

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

22
24

ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO AURICULAR
NATRIURETICO SEGUN ESTADIO DE
HIPERTENSION ARTERIAL

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA
P R E S E N T A :
GERMAN ORDOÑEZ ESPINOSA



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

SERVICIO DE CARDIOLOGIA NUCLEAR Y CLINICA DE HIPERTENSION

ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO AURICULAR NATRIURETICO SEGUN ESTADIO
DE HIPERTENSION ARTERIAL

TESIS

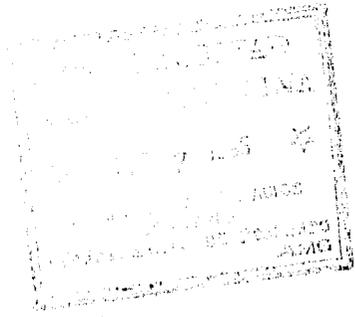
Presenta: Dr. Germán Ordoñez Espinosa.

Director de Tesis: Dr. Froylan Martínez.

Colaborador: Dr. Sergio Castillo Delgado.

FEBRERO 1996

ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO AURICULAR NATRIURETICO SEGUN ESTADIO DE
HIPERTENSION ARTERIAL



TITULO DEL PROYECTO:

ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO
AURICULAR NATRIURETICO SEGUN
ESTADIO DE HIPERTENSION
ARTERIAL.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR DAVID SKROMNE KADLUBIK

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE
CARDIOLOGIA CMN S XXI IMSS.

DR. RUBEN ARGUERO SANCHEZ.

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION DEL HOSPITAL DE
CARDIOLOGIA CMN S XXI.

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

ASESOR DE TESIS.

DR. FROYLAN MARTINEZ RODRIGUEZ

AGRADECIMIENTOS:

A mi padre por haber sabido sembrar en mí la disciplina y la constancia, sin haber podido esperar a recoger el fruto.

A mi madre cuya fuerza me brindó la tenacidad de mis convicciones.

A Ana que le debo la vida entera, mi educación completa y la necesidad de ayudar a los demás.

A mi hermana Cristina cuyo buen humor y maestría en la computación permitió llegar a buen puerto esta Tesis.

A mi esposa Marylú por su paciencia, apoyo constante y crítica constructiva, me ha permitido mantener el camino señalado por mi padre.

Al Dr. Froylán Martínez asesor de Tesis y Tutor por su apoyo constante

A mis maestros Fabio, Rivera, Escobedo, Jerjes, Necoechea, Camacho, Mansilla, Ortega, Arriaga, Martínez, Skromne, Olive, Autrey, quienes han mantenido su confianza en mí y que cada día me enseñaron algo nuevo.

Al Dr. Hector Hernández por su apoyo incondicional y confianza.

A la Dra. Norma Azevila por el apoyo total para el desarrollo de esta tesis.

A Samuel Nieto que se encargó de la determinación del PAN.

A Alejandra, Faty, Katy, Silvia, Mago, y el servicio de urgencias del Hospital de Cardiología.

INDICE:

OBJETIVOS.....	6
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPOTESIS.....	11
VARIABLES.....	12
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
UNIVERSO DE TRABAJO.....	14
MÉTODOS.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	17
RECURSOS.....	18
CRONOGRAMA.....	19
RESULTADOS.....	20
GRÁFICOS.....	22
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existen diferencias en las concentraciones del péptido auricular natriurético, en relación a los diferentes estadios de la hipertensión arterial sistémica esencial

OBJETIVO ESPECIFICO:

Demostrar que los niveles séricos del péptido auricular natriurético, se incrementan con la gravedad de la hipertensión arterial sistémica.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En la homeostasis de la tensión arterial, se encuentran implicados múltiples factores humorales, siendo el más estudiado el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en donde el riñón juega un papel determinante. Junto con él, otros órganos intervienen en este equilibrio, tales como el corazón. Este regula el volumen de sangre circulante a través del gasto cardíaco y por su acción endócrina dentro del organismo, gracias a la producción en gránulos perinucleares de los miocitos auriculares, de diversos péptidos de importante acción natriurética, conocidos genéricamente como Péptido Auricular Natriurético (PAN).^(1,2) Como lo refieren Hedner y cols,⁽¹⁾ desde 1935 Peters sospechaba la existencia de un sistema que podía regular el volumen circulante y en 1956 Henry y colaboradores demostraron que la distensión auricular incrementa el flujo urinario en animales de experimentación; de acuerdo con Bolli y cols,⁽²⁾ en 1976 Kisch y Marie describen la presencia de gránulos auriculares y Wardener logra la purificación del PAN en 1977. Se han descrito varios polipéptidos auriculares de acción natriurética^(1,3,4) con pesos moleculares de 3000 a 13000 daltons; el más conocido y de mayor circulación es un residuo de 28 aminoácidos, con peso molecular de 3000 daltons, cuya secuencia es:

H-Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cis-Fea-Gli-Gli-Arg-Ile-Asp-Arg-Ile-Gli-
Ala-Gln-Ser-Gli-Leu-Gli-Cis-Asn-Ser-Fea-Arg-Tir-OH.

DISTRIBUCION DEL PAN: El péptido auricular natriurético se encuentra en altas concentraciones en las aurículas predominantemente en la derecha, pero también se ha encontrado por inmunocitoquímica y radioinmunoanálisis en el cerebro, especialmente en el hipotálamo en los núcleos paraventricular, ventromedial y dorsomedial.^(1,2)

La producción del PAN a nivel auricular está determinada por múltiples factores, los más determinantes son: el incremento de volumen o de presión auricular como en la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia renal, la diálisis peritoneal, la taquicardia auricular y la dieta rica en sodio. Otros factores que determinan su síntesis son los agonistas β -adrenérgicos, la angiotensina II, la vasopresina y los activadores de los canales de Ca. (5,6,7,8)

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL PEPTIDO AURICULAR NATRIURETICO

Todas las acciones periféricas del PAN están encaminadas al control del agua y el balance electrolítico, y finalmente al equilibrio de la la presión sanguínea, actuando para ello sobre el riñón, la corteza suprarrenal y el músculo liso vascular. (1,2,5)

Su efecto sobre el riñón desencadena natriuresis y diuresis; la inyección de péptido purificado desencadena dicha acción a los pocos minutos con breve duración de su efecto, dado que incrementa la tasa de filtración glomerular y la liberación de Na^+ en el túbulo distal. (1,2)

A nivel de la corteza suprarrenal, inhibe la producción de la aldosterona por interferencia con la adenilciclasa. (2)

En el músculo liso vascular se han encontrado numerosos receptores para el PAN, el cual por su acción sobre el GMPc desencadena vaso-relajación, cuyo efecto es dosis dependiente y antagoniza la acción de la norepinefrina, angiotensina II, serotonina, histamina y metoxamina. (1,2,5)

La inyección de péptido purificado en pacientes sanos, desencadena respuesta vasodilatadora dentro de los primeros 30 segundos, mientras que el efecto máximo se alcanza a los 2 minutos.

La infusión del PAN en pacientes hipertensos desencadena vasodilatación con dosis menores a las requeridas en personas sanas, concentraciones altas de PAN, provocan hipotensión en los hipertensos, no así en pacientes sanos, lo cual podría explicar su acción antagónica sobre la angiotensina II. (8,9,10)

En diversos estudios realizados en pacientes hipertensos esenciales, se ha encontrado que los niveles circulantes de péptido auricular natriurético, son superiores a los encontrados en pacientes normotensos. (8,9,10) Esto no ocurre en los pacientes hipertensos añosos o con hipertensión arterial muy grave de larga evolución, en los cuales se han encontrado bajos niveles séricos de PAN, esto probablemente secundario a daño miocárdico. (10,11) Se ha sugerido que un exceso de PAN en la hipertensión arterial esencial, podría constituir una respuesta cardíaca compensadora a los factores antinatriuréticos y vasoconstrictores que se presentan durante el proceso hipertensivo. Por otro lado, se ha propuesto que la secreción excesiva de PAN podría producirse en hipertensión arterial por presencia de distensión auricular anormal, secundario a un incremento exagerado de volumen circulante, esto debido a una expansión del volumen extracelular y/o vasoconstricción periférica. Se ha demostrado que un tratamiento antihipertensivo efectivo después de cuatro semanas es capaz de provocar un descenso de los niveles séricos del péptido auricular natriurético, excepto los β -bloqueadores, los cuales provocan un incremento en los niveles séricos del mismo. (1,9,10)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El corazón juega un papel determinante en el control de la tensión arterial entre otras formas, gracias a su acción endócrina, mediante la producción de potentes factores vasodilatadores y natriuréticos; los cuales se han detectado en altas concentraciones en pacientes hipertensos. Sin embargo, no ha sido bien entendido la evolución y comportamiento de la hipertensión arterial, por lo que es necesario estratificar los niveles séricos del péptido auricular natriurético, con los diversos estadios de hipertensión arterial sistémica, de acuerdo a la clasificación establecida por el JNC V. (Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure V.)

HIPOTESIS

H1: En pacientes con hipertensión arterial sistémica los niveles séricos del péptido auricular natriurético son diferentes en los distintos grados de hipertensión arterial sistémica.

H0: En pacientes con hipertensión arterial sistémica los niveles séricos del péptido auricular natriurético, son iguales en los distintos grados de hipertensión arterial sistémica.

H2: Los niveles séricos del péptido auricular natriurético, son directamente proporcionales al grado de gravedad de la hipertensión arterial sistémica.

H0: Los niveles séricos del péptido auricular natriurético, son inversamente proporcionales al grado de gravedad de la hipertensión arterial sistémica.

VARIABLES INDEPENDIENTES

La presión arterial sistólica y diastólica se determinó por la clasificación de la JNC V, en:

CATEGORIA	SISTOLICA	DIASTOLICA
Normal	< 130mmHg	< 85mmHg
Leve	140-159mmHg	90-99mmHg
Moderada	160-179mmHg	100-109mmHg
Grave	180-209mmHg	110-119mmHg
Muy Grave	≥ 210mmHg	≥ 120 mmHg

VARIABLES DEPENDIENTES

A) Niveles séricos de péptido auricular natriurético fueron determinados en el Laboratorio de Cardiología Nuclear por radioinmunoanálisis de competencia con PAN marcado con I-125 según la técnica de INCSTAR. Se obtuvieron 5cc. de sangre de cada paciente, en tubos silicados con 500U/ml de inhibidor de calicreína, y 1 mg/ml de EDTA se separó el plasma por centrifugación durante 10 minutos a 4°C. posteriormente 100µl de la muestra se combinaron con 200µl de antisuero del PAN, y se incubaron de 20 a 24 horas a 4°C. posteriormente se añadieron 200µL de PAN marcado con I¹²⁵ y se incubaron nuevamente a 4°C. durante 20 a 24 horas. posteriormente se agregó un complejo precipitador (HAS-FPT) y se incubó de 20 a 30 minutos. y se centrifugó durante 20 minutos. se extrajo el sobrenadante y se cuantificó con un contador gamma el PAN marcado con I¹²⁵ libre. El mismo método se realizó con estándares conocidos y la cantidad de PAN se estableció por comparación tomando como valores normales de PAN de 21 a 49 pg/ml.⁽¹²⁾

VARIABLES INDEPENDIENTES

ADPresión arterial sistólica y diastólica se determinó por la clasificación de la JNC V en:

CATEGORIA	SISTOLICA	DIASTOLICA
Normal	< 130mmHg	< 85mmHg
Leve	140-159mmHg	90-99mmHg
Moderada	160-179mmHg	100-109mmHg
Grave	180-209mmHg	110-119mmHg
Muy Grave	≥ 210mmHg	≥ 120 mmHg

VARIABLES DEPENDIENTES

A) Niveles séricos de péptido auricular natriurético fueron determinados en el Laboratorio de Cardiología Nuclear por radioinmunoanálisis de competencia con PAN marcado con I-125 según la técnica de INCSTAR. Se obtuvieron 5cc. de sangre de cada paciente, en tubos silicados con 500U/ml de inhibidor de calicreína, y 1 mg/ml de EDTA se separó el plasma por centrifugación durante 10 minutos a 4°C. posteriormente 100µl de la muestra se combinaron con 200µl de antisuero del PAN, y se incubaron de 20 a 24 horas a 4°C. posteriormente se añadieron 200µL de PAN marcado con I¹²⁵ y se incubaron nuevamente a 4°C. durante 20 a 24 horas. posteriormente se agregó un complejo precipitador CHAS-FPTD y se incubó de 20 a 30 minutos. y se centrifugó durante 20 minutos. se extrajo el sobrenadante y se cuantificó con un contador gamma el PAN marcado con I¹²⁵ libre. El mismo método se realizó con estándares conocidos y la cantidad de PAN se estableció por comparación tomando como valores normales de PAN de 21 a 49 µg/ml.⁽¹²⁾

DISEÑO DE ESTUDIO.

- Observacional
 - Transversal
 - Prospectivo
 - Comparativo
- Con cinco grupos de comparación.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiaron 310 pacientes atendidos en la clínica de Hipertensión del Hospital de Cardiología "LUIS MENDEZ" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico establecido de hipertensión arterial sistémica esencial, en estadios, leve, moderada, grave y muy grave, cumpliendo los criterios de inclusión 104 pacientes y un grupo control de 30 sujetos sanos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron 104 pacientes con Dx de hipertensión arterial esencial descontrolada en estadios leve, moderado, grave y muy grave segun la JNC V, estudiados en la Clínica de Hipertensión de cualquier sexo, cualquier edad, sin tratamiento antihipertensivo efectivo.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

No se incluyeron aquellos pacientes con infarto del miocardio previo, miocardiopatía dilatada, pacientes no hipertensos, o con HTA secundaria, tampoco se incluirán pacientes con otras cardiopatías asociadas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal tratamiento dialítico, beta-bloqueadores e historia de taquicardia supraventricular.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron a los pacientes que durante el estudio presentaron infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, o que fue necesario la utilización de tratamiento con beta bloqueadores a dosis plenas, así mismo, se excluyeron del estudio los que presentaron descontrol hipertensivos graves que ameritaron adecuado tratamiento antihipertensivo.

MÉTODOS

Se estudiaron 104 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial, leve, moderada, grave y muy grave que cumplieron con los criterios de inclusión ya descritos.

En cada caso a su ingreso, se registraron las cifras de tensión arterial de pie y decubito, y se estratificaron de acuerdo a la clasificación de la JNC V en:

CATEGORIA	SISTOLICA	DIASTOLICA
Leve	140-159mmHg	90-99mmHg
Moderada	160-179mmHg	100-109mmHg
Grave	180-209mmHg	110-119mmHg
Muy grave	≥ 210mmHg	≥ 120 mmHg

Y se obtuvieron los niveles séricos de péptido auricular natriurético, determinados en el Laboratorio de Cardiología Nuclear por radioinmunoanálisis de competencia con PAN marcado con I-125 según la técnica de INCSTAR. Se extrajeron 5cc. de sangre de cada paciente, en tubos silicados con 5000/ml de inhibidor de calicreína y 1mg/ml de EDTA. Se separó el plasma por centrifugación durante 10 minutos a 4°C.; posteriormente 100µl de la muestra se combinaron con 200µl de antisero del PAN, y se incubaron de 20 a 24 horas a 4°C. se añadieron 200µL de PAN marcado con I¹²⁵ y se incubaron nuevamente a 4°C. durante 20 a 24 horas a continuación se agregó un complejo precipitador (HAS-PPT), se incubó de 20 a 30 minutos, se centrifugó durante 20 minutos, se separó el sobrenadante y se cuantificó con un contador gamma, el PAN marcado con I¹²⁵ libre. El mismo método se realizó con estándares conocidos y la cantidad de PAN se estableció por comparación. (12)

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se expresaron en medidas de tendencia central, media y desviación estandard, la comparación de las variables entre los diversos grados de severidad de hipertensión arterial sistémica, se realizó por medio de una prueba t de Student, para determinar si existen diferencias en las concentraciones séricas del PAN.

CONSIDERACIONES ETICAS

Dado que el estudio deberá de realizarse con pacientes hipertensos sin tratamiento antihipertensivo adecuado, las determinaciones del PAN se deberán efectuar antes del inicio de reajuste de tratamiento, lo cual conlleva la persistencia de la sintomatología vasoespasmódica, por lo que se requerirá del consentimiento escrito de aceptación de ingreso por parte del paciente, aunque la toma de muestra de sangre para PAN podrá realizarse el día de la preconsulta, con la finalidad de no retrasar más de 24 horas el reajuste de medicamento.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD.

Se contó con adecuada accesibilidad para alcanzar la muestra de pacientes fijada en la clínica de Hipertensión arterial. En cuanto a la posibilidad de realizar determinaciones séricas de PAN, este examen forma parte del protocolo de estudio del paciente hipertenso en la Clínica de Hipertensión arterial, con colaboración constante del servicio de Cardiología Nuclear del Hospital de Cardiología.

RESULTADOS.

Se estudiaron 104 pacientes hipertensos de la Clínica de Hipertensión del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, y 30 sujetos sanos, en el periodo de noviembre de 1994 a enero de 1996, a los cuales se les determinó los niveles séricos de PAN en el laboratorio de Cardiología Nuclear del Hospital de Cardiología CMN S.XXI. Los pacientes hipertensos fueron clasificados en 4 grupos de acuerdo al estadio de HAS según la JNC V.

De los 104 pacientes hipertensos 34% fueron hombres y 66% mujeres, con edad promedio de $30^{+/-}12$ años; en el grupo control 60% fueron mujeres y 40% fueron hombres, con edad promedio de $25^{+/-}10$ años.

La distribución de la población de acuerdo al estadio de hipertensión arterial fue:

HIPERTENSION MUY SEVERA	24.03%
SEVERA	33.65%
MODERADA	32.69%
LEVE	9.61%

Las concentraciones séricas de PAN en promedio según estadio de HAS fueron:

SANOS:	43.9 pg/ml.	NS
LEVE:	53.6 pg/ml.	NS
MODERADA:	69.15pg/ml.	$\alpha < 0.005$
SEVERA:	106.98pg/ml.	$\alpha < 0.005$
MUY SEVERA	89.72pg/ml.	$\alpha < 0.005$

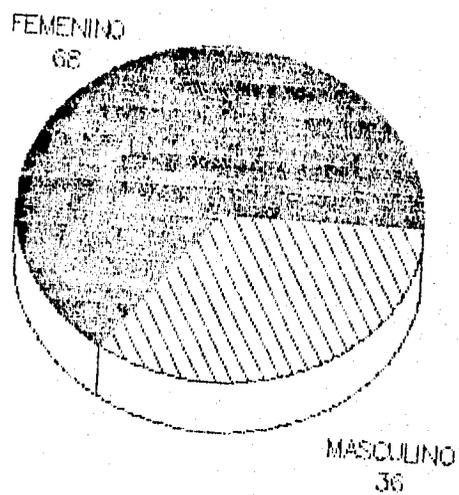
Al comparar los niveles séricos de PAN entre el grupo control y cada uno de los estadios de HAS mediante prueba de T-student, para lo cual se utilizó el paquete estadístico Statgraphic; se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y cada uno de los grupos con HAS, excepto con el grupo de hipertensión arterial leve, con un $\alpha < 0.005$.

Al comparar con prueba de T-student el grupo de HAS leve con el grupo de HAS moderada, se encontró diferencia estadísticamente significativa con $\alpha < 0.005$. Entre el grupo de HAS moderada y el de HAS

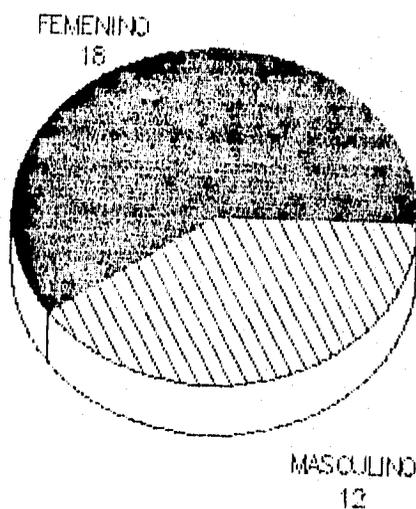
severa tambien se encontró diferencia estadísticamente significativa con el mismo valor de α . Sin embargo entre los grupos de HAS severa y muy severa no se encontró diferencia estadísticamente significativa, pero se apreció una franca disminución de los niveles séricos promedio de PAN en el grupo de HAS muy severa con respecto a los niveles séricos de PAN del grupo de HAS severa.

Al comparar los niveles séricos del PAN, con respecto a los diferentes estadios de HAS tomando en cuenta solo la presión sistólica, se encontró un comportamiento similar, de igual forma al comparar solo la presión arterial diastólica.

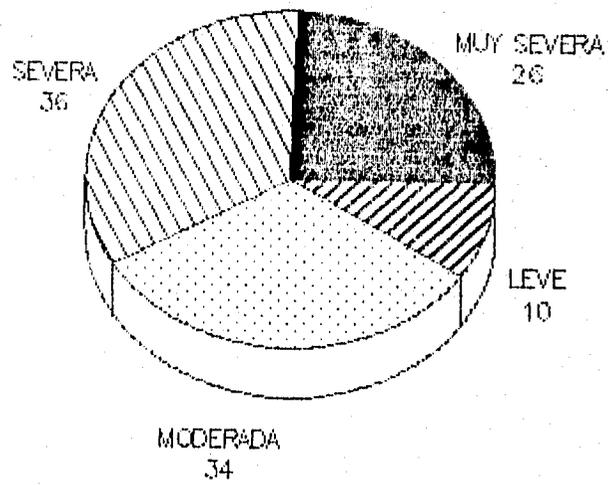
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES POR SEXO



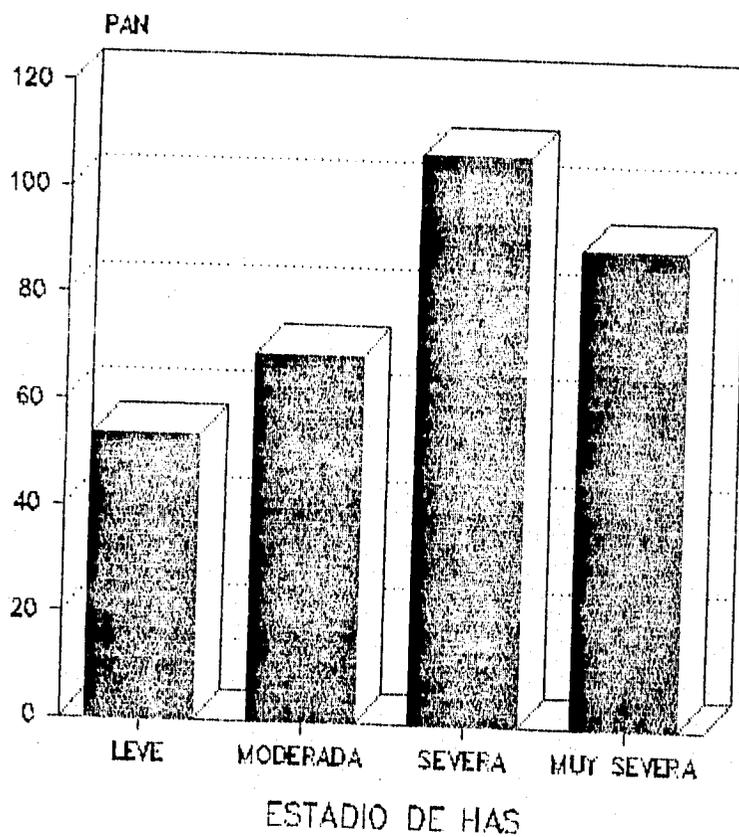
DISTRIBUCION DE LOS CONTROLES POR SEXO



DISTRIBUCION POR ESTADIOS DE HIPERTENSION

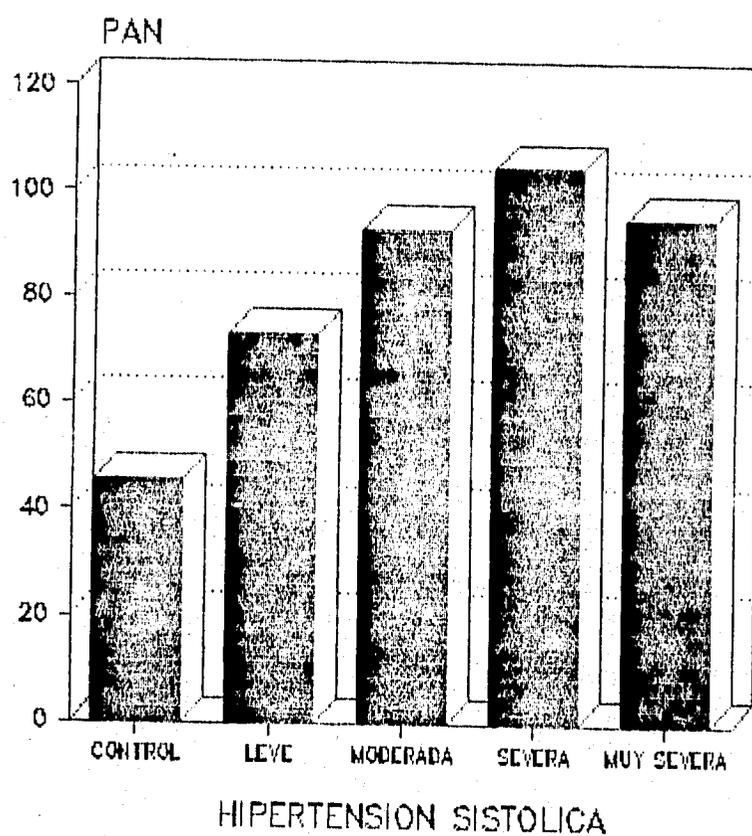


ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO AURICULAR NATRIURETICO



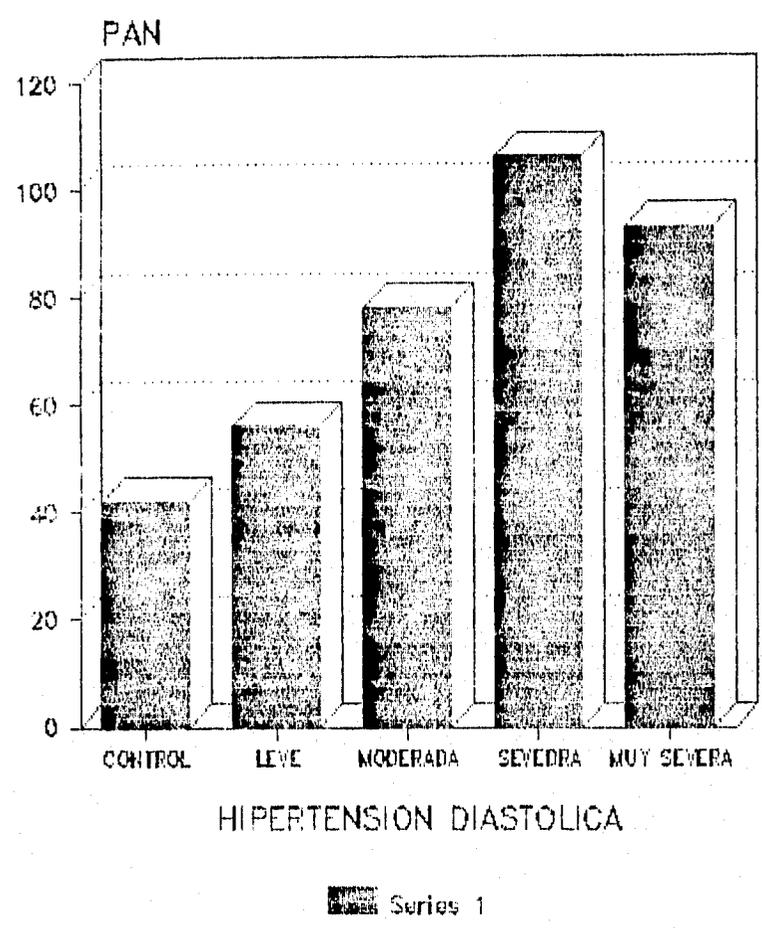
Series 1

ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO AURICULAR NATRIURETICO



Series 1

ESTRATIFICACION DEL PEPTIDO AURICULAR NATRIURETICO



CONCLUSIONES:

A) Los niveles séricos del péptido auricular natriurético, son mayores en los pacientes hipertensos que en los pacientes sanos.

B) Las concentraciones séricas del PAN, se incrementan en forma directamente proporcional al grado de severidad de hipertensión arterial sistémica, tanto sistólica como diastólica.

C) En los pacientes con hipertensión arterial sistémica muy severa, tanto sistólica como diastólica se aprecia una franca disminución de los niveles séricos del péptido auricular natriurético, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre estos y los del grupo de hipertensión arterial severa.

D) Reportes previos de Shigematsu y col. demuestran un comportamiento similar en pacientes hipertensos añosos, éste decremento es posible que sea secundario al daño miocárdico que desencadena una hipertensión arterial sistémica muy severa y mal controlada; a alteraciones en la función ventricular sistólica y/o diastólica, o a la degranulación de los miocitos; por lo que es necesario estudiar la relación que existe, entre las concentraciones séricas del péptido auricular natriurético con la masa miocárdica, la función ventricular sistólica, diastólica y a nivel histopatológico determinar si existe pérdida de los gránulos perinucleares de los miocitos auriculares.

ESTA TEMA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1) Hedner, T. Hedner, J. Andersson, O. Persson, B. Pettersson.
A: ANP-a cardiac hormone and a putative central neurotransmitter.
Eur Heart J. 1987. 3. Sup. B. 87-98.

2) Bolli, P. Müller, B. Linder, L. Raine, G. *et al.* The
vasodilating effect of atrial natriuretic peptide in normotensive
and hypertensive humans J Cardiovasc Pharmacol. 13 (S6) 1989.
S75-S76.

3) Nemer, M. Chamberland, M. Sirois, D. Argentin, S. Druin, J.
Dixon, R. A. Zivin, R. A. Condra, J. H. Gene structure of human
cardiac hormone precursor, pronatriodilatin. Nature. 1984 312
(5995): 654-6.

4) Kangawa, K. Fukuda, A. Kubata, I. Hayashi, Y. Minamitake, Y.
Matsuo, H. Human atrial natriuretic polipeptides (hANP):
purification, structure, synthesis, and biological activity. J.
Hypertens-Sup. 1984. Dec. 2 (3): S321-3.

5) Elskjaer, H. Pedersen, B. Rasmussen, M. Jespersen, B.
Verapamli. Sustained-release in renal parenchymal hypertension:
effect on blood pressure, kidney function, angiotensin II,
aldosterone, arginine vasopressine, atrial natriuretic peptide, and
lipoproteins. L Cardiovasc Pharmacol 13 (S4) 1989. S17-S21.

6) Antonicelli, R. Melappioni, M. Campanari, G. Foschi, F.
Panichi, N. Pacioroni E. Evaluation of plasmatic ANP levels in
subjects affected by essential arterial hypertension and in a group
of patients undergoing dialysis. Inter J Cardiol. 25 (1989) S17-S29.

7) Trippodo, N. Macphee, A. Cole, F. Partially purified human
and rat atrial natriuretic factor. Hypertension 5 SI: 181-188, 1983.

8) Chenu, P. Donckier, J. Schroeder, E. Berbinschi, A.
Ketelsiegers, J. Marchandise, B. *et al.* Atrial natriuretic factor
during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Acta
Cardiologica 1991. 46. 596-603.

9) Kohno, Yasunari, K. Toshifumin, Murakawa, K. Takeda, T.
Circulating atrial natriuretic polipeptide in essential
hypertension. *Am Heart J.* 1987. 113: 1160.

10) Genest, J. Larochelle, P. Cusson, J. Gutkowska, J. Cantin,
M. The atrial natriuretic factor in hypertension. *Hypertension* 11
(Sup. I): I3-I7, 1988.

11) Shigematsu, S. Yamada, T. Aizawa, T. Takasu, N. Shimizu, Z.
Differential effects of nifedipine on plasma atrial natriuretic
peptide in normal subjects and hypertensive patients. *Angiology* Jan.
40-46. 1992.

12) Nishiuchi, T. Saito, H. Yamasaki Y. Saito, S: Radioimmunoassay
for atrial natriuretic peptide: Method and results in normal
subjects and patients with various diseases, *Clinica Chimica Acta*
1986. 139: 287.