de Ciencias
Presente

Los abajo firmantes, comunicamos a Usted, que habiendo revisado el trabajo de Tesis que realiz(ó)ron la pasante(s) SANCHEZ LOZADA LAURA GABRIELA

con número de cuenta 8015517-5 con el Título: _____

"EFECTOS DEL FACTOR NATRIURETICO AURICULAR (FNA) EN LA

COMPARTAMENTALIZACION DE LOS LIQUIDOS CORPORALES EN

HEMODIALISIS (HD)"

Otorgamos nuestro **Voto Aprobatorio** y consideramos que a la brevedad deberá presentar su Examen Profesional para obtener el título de BIOLOGO

GRADO	NOMBRE(S)	APELLIDOS COMPLETOS	FIRMA
DR.	JOSE RAMON	PANTAGUA SIERRA	<i>Jose Ramon Pantagua Sierra</i>
Director de Tesis			
DRA.	GENOVEVA	GONZALEZ MORAN	<i>Genoveva Gonzalez Moran</i>
M. en C.	CRISTINA	REVILLA MONSALVE	<i>Cristina Revilla Monsalve</i>
I. B. Q.	LEOBARDO	CALZADA SANCHEZ	<i>Leobardo Calzada Sanchez</i>
Suplente			
Q. B. P.	ERNESTO	RODRIGUEZ AYALA	<i>Ernesto Rodriguez Ayala</i>
Suplente			

A mis padres, Enrique y Magdalena

A mis hermanas, Sandra y Mónica

A mi esposo, Juan Cristóbal

Agradecimientos:

Al Dr. José Ramón Paniagua y al M. en C. Ernesto Rodríguez, por los conocimientos que me han brindado, su apoyo y amistad.

Al Dr. Jaime Herrera Acosta, por apoyarme en mi desarrollo profesional.

El presente trabajo fue realizado en el Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" a cargo del Dr. Jaime Herrera Acosta.

INDICE

Resumen	V
Introducción	1
Síntesis y secreción	1
Niveles plasmáticos	4
Receptores	5
Otros péptidos relacionados	7
FNA en animales no mamíferos	10
Efectos fisiológicos	11
Fisiopatología del FNA	19
Objetivos.....	22
Material y métodos.....	23
Resultados	34
Tablas	39
Gráficas	45
Discusión	52
Conclusiones	58
Bibliografía	60

RESUMEN

El factor natriurético auricular (FNA) es una hormona de origen cardiaco que ha sido asociada a la homeostasis de los líquidos corporales, aumentando su concentración a mayor cantidad de volúmen, produciendo diuresis, natriuresis e hipotensión. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en fase sustitutiva con hemodiálisis coexisten cambios en la magnitud de los volúmenes corporales muy bruscos y concentración elevada de este péptido por lo que este trabajo pretendió determinar si esto último interfiere con los ajustes de presión arterial y volumen circulante que ocurren como consecuencia de la extracción de líquidos durante los procedimientos de ultrafiltración (UF) y hemodiálisis (HD), y establecer si este efecto es mediado por aumento en la permeabilidad vascular o por alteración en la respuesta presora normal a la pérdida de volumen. Estudiamos un grupo de 14 pacientes en los que encontramos correlación entre el estado de hidratación y concentración plasmática de FNA ($r=0.56$) antes del procedimiento de UF-HD. Después de UF y HD obtuvimos correlación entre la magnitud del volumen intersticial (VI) y la recuperación del volumen circulante (VC) (UF, $r=0.6$; HD, $r=0.85$). No encontramos correlación entre los niveles de FNA y recuperación del VC. A nivel vascular no se encontró correlación entre concentración de FNA y caída en resistencias periféricas totales (RPT), no obstante al estratificar esta respuesta en subgrupos; a) con concentración de FNA elevada, a1) con VI alto y a2) con VI bajo, y b) con concentración

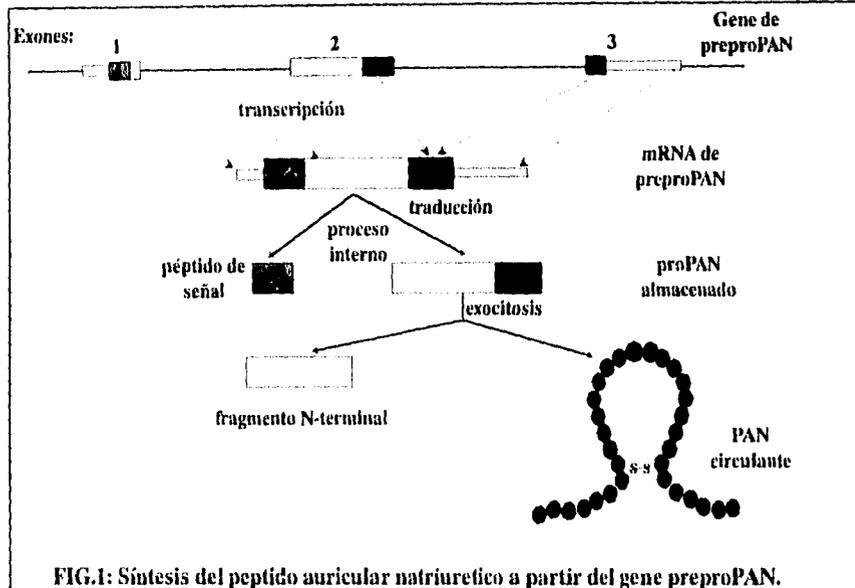
de FNA baja , b1) con VI alto y b2) con VI bajo, se encontró que hay aumento de RPT en los pacientes que tuvieron concentración de FNA elevada y VI bajo. En los pacientes en los que la presión arterial disminuyó no se encontró aumento en la concentración de epinefrina y norepinefrina ni se encontró correlación entre los cambios en RPT y aumento de actividad de renina plasmática o norepinefrina cuando se presentaron. En conclusión, nuestros resultados sugieren que: (1) La recuperación del VC está determinada por la magnitud del VI; (2) El FNA no indujo cambios en la permeabilidad vascular; (3) Los efectos vasculares del FNA, cuando se hicieron evidentes, parecen estar más relacionados con la interferencia que ejerce la hormona en la liberación y acción de sustancias presoras, que a su efecto hipotensor "per se".

INTRODUCCION

En 1981 de Bold y cols., al infundir extractos homogenizados de aurícula a ratas observaron una respuesta natriurética marcada e inmediata. (De Bold, 1981); estudios posteriores demostraron que la substancia responsable de este efecto es de origen peptídico y se le llamó Factor Natriurético Auricular (FNA). Después de más de 10 años de intensa investigación se ha visto que la natriuresis es sólo uno de los efectos producidos por el FNA pues se ha demostrado que tiene otros siendo de los más importantes la caída de la presión arterial y la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Síntesis y secreción:

El FNA se origina a partir de una pre-prohormona, que en los humanos contiene 151 aminoácidos y tiene peso molecular de 15 kilodaltons, contiene un péptido de señal de carácter hidrofóbico que al ser removido intracelularmente produce la prohormona de 126 aminoácidos (Cogan, 1990), ésta es almacenada dentro de los gránulos localizados en los miocitos de la aurícula (Inagami, 1989). Coincidiendo con la fusión de los gránulos a la membrana durante el proceso de exocitosis, se produce el rompimiento de la prohormona del extremo carboxilo-



terminal, por una proteasa unida a la membrana, liberando dos productos a la circulación: el fragmento N-terminal y el FNA (Cogan, 1990). Recientemente se han encontrado otros dos péptidos relacionados con el FNA que tienen efectos biológicos semejantes. Una es la porción media del otro fragmento liberado junto con la hormona propiamente dicha, llamada FNA_{31-67} y la otra es una molécula estructuralmente idéntica sólo con la diferencia de que tiene extendida la región amino terminal con 4 aminoácidos más y que sólo se ha localizado en la orina (FNA_{95-126}), se llama urodilatina (Cunning, 1992)

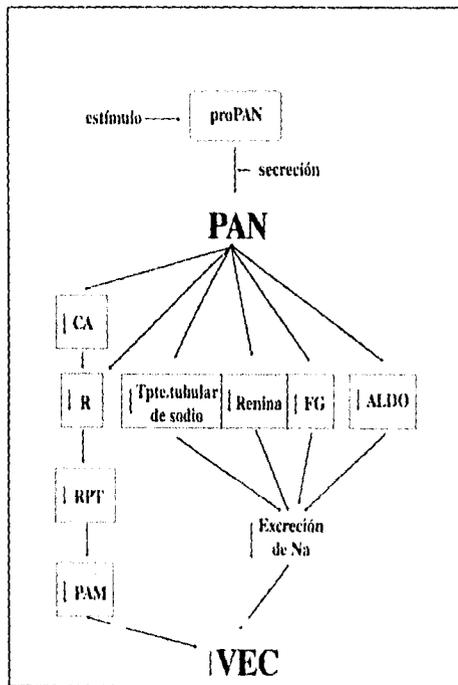
El FNA es una molécula de 28 aminoácidos en cuya estructura existe un puente disulfuro, indispensable para producir las respuestas fisiológicas (Thibault, 1988). Es

importante notar que el FNA es una molécula que en el curso de su evolución no ha variado mucho ya que entre el péptido humano y el de los roedores sólo existe un aminoácido diferente (Cogan, 1990).

Se han localizado otros sitios de síntesis del FNA además de los miocitos auriculares, incluyendo a los ventrículos, el útero, el hipotálamo-hipófisis, el sistema límbico, los ganglios, el pulmón, el arco aortico, etc. sin embargo la tasa de síntesis es menor (Gutkowska, 1988).

Se ha establecido que el mayor estímulo para la liberación de la hormona es la tensión ejercida sobre los miocitos auriculares, la cual está determinada por el volumen circulante (Greenwald, 1989). En sujetos sanos se puede provocar este efecto mediante maniobras que

aumentan dicho volumen como la inmersión en agua con la cabeza de fuera (Vesely, 1989) o la infusión con salina isotónica (Sagnella, 1985); o en enfermedades asociadas al



aumento de la tensión sobre la aurícula, por ejemplo: sobrecarga aguda o crónica del volumen circulante, falla cardíaca congestiva, aldosteronismo primario, secreción inadecuada de hormona antidiurética e insuficiencia renal (Cogan, 1990). En estos casos la producción del FNA se encuentra aumentada. Otro estímulo para la liberación del FNA es el ritmo cardíaco y se ha observado que en taquicardia paroxística auricular, la secreción del péptido es muy elevada, aún cuando no exista tensión sobre las aurículas (Nicklas, 1986). Existen además otros factores que causan liberación directa o indirecta del FNA tales como agonistas colinérgicos alfa y beta, esteroides de forbol, ionóforos de calcio y endotelina (Fukuda, 1988; Hu, 1988).

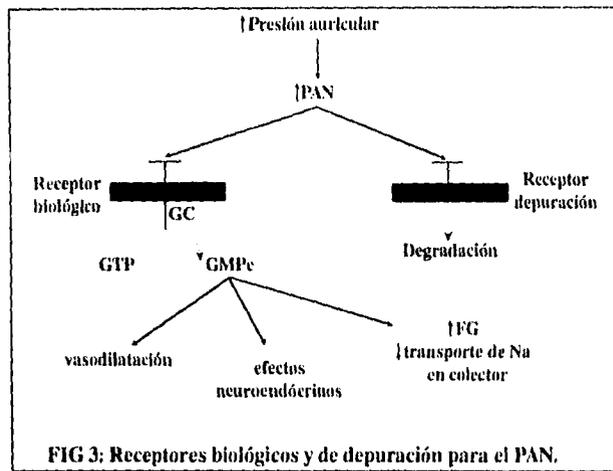
Niveles plasmáticos:

Ha sido muy difícil definir los niveles "normales" de FNA ya que en su cuantificación interfieren varios factores. Se requiere que durante la toma de muestra se inhiba su degradación proteolítica; es necesario extraer el péptido de las muestras plasmáticas; el grado de pureza del anticuerpo y de los estándares que se utilicen, y el tiempo de almacenamiento de las muestras también influyen en los resultados. Además se ha observado que para un grupo dado de sujetos "normales" los niveles varían de acuerdo a la ingesta de sal y agua; la presión arterial sistémica; la postura; la edad, la función renal y cardíaca, la hora del día

y el tiempo de muestreo. Por estas razones no es de sorprenderse que los valores normales reportados en humanos sanos varien desde 10 hasta 70 pg/ml (3-25 pMolar) (de Zeeuw, 1992).

Receptores:

Existen dos tipos de receptores de alta afinidad para el FNA con una constante de disociación de aproximadamente 10^{-10}



molar: los receptores C y los receptores B (Cogan, 1990). La mayoría de los receptores localizados en los órganos blanco son los C o de depuración (Maack, 1987; Almeida, 1989); éstos son moléculas de 496 aminoácidos (56-66 kilodaltons) (Fuller, 1988) y se localizan casi en su totalidad extracelularmente con dominios membranales y citoplasmáticos muy pequeños; su función es remover al FNA del torrente sanguíneo. La abundancia de este tipo de receptores hacen que la vida media del FNA dentro de la circulación sea muy corta (3 min). Para estos receptores no

se ha encontrado ninguna relación con los sistemas de transducción de señales ni otra función (Maack, 1987; Almeida, 1989).

Los receptores biológicos son moléculas de 1029 aminoácidos (115-130 kilodaltons) (Chinkers, 1989), que tienen dominios extracelulares e intracelulares de aproximadamente igual tamaño, en la región intracelular se encuentra el extremo carboxilo terminal el cual se encarga de la conversión de GTP a GMPC, que es el segundo mensajero. Se ha encontrado que esta porción tiene un 42% de homología con la guanilato ciclasa soluble por lo que frecuentemente se cita que este receptor está asociado a esta enzima (Chinkers, 1989). El GMPC activa a una proteincinasa. Esta cinasa induce dilatación en el músculo liso vascular, en parte por la disminución en el incremento de calcio intracelular causada por sustancias vasoconstrictoras (angiotensina-II, vasopresina, norepinefrina) (Murad, 1986), y en parte por la activación de la calcio-ATP-asa (Rashatwar, 1987). El GMPC también previene la contracción por inhibición de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina (Paglin, 1988).

A nivel renal, se han encontrado receptores biológicos en el glomérulo (células epiteliales, endoteliales y mesangiales) y en la médula interna renal (células del túbulo colector) (Bianchi, 1986; Ballermann, 1985). En células de aparato

yuxtaglomerular renal el GMPc inhibe la liberación de renina (Henrich, 1988) y en el colector actúa cerrando canales de sodio (Light, 1989).

Otros péptidos natriuréticos relacionados:

Como se mencionó anteriormente, al FNA₉₅₋₁₂₆ o urodilatina sólo se le ha encontrado en la orina pero no en plasma, por lo que se ha establecido que su síntesis y secreción pueden ser a nivel renal (Gunning, 1992). Al parecer, la extensión hacia el lado amino terminal de esta molécula la protege de la degradación, de la que el FNA es objeto durante su paso a través de la nefrona (Gagelmann, 1988). Greenwald y cols. (1991) han demostrado que el lugar de síntesis de la urodilatina se localiza en la región cortical distal. La regulación de la secreción de este péptido ha sido estudiada en humanos por Drummer y cols. (1991) quienes utilizando un anticuerpo específico para 6 aminoácidos amino terminales de esta molécula, la cuantificaron en orina y encontraron una fuerte correlación entre su excreción en orina y las variaciones en la natriuresis, en particular durante sobrecarga con salina. En perros, Goetz y cols. (1990) encontraron los mismos resultados. Se ha especulado que el péptido sea secretado luminalmente para actuar sobre los receptores que se encuentran más distalmente, en el túbulo colector (Gunning, 1989).

El FNA₃₁₋₆₇, que se genera a partir del extremo amino terminal de la prohormona, se ha cuantificado en la circulación mediante el uso de anticuerpos específicos, su concentración correlaciona con diversos grados de elevación en la presión auricular y es aproximadamente diez veces mayor que la del FNA (Winters, 1989; Vesely, 1989).

En estudios hechos en ratas, la infusión de FNA₃₁₋₆₇ sintético produjo la misma respuesta natriurética y diurética que cuando se infundió FNA sin modificar la filtración glomerular (Martin, 1990). La vida media del FNA₃₁₋₆₇ en la circulación es más elevada que la del FNA, por lo que se ha sugerido un mecanismo de acción dual para este sistema de péptidos natriuréticos: en forma aguda predomina el efecto del FNA y en forma crónica el del FNA₃₁₋₆₇ (Gunning, 1992). Hasta la fecha se conoce poco acerca del mecanismo de acción de este péptido, sin embargo se ha determinado que a diferencia del FNA, inhibe la Na-K ATPasa y el transporte transcelular de sodio en células del túbulo colector (Gunning, 1992), las cuales son muy sensibles a este péptido. Al parecer el FNA₃₁₋₆₇ actúa a través de la PGE₂, en estudios en los que se ha incubado células del túbulo colector con este péptido natriurético se produce una marcada elevación en la

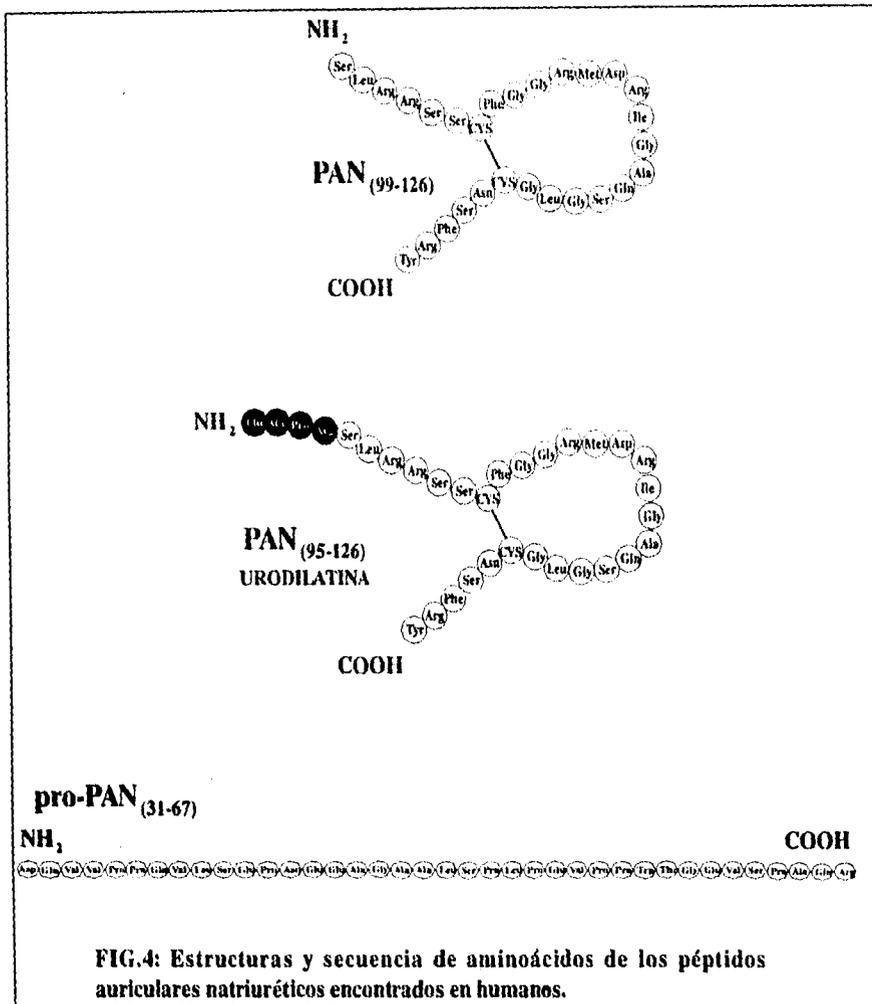


FIG.4: Estructuras y secuencia de aminoácidos de los péptidos auriculares natriuréticos encontrados en humanos.

producción de la PGE₂, más aún, al incubar con inhibidores de la ciclooxigenasa no se previene la inhibición de la NA-K-ATPasa (Cunning, 1992).

Péptido auricular natriurético en animales no mamíferos:

Se ha observado que el FNA tiene efectos fisiológicos en animales pertenecientes a diferentes clases del orden Mammalia. O'Grady y cols. en 1985 demostraron que el FNA inhibe el cotransporte Na-Cl-K en el intestino del pez teleosteo marino *Pseudopleuronectes americanus* (lenguado). En este estudio la adición de FNA de rata en el lado basolateral de la mucosa intestinal del pez inhibió la corriente de corto circuito, el flujo neto transepitelial del Na y Cl y el flujo unidireccional de Rb a través de la membrana del borde en cepillo y concluyen que dado que la absorción intestinal de agua y sales en estos peces disminuye cuando baja la salinidad del medio, el FNA podría regular hormonalmente las adaptaciones de estos organismos eurihialinos a las variaciones en grados de salinidad del medio.

Westenfelder y cols. en 1988 estudiaron el efecto del FNA en la tolerancia a la sal en el pez teleosteo eurihialino *Gila atraria*. Encontraron que la concentración plasmática de FNA (medida con anticuerpos anti-FNA humano) en peces obtenidos en agua dulce fueron significativamente menores (147 ± 27 pg/ml) que en los peces obtenidos en agua al 1% de NaCl (347 ± 21 pg/ml). En las aurículas y los ventrículos de estos peces se encontraron gránulos que

semejan a los del corazón de los mamíferos. Del extracto de los corazones de estos teleosteos se aisló una molécula de 3 KDa que causó marcada diuresis y natriurésis en ratas. En un segundo estudio, peces originarios de un medio al 1% de NaCl fueron colocados en estanques con concentraciones alta y baja de sal, después de 12 días de adaptación se midieron las concentraciones plasmáticas de FNA encontrando que en los peces sometidos al medio con bajo contenido de sal (agua dulce) la concentración de FNA fue de 213 ± 20 pg/ml, en los peces en 1% de NaCl 343 ± 55 pg/ml y en los animales en alta concentración de 691 ± 79 pg/ml. Estos valores presentaron significancia estadística ($p < 0.01$). También hubo correlación entre la concentración plasmática de FNA y la concentración ambiental e interna de sal. Estos hallazgos sugieren que el FNA puede ser un mediador en la tolerancia a la sal en estos teleosteos y que el FNA de estos animales se asemeja al de los mamíferos.

Efectos fisiológicos del Péptido Auricular Natriurético:

En el Cuadro 1 (tomado de: de Zeeuw, 1992) se observan los efectos fisiológicos del FNA reportados hasta la fecha en humanos.

Cuadro 1. Efectos reportados del FNA en humanos.	
1. Efectos sistémicos:	
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ caída de la presión arterial ◆ hemoconcentración
2. Efectos hormonales:	
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ disminución de la actividad de renina plasmática ◆ caída de aldosterona y cortisol ◆ inhibición de la secreción y/o efectos de vasopresina ◆ inducción de la secreción de jugo FNAcreático ◆ modulación de la secreción y/o metabolismo de insulina
3. Efectos renales:	
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ aumento de la filtración glomerular ◆ caída del flujo plasmático renal efectivo ◆ aumento de la fracción de filtración ◆ aumento de la resistencia renovascular ◆ aumento del volumen urinario y electrolitos
4. Efectos en sistema nervioso central:	
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ modulación de la actividad simpática ◆ aumento del ritmo cardíaco ◆ aumento de la lipólisis ◆ efectos en presión sanguínea y regulación del volumen en algunas regiones del cerebro
5. Efectos en corazón:	
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ vasodilatación coronaria ◆ reducción del gasto cardíaco
6. Efectos en pulmones:	
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ relajación de las células del músculo liso vascular ◆ relajación de la traquea

Efectos sistémicos: La infusión de FNA en dosis farmacológicas produce caída inmediata de la presión arterial en humanos y en animales, no obstante se ha observado que los mecanismos que producen este efecto son diferentes en unos y otros. En animales, al parecer está mediado por caída del gasto cardíaco secundario a la disminución en la presión de llenado (Breuheus, 1985;

Lappe, 1985). Las resistencias periféricas se mantienen constantes o incluso aumentan (Sasaki, 1985; Waeber, 1986).

Se ha sugerido que la reducción del tono venoso y el decremento del volumen sanguíneo pueden contribuir a la reducción de la presión de llenado (Almeida, 1986). Por otro lado, Bussien y cols. (1986) ha sugerido que en humanos, es más importante el efecto vasodilatador en la caída de la presión arterial, la cual se acompaña de aumento en la frecuencia cardíaca después de un bolo o de infusión del péptido (Weidman, 1986; Bussien, 1986). El FNA produce también escape de líquidos hacia el espacio intersticial, lo cual resulta en incremento del hematocrito (Almeida, 1986). Al igual que en animales, en humanos se ha observado que el péptido produce hemoconcentración (Jespersen, 1990) y caída del gasto cardíaco (Ebert, 1988). En resumen, se puede asumir que la combinación de los efectos de vasodilatación y/o escape de líquidos al extravascular, y/o caída en gasto cardíaco inducen que el FNA, a dosis farmacológicas, produzca caída aguda de la presión sistémica en humanos. Es importante resaltar que la interpretación de todos estos efectos depende de las condiciones del protocolo de estudio (dosis del péptido, bolo o tiempo de infusión, estatus de sodio/volumen del sujeto en estudio, etc) (de Zeeuw, 1992). En estudios de infusión a dosis bajas (cerca al límite fisiológico superior) no se ha demostrado esta caída dramática de la

presión arterial en las primeras 6 horas, y solo se han visto efectos sistémicos después de 12 horas (Janssen, 1989). Al parecer a dosis bajas, el tiempo de infusión es importante para producir efectos sistémicos. Se han mencionado al menos tres mecanismos para explicar esta respuesta retardada: vasodilatación sistémica, decremento del volumen circulante (causado por escape de líquido al intersticio y/o balance negativo de sodio producido por excreción sostenida), o una combinación de ambos (de Zeeuw, 1992). Los dos efectos pueden ser el resultado de la acción directa del FNA sobre los vasos de la circulación sistémica y/o renal o indirecta por la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (García, 1987). En al menos tres estudios con humanos y animales hipertensos (Janssen, 1989; Cusson, 1990 y García, 1985) se ha visto que la caída de la presión arterial es precedida por una natriuresis sostenida, causando un balance negativo de sodio. Janssen y cols. (1989) observaron que este efecto es amplificado en humanos con dieta baja de sodio. En estos experimentos no se observó este efecto en los sujetos controles, por lo que no se puede descartar el efecto vasodilatador en este contexto.

Efectos renales: Se ha observado que altas concentraciones de la hormona provocan elevación del flujo plasmático renal y de la filtración glomerular. El mecanismo por el cual el FNA aumenta la filtración

glomerular es el incremento de la presión hidráulica glomerular (Dunn, 1986; Huang, 1987), por dilatación de la arteriola aferente y constricción de la eferente (Dunn, 1986; Marín-Grez, 1986). En varios estudios se ha observado que el FNA produce relajación mesangial (Appel, 1986 y Singhal, 1989), lo que incrementa el coeficiente de ultrafiltración (KF). En estas mismas células en cultivo, se ha hecho la observación de que la hormona antagoniza los efectos de la angiotensina II (De Arriba, 1988). La hiperfiltración glomerular se mantiene debido a que el FNA inhibe el mecanismo de retroalimentación túbulo glomerular (Huang, 1987).

A nivel del túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal no se ha encontrado ningún efecto del FNA (Cogan, 1990). En el túbulo colector la hormona, inhibe los canales de sodio, mediado a través del GMPc (Dillingham, 1986; Nonoguchi, 1989), impidiendo su reabsorción, también evita la reabsorción de agua estimulada por vasopresina (Nonoguchi, 1988). Se ha demostrado que el efecto natriurético no sólo es atribuible al aumento en filtración glomerular, ya que se da aún en ausencia de este fenómeno (Maack, 1986) y se han demostrado receptores para FNA en el epitelio distal (Chay, 1986; Healy, 1986; Koseky, 1986); además el péptido interfiere con la absorción de agua causada por la hormona antidiurética sugiriendo una interacción del FNA con el túbulo colector.

No es difícil pensar que existen otros sitios de acción del FNA a lo largo de la nefrona.

El péptido auricular tiene efectos neuroendócrinos: inhibe la síntesis de renina y de aldosterona (Maack, 1984; Burnett, 1984), inhibe la liberación de vasopresina (Dillingham, 1986; Nonoguchi, 1988), antagoniza la acción de la angiotensina II (Waldman, 1987) y disminuye la actividad del sistema simpático (Holtz, 1987). Todas estas acciones tienden a potenciar los efectos directos del péptido y son aditivos a éstos, siendo posible que la actividad combinada de ambos se ejerza a lo largo de toda la nefrona.

En resumen, el FNA tiene importantes efectos renales directos principalmente en el glomérulo, elevando la filtración glomerular, y en el túbulo distal, inhibiendo la reabsorción de sal y agua, actuando a través del GMPc, e indirectos inhibiendo o antagonizando a sustancias vasoconstrictoras, antidiuréticas, antinatriuréticas y al sistema nervioso simpático. Además, existen otras moléculas con funciones parecidas al FNA que al interactuar con éste explican la magnitud de los efectos renales ya citados actuando en respuesta a estímulos agudos (FNA y FNA₉₅₋₁₂₆) y crónicos (FNA₃₁₋₆₇).

Efectos en sistema nervioso central y autónomo:

La primera evidencia de la presencia de FNA en el sistema

nervioso central se observó en el hipotálamo, en este estudio realizado con anticuerpos específicos, se demostró que la concentración del péptido disminuía en esta glándula cuando la ingesta de sodio era elevada. Posteriormente se demostró en experimentos realizados con cerebro de rata, la presencia de FNA en neuronas, fibras nerviosas, región preóptica-hipotalámica y mesencéfalo. La función del FNA en el cerebro no es bien conocida, sin embargo se han encontrado áreas de células que se tiñen positivamente en el tercer ventrículo anteroventral, el cual se ha asociado con la modulación de la presión sanguínea y la homeostásis de los fluidos corporales (Kuchel, 1988).

Cuadro 2.
Efectos del FNA en el sistema nervioso autónomo:

En organismo completo:

- ◆ Supresión del SNA por estimulación vagal en respuesta a dosis i.v. de FNA
- ◆ Ausencia de taquicardia después de infusión con FNA a pesar de caída profunda de la presión arterial
- ◆ La infusión de FNA suprime el aumento en la excreción urinaria de NE posterior a adrenalectomía o en hipertensión 1 riñón-1 clip.
- ◆ El FNA inhibe la acción presora de la NE.
- ◆ Con disminución de la presión sanguínea comparable a la producida por otros vasodilatadores sistémicos, la infusión de FNA induce menor actividad nerviosa esplácnica y liberación de NE.

In vitro:

- ◆ El FNA inhibe la síntesis de catecolaminas en feocromocitoma humano, en ganglios de rata y en células adrenomedulares de bovino en cultivo.

Estas observaciones sugieren que el FNA puede participar en la regulación central del balance de líquidos y sal, además su presencia en el núcleo periventricular indica que puede modular centros cardiovasculares. El FNA interacciona de forma importante con el sistema nervioso autónomo (SNA), los estímulos que inducen liberación del FNA como la sobrecarga de volumen y el incremento de la presión auricular, resultan en respuestas adaptativas del SNA. Al ocurrir cambios de presión y llenado dentro de la circulación, los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares envían señales aferentes que viajan a través de las fibras vagales y glossofaríngeas hacia el núcleo central y culminan con la disminución del flujo simpático. La exFNAción de volumen causada por infusión de salina provoca reducción de la excreción de norepinefrina (NE) y actividad de la beta-hidroxilasa en plasma, además de aumento en la excreción urinaria de dopamina (DA). Algunas investigaciones han sugerido que el FNA puede actuar como un modulador inhibitorio de la neurotransmisión, incluyendo la síntesis, liberación y acción de las catecolaminas (CA) (Kuchel, 1988). En el cuadro 2 se anotan algunas observaciones que sugieren el efecto inhibitorio del FNA en el SNA (tomado de Genest, 1988).

Efectos en otros órganos: En el pulmón, la pituitaria y el arco aórtico se han encontrado transcriptos e

inmunorreactividad del FNA, aunque en mucho menor concentración que en las aurículas (Gutkowska, 1988). En el pulmón, la deprivación de agua induce decremento de la concentración del péptido (Sakamoto, 1986). En el arco aórtico se ha localizado FNA inmunorreactivo en la adventicia, región en la que se piensa están localizados los barorreceptores. Esto sugiere la participación del FNA en la regulación de la presión sanguínea a través de este tipo de receptores (Gardner, 1987). Adicionalmente se ha encontrado a la hormona en células cromafines (McKenzie, 1985), la glándula submaxilar (Cantin, 1984) y la tiroides (Matsuo, 1985). Estos hallazgos hacen pensar que el efecto del FNA en estos órganos posiblemente esté relacionado con la regulación de la presión y balance hídrico local (Gutkowska, 1988).

Fisiopatología del péptido auricular natriurético:

En relación a los efectos del FNA, en estados fisiopatológicos donde hay un incremento de volumen circulante como falla cardiaca congestiva y falla renal terminal, sus efectos no son bien comprendidos hasta ahora. Se ha demostrado que los niveles del FNA están muy elevados en enfermos urémicos con hipertensión arterial (Predel 1989). Durante hemodiálisis se ha visto que los niveles basales de FNA se elevan hasta 5 a 10 veces la concentración normal (Ando 1988, Andersson 1988), para

disminuir después del procedimiento diálítico, pero sin alcanzar la concentración normal. Dado que la hormona produce incremento del hematocrito y decremento del volumen plasmático, aún en animales anéfricos (Almeida, 1986) y que puede regular el paso de líquidos del espacio intravascular al intersticial tanto en animales (Almeida 1986, Flüger 1986), como en humanos sanos (Weidman 1986), hipertensos (Hirata 1990) y urémicos (Jespersen 1990), se ha sugerido que el FNA contribuye a la compartimentalización de los fluidos corporales, sin embargo los mecanismos responsables de este efecto no se han definido claramente. En un estudio en ranas se propuso que el FNA aumenta la conductividad hidráulica de los capilares mesentéricos (Huxley 1987), sin embargo, ésto pudo deberse a que las concentraciones de FNA utilizadas en estos experimentos fueron muy elevadas. En otros estudios realizados con ratas (Trippodo 1987 y 1988) se encontró que el efecto del FNA parece estar relacionado con el balance del tono de los esfínteres pre y postcapilares sistémicos, disminuyendo preferentemente el tono del precapilar, de esta forma las fuerzas de Starling se modifican y se favorece el escape de líquido hacia el intersticio.

En los pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) sujetos a hemodiálisis, en los que las concentraciones de FNA se encuentran elevadas 5 a 10 veces sobre lo normal

(Ando 1988, Canella 1988) y que son sometidos a cambios bruscos de volumen, ya que durante la HD se les extrae hasta el 50% del volumen circulante en un período de tiempo muy corto; es probable que exista amplificación del efecto fisiológico del FNA. El proceso dialítico obliga a un ajuste rápido del volumen y de presión, lo cual no siempre resulta favorable ya que muchos de estos pacientes desarrollan hipotensión transdiálisis, la cual se ha atribuido a la pérdida del volumen intravascular (Rosa 1980, Kjellestrand 1980). Sin embargo se ha sugerido que el FNA puede contribuir directamente a la hipotensión en hemodíalisis (Morrisey 1988), en este estudio se propone que debido a la alta concentración del FNA, el efecto presor normal de las catecolaminas en respuesta a la pérdida de volumen, se bloquea o no se produce por el efecto inhibitorio que tiene el FNA sobre la liberación de norepinefrina. Por otra parte también se ha demostrado que la recuperación del volumen circulante después de la extracción de líquido está directamente relacionada con la magnitud del volumen intersticial (Koomans 1984).

OBJETIVOS

- ♦ Determinar si la elevación de la concentración plasmática de FNA en uremia interfiere con los ajustes de presión arterial y volumen circulante que ocurren en respuesta a la extracción de líquido durante los procedimientos de ultrafiltración y hemodiálisis.
- ♦ Establecer si este efecto es mediado por aumento en la permeabilidad vascular retardando la recuperación del volumen circulante o por alteración en la respuesta presora normal a la pérdida de volumen.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se estudiaron 14 pacientes del Depto. de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; 5 femeninos y 9 masculinos con edad promedio de 31.6 años (17-57 años) con insuficiencia renal terminal con depuraciones de creatinina menores a 3 ml/min. Todos los pacientes se encontraban en programa de hemodiálisis crónica en espera de trasplante renal, el tiempo en hemodiálisis fue en promedio de 6.14 meses (2-9 meses). El régimen de diálisis fue de 4 horas tres veces a la semana con filtros de fibra hueca de cuprofán con superficie de 1 m² (Capillary Flowdialyzer mod. 15.11 de Baxter Healthcare Corp. Deerfeld, Il. USA) y la solución dializadora fue de fórmula estándar con acetato (Diasol, Travenol, S.A.). Los pacientes se mantuvieron en un régimen dietético bajo en sodio (34 mEq/día) y potasio (25 mEq/día), un aporte calórico de 35 Kcal/kg/día y contenido de proteínas de 1 gr/kg/día. Se efectuó somatometría completa para lo cual se determinó el peso corporal antes y después del procedimiento de hemodiálisis, la talla, la circunferencia braquial y de muñeca y los pliegues cutáneos tricípital, subescapular y suprailíaco con plicómetro (Holtan LTD, Crymich, U.K.), con estos datos se calculó el porcentaje corporal de grasa y la masa magra (MM) según la fórmula:

$$\% \text{grasa} = \frac{4.95}{\text{densidad corporal} - 4.5} \times 100$$

donde:

$$\text{Densidad Corporal} = (c - m) \times \log (\sum \text{pliegues corporales})$$

donde c y m son constantes que se buscan en tablas de acuerdo a la edad y al sexo del sujeto.

$$\text{Masa Magra} = \text{Peso Corporal} - (\text{Peso Corporal} \times \% \text{grasa})$$

(Durnin, 1974)

Con la medida de la masa magra se estandarizaron los volúmenes corporales y para obtener la medición control de dichos espacios, los pacientes se compararon con un grupo constituido de 7 sujetos sanos de edades similares.

Protocolo de hemodiálisis: El proceso hemodialítico se realizó en la Unidad de Hemodiálisis del I.N.C. "Ignacio Chávez". Se procedió en forma secuencial de ultrafiltración (UF) seguida de hemodiálisis (HD). La UF se aplicó durante la primera hora en la cual se extrajo un volumen correspondiente al 50% del peso que cada paciente había aumentado desde la última diálisis. Durante las tres horas siguientes se aplicó HD convencional.

Protocolo de estudio: Al inicio del procedimiento y durante cada hora se registró la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)

(auscultatoria) y con estos datos se calculó la presión media:

$$PAM = PAD + \left(PAS - \frac{PAD}{3} \right)$$

En estos mismos períodos se tomaron muestras de sangre venosa periférica sin estasis para la medición del hematocrito; sodio y potasio séricos; osmolaridad sérica (Osm); nitrógeno uréico (BUN); creatinina sérica (CrS); proteínas plasmáticas (PT) y albúmina (Alb), con estos datos se calculó la presión oncótica (PO); actividad de renina plasmática (ARP); epinefrina, norepinefrina, adrenalina y péptido auricular natriurético (FNA). Se practicó ecocardiografía para estimar el gasto cardíaco (GC) en condiciones basales y después de UF-HD. También se registraron las dimensiones sistólicas y diastólicas de los ventrículos, tanto de las cavidades como de las paredes, así como la revisión del estado de las válvulas. Con los valores de GC y PAM se calcularon las resistencias periféricas totales (RPT). Al final del procedimiento se midió el volumen plasmático (VP) y el volumen extracelular (VEC); y se calcularon el volumen circulante (VC), el volumen intersticial (VI), el VEC prediálisis y recuperación del VC (RV).

Métodos:

Sodio y potasio séricos: Se cuantificaron por flamometría (IL-943 Flame photometer, Instrumentation Laboratory S.P.A. Milano 20128, Italy).

Osmolaridad sérica: Se determinó por punto de fusión en osmómetro (Osmometer 3D2, Advanced Instruments Inc. Needham Heights MA, 02194 USA).

Nitrógeno uréico y creatinina sérica: Se determinaron con autoanalizador (BUN analyzer 2 mod 6519 y Creatinine analyzer 2 mod 2500 ambos de Beckman Int., Fullerton CA, 92634 USA).

Proteínas plasmáticas y albúmina: Se cuantificaron con equipo automático (DU system, Beckman-RIIC Ltd. High-Wycombe-Bucks HP12 4JL U.K.).

Presión oncótica: Se calculó indirectamente a partir de los resultados de PT y Alb con la siguiente fórmula:

$$O = 2.1(PT) + 0.16(PT)^2 + 0.009(PT)^3 \text{ (mmHg)}$$

(Huerta-Torrijos, 1985).

Actividad de renina plasmática: Se cuantificó por RIA con estuche comercial (RIANEN, Angiotensin I RIA Kit cat. NEA-

104.105, DuPont Co. Billerica MA, 01862 USA). Las muestras se tomaron en tubos fríos con EDTA a una concentración de 1 mg/ml y se centrifugaron inmediatamente en refrigeración, el plasma se separó y se almacenó a -20°C hasta su procesamiento. El método para determinar la actividad de la renina plasmática se basa en la medición de la Angiotensina I, la cual es el primer metabolito de la actividad de la renina:

Angiotensinogeno renina → Angiotensina I
Angiotensina I enzima conversora → Angiotensina I
Angiotensina II angiotensinasas → Frag inactivos

si se bloquea a la enzima conversora y a las angiotensinasas, presentes ambas en el plasma normal, la acumulación de la angiotensina I refleja la actividad de la renina, en este ensayo se utiliza EDTA, dimercaprol y 8-hidrixiquinolina para inhibir estas enzimas. Como se ha observado que la actividad máxima de la renina humana es a pH de 5.5, la reacción de acumulación de A-I se lleva a cabo a este pH, acortando el tiempo de generación a una hora. La cantidad de A-I generada se mide por radioinmunoensayo. El principio básico de este procedimiento es la competencia entre el antígeno marcado con el isótopo radioactivo (¹²⁵I-A I) y el no marcado o "frío" (A I) por una concentración fija de sitios de unión o anticuerpo. Se permite que una cantidad dada del trazador reaccione con una

concentración fija y limitada de anticuerpo y al incrementarse la cantidad de antígeno frío (de los estándares o muestras), la reacción antígeno marcado-anticuerpo disminuye en proporción a la cantidad de antígeno frío presente. La separación de antígeno que se unió del que no, se logra agregando un segundo anticuerpo que reacciona con el complejo antígeno-anticuerpo primario y lo precipita. El segundo anticuerpo es preparado en contra de la gamma globulina de la especie usada para desarrollar el primer anticuerpo (anti-angiotensina-I). Después de incubar y centrifugar, se descarta el sobrenadante y al complejo antígeno-anticuerpo se le cuenta la radioactividad para cuantificar el trazador unido en un contador de emisiones gamma. Con los datos obtenidos de los estándares se construye una curva tipo, en la cual se interpolan los valores de las muestras. La renina plasmática se expresa como ng/ml/h de angiotensina-I generada.

Epinefrina, norepinefrina y dopamina: Se determinaron por ensayo radioenzimático (CAT-A-KIT, cat. TRK.895 Amersham Int. Buckinghamshire HP7 9NA, England). Las muestras se tomaron en tubos que contenían solución de EGTA (90 mg/ml de muestra) y glutatión (60 mg/ml de muestra) a pH=7.4. Los pacientes permanecieron en posición supina al menos 30 minutos antes de tomar la muestra, inmediatamente después de haberla tomado se

invirtió el tubo varias veces para mezclar la sangre con los preservadores. Los tubos se colocaron en hielo y se centrifugaron en refrigeración a 3500 rpm/10 min. Se separó el plasma y se almacenó a -70°C hasta su procesamiento. El ensayo radioenzimático utiliza a la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) para catalizar la transferencia del grupo ^3H -metilo de la molécula tritiada de S-adenosil-L-metionina (^3H -SAM) al grupo hidroxilo en la posición 3 de las catecolaminas E, NE y D. La separación de los productos resultantes: ^3H -metanefrina, ^3H -normetanefrina y ^3H -metoxitiramina se hace por cromatografía en capa fina. La banda que corresponde a la ^3H -metoxitiramina es contada directamente. Las bandas que corresponden a la ^3H -metanefrina y ^3H -normetanefrina son convertidas a ^3H -vainillina por oxidación peryódica antes de ser contadas.

Factor natriurético auricular: La medición de esta hormona se realizó por ensayo de radiorreceptor (αANP (**125**I) RRA system cat. RPA.514 Amersham Int. Buckinghamshire HP7 9NA, England). Las muestras de sangre se tomaron en tubos fríos que contenían EDTA (1mg/ml de muestra) y aprotinin (500 KIU/ml de muestra), que es un inhibidor de proteasas. Se procedió a centrifugar también en frío inmediatamente y a la separación del plasma el cual se almacenó a -70°C hasta su posterior procesamiento. La cuantificación del FNA requiere su previa extracción cromatográfica con

cartuchos Sep-Pak C18 (Waters As. cat. 51910, Milford MA, 01757 USA) (Sagnella 1985): Los cartuchos se activan con 10 ml. de mezcla de etanol:agua:ac.acético (90:6:4) y 10 ml de ac.acético al 4% a flujo de 5 ml/min. Las muestras de plasma (2 ml.) se aplicaron a los cartuchos previa acidificación (para evitar proteólisis) con 3 volúmenes de ac.acético al 4% seguida de centrifugación. Las columnas se lavaron con 5 ml de ac.acético al 4%. Las muestras se eluyeron con 3 ml. de mezcla etanol:agua:ac.acético (90:6:4) y se colectaron en tubos de polipropileno, posteriormente se secaron con flujo de aire y en baño maría a 50°C para agilizar el proceso. Las muestras secas se guardaron a -70°C hasta la realización del ensayo.

El ensayo de radorreceptor está basado en la competencia entre el FNA frío (de las muestras o estándares) y ¹²⁵I-FNA humano por un número limitado de sitios de unión sobre una preparación de receptores de glándula adrenal bovina específica para formas biológicamente activas de la molécula de péptido auricular natriurético. Con cantidades fijas de radioligando y receptor, la cantidad de ligando radioactivo unido al receptor es inversamente proporcional a la concentración de ligando frío adicionado. El receptor unido al FNA se separa del ligando libre por centrifugación. En la pastilla queda la preparación del receptor y la fracción libre en el sobrenadante el cual se descarta por decantación. La proporción de radioligando

unido se mide por emisión de radioactividad en un contador de radiaciones gammas. Se traza una curva tipo con los estándares y los resultados de las muestras se interpolan a partir de ésta para determinar la concentración del péptido.

Gasto cardíaco: Se hizo una medición basal y otra post UF-HD del gasto cardíaco mediante ecocardiografía (Andersson 1988) con equipo Varian 1700 (Los Angeles CA, USA). También se registraron las dimensiones sistólicas y diastólicas de los ventrículos, tanto de las cavidades como de las paredes, así como la revisión del estado de las válvulas. Con la medida de GC y PAM se calcularon las resistencias periféricas totales (RPT) según la fórmula:

$$RPT = \frac{1333 \times PAM \text{ (mmHg)}}{GC \text{ (ml)}}$$

(Guyton, 1980)

Volúmenes corporales: Al final del procedimiento se midió el volumen plasmático (VP) mediante el cálculo del espacio de distribución de 10 mCi de ¹²⁵I-Albúmina sérica humana (cat. 1M.17P Amersham Int. Buckinghamshire HP7 9NA, England) aplicada por vía endovenosa (Albert 1965). Para evitar errores por extravasación del radiotrazador se tomaron muestras cada 10 min. durante una hora para corregir por velocidad de desaparición. El VEC se midió por dilución de ¹³¹I-Iodothalamato. Se inyectó por vía

endovenosa 1 mCi/Kg de peso (actividad específica 0.11 mCi/mg, ININ México, D.F.) y se tomaron muestras cada 15 min. durante la primera hora y cada 30 min. la segunda hora. Los cálculos se realizaron siguiendo los principios generales de mediciones por dilución (Blahd 1972):

$$V_2 = \frac{C_1 V_1 - C_E V_E}{C_2}$$

Donde: C representa la concentración de la sustancia marcadora y V el volumen que contiene a esa sustancia. Los supraíndices indican: 1) Concentración y volumen de la solución administrada, 2) Concentración del marcador en el compartimiento del cuerpo cuyo volumen va a ser medido y E) Concentración y volumen del marcador excretado (orina).

Tomando en cuenta que la velocidad de equilibrio tiene varios componentes se corrigió por regresión logarítmica la curva de desaparición del radiotrazador y se extrapoló al tiempo cero para el cálculo de dilución (Ryan 1956). El VC se tomo como:

$$VC = \frac{VP}{1 - (0.87)^{Htc}} \times 100$$

El volumen intersticial (VI) se calculó como:

$$VI = VEC - VP$$

Considerando la masa eritrocítica estable a lo largo del estudio se calcularon los VC inicial y después de cada hora del estudio en base a las mediciones del hematocrito. Para tener el valor del VEC prediálisis se sumó al VEC medido con la pérdida de peso total expresada en ml. suponiendo estático el volumen intracelular. Todas las detecciones de isótopos radioactivos se hicieron en un contador gamma (Gammacord II Ames Co. Div. of Miles Laboratories Inc. Elkhart IND, 46514 USA). Con la medida del VC y el líquido extraído (medición directa durante UF y pérdida de peso durante HD) se pudo calcular la recuperación (RV) del VC tomándola como:

$$V = \text{Vol. actual} - (\text{Vol. previo} - \text{Vol. del UF})$$

$$V = \text{Vol. actual} - (\text{Vol. previo} - \text{Pérdida de peso en ml})$$

(Kocmans, 1984)

Estadística: Los resultados se expresan como promedios \pm error estándar de la media. Se analizaron las diferencias entre grupos mediante t de student para muestras independientes y los cambios a lo largo del estudio mediante análisis de varianza y se obtuvieron correlaciones simples y múltiples entre los diferentes parámetros mediante mínimos cuadrados.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se detallan la edad, sexo, causa de IRC, depuración de creatinina y tiempo de hemodiálisis de cada paciente.

Hemodinámica: En la Tabla 2 están los datos hemodinámicos basales individuales. Seis pacientes tuvieron presiones diastólicas por arriba de 90 mmHg. Los gastos cardiacos y las resistencias periféricas totales se encontraron dentro del rango reportado por otros autores.

Composición corporal: En la Tabla 3 y 4 se muestran los resultados individuales de la composición corporal basal de los controles y los pacientes. En la gráfica 1 se observa que el porcentaje de grasa correlaciona positivamente con la edad ($r = 0.73$).

La insuficiencia renal crónica se asoció a exFNAción de volumen extracelular en todos los casos. Como se observa en la gráfica 2 el incremento fue significativo para todos los compartimientos líquidos respecto al grupo control. El volumen plasmático fue 10.61 ± 0.67 en % de masa magra vs $5.60\% \pm 0.36$ en el control, el volumen circulante $13.54\% \pm 0.68$ vs $7.96\% \pm 0.95$, el volumen extracelular $24.38\% \pm 1.82$ vs $18.8\% \pm 1.42$ y volumen intersticial $13.91\% \pm 1.32$ vs $12.2\% \pm 1.1$;

siendo todas las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). El hematocrito se encuentra disminuido en todos los pacientes indicando también expansión de volumen.

Osmolaridad y presión oncótica: En la Tabla 4 están las mediciones basales de osmolaridad, PT, Alb, y las PO calculadas. En tres pacientes se encontraron osmolaridades por arriba de 300 mOsm/kg atribuibles a solutos diferentes del sodio. Las PT se encontraron normales, excepto en tres pacientes con disminución moderada. La Alb se encontró menor a 3 g/l en 2 pacientes. La PO no se encontró menor de 16.5 mmHg en ningún caso.

Hormonas: En la Tabla 5 están los valores basales de FNA, ARP y catecolaminas. El FNA se encontró por arriba del rango normal en 12 de 14 pacientes con elevaciones que variaron entre 190 y 1300 fMol/L. En la gráfica 3 se muestra la correlación que se encontró de los valores basales de volumen circulante con la concentración plasmática de FNA ($r = 0.56$) y en la gráfica 4 se muestra la correlación entre VEC y FNA ($r = 0.56$). La ARP y las catecolaminas tendieron a ser elevadas

Efecto de la ultrafiltración y hemodiálisis: El volumen extraído durante la hora de UF fue de 1079 ± 67 ml. y la pérdida de peso al final de la HD de 1536 ± 133 g, lo que indica una pérdida de volumen adicional durante este

período de 457 ml. aproximadamente, en promedio En la gráfica 5 se observa la variación obtenida en V.C. de cada paciente representada como porcentaje de masa magra en cada período respecto al basal (antes de la UF). La línea gruesa representa la variación de los 14 pacientes en promedio de acuerdo con la cantidad de líquido extraído en ambos períodos, 19.73% al final de la UF y 28.1% al final de la HD. En la figura 6 se gráfica la recuperación porcentual del volumen circulante, en algunos pacientes la línea que une los períodos de UF a HD es recta, lo que indica que no hay recuperación del VC, en los demás la recuperación es variable (líneas ascendentes de un punto al otro). La recuperación del VC correlacionó con la magnitud del VI, tanto en UF ($r=0.6$, fig. 7), como al final de la HD ($r=0.85$, fig. 8).

En la figura 9.A se muestran las variaciones porcentuales en Hct (UF= 8.06 ± 1.51 , HD 7.6 ± 1.85); PT (UF= 8.64 ± 1.8 , HD= 6.4 ± 1.9) y Alb (UF= 8.85 ± 2.1 , HD= 9.04 ± 2.2); todos fueron significativos respecto a los valores basales ($p<0.01$). No hubo diferencias entre los porcentajes de cambio de PT o Alb con Htc. La osmolaridad sérica (fig. 9.B) se mantuvo prácticamente sin cambios al término de la UF (298.36 ± 2.67) y descendió de 302.71 ± 3.29 en el basal a 291.36 ± 3.63 en HD ($p<0.01$).

En la fig. 9.C se ven los cambios de PAS (basal= 147 ± 7 , UF= 137 ± 6 , HD= 127 ± 7 ; $p<0.01$), PAD(basal= 92 ± 4 , UF= 87 ± 4 ,

HD = 81 ± 4 ; $p < 0.01$) y PAM (basal = 110 ± 5 , UF = 103 ± 4 , HD = 96 ± 5 ; $p < 0.01$) con cambios significativos entre basal vs UF y basal vs HD ($p < 0.01$).

Los cambios en PAM se asociaron con las variaciones en VC al final de UF ($r = 0.6$, fig. 10), no obstante al final de la HD no hubo correlación, debido a que varios pacientes tuvieron disminución de PA sin cambio en VC.

La concentración plasmática de FNA no correlacionó con la recuperación del VC. También se observó que al caer el VC durante la UF disminuyó la concentración del FNA, manteniendo la misma proporción que en el período basal. En la fig. 11 se observa como todos los puntos de la correlación basal se desplazan hacia el origen dando lugar a una nueva línea de regresión similar a la primera. Después de la HD, cuando se tuvo una reducción adicional del VC, encontró otro desplazamiento de los puntos en el mismo sentido, mostrando que la elevación del FNA es dependiente del VC.

La renina plasmática se redujo de 5.1 ± 1.8 a 3.66 ± 0.9 en UF sin significancia estadística y se elevó a 6.9 ± 0.9 ($p < 0.05$) después de HD. La NE se incrementó sobre los valores basales (1080 ± 362) en UF (1479 ± 810) y HD (1113 ± 255) sin alcanzar significancia, lo mismo se observó con E (basal = 849 ± 255 , UF = 1387 ± 381 y en HD = 1269 ± 280

alcanzando esta última significancia, $p < 0.05$). La D descendió de 1611 ± 618 a 1336 ± 405 en UF y 924 ± 151 en HD. En esta última el cambio fue significativo (gráfica 12).

Al final de HD el GC cambió de 5.59 ± 0.57 a 6.09 ± 0.58 l/min sin significado estadístico, y la RPT de 1693 ± 757 a 1612 ± 182 ($p = NS$). No se observó correlación entre las variaciones absolutas y porcentuales de RPT con VC, FNA, RP o catecolaminas del grupo completo, sin embargo considerando dos poblaciones diferentes de acuerdo a la magnitud de VI, (una con VI bajo ($VI < 14\% MM$) y otra con VI alto ($VI > 14\% MM$)), y posteriormente en una segunda categorización según el rango de FNA ($FNA < 600$ fMol/l. y $FNA > 600$ fMol/L) obtuvimos 4 subgrupos: 1) VI alto, FNA alto; 2) VI alto, FNA bajo; 3) VI bajo, FNA Alto y 4) VI bajo, FNA bajo. Analizando al grupo de esta forma se pudo observar que en los pacientes del subgrupo 4 (con menor VI y menor FNA), la RPT aumenta, en cambio cuando el FNA es elevado (subgrupo 3), disminuye. En los pacientes con mayor VI, independientemente del rango de FNA (subgrupos 1 y 2), la respuesta en RPT es negativa, estos cambios se pueden observar en la figura 13. En los pacientes en quienes las RPT descendieron al final de la HD, el cambio se dio a pesar de haber tenido incremento de ARP y NE o E.

TABLA 1*Características de los pacientes*

Paciente	Edad/Sexo (años)	Causa de IRC	Tiempo en HD (meses)
1	29/M	GNC	7
2	46/M	NE	6
3	18/M	Alport	7
4	22/M	GNC, RIR	9
5	23/M	GNC	7
6	57/F	NE	3
7	39/M	GNC	9
8	20/M	GNC	5
9	56/F	NE	6
10	17/M	GNC, RIR	7
11	50/M	GNC	7
12	21/F	GNC	4
13	23/F	GNC	7
14	22/F	GNC	2

IRC: Insuficiencia renal crónica

GNC: Glomerulonefritis crónica. NE: Nefroesclerosis. RIR: Rechazo de injerto renal

TABLA 2
Datos hemodinámicos

Paciente	Frec Cardiaca lat/min	PAS	PAD ----- mmHg	PAM	Gasto cardiaco l/min	RPT d/s/cm ⁻⁵
1	80	128	82	97	9.12	851
2	90	132	76	95	9.99	777
3	80	138	78	98	4.48	1750
4	82	128	66	87	4.79	1337
5	80	110	80	90	4.48	1286
6	80	170	110	130	4.64	2241
7	60	210	108	142	8.25	3399
8	100	170	120	137	8.10	1353
9	80	165	95	118	3.60	2622
10	80	128	85	99	3.36	2357
11	82	130	90	103	6.89	1196
12	80	167	103	124	6.88	1442
13	76	150	100	117	6.38	1466
14	80	130	90	103	6.48	1272

PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media;

RPT: Resistencias periféricas totales.

TABLA 3*Composición corporal de los controles*

Sujeto	Peso (Kg)	VP (%PC)	VEC (%PC)	VI (%PC)
1	52	4.9	21	16.1
2	56	5.1	21	15.9
3	62	5.3	21	15.7
4	68	5.6	21	15.4
5	71	5.9	18.4	12.5
6	57	6.1	17	10.9
7	67	6.2	16.5	10.3
8	60	5.55	18.75	13.2
media	61.63	5.58	19.33	13.75

TABLA 4
Composición corporal basal

Pac	PC Kg	% grasa	MM % PC	Htc %	V.P. ml	V.P. % M.M.	V.C. ml.	V.C. % M.M.	VEC ml.	VEC % M.M.	V.I. ml.	V.I. % M.M.
1	51.8	7.7	45.9	26.0	6110	13.3	7896	17.2	12700	26.7	6590	14.4
2	53.0	16.1	43.6	32.0	3691	8.5	5115	11.7	8400	19.3	4709	10.8
3	43.6	9.4	40.3	28.0	2599	6.4	3436	9.5	5721	16.2	3122	9.7
4	41.3	11.9	36.7	18.0	4578	12.5	5428	14.8	9594	26.1	5016	13.7
5	56.3	9.1	49.9	22.0	5800	11.6	7173	14.4	12900	25.9	7100	14.2
6	41.1	27.3	28.9	23.0	3754	13.0	4693	16.2	8023	27.8	4269	14.8
7	53.0	12.0	43.9	34.0	3757	8.6	5335	12.2	10255	23.4	6428	14.8
8	56.0	11.7	48.6	19.5	5930	12.2	7142	14.7	12800	26.3	6870	14.1
9	64.8	34.5	42.5	30.0	3833	9.0	5695	13.4	5500	12.9	1662	4.1
10	50.9	11.1	44.4	26.5	3320	7.5	4315	9.7	7900	17.8	4580	10.3
11	62.2	21.7	47.9	29.0	4176	8.7	5585	11.7	10600	22.1	6424	13.4
12	44.0	18.6	33.5	20.8	4982	14.9	6072	18.1	13744	41.0	8762	26.2
13	41.7	21.6	31.3	22.0	3257	11.3	4028	12.9	9140	29.2	5883	18.8
14	39.5	13.9	32.7	16.5	3648	11.1	4248	13.0	8700	26.6	5062	15.5

PC: Peso corporal; MM: Masa magra, Htc; Hematocrito, VP: Vol plasmático, VC: Vol.circulante, VEC: Vol. Extracelular, Vi: vol.Intersticial

TABLA 5
Electrolitos, osmolaridad, proteínas

Paciente	Na mEq/l	K mEq/l	Osm mOs/k	Alb g/dl	PT g/dl	PO mmHg
1	138	5.88	299	3.8	5.2	17.0
2	131	7.8	303	3.0	5.2	17.0
3	140	5.95	303	4.8	5.8	19.2
4	147	5.63	307	2.8	6.3	20.9
5	133	5.05	309	2.7	5.1	16.6
6	138	5.1	327	4.3	7.3	24.6
7	140	4.6	305	3.9	6.7	22.4
8	143	6.5	311	4.4	6.6	22.1
9	140	4.7	302	3.2	6.9	23.1
10	140	4.9	302	4.5	6.7	22.4
11	136	5.0	283	4.3	8.1	27.5
12	130	4.4	279	3.6	5.8	19.2
13	140	6.2	295	4.3	6.6	22.1
14	134	7.4	303	4.3	7.8	26.5

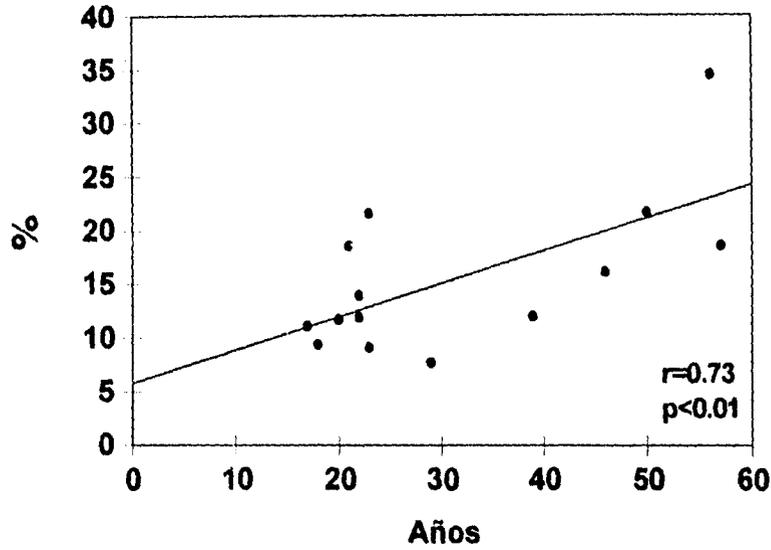
Na. Sodio, K: Potasio, Osm: Osmolaridad, Alb. Albúmina, PT: Proteínas totales, PO: Presión oncótica

TABLA 6
Hormonas

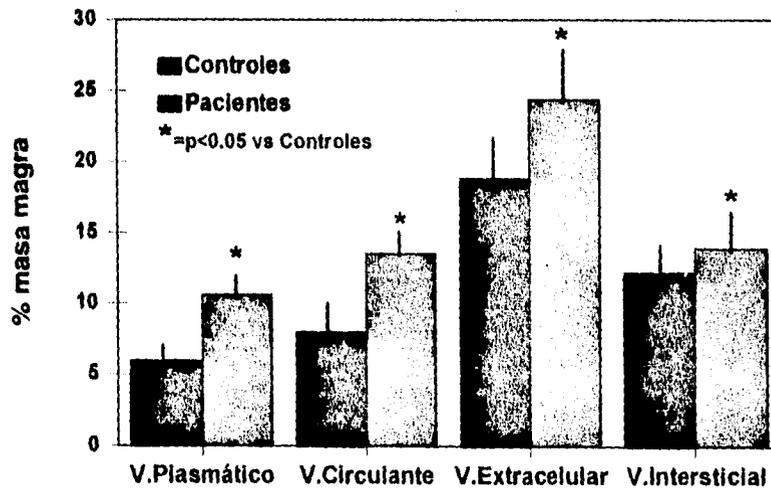
Paciente	FNA fm/l	ARP ng/ml/h	E pg/ml	NE pg/ml	D pg/ml
1	1000	0.5			
2	1020	12			
3	480	4.5			
4	780	1.0			
5	990	8.1	902	1055	4575
6	650	1.2			
7	650	10.5			
8	390	0.6			
9	340	23	222	191	232
10	60	4.5	1998	2757	3494
11	60	2.9	718	714	2585
12	1300	3.0			
13	600	2.4	377	635	604
14	190	3	878	1130	1139

FNA: Péptido auricular natriurético, ARP: Actividad de renina plasmática, E: Epinefrina, NE: Norepinefrina, D: Dopamina

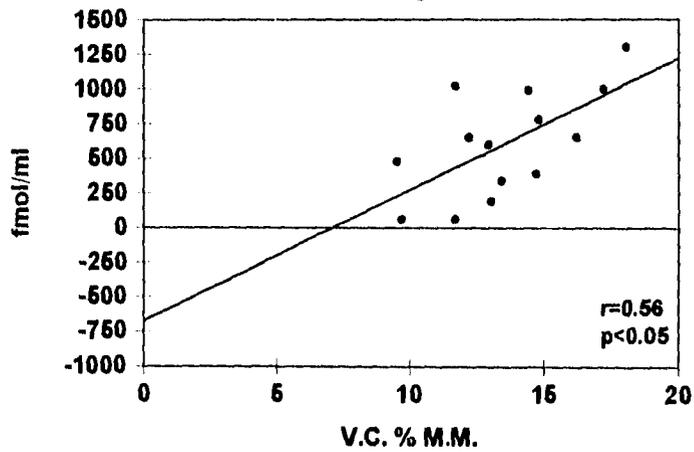
Gráfica 1. Relación entre Grasa Corporal y Edad



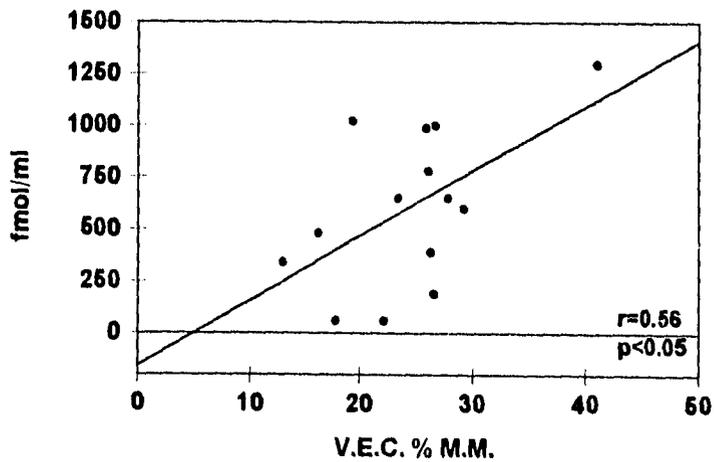
Gráfica 2. Compartimientos Líquidos



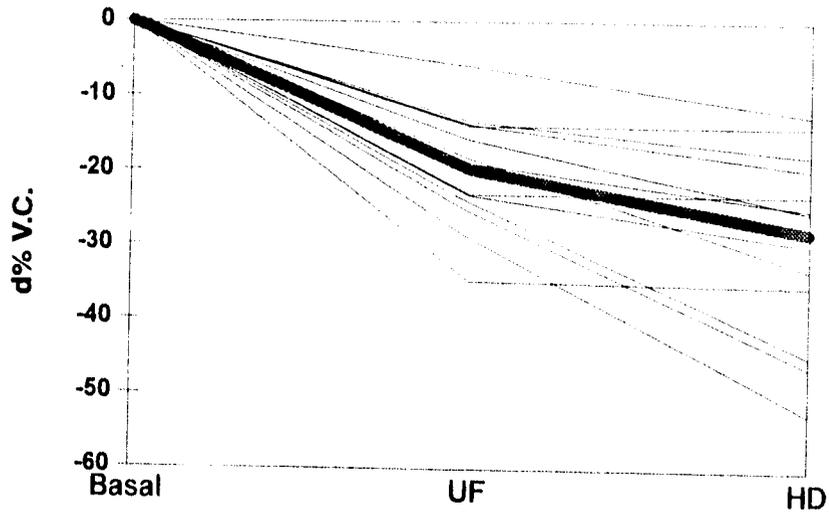
Gráfica 3. Correlación entre los Valores Basales de FNA y VC



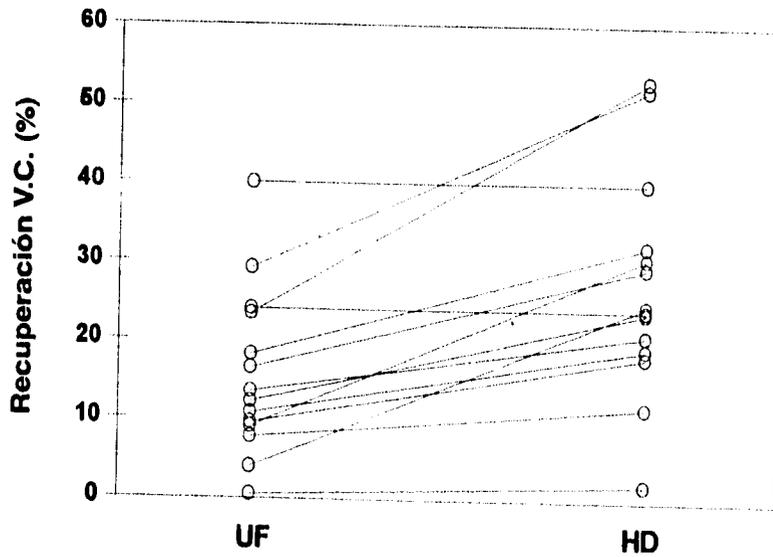
Gráfica 4. Correlación entre los Valores Basales de FNA y VEC



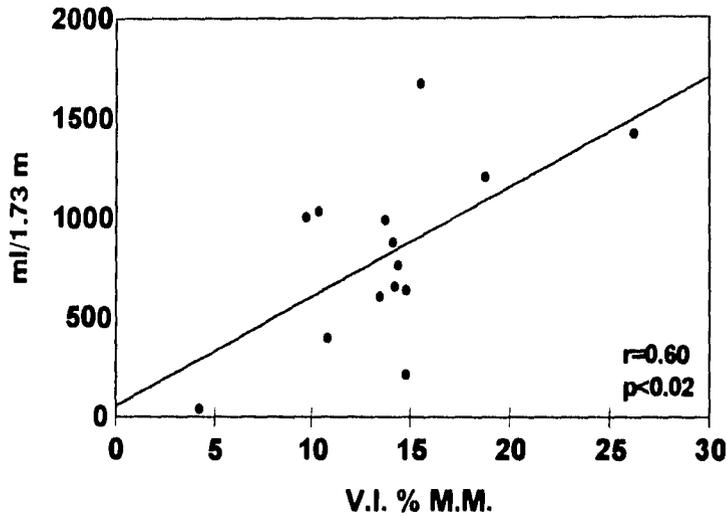
Gráfica 5. Efecto de la UF-HD en el V.C.



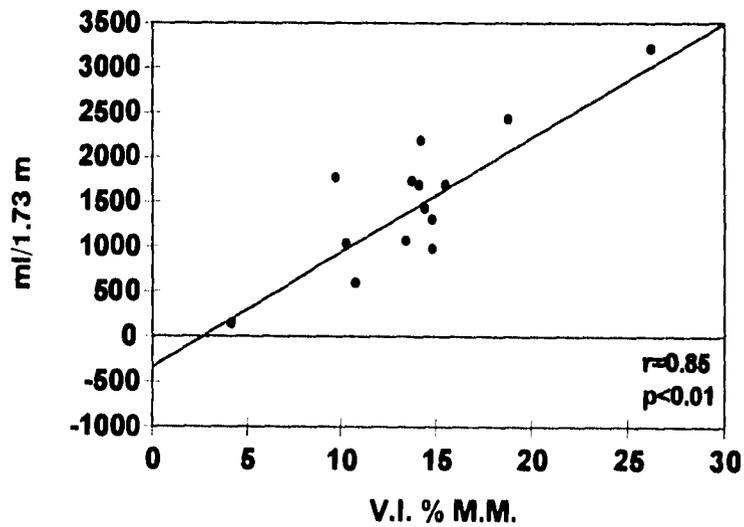
Gráfica 6. Recuperación Porcentual del V.C.



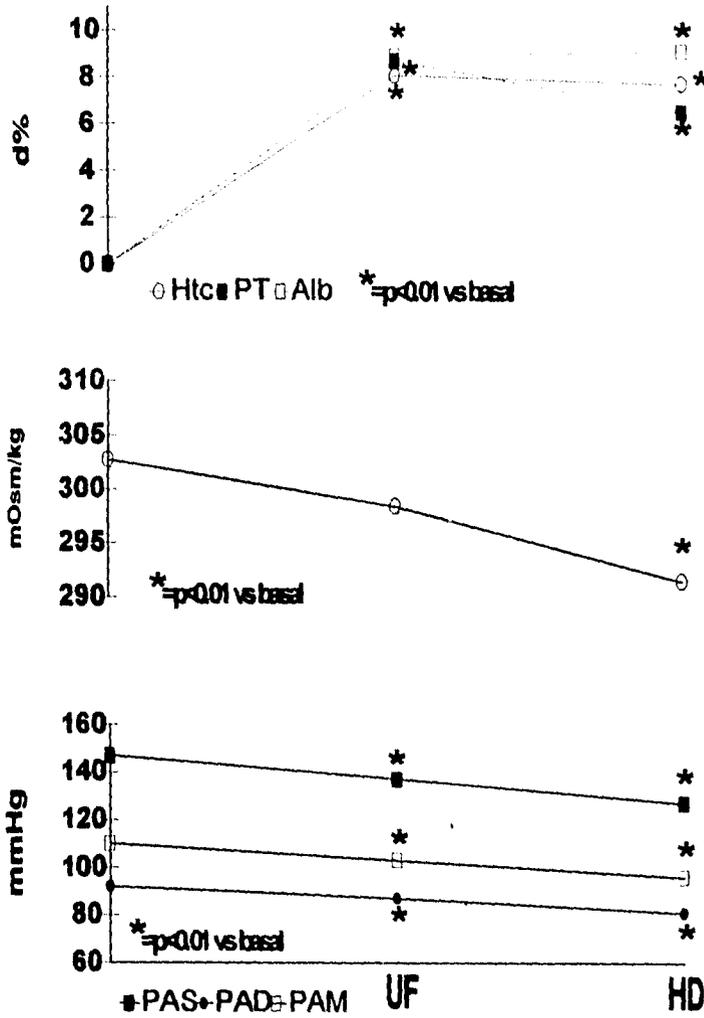
Gráfica 7. Correlación entre el V.I. y la Recuperación del V.C. después de UF



Gráfica 8. Correlación entre el V.I. y la Recuperación del V.C. después de HD

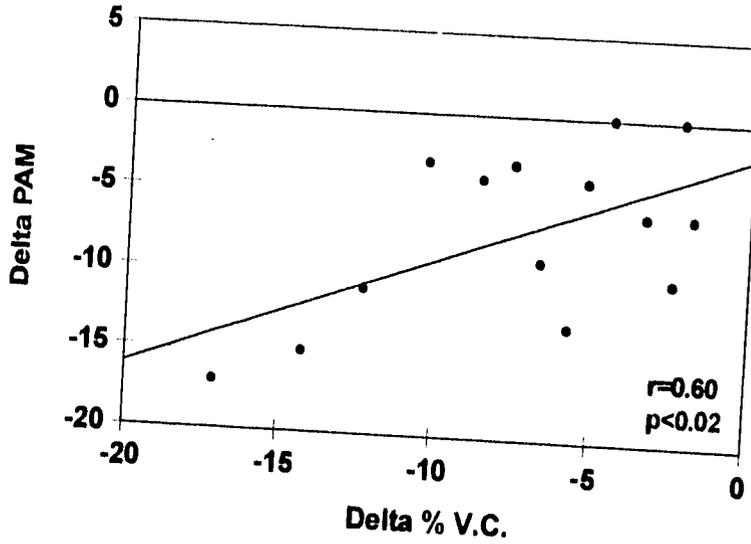


Gráfica 9. Variaciones en Htc, PT, Alb, Osmolaridad y Presión Arterial durante UF y HD

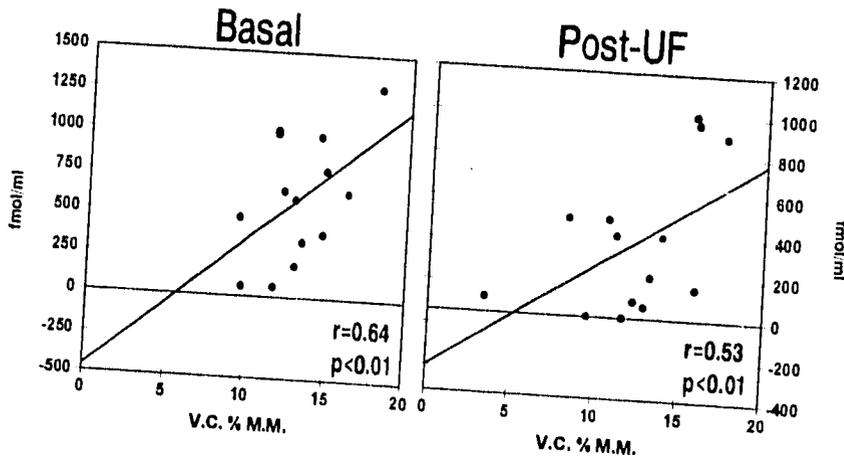


Htc: Hematocrito, PT: Proteínas totales, Alb: Albúmina, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, PAM: Presión arterial media

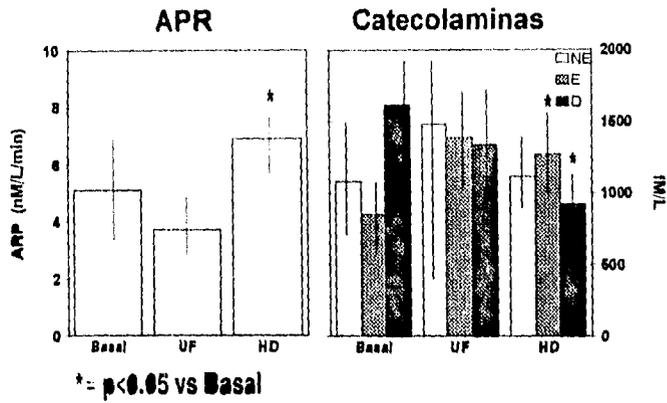
Gráfica 10. Correlación entre Δ PAM y Δ VC al final de UF



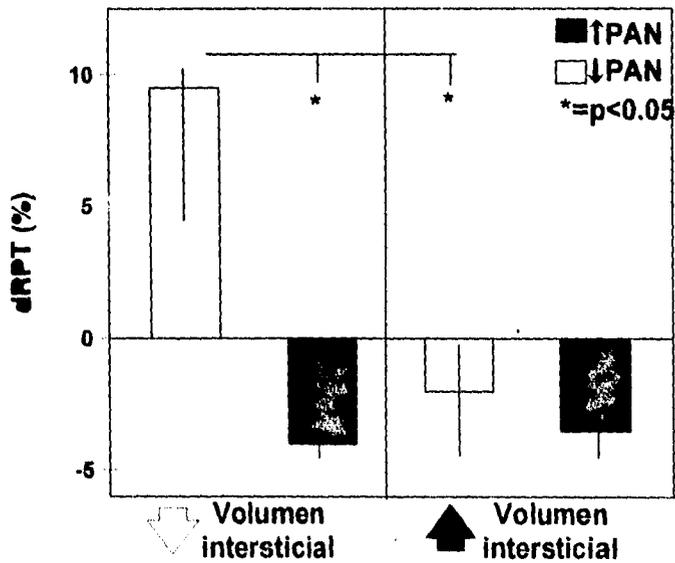
Gráfica 11. Correlaciones entre la Concentración de FNA y el VC Basal y después de UF



Gráfica 12. Actividad de Renina Plasmática y Catecolaminas



Gráfica 13. Efecto del FNA y V.I. sobre el ΔRPT



DISCUSION

El grupo de pacientes analizados puede considerarse representativo de la población que padece Insuficiencia renal terminal, ya que tiene características de composición corporal semejantes a las de otros estudios en cuanto a contenido de grasa (Schoenfeld, 1983 y Cianciaruso, 1989), lo que indica un estado nutricional parecido, y exFNAción de compartimientos líquidos (Nickel, 1953 y Cangiano, 1976).

La concentración plasmática de FNA encontrada en nuestros pacientes se encontró elevada, lo que es compatible con estudios previos relacionados con IRCT en humanos (Ando, 1988; Canella, 1988; Andersson, 1988; Wilkins, 1986; Hasegawa, 1986; Kojima, 1987; Eisenhauer, 1988; Hirata, 1988 y Predel, 1989). Este hallazgo se ha tratado de explicar de diferentes formas: Predel (1989) ha propuesto una tasa de eliminación deficiente de la hormona debida a la disminución de la masa renal, esta idea está de acuerdo con la observación de Hirata y cols. (1988) en la que encuentra disminución de la tasa metabólica en este tipo de pacientes. Por otro lado, Ando (1988) y Canella (1988) sugieren que el incremento en la concentración plasmática de FNA parece estar determinado fundamentalmente por la expansión de los

volúmenes líquidos puesto que existe correlación entre VC y VEC con FNA plasmático. Dentro de esta misma línea Wilkins (1986), Kojima (1987) y Predel (1989) observaron que al disminuir los volúmenes corporales después de UF y HD, los niveles de la hormona bajan también y Andersson (1988) encontró que esta disminución de volumen está en proporción directa con el decremento del FNA. Con estas evidencias, Eisenhauer (1988) ha propuesto al FNA como marcador bioquímico del grado de sobre hidratación. Por otra parte, en estudios realizados en ratas por Jackson y cols (1988) se han encontrado las mismas respuestas. De esta forma, los resultados obtenidos están de acuerdo con los trabajos en los que encuentran que el incremento de los volúmenes corporales es la causa principal del aumento en la concentración plasmática de FNA en IRC (Ando, 1988; Canella, 1988; Andersson, 1988; Wilkins, 1986; Hasegawa, 1986; Kojima, 1987; Eisenhauer, 1988; Hirata, 1988 y Predel, 1989).

En este contexto es interesante notar que la marcada elevación del FNA no se asoció a caída dramática de la presión arterial como ha sido observado en sujetos sanos a los que se les aplicaron concentraciones semejantes por vía intravenosa (Biollaz, 1986). A este respecto, Weidman (1986) en humanos y Lee (1990) en monos, han observado que la exFNAción crónica del VEC tiene influencia negativa sobre el efecto hipotensor del FNA. De acuerdo con estos

hallazgos, Pammami (1988) hizo la observación que en ratas con reducción de masa renal, exFNAción de volumen y elevación de FNA al ser infundidas con anticuerpos anti-FNA se produce un marcado incremento en la presión arterial; esto indica que si bien el FNA tiene menor potencia durante expansión crónica del VEC (Luft, 1986), sigue siendo un factor importante en el control de la tensión arterial en IRC.

En estudios previos clínicos y experimentales la infusión aguda de FNA a dosis farmacológicas produce escape de líquido del VC al VI con la consecuente elevación del hematocrito y la concentración de proteínas séricas (Almeida, 1986; Fliger, 1986; Weidman, 1986; Hirata, 1990; Jespersen, 1990; Huxley, 1987 y Trippodo, 1987 y 1988). De acuerdo con estos hallazgos es interesante que en pacientes con IRC las concentraciones elevadas de FNA no coexistan con VC disminuido, el cual de hecho está elevado. Esta situación sugiere que probablemente existan otros factores que tienen acción permisiva sobre la respuesta vascular al FNA. En nuestros resultados no encontramos datos que sugieran que el FNA altere la permeabilidad al agua ni a macromoléculas como indica el hecho que no hubo correlación entre la concentración de la hormona y la recuperación del VC, ni tampoco se encontró evidencia de pérdida de proteínas plasmáticas y los cambios detectados

en proteínas totales y albúmina fueron paralelos a los cambios en el hematocrito.

En un sujeto sano la reducción brusca del VC tiene como respuesta normal el aumento sistémico moderado del tono de los esfínteres precapilares, dando paso a un flujo capilar más lento y a la reducción de la presión hidrostática intracapilar permitiendo mayor entrada de líquido desde el espacio intersticial. Cuando la pérdida de VC es exagerada se requiere de mayor vasoconstricción para mantener la presión arterial (Mellander, 1967) En nuestros pacientes la recuperación del VC correlacionó con la magnitud del VI, sugiriendo que los mecanismos básicos de ajuste de volumen se encuentran conservados. Además en pacientes en HD, Fauchald (1986) y Rodríguez (1981), han observado que la sobrecarga intermitente de líquidos activa mecanismos locales de prevención de edema como son la disminución de la presión oncótica intersticial y un drenaje linfático más eficiente y en consecuencia un mayor gradiente coloidosmótico transcapilar que en conjunto con el incremento de la presión oncótica intracapilar durante UF y HD facilita la recuperación del VC perdido. Evidentemente la recuperación del VC requiere que el VI sea normal o alto porque en caso contrario no habría líquido que supliera la pérdida.

La fase crítica para la homeostasis de VC y PA sobreviene cuando el VI está reducido pues en estas condiciones el VC no puede recuperarse y se requiere de vasoconstricción para mantener la PA, no obstante en pacientes en HD que desarrollan hipotensión transdiálisis, Kinet (1982) y Hampf (1979) han observado una respuesta vasoconstrictora pobre a la pérdida de VC. Respecto a esto Morrison (1980) y Mac Donald (1981) han hecho la observación que los sujetos con IRCT tienen incapacidad para mantener la presión arterial en condiciones de disminución de VC, lo cual en ambos estudios se atribuye a neuropatía. En nuestro grupo de pacientes no se investigó la presencia de neuropatía, sin embargo hay que señalar que Nies (1979) ha descartado este mal como factor definitivo en la hipotensión transdiálisis. Cabe señalar que en nuestros pacientes no hubo cambios en el GC y en cuanto a RPT éstas tendieron a disminuir sólo en aquellos pacientes con VI bajo y concentraciones elevadas de FNA. Adicionalmente, no se detectó elevación de A o NE cuando cayó la presión arterial, ni hubo correlación entre los cambios de RPT y el incremento observado en APR ni en NE cuando estos se presentaron, lo que sugiere que el FNA está interfiriendo en la producción y/o acción de estas sustancias vasoactivas (Cuneo, 1987; Andersson, 1987; Uhlinger, 1985; Morrisey, 1988).

En suma nuestros resultados sugieren que el VI es el determinante principal en la recuperación del VC, probablemente en conjunto con cambios coloidosmóticos que previenen el edema y no apoyan estudios experimentales previos en los que se señala que el FNA induce directamente cambios en la permeabilidad vascular (Huxley, 1987). La acción del FNA a este nivel sólo se hace evidente cuando se rebasa la capacidad amortiguadora del VI, aspecto que se hizo notar al estratificar las respuestas en RPT en base a las dimensiones del VI y los niveles plasmáticos de FNA. Como ya se mencionó, la explicación a la falta de respuesta de las resistencias periféricas puede ser la interferencia del FNA en la liberación y acción de vasopresores más que a la vasodilatación directa (Biollaz, 1986).

En el futuro es necesario investigar más a fondo la interferencia que ejerce el FNA sobre la síntesis y/o producción de otras hormonas constrictoras que pudieran estar participando en los pacientes en las condiciones estudiadas, por ejemplo la endotelina, y que hasta la fecha es la sustancia con mayor capacidad constrictora que se conoce. Hay que considerar que la interrelación de moléculas relajantes y constrictoras es lo que finalmente determina la homeostasis vascular, y que la alteración de este equilibrio da como resultado respuestas deletereas para el individuo.

CONCLUSIONES

1. En nuestros pacientes con IRC en fase substitutiva con UF-HD, encontramos aumento significativo en la concentración plasmática de FNA.
2. El aumento en los niveles de FNA estuvieron determinados por la expansión de los volúmenes corporales.
3. La recuperación del volumen circulante estuvo determinada principalmente por la dimensión del volumen intersticial.
4. No se encontró correlación entre los niveles de FNA y recuperación del VC ni se detectaron pérdidas en la concentración plasmática de proteínas totales y albúmina sugiriendo que el FNA no indujo cambios en la permeabilidad vascular en estos pacientes.
5. La recuperación del VC estuvo probablemente relacionada con una respuesta fisiológica normal conservada a la pérdida de volumen y a la activación de cambios coloidosmóticos que previenen la formación de edema en pacientes con IRCT (Fauchald, 1986, Rodríguez, 1981).

6. Los efectos del FNA a nivel vascular traducidos como caída de las RPT, sólo se hicieron evidentes en los pacientes con volumen intersticial bajo y concentración plasmática de FNA elevada.
7. Dado que no hubo elevación de A o NE cuando cayó la presión arterial ni correlación entre cambios en RPT y el incremento observado en APR y NE se sugiere que los efectos vasculares del FNA se relacionaron con la interferencia que ejerce sobre la liberación y acción de sustancias vasopresoras (Cuneo, 1987; Andersson, 1987; Uhlinger, 1985; Morrisey, 1988) más que a su efecto hipotensor.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bibliografía

1. Almeida FA, Suzuki M, Maack T: Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci* 39:1193-1199, 1986.
2. Almeida FA, Suzuki M, Scarborough RM, Lewicki JA, Maack T: Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am J Physiol* 256: R469-R475, 1989.
3. Andersson U, Sylven C, Lindvall K, Theodorsson E, and Noree LO: Cardiac function and cardiovascular hormone balance during hemodialysis with special reference to atrial natriuretic peptide. *Clin Nephrol* 30:303, 1988.
4. Ando R, Matsuda O, Miyake S, Yoshima N: Plasma levels of human atrial natriuretic factor in patients treated by hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 50:225, 1988.
5. Appel RC, Wang J, Simmonson MS, Dunn MJ: A mechanism by which atrial natriuretic factor mediates its glomerular actions. *Am J Physiol* 251: F1036-F1042, 1986.
6. Ballermann BJ, Hoover RL, Karnovsky MJ, Brenner BM: Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. *J Clin Invest* 76: 2049-2056, 1985.
7. Bianchi C, Cutkowska J, Thibault G, García R, Genest J, Cantin M: Distinct localization of atrial natriuretic factor and angiotensin II binding sites in the glomerulus. *Am J Physiol* 251: F594-F602, 1986
8. Biollaz J, Nussberg J, Porchet M, Brunner-Ferber F, O'Herbelin ES, Gómez H, Waeber B, and Brunner HR: Four-hour infusions of synthetic atrial natriuretic peptide in normal volunteers. *Hypertension* 8(Suppl III): 96, 1986.
9. Bland WH: Radioisotope technics. In: Maxwell MH and Kleeman nCR: *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 2nd Ed McGraw-Hill Book Co. New York, NY, USA. 1972. pp 613-627.
10. Breunus BA, Sanci HH, Brandt MA, Chimoskey JE: Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. *Am J Physiol* 249:R776-R780, 1985.
11. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247: F863-F866, 1984.
12. Bussien JP, Biollaz J, Waeber B, Nussberger J, Turini CA, Brunner HR, Brunner-Ferber F, Gomez HJ, Otterbeld ES: Dose -dependent effect of atrial natriuretic peptide on blood pressure, heart rate, and skin blood flow of normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*: 216-220, 1986.
13. Canella G, Albertini A, Assanelli O, Ghisemi S, Polesi C, Caggiolotti M, Sandrini M, Visioli O and, Maiorca R: Effects of changes in intravascular volume on atrial size and plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic peptide in uremic man. *Clin Nephrol* 30:187, 1988.
14. Cangiano JL, Ramirez-Muxedo O, Ramirez-González A, Treviño A, Campos JA: Normal renin uremic hypertension, study of cardiac hemodynamics, plasma volume, extracellular fluid volume and the renin angiotensin system. *Arch Int Med* 136:17. 1976.
15. Chai SY, Sexton PM, Allen AM, Figdor R, Mendelsohn FAO: In vitro autoradiographic localization of ANP receptors in rat kidney and adrenal gland. *Am J Physiol* 250: F753-F757, 1986.

16. Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DC, Chin H, Goeddel DV, Schultz S: A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 338: 78-83, 1989.
17. Cianciaruso B, Capuano A, Marcuccio F, Reed LA, Contaldo F, Nastasi A, Andreucci VE: Is bad nutrition clinically evident condition in patients undergoing hemodialysis? In Andreucci VE, Dal Canton A (Eds): *Current therapy in nephrology*. Kluwer Academic Publishers. Boston Mas. 1989 pp 272.
18. Cogan M: Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 37:1148-1160, 1990.
19. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, and Livesey JH: Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 65:763, 1987.
20. de Arriba G, Barrio V, Olivera A, Rodríguez Puyol D, López Novoa JM: Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin II induced contraction of isolated glomeruli and cultured glomerular mesangial cells of rats: The role of calcium. *J Lab Clin Med* 111:466-474, 1988.
21. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 28:89, 1981.
22. de León A, and Ong H: Radioreceptor assay. In Genest J, and Cantin M.: *The atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 110:23, 1988.
23. de Zeeuw D, Janssen WMT, de Jong PE: Atrial natriuretic factor: Its (patho)physiological significance in humans. *Kidney Int* 41:1115-1133, 1992.
24. Dillingham MA, Anderson RJ: Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 231: 1572-1573, 1986.
25. Drummer C, Fiedler F, König A, Gerzer R: Urodilatin, a kidney-derived natriuretic factor, is excreted with a circadian rhythm and is stimulated by saline infusion in man. *J Am Soc Nephrol* 1: 1109-1113, 1991.
26. Dunn BR, Ichikawa I, Pfeffer JM, Troy JL, Brenner BM: Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat. *Circ Res* 59:237-246, 1986.
27. Durnin J.V.G.A., Womersley J: Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*; 32, 77-97, 1974
28. Ebert TJ, Skeleton MM, Cowley AW: Dynamic cardiovascular responses to infusions of atrial natriuretic factor in humans. *Hypertension* 11:537-544, 1988.
29. Eisenhauer T, Talartschik J, Sold G, Voth E, Hansing M, Sheiler F: High level of atrial natriuretic peptide in hemodialysis patients: volume overload or congestive heart failure? In B Brenner and JH Laragh (Eds) *Advances in atrial peptide research*. v2 pp 404-408. Raven Press LTD. New York, NY USA, 1988.
30. Fauchald P: Transcapillary colloid osmotic gradient and body fluid volumes in renal failure. *Kidney Int* 29:895, 1986.
31. Flüger JP, Weaver B, Matsueda G, Delaloye B, Nussberger J, and Brunner HR: Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol* 251:H880, 1986.
32. Fukuda Y, Hirata Y, Yoshimi H, Kojima T, Kobayashi Y, Yanagisawa M, Masaki T: Endothelin is a potent secretagogue for atrial natriuretic peptide in cultured rat atrial myocytes. *Biochem Biophys Res Comm* 155: 167-172, 1988.

33. Fuller F, Porter JG, Arfsten AE, Miller J, Schilling JW, Scarborough RM, Lewicki JA, Schenck DB: Atrial natriuretic peptide clearance receptor: complete sequence and functional expression of cDNA clones. *J Biol Chem* 263:9395-9401, 1988.
34. Gagelmann M, Hock D, Forssmann WC: Urodilatin (CDD/ANP 95-126) is not biologically inactivated by a peptidase from dog kidney cortex membranes in contrast to atrial natriuretic peptide/cardiostatil (a-hANP/CDD 99-126). *FEBS Lett* 233:249-254, 1988.
35. Garcia R, Cukowska J, Cantin M, Thibault C: Renin dependency of the effect of chronically administered atrial natriuretic factor in two-kidney, one clip rats. *Hypertension* 9:88-95, 1987.
36. Garcia R: Mechanisms of release. En Genest J, Cantin M: Atrial natriuretic factor: its physiology and biochemistry. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 110: 30-37, 1988.
37. Goetz K, Drummer C, Zhu JL, Leadley R, Fiedler F, Cerzer R: Evidence that urodilatin, rather than ANP, regulates renal sodium excretion. *J Am Soc Nephrol* 1:867-874, 1990.
38. Greenwald JE, Needleman P, Wilkins MR, Schreiner CF: Renal synthesis of atriopeptin like protein in physiology and pathophysiology. *Am J Physiol* 260: F602-F607, 1991
39. Greenwald, JE, Apkon M, Hruska KA, Needleman, P: Stretch-induced atriopeptin secretion in the isolated rat myocyte and its negative modulation by calcium. *J Clin Invest* 83:1061-1065, 1989.
40. Gunning M, Brady HR, Otuechere G, Brenner BM, Zeidel ML: Atrial natriuretic peptide (31-67) inhibits Na⁺ transport in rabbit inner medullary duct cells. Role of prostaglandin E2. *J Clin Invest* 89:1411-1417, 1992.
41. Gunning M, Silva P, Brenner BM, Zeidel ML: Characteristics of ANP-sensitive guanylate cyclase in inner medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 256:F766-F775, 1989.
42. Gunning ME, Brenner BM: Natriuretic peptides and the kidney: Current concepts. *Kidney Int suppl* 42:S127-S133, 1992.
43. Gutkowska J, Nemer M: ANF in extra atrial tissues. En Genest J, Cantin M: Atrial natriuretic factor: its physiology and biochemistry. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 110: 25-29, 1988.
44. Hampl H, Paeppler H, Unger V, and Kessel MW: Hemodynamics during hemodialysis, sequential ultrafiltration and hemofiltration. *J Dial* 3:51, 1979.
45. Hasegawa K, Matsuchita Y, Inoue T, Morii H, Ishibashi M, Yamaji T: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 63:879, 1986.
46. Healy EP, Fanestil DD: Localization of atrial natriuretic peptide binding sites within rat kidney. *Am J Physiol* 250: F573-F578, 1986.
47. Henrich WL, McAllister EA, Smith PB, Campbell WB: Guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate as a mediator of inhibition of renin release. *Am J Physiol* 255: F474-F478, 1988.
48. Hirata Y, Ishii M, Fukui K, Sugimoto T, Atarashi K, Matsuoka H, Iizuka M, Sugimoto T, Sakamoto K, Kanai H, Kangawa K, and Matsuo H: The extrarenal effects of atrial natriuretic peptide on body fluid distribution. *Am J Hypertens* 3:140-147, 1990.
49. Hirata Y, Ishii M, Iizuka M, Serizawa T, Kaohmoto O, Matsuoka H, Sugimoto T, Yamakado M, Tagawa H, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H: Renal responses to α -hANP infusions in patients with congestive heart failure and in those with chronic renal failure. In B Brenner and JH Laragh (Eds) *Advances in atrial peptide research*. v2 pp 408-411. Raven Press LTD. New York, NY USA, 1988.
50. Holtz J, Sommer O, Bassenge E: Inhibition of sympathoadrenal activity by atrial natriuretic factor in dogs. *Hypertension* 9: 350-354, 1987.

51. Hu JR, Berninger UC, Lang RE: Endothelin stimulates atrial natriuretic peptide (ANP) release from rat atria. *Eur J Pharmacol* 158: 177-178, 1988.
52. Huang C-L, Cogan MG: Atrial natriuretic factor inhibits maximal tubuloglomerular feedback response. *Am J Physiol* 252: F825-F828, 1987.
53. Huerta-Torrijos J, Espinoza-Larrañaga F, Hernández-Rojas ME, Cruz-Martínez E, Montiel-Cervantes L, Hernández-López D: Correlation between measured and calculated colloid osmotic pressure. *Crit Care Med* 13:504, 1985.
54. Huxley VH, Tucker VL, Verbiurg KM, and Freeman RH: Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide. *Circ Res* 60:300: 1987.
55. Inagami, T: Atrial Natriuretic Factor. *J Biol Chem* 264:3043-3046, 1989.
56. Janssen WMT, de Zeeuw D, van der Helm GK, de Jong PE: Antihypertensive effect of a 5-day infusion of atrial natriuretic factor in humans. *Hypertension* 16:269-276, 1990.
57. Jespersen B, Eiskjaer H, and Pedersen EB: Effect of atrial natriuretic peptide on blood pressure, guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate release and blood volume in uraemic patients. *Clin Sci* 78:67-73, 1990.
58. Kinet JP, Soyeur D, Balland N, Saint-Remy M, Collignon P, and Godon JP: Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int* 21:868, 1982.
59. Kjellstrand CM: Can hypotension during dialysis be avoided? In *Controversies in Nephrology* edited by Schreiner GE, Winchester JF, Mendelson BF, vol II, 1980, pp 12-28.
60. Kojima S, Inoue I, Hirata Y, Kimura G, Saito F, Kawano Y, Satani M, Ito K, Omae T: Plasma concentrations of immunoreactive atrial natriuretic polypeptide in patients on hemodialysis. *Nephron* 46:45, 1987.
61. Koomans HA, Geers AB, and Dorhout Mees EJ: Plasma volume recovery after ultrafiltration in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 26:848-854, 1984.
62. Koseki C, Hayashi Y, Torikai S, Furuya M, Ohnuma N, Iima N: Localization of binding sites for alpha rat atrial natriuretic polypeptide in rat kidney. *Am J Physiol* 250: F210-F216, 1986.
63. Kuchel O: Relationship with the autonomic nervous system. In: Genest J, Cantin M: *Atrial natriuretic factor: Its physiology and biochemistry*. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 110: 92-96, 1988.
64. Lappe RW, Smits JF, Todt JA, Debets JJ, Wendt RL: Failure of atriopeptin II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. *Circ Res* 56:606-610, 1985.
65. Light DB, Schwiebert EM, Karlsson KH, Stanton BA: Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science* 243: 383-385, 1989.
66. Luft FC, Sterzel RB, Lang Re, Trabold EM, Veelken R, Ruskoaho H, Gao Y, Ganten D, and Unger T: Atrial natriuretic factor determinations and chronic sodium homeostasis. *Kidney Int* 29:1004, 1986.
67. Maack T, Atlas SA, Camargo MJF, Cogan MG: Renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Fed Proc* 45:2128-2132, 1986.
68. Maack T, Marlon DN, Camargo MJF, Kleinert HD, L'aragh JH, Vaughan ED Jr, Atlas SA: Effects of auricularin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin aldosterone system in dogs. *Am J Med* 77: 1069-1075, 1984.
69. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA: Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 238:675-678, 1987.

70. MacDonald IL, Urdall PR, and Buda AJ: The effect of hemodialysis on cardiac rhythm and performance. *Clin Nephrol* 15:321, 1981.
71. Marin Grez M, Fleming JT, Steinhausen M: Atrial natriuretic factor causes prglomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 324:473-476, 1986.
72. Martin DR, Pevahouse JB, Trigg DJ, Vesely DL, Buerkert JE: Three peptides from the ANP prohormone NH2-terminus are natriuretic and/or kaliuretic. *Am J Physiol* 258:F1401-F1408. 1990.
73. Mellander S, and Oberg B: Transcapillary fluid absorption and other vascular reactions in the human forearm during reduction of the circulating blood volume. *Acta Physiol Scand* 71:37, 1967.
74. Morrison C, Michelson EL, Brown S, and Morganroth J: Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 17:811, 1980.
75. Morrissey EC, Wilner KD, Barager RR, Ward DM, and Ziegler MC: Atrial natriuretic factor in renal failure and posthemodialytic postural hypotension. *Am J Kidney Dis* 12:510, 1988.
76. Murad F: Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilatation. *J Clin Invest* 78:1-5. 1986.
77. Nickel JF, Lawrence PB, Leifer E, Bradley SE: Renal function, electrolyte excretion and body fluids in patients with chronic renal insufficiency before and after sodium deprivation. *J Clin Invest* 32:68, 1953.
78. Nicklas JM, Di Carlo LA, Koller PT, Morady F, Diltz EA, Shenker Y, Grekin RJ: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 112:923-928, 1986.
79. Niles AS, Robertson D, Stone WJ: Hemodialysis hypotension is not the result of uremic peripheral neuropathy. *J Lab Clin Med* 94:395, 1979.
80. Nonoguchi H, Sands JM, Knepper MA: ANF inhibits NaCl and fluid absorption in cortical collecting duct of rat kidney. *Am J Physiol* 256: F179-F186, 1989.
81. O'Grady SM, Field M, Nash NT, Rao MC: Atrial Natriuretic peptide inhibits Na-K-Cl cotransport in teleost intestine. *Am J Physiol* 249 : C531-C534, 1985.
82. Paglin S, Takuwa Y, Kamm KE, Stull JT, Gavras H, Rasmussen H: Atrial natriuretic peptide inhibits the agonist-induced increase in extent of myosin light chain phosphorylation in aortic smooth muscle. *J Biol Chem* 263:13117-13120, 1988.
83. Predel HC, Kipnowski J, Meyer-Lehener H, Arend M, Kramer HJ: Human atrial natriuretic peptide in non-dialyzed patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 31:150, 1989.
84. Rashatwar SS, Cornwell TL, Lincoln TM: Effects of 3-bromo-cGMP on Ca⁺⁺ levels in vascular smooth muscle cells. Possible regulation of Ca⁺⁺-ATPase by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:5685-5689, 1987.
85. Rodriguez M, Ulach F, Pederson JA, and Palma A: Changes in plasma oncotic pressure during isolated ultrafiltration. *Kidney Int* 21:519, 1981.
86. Rosa AA, Fryd DS, Kjellstrand CM: Dialysis symptoms and stabilization in long-term-dialysis-practical applications of the CUSOM plot. *Arch Int Med* 140:804, 1980.
87. Ryan RJ, Pascal LR, Inoye T, Bernstein L: Experiences with radiosulfate in the estimation of physiologic extracellular water in healthy and abnormal men. *J Clin Invest* 35:1119, 1956.
88. Sagnella CA, Markandu ND, Shore AC, McGregor CA: Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in huma plasma. *Lancet* II: 1208-1210, 1985.

89. Sasaki A, Kida O, Kangawa K, Matsuo H, Tanaka K: Cardiosuppressive effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 115: 321-324, 1985.
90. Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NN, and Roxe DM: Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 23 (suppl 13): 580, 1983.
91. Singhal P.C., DeCandido S, Satriano J, Scholondorff D, Hays R.M: Atrial natriuretic peptide and nitroprusside cause relaxation of cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 257: C86-C93, 1989.
92. Snedecor GW, Cochran WG: *Statistical methods*. Iowa State University Press. Iowa, USA. 976.
93. Thibault, G. *Biochemistry*. En Genest J, Cantin M: The atrial natriuretic factor: its physiology and biochemistry. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 110: 5-10, 1988.
94. Trippodo NC, and Barbee RW: Atrial natriuretic factor decreases whole-body capillary absorption in rats. *Am J Physiol* 252:R915, 1987.
95. Trippodo NC, and Barbee RW: Failure of atrial natriuretic factor to increase average capillary permeability in rats. In BM Brenner and JHJ Laragh (Eds) *Advances in atrial peptide research*. v2 pp 412-416. Raven Press Ltd. New York, NY, USA, 1988.
96. Uehlinger DE, Weidmann P, Gnadinger MP, and Shaw S: Effects of human atrial natriuretic peptide on the pressor action of noradrenaline and angiotensin II in normal subjects. *J Hypertension* 3 (Suppl 3): S319, 1985.
97. Vesely DL, Norsk P, Winters CJ, Rico DM, Saliman AL, Epstein M: Increased release of the N-terminal and C-terminal portions of atrial natriuretic factor during immersion-induced central hypervolemia in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 192: 230-235, 1989.
98. Waeber B, Matsueda GR, Aubert J, Nussberger J, Brunner HR: The hemodynamic response of conscious normotensive rats to atropine: lack of a role of the parasympathetic nervous system. *Eur J Pharmacol* 125: 177-184, 1986.
99. Waldman SA, Murad F: Cyclic GMP synthesis and function. *Pharmacol Rev* 39:163-193, 1987.
100. Weidman P, Helimueller B, Uehlinger DE, Lang RE, Gnadinger MP, Hasler L, Shaw S, and Bachmann C: Plasma levels and cardiovascular, endocrine, and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in man. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1027, 1986.
101. Westenfelder C, Birch FM, Baranowsky RL, Rosenfeld MJ, Shiozawa DK, Kahlitz C: Atrial natriuretic factor and salt adaptation in the teleost fish *Gila atraria*. *Am J Physiol*: F1281-F1286, 1988.
102. Wilkins MR, Wood JA, Adu D, Lote CJ, Kendall MJ, Michael J: Change in plasma immunoreactive atrial natriuretic peptide during sequential ultrafiltration and haemodialysis. *Clin Sci* 71:157, 1986.
103. Winters CJ, Saliman AL, Baker BJ, Meadows J, Rico DM, Vesely DL: The N terminus and a 4000 MW peptide from the midportion of the N terminus of the atrial natriuretic factor prohormone each circulate in humans and increase in congestive heart failure. *Circulation* 80:438-449, 1989.