

La Hormona Natriurética y la Insuficiencia Renal

H. C. PARISI

Nefrólogo. Hospital Interzonal "Dr. J. Penna"

Introducción

En el hombre la excreción renal de sal es regulada con la suficiente precisión como para que el retorno de la misma al medio ambiente sea igual a su incorporación al organismo, independientemente de la tasa de ingestión diaria que puede variar desde 6 meq/día a más de 800 meq/día, permitiendo mantener el equilibrio hidrosalino del individuo durante toda la vida.

Hasta hace diez años los fisiólogos renales creían que la excreción renal de sodio estaba gobernada por dos factores: variación del índice de filtrado glomerular y cambios en la concentración de hormonas mineralocorticoides. En 1961 Wardener (1) demostró que los perros presentaban una respuesta natriurética ante la expansión del volumen del líquido extracelular, a pesar de haberse mantenido invariable el índice de filtración glomerular y la actividad mineralocorticoides. A partir de estas experiencias se generó la noción de la existencia de un tercer factor involucrado en la excreción de sodio.

En 1964 Jamieson y Palade (2) publicaron sus estudios sobre las características morfológicas de unos gránulos específicos ubicados en las fibras musculares atriales cardíacas. Al mismo tiempo fue postulada la hipótesis de que el atrio intervenía en la regulación del volumen extracelular y diferentes líneas de trabajo expusieron la posible existencia de una hormona natriurética. Quince años después De Bold (2) demostró que administrando extracto atrial en bolo por vía endovenosa se verificaba una brusca diuresis, natriuresis y disminución de la tensión arterial. Posteriormente, en un corto espacio de tiempo de tres años el factor fue identificado, purificado, sintetizado y se caracterizaron sus principales efectos en amplios términos, comprobándose que su liberación obedece a expansiones del volumen extracelular con hipervolemia registradas en la zona atrial cardíaca.

En las enfermedades renales crónicas que presentan destrucción progresiva de parénquima, se desarrollan variados mecanismos compensatorios que tienden a

mantener la continuidad del medio interno. De todos ellos, el más preciso es el que se produce para la excreción del sodio, de modo que la acumulación de este ion aparece en forma tardía en la evolución de la insuficiencia renal.

Con ingestas de sodio constantes, cada vez que el índice de filtración glomerular disminuye por el deterioro de nefrones, el índice de excreción de sodio por nefrón debe incrementarse. Esta situación clínica produce un aumento de péptido atrial natriurético (PAN) en sangre y orina, demostrando su importancia en la adecuación de la respuesta renal a una progresiva merma en la masa funcionante, para mantener la estabilidad del líquido extracelular y la eliminación de sodio en los pacientes afectados de enfermedades crónicas evolutivas.

Hormona Natriurética

La expansión aguda del volumen extracelular ya sea por infusión salina endovenosa o por ingestión excesiva de sal en las comidas, origina una disminución de la reabsorción renal de sodio con importante natriuresis y retorno a los valores basales. Dado que la expansión del volumen extracelular provoca aumento de la natriuresis sólo si el volumen intravascular está también aumentado, es lógico presumir que el compartimiento intravascular es monitoreado por receptores de volumen y la estimulación de los mismos por alguna vía produce el aumento de la excreción renal de sodio (3).

El inflado de un balón que distienda el atrio derecho aún en ausencia de expansión de volumen, origina un aumento del flujo urinario, e inversamente si la distensión del atrio puede ser prevenida, la expansión aguda de volumen no provoca aumento de la diuresis (4, 5). La marcada diuresis de agua y sal que acompaña a las taquicardias paroxísticas supraventriculares es otra evidencia de que el atrio juega un rol como sensor en la regulación del volumen intravascular.

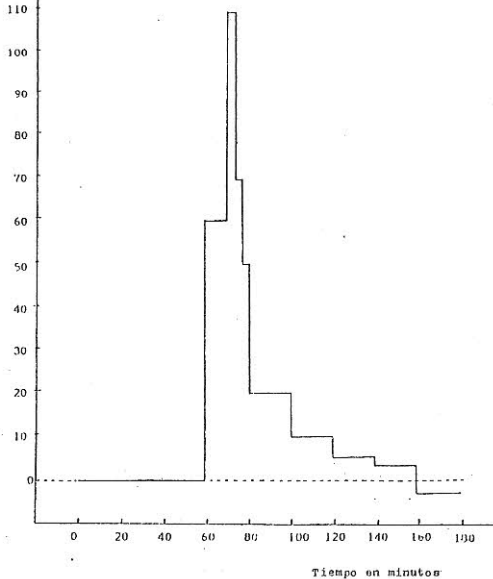
La densidad de los gránulos en los miocitos atriales varía en los diferentes estados de volumen extracelular. De Bold en 1981 (2) dio la evidencia directa de que el factor humoral producido dentro del atrio puede influenciar el equilibrio hidrosalino, mostrando que

Dirección Postal:

Hospital Interzonal "Dr. José Penna".

Láinez y Necochea. 8000 Bahía Blanca. República Argentina.

los extractos del atrio provocaban un marcado aumento de la eliminación urinaria de agua y sal cuando fueron inyectados en ratas (fig. 1). Actualmente se sabe que este factor atrial natriurético es un polipéptido, por lo que se lo denomina péptido atrial natriurético u hormona natriurética.



La estructura del gen del péptido atrial natriurético ha sido recientemente dilucidado y se parece a otros genes endocarióticos.

El gen consiste en tres clones interrumpidos por dos interones y su transcripción parece ser verdaderamente rápida dado que del 1% ARNm total del miocito atrial representa específicamente ARNm pre-pro PAN (3). Esta sustancia está significativamente reducida en ratas durante la privación severa del Na y elevada en las dietas con exceso de sal, lo que sugiere que los cambios en el compartimiento extracelular regulan la biosíntesis del PAN por alteración del rango de transcripción del gen.

En el modelo de escape de mineralocorticoides los niveles de ARNm atrial aumentan dentro de las doce horas posteriores a la administración de dexocorticosterona, respuesta paralela al marcado aumento del PAN plasmático. Esta observación sugiere que la transcripción del gen del PAN puede ser estimulada directamente por los mineralocorticoides o que es una respuesta a la expansión del volumen inducida por ellos.

La estructura del PAN activo en ratas y en el hombre se considera que es de 28 aminoácidos (PAN 1-28) y es además la forma circulante. El pre-pro PAN contiene secuencias de 151 a 152 residuos aminoácidos en humanos y roedores respectivamente. La separación de la porción hidrofóbica del péptido produce el pro-PAN el cual tiene 126 aminoácidos y probablemente representa la forma de almacenaje del PAN (6, 7). Evidencias corrientes indican que los miocitos atriales secretan in vivo PAN activo, pero es también posible

que enzimas plasmáticas transformen el pro-PAN en PAN activo después de su secreción.

La vasopresina y la angiotensina II infundidas in vivo producen un marcado aumento de la concentración plasmática de PAN inmunoreactivo y como estas sustancias causan un aumento de la presión arterial media fue propuesto que el estímulo para su liberación se produce por la elevación de dicha tensión arterial.

Con el descubrimiento de anticuerpos específicos para PAN fue posible confirmar su presencia por radioinmunoanálisis (8-10). Su concentración es de 63 pg/ml considerada como normal en humanos (11).

Con respecto a sus receptores específicos se cuenta con información no definitiva para aclarar fehacientemente estos puntos. La infusión de PAN marcado produce acumulación del radiomarcador en glomérulos, médula, vasa recta, papilas y varias localizaciones más, sugiriendo la presencia de receptores específicos en estos sitios. Los requerimientos estructurales para la unión con receptores son iguales que para su actividad biológica: la presencia del puente disulfuro y el residuo fenil alanina-arginina-carboxilo terminal. Una glucoproteína de las membranas renales de ratas marcadas por específica fotoafinidad para PAN es identificada con SDS poliacrilamida por electroforesis de gel, y se piensa que esto representa el receptor del PAN.

La excreción del GMPc urinario aumenta cuando se inyectan extractos atriales de rata. Esto se debe a la producción renal aumentada de GMPc en presencia de PAN y la acumulación más significativa ocurre en el glomérulo (12). Una respuesta más modesta es visualizada en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el tubo colector. El tubo contorneado proximal está desprovisto de esa actividad. Este hecho sugiere que el GMPc es el mediador intracelular del PAN.

Acciones del PAN

El PAN sintético causa relajación del músculo liso. Existe un significativo grado de variabilidad en los diferentes receptores vasculares de PAN. La arteria aorta y renal aisladas responden in vitro fácilmente a su efecto espasmolítico. Las arterias carótida, coronaria, mesentérica y femoral son relativamente insensibles.

Los efectos de la infusión in vivo son menos claros. Cuando los flujos sanguíneos regionales en respuesta a PAN fueron estudiados por pruebas de flujo en perros concientes, la resistencia vascular renal disminuyó significativamente mientras que en las arterias coronaria, iliaca y mesentérica no hubo alteraciones. En otros estudios de infusión en ratas concientes se provocó una disminución significativa de la tensión arterial media por una reducción del gasto cardíaco y consecuentemente se produjo un aumento de la resistencia vascular renal, femoral y mesentérica. Las conclusiones sobre sus acciones en las resistencias vasculares regionales y totales son difíciles de trazar hasta el momento.

En perros el efecto de reducción de la tensión arterial es inmediato, persiste a lo largo de la infusión y retorna

a la línea de base en aproximadamente una hora.

El PAN sintético inhibe la secreción de aldosterona en células adrenales *in vitro*. *In vivo* también la inhibe aún en estimulación previa por K, prostaglandina E, AMPc, ACTH y angiotensina II.

La síntesis de progesterona y 25 hidroxicolesterol no está afectada.

Dado que el PAN inhibe también la secreción de renina, los dos mecanismos están implicados en la supresión de la aldosterona plasmática: efecto directo sobre la glomerulosa adrenal y disminución de la concentración plasmática de angiotensina II (13). Se pueden postular también dos mecanismos para explicar la disminución de la secreción de renina: la actividad directa sobre el aparato yuxtglomerular y diferencias en la oferta de sodio a la mácula densa en el túbulo distal.

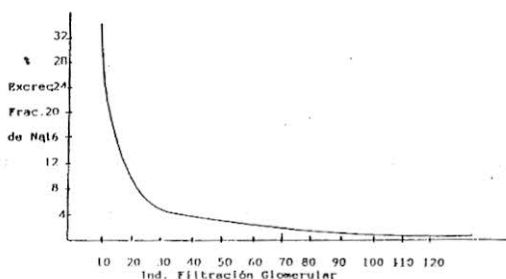
Entre los efectos renales el más marcado es la eliminación de agua y sal. El mecanismo intrarrenal por el cual se induce natriuresis y diuresis no está completamente dilucidado. La administración en bolo de PAN produce un inmediato pero transitorio (3 a 5 minutos) aumento del flujo urinario con aumento de la eliminación de Na, Cl, K, Mg, P y Ca. Esta masiva diuresis de solutos hizo pensar a los investigadores que el sitio de acción era la rama ascendente gruesa del asa de Henle con inhibición de los mecanismos de transporte, pero esta alteración en el tejido epitelial no ha sido demostrada fehacientemente. La actividad Na-K ATP-asa renal no fue inhibida por los extractos aórtales. El túbulo proximal está aparentemente exento de receptores de PAN. Los tubos colectores corticales de ratas presentan receptores específicos y allí el PAN inhibe a la hormona antidiurética disminuyendo la permeabilidad al agua por disminución del AMPc que es el mediador de los efectos de la vasopresina.

No solamente este efecto cuenta ya que se produce modificaciones hemodinámicas intrarrenales que condicionan un aumento del filtrado glomerular (14). Estudios de micropuntura y microfiltración glomerular demostraron que se produce una disminución de la resistencia por vasodilatación de la arteria aferente y vasoconstricción de la arteria eferente con un aumento de la presión capilar glomerular y de la fracción de filtración. Los efectos directos de incremento de Kf no pueden ser excluidos como potencialmente importantes (15). Moolk y colaboradores han indicado que la hormona natriurética puede modificar la distribución intrarrenal del flujo sanguíneo causando un incremento del flujo medular y disminuyendo la concentración papilar de urea. Así la diversión de la sangre a los nefrones medulares causa lavado de solutos en el intersticio papilar que contribuye a la natriuresis.

La Hormona Natriurética en la Insuficiencia Renal

La naturaleza de las adaptaciones producidas para la excreción de solutos desde el comienzo al final de una enfermedad renal crónica es rigurosa, pero de todos los mecanismos compensatorios que tienen lugar en los

nefrones residuales a medida que el proceso de destrucción renal avanza, ninguno es tan preciso como el que se produce para la excreción de Na. Con ingestas de Na constantes, cada vez que el índice de filtración glomerular disminuye, el índice promedio de excreción de Na por nefrón debe incrementarse y es sorprendente la magnitud que puede alcanzar este mecanismo de adaptación. Con un índice de filtración glomerular de aproximadamente 2 ml/min., la excreción fraccionada de Na es 60 veces mayor que en condiciones normales. Para poder reproducir tal respuesta natriurética en un paciente sano sería necesario una ingesta de más de 450 gr. de sal por día, o la incorporación parenteral de solución salina en cantidades tan grandes que sería incompatible con la vida. Existe una relación inversa entre el índice de filtración glomerular y la excreción fraccionada de Na, en la que la excreción fraccionada de Na se duplica con cada ingesta constante de sal y es independiente de la naturaleza de la enfermedad subyacente (Fig. 2). Debido a esta adaptación el paciente conserva la capacidad de preservar una concentración sérica de Na y un volumen extracelular normal hasta alcanzar la fase final de la enfermedad. Si se reduce serialmente la masa renal y el índice de filtración glomerular en el animal experimental y se disminuye la ingesta de Na proporcionalmente a la reducción del índice de filtración glomerular no hay necesidad de que se produzcan mecanismos natriuréticos de adaptación, en consecuencia la excreción fraccionada de Na permanece normal, es decir, 1% o menos, incluso con un nivel



mínimo de índice de filtración glomerular (2).

Se hicieron estudios para demostrar este concepto en dos grupos de perros con reducción gradual de la masa renal. Un grupo fue mantenido con una ingesta constante de 120 Meq/día en el período de control. En el otro grupo la ingesta de Na era reducida proporcionalmente a la disminución progresiva del índice de filtración glomerular. En el primer grupo los valores de la excreción fraccionada de Na se elevaron adecuadamente y en forma progresiva reflejando la aparición de los mecanismos natriuréticos compensatorios por nefrona. En el segundo grupo los valores de la excreción fraccionada de Na permanecieron en los niveles de control a través de toda la experiencia a pesar de la disminución progresiva del índice de filtración glomerular. En el primer grupo la actividad del PAN fue

rápida detectada en la orina y en el segundo grupo no se detectó.

En la enfermedad renal crónica coexistente con un síndrome nefrótico que está asociado con un estado de formación de edemas caracterizado por un tenor muy bajo de Na, la presencia de PAN sería inapropiada a pesar de la uremia crónica. Para demostrar este punto fueron estudiados once pacientes en estas condiciones con un índice de proteinuria, acentuada hipoalbuminemia, edema y especialmente una ausencia de mecanismos de natriuresis compensatoria nefronal en los que el PAN no fue detectado.

En estudios realizados durante la inmersión acuática, se verifican elementos que sugieren una correlación entre la excreción de Na, la uremia y la actividad del PAN. Cuando los sujetos normales o urémicos son sumergidos hasta el cuello en un tanque de agua se produce una redistribución del líquido extracelular desde las extremidades inferiores hasta la mitad superior del cuerpo. Tanto en los pacientes urémicos como en los pacientes normales se produce una natriuresis y la determinación del PAN se hace positiva durante la experiencia.

En varias situaciones patológicas humanas acompañadas de retención de fluidos más visiblemente en fallas cardíacas y renales han sido verificados altos niveles de PAN (16).

En 42 pacientes en hemodiálisis la concentración promedio de PAN en plasma fue de 447 ± 50 Pg/ml antes de la hemodiálisis y decreció a 164 ± 24 Pg/ml después de ella (17). Las reducciones de peso fueron de $2,3 \pm 0,2$ Kg. de promedio después de la sesión. En comparación con valores supinos, la postura vertical decrece el PAN del plasma. Con este estudio se puede concluir que en pacientes renales terminales el PAN de la sangre es elevado antes de la hemodiálisis, y cae después de la remoción del exceso de líquido. En pacientes dializados con sobrecarga de fluidos el PAN fue más alto que en pacientes con función residual no dializados. Con ultrafiltración el PAN decrece después de 60 min. coincidiendo con las pérdidas de peso corporal y la reducción del volumen plasmático (fig. 3). Los niveles de PAN después de una sesión de diálisis se mantuvieron estables durante 24 hs., pero luego se incrementaron rápidamente. El promedio de la concentración de PAN en plasma de pacientes renales crónicos (173 ± 17 Pg/ml) fue significativamente más alta que en pacientes sanos ($63 \pm 12,8$ Pg/ml) (17). Una cantidad de PAN pequeña pero significativa fue encontrada en todas las muestras de fluidos de diálisis examinados. Los niveles variaban desde 1,5 a 11,8 Pg/

ml ($5,3 \pm 2,8$ Pg/ml).

Una posible explicación de la elevación de PAN en pacientes renales crónicos puede ser dada por el metabolismo deteriorado y la excreción insuficiente por los riñones no funcionantes. En ratas la vida biológica media es de 2,5 min. y se sugiere que el riñón es el órgano principal donde la degradación del PAN tiene lugar. Sin embargo, la falta de una significativa correlación entre el PAN del plasma y las concentraciones de la creatinina sérica contradicen esta posibilidad. La relación temporal entre el PAN del plasma y los niveles de creatinina sérica después de la hemodiálisis indican que la causa principal de su elevado nivel en pacientes renales crónicos puede ser debido al aumento del volumen de expansión más que al descenso de su clearance. La filtración a través de la membrana no incidiría en la disminución de la concentración post-hemodiálisis.

Una infusión de PAN de $0,2$ Pg/Kg/min. durante 60 min, produjo respuestas dramáticas en animales con fallas renales crónicas (con nefrectomía de 5/6 realizadas un mes antes del estudio) (18). La tensión arterial cayó un 20% cerca de los 60 min., el índice de filtración glomerular aumentó en 24%, el volumen urinario se incrementó 4,4% y la excreción de Na de 9 a 12%. Se puede concluir con este estudio que el PAN es un agente natriurético, diurético e hipotensor potente en animales con masas renales reducidas (18).

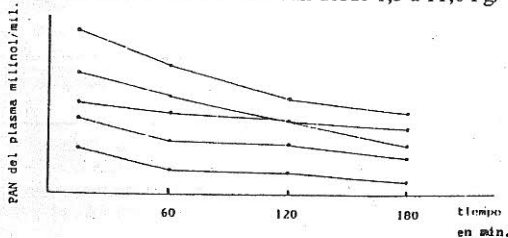
Conclusiones

El eje renina-angiotensina-aldosterona ejerce un preciso control sobre el balance del Na-K orgánico, actuando en respuesta a las variaciones plasmáticas de estos iones.

La introducción de factores de cambio en la fisiología intrarrenal produce diferencias en la llegada de Na al túbulo contorneado distal, lo que determina la liberación de renina renal. Sin embargo, todos los aspectos de la homeostasis del Na no son ampliamente explicados por la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona o por factores fisiológicos intrarrenales y esto llevó a la búsqueda de otros mecanismos hormonales.

Recientemente se ha descubierto que los tejidos atriales contienen un grupo de péptidos, de los que por lo menos uno es secretado como una hormona reguladora. Esta hormona produce una inmediata diuresis y natriuresis asociada a un ascenso de la filtración glomerular (pero sin alteración del flujo total renal) y un descenso simultáneo de la tensión arterial. Otras de sus actividades son la inhibición de la secreción de renina renal y aldosterona por la cortical adrenal, oponiéndose a la acción vasoconstrictora de la angiotensina II.

En esta organización el sistema renina defiende el balance del Na y tensión arterial y la hormona natriurética actúa en situaciones que involucran hipertensión arterial y exceso de Na, constituyendo un sistema de retroalimentación para la regulación



hidroelectrolítica y de la tensión arterial.

La liberación del PAN puede representar una tentativa del corazón para disminuir su sobrecarga de trabajo a través de la reducción de la volemia, tono venoso y resistencia periférica (pre-carga y post-carga).

En la insuficiencia renal crónica la hormona natriurética adquiere una significación especial ya que permite la adaptación de los nefrones remanentes a un trabajo de excreción de Na progresivamente mayor, para corresponder a las necesidades orgánicas. Las altas concentraciones de PAN en sangre de pacientes urémicos son una consecuencia de la sobrecarga del fluido orgánico puesto que hay una significativa disminución en la hemodíalisis o en la combinación de hemodíalisis y ultrafiltración.

El promedio de su concentración en plasma de pacientes renales crónicos es de 173 +/- 12.8 Pg/ml. y fue significativamente más alta que en los pacientes normales (63 +/- 12.2 Pg/ml). Estos datos sugieren que la hormona natriurética puede ser útil en el tratamiento de la sobrecarga de volumen en pacientes con fallas renales crónicas.

Sus acciones hipotensivas y natriuréticas podrían ser beneficiosas en el tratamiento de la hipertensión arterial, hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y en diversos estados fisiopatológicos que se caracterizan por provocar retención hidrosalina o aumento del líquido extracelular.

Bibliografía

- 1) Briker N, Klahr S: In vitro assay for a humoral substance present during volume expansion and uraemia. *Nature* 1968; 219: 1058-1059.
- 2) Licht A, Briker N. Hormona Natriurética. *Masrty S. Glassock R. Nefrología. Bs. As. 1985; 171-178.*
- 3) Ballerman B: Role of atrial natriuretic peptide in volume homeostasis. *Body fluid homeostasis. 1987; 8: 221-238.*
- 4) Linden R: Atrial reflexes and renal function. *Am J Cardiol* 1978; 44: 879-883.
- 5) Kappagoda C, Linder R: Left atrial receptors and the antidiuretic hormone. *J Physiol* 1974; 237: 663-683.
- 6) Barnacek P, Crawhall J: Atrial natriuretic peptide: Blood levels in human disease and their measurement. *Clin Biochem* 1988; 21: 5-17.
- 7) Saxenhofer H, Gnadinger M: Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure. *Kidney* 1988; 32: 554-561.
- 8) Luft F, Sterzel R: Atrial natriuretic factor. Determinations and chronic sodium homeostasis. *Kidney* 1986; 29: 1004-1010.
- 9) Burnier M, Porchet M: Effect of atrial natriuretic factor on the hematocrit of patients in chronic hemodialysis. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117: 1953-1956.
- 10) Storm T, Thamsborg G: Radio-Immunoassay of atrial natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest. 1987; 47, 745-748.*
- 11) Tan A, Rosmalen F: Atrial natriuretic peptide: The influence of various physiological and sampling conditions. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 500-507.
- 12) Laragh J: Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1330-1340.
- 13) Maaxk T, Marion D: Effects of auricularin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77: 1069-1075.
- 14) Huang Ch, Lewicki J: Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985; 75: 769-773.
- 15) Burnett J, Granger J: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-866.
- 16) Shenker Y, Sider R: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in patients with edema. *J Clin Invest* 1985; 76: 1684-1687.
- 17) Hasegawa K, Matsushita Y: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 819-822.
- 18) Cole B, Kuhnline M: Atriopeptin III: A potent natriuretic, diuretic and hypotensive agent in rats with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 76: 2413-2415.