

EDITORIALES

Factor natriurético atrial

C. CAMELO y J. M. LOPEZ NOVOA.

Laboratorio de Nefrología. Fundación Jiménez-Díaz. Madrid.

En el curso de los últimos años hemos asistido a un desarrollo crecientemente acelerado de la información acerca de un mediador o familia de mediadores con poderosa acción natriurética, originados en el miocardio auricular, y llamados genéricamente «factor natriurético atrial» (FNA). Recientemente el tema ha sido objeto de varios comentarios editoriales y revisiones^{1,3}. Nuestro propósito es esquematizar lo que hoy día se conoce acerca del FNA y recapitular algunos de los interrogantes que persisten en el momento actual.

El primer paso en el conocimiento del FNA fue la identificación de gránulos en el miocardio auricular (JAMIESON y PALADE⁴) de aspecto similar a los gránulos secretorios descritos en otros órganos. El papel de estas estructuras permaneció oscuro hasta que DE BOLD⁵ las relacionó con el grado de expansión/contracción del volumen intravascular. Tras este hallazgo fundamental, las etapas siguientes fueron de aislamiento, purificación, caracterización bioquímica y biológica y finalmente síntesis completa del compuesto^{6,8}. En el pasado año se ha entrado de lleno en la exploración de las propiedades fisiológicas, mecanismos de acción y liberación del FNA¹ y se está en vísperas de describir sus posibles vinculaciones con la patología.

Los FNA son moléculas peptídicas, provenientes de un precursor de 152 aminoácidos. Se han identificado varios péptidos, con leves diferencias entre sí y longitudes variables entre 23 y 103 aminoácidos, y a los que se han dado nombres como auriculina, atriopeptinas I, II y III, cardionatrina, etc. Parecen ser indispensables para la acción biológica la existencia de un puente disulfuro y la presencia de fenilalanina (PHE) y arginina (ARG) terminales^{6,7}.

En circunstancias de depleción de volumen intravascular se acumulan gránulos secretorios en el miocardio auricular, que se liberan al producirse una expansión⁵ o simplemente una distensión mecánica de la cavidad atrial, como la obtenida al inflar un balón en su interior o elevar la presión venosa⁹. La aurícula derecha aparentemente produce mayores cantidades de FNA que la izquierda¹⁰. No se sabe todavía si todas las células del miocardio auricular son capaces de sintetizar y acumular FNA o bien si esta tarea está restringida a grupos celulares más especializados. Se ha establecido, por medio de un radioinmunoensayo de elevada especificidad, que el FNA se encuentra en la circulación periférica, pudiendo considerársele como una nueva hormona peptídica¹¹. En estudios con FNA exógeno marcado se ha encontrado que la degradación ocurre en menos de 10 minutos,

probablemente por la actividad de peptidasas circulantes de especificidad aún no determinada¹²; no está estudiada aún una posible recaptación del FNA por los gránulos auriculares.

El reflejo de Bainbridge, que emplea un arco formado por aferencias y eferencias vagales, parece tener una participación importante en la liberación de FNA¹³, pero también puede ocurrir un desencadenamiento directo, determinado por el grado de distensión del propio miocardio auricular, así como una liberación a través de mediadores que emplean un mecanismo mediado por Ca/fosfatidil-inositol (ADH, norepinefrina, acetilcolina), pero hasta el momento no ha podido ser confirmada la importancia fisiológica relativa de cada forma de secreción¹³.

El FNA es capaz de provocar una intensa natriuresis, que se acompaña de diuresis y kaliuresis, así como de un aumento en la excreción fraccional de fosfatos, calcio y litio¹⁴. Existe acuerdo generalizado en que el FNA eleva considerablemente el filtrado glomerular (FG), mientras que el efecto sobre el flujo sanguíneo renal (FSR) es aún motivo de controversia¹. Aparentemente, el FSR aumenta en los primeros instantes de una inyección de FNA, descendiendo posteriormente, hasta alcanzar valores incluso por debajo de los normales^{14,15}. El aumento de filtrado, por el contrario, se mantiene constante, con la consiguiente elevación de la fracción de filtración (FF). Una interpretación posible es que ante una vasodilatación primaria se pondrían en juego los mecanismos compensatorios de autorregulación, explicándose así la desaparición del efecto vasorrelajante^{14,15}. Sin embargo, la elevación persistente del filtrado glomerular con el FNA es compatible con una vasodilatación de la arteriola aferente, con vasoconstricción simultánea de la eferente, con elevación de FF^{1,14,15}.

Otro aspecto debatido es el de la posible acción tubular del FNA. SONNENBERG y cols.¹⁶ describen un efecto en porciones de la nefrona distales al segmento dilutor. Esta afirmación, que parece avalada por la ausencia de aumento en la formación de agua libre, podría a su vez verse contradicha por el incremento en la excreción fraccional (EF) de fosfatos y de litio, que se han considerado como marcadores de la magnitud de la reabsorción proximal¹⁴. Sin embargo, la validez de este supuesto es relativa en presencia de aumentos importantes de la carga filtrada de sodio, como el producido por el FNA¹⁴.

Las pruebas más recientes acerca de la acción tubular parecen indicar que el FNA actuaría originariamente sobre el FG, y que la respuesta tubular es la normal ante

un aumento de la carga filtrada. Sin embargo, las diferencias en la natriuresis encontrada con el FNA y la producida por medio de otros agentes que aumentan el FG en forma independiente de la expansión de volumen¹⁷ sugieren que el FNA puede interferir en el balance glomerulotubular, permitiendo que el FG permanezca elevado, aun con una gran oferta de NaCl a la mácula densa.

Paralelamente a estos cambios renales, el FNA produce un descenso moderado de la presión arterial^{1, 14}, y es capaz de relajar «in vitro» el músculo liso vascular¹⁸.

En cuanto al mecanismo de acción del FNA, parece descartada una inhibición de la Na/K ATPasa^{19, 20}, demostrando por un argumento funcional, además de los estructurales, su diferencia con la hormona natriurética, cuya existencia y propiedades fueron principalmente definidos por DE WARDENER y col.²¹.

El FNA es capaz de aumentar la producción tisular de GMPc²². Si bien no se ha aclarado en qué forma actúa sobre la guanilato ciclasa, se sabe que lo hace sobre la fracción particulada de la misma, a diferencia del nitroprusiato, que influye sobre la fracción soluble²³.

La acción relajante del cGMP sobre el músculo liso vascular puede explicar, al menos parcialmente, algunos de los cambios observados tras la administración de FNA. En este sentido, el FNA sería la primera hormona conocida capaz de provocar una respuesta mediada por GMPc a escala sistémica.

Otro aspecto a señalar es el de la inhibición ejercida por el FNA sobre la liberación de renina^{1, 14, 15, 24} y la secreción de aldosterona. En este último caso bloquea en forma completa la estimulación de las células de la zona glomerulosa adrenal por parte de AII, K, ACTH²⁴. En sentido similar ejerce un bloqueo sobre la acción de la angiotensina II en el músculo liso arteriolar²⁵.

La posible participación de las prostaglandinas en la producción de la respuesta natriurética del FNA parece descartada ante la evidencia de que las acciones del FNA persisten aún en animales tratados con indometacina²⁶. Observaciones de nuestro laboratorio²⁷ permiten considerar que tampoco se hallan implicados metabolitos de la lipoxigenasa, ya que la respuesta al FNA se mantiene al administrar ácido nordihidroguairético.

El FNA puede ser considerado como una hormona²⁸, por medio de la cual el corazón ejerce una acción moduladora directa sobre la excreción de Na. El estímulo desencadenante de la secreción de FNA es el aumento del volumen circulante y, por consiguiente, del retorno venoso a las aurículas, pero aún no se han establecido las condiciones fisiológicas concretas en que ocurre la liberación de FNA, y sus relaciones con la actividad del sistema nervioso autónomo y los niveles de otras hormonas.

Es probable que el FNA esté vinculado a la natriuresis observada con el decúbito, la inmersión y la ingesta de sodio. A la vez, debe recordarse que aún no se ha explicado definitivamente la hipotensión arterial postprandial

de los enfermos con disautonomía, incapaces de lograr una eficaz compensación adrenérgica-vasoconstrictora de la vasodilatación causada por la ingesta²⁹.

El reflejo de Bainbridge tiene como objeto principal el mantener la frecuencia y fuerza de la contracción miocárdica en forma selectiva, mientras el sistema simpático se relaja para dar cabida a una sobrecarga de volumen. En este sentido, el FNA podría participar, junto con el referido reflejo, en un mecanismo directo de retroalimentación cardíaca, mediante el cual un aumento brusco de la precarga influiría en una adecuación de la poscarga. Así las resistencias periféricas se adaptarían a la admisión de un mayor volumen, preservando a la vez la vía de salida renal, hasta tanto se consigue un equilibrio entre los compartimentos intravascular, intersticial e intracelular.

Se ha sugerido una semejanza funcional entre el FNA y el nitroprusiato sódico (NPS). Esta analogía proviene también en parte de la similitud del probable mecanismo de acción, a través del GMPc. Sin embargo, hasta el momento no se ha descrito para el FNA un papel venodilatador y/o depresor de las resistencias pulmonares, tal como el que tiene el NPS. Por otra parte, los efectos diferentes de ambos compuestos sobre la secreción de renina^{24, 30}, la acción sobre distintas formas de la guanilato ciclasa²³ y la probable selectividad renal y mesentérica de los efectos vasodilatadores del FNA^{31, 32} obligan a pensar en que el mecanismo de acción es compartido sólo de manera parcial.

Los datos acerca de una vasodilatación circunscrita a determinados territorios, causada por el FNA, parecen coincidentes con la existencia, ya demostrada, de receptores específicos³³ para el FNA y sugieren una distribución selectiva de los mismos.

Otro hecho fisiopatológico aún insuficientemente explicado, el denominado «fenómeno de magnificación», podría estar relacionado con un factor natriurético de características superponibles a las del FNA. En apoyo de este dato, debe recordarse que el GMPc se eleva en forma transitoria en los riñones remanentes de animales con masa renal reducida^{34, 35}.

Desde el punto de vista de los mecanismos de acción renal del FNA, el único hallazgo aparentemente incontrovertible, además de la natriuresis, es una elevación sostenida del filtrado glomerular, que no parece afectarse de forma inmediata por la autorregulación. Como comentario añadido es interesante resaltar que a pesar de algunas pruebas negativas¹⁷ resulta poco probable que el FNA carezca absolutamente de efectos tubulares. En este sentido hay que recordar que aumentos primarios en el filtrado no se acompañan de natriuresis si no se añade una alteración en la reabsorción tubular³⁶.

Es obligatorio considerar un posible papel del FNA en situaciones patológicas. Así se está en vísperas de conocer su participación en distintos procesos donde pudiera estar implicado, como la insuficiencia cardíaca congestiva

va, la cirrosis hepática y otros estados edematosos, y las etapas evolutivas de la insuficiencia renal crónica.

¿Ejerce el FNA una acción tónica o funciona como un «reactante de fase aguda» de la sobrecarga de sodio? La posible relación entre riñón, especialmente en su capacidad filtrante, y miocardio, entrevista en líneas anteriores, constituye un aspecto a explorar, comprendiendo las aferencias de información de ambos órganos y la integración de la misma por el sistema nervioso central.

En cuanto al hipotético empleo terapéutico del FNA se conocen ya al menos dos ensayos en humanos normales^{12, 37}, cuyos resultados no difieren de lo encontrado en las experiencias con animales. Los trabajos en situaciones patológicas pueden orientar acerca de las indicaciones para una posible aplicación del FNA. A modo de ejemplo, no sabemos aún si un cardiópata o un cirrótico son capaces de producir FNA en cantidades suficientes, y en caso de no serlo, si se trata de un trastorno intrínseco de su síntesis, o bien de una alteración en las señales de llenado vascular.

Como corolario, e independientemente de la importancia real que acabe adjudicándose al FNA en el campo de los mediadores relacionados con la natriuresis, es indudable que su existencia obliga a un nuevo enfoque de algunos antiguos problemas de la fisiopatología de la excreción del sodio.

BIBLIOGRAFIA

1. Maack T, Camargo MJ, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas SA. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 27:607-615, 1985.
2. Atrial natriuretic peptides. *Lancet* II:328-329, 1984 (editorial).
3. Mills IH. Atrial natriuretic factor: a new hormone? *Br Med J* 289:210-211, 1984.
4. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 23:151-172, 1964.
5. De Bold AJ. Heart atrial granularity effects changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 161:508-512, 1979.
6. Misono KS, Gramer RT, Fukumi H, Inagami T. Rat atrial natriuretic factor: control, structure and biological activities of four major peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 123:444-451, 1984.
7. Thibault G, García R, Charrier F, Seidah NG, Lazure C, Chretien M, Cantin M, Genest J. Structure-activity relationships of atrial natriuretic factor (ANF). I. Natriuretic activity and relaxation of intestinal smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 125:938-946, 1984.
8. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH, Schilling JW, Lewicki JA, Johnson LK, Maack T. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 309:717-719, 1984.
9. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am J Physiol* 247:R1093-R1096, 1984.
10. Gutkowska J, Thibault G, Milne RW, Januszewicz P, Schiller PW, Cantin M, Genest J. Radioimmunoassay of atrial natriuretic factor (ANF) in rat atria. *Proc Soc Exp Biol Med* 176:105-108, 1984.
11. Gutkowska J, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M, Genest J. Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 122:593-601, 1984.
12. Kuribayashi T, Nakazato M, Tanaka M, Nagamine M, Kurihara T, Kangawa K, Matsuo H. Renal effects of human alpha-atrial natriuretic polypeptide. *N Eng J Med* 312:1456-1457, 1985.

13. Sonnenberg H, Veress AT. Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 124:443-449, 1984.
14. Bennet JC, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247:F863-F866, 1984.
15. Maack T, Marion DN, Camargo MJ, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED, Atlas SA. Effect of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 77:1069-1075, 1984.
16. Sonnenberg H, Cupples WA, De Bold AJ, Veress AT. Intrarenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol* 60:1149-1152, 1982.
17. Long HC, Lewicki J, Johnson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 75:769-773, 1985.
18. García R, Thibault G, Cantin M, Genest J. Effect of a purified atrial natriuretic factor on rat and rabbit vascular strips and vascular beds. *Am J Physiol* 247:R34-R39, 1984.
19. Trippodo NC, Cole FE, Mac Phee AA. Atrial natriuretic factor: sodium transport in human erythrocytes. *Clin Sci* 67:403-405, 1984.
20. Hernando N, Caramelo C, Tejedor A, Fernández Cruz A, López Novoa JM. Lack of effect of synthetic atrial natriuretic factor on rubidium uptake by human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (en prensa).
21. De Wardener H, Clarkson EM. The natriuretic hormone; recent developments. *Clin Sci* 63:415-420, 1982.
22. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, García R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M, Genest J. Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 123:515-527, 1984.
23. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA, Schwart K, Murad F, Rapoport RM. Atrial natriuretic factor elicits an endothelium-independent relaxation. *Proc Nat Acad Sci USA* 81(23):7661-7664, 1984.
24. Freeman RH, David JO, Vari RC, Sweet WD. The anti-renin/anti-aldosterone actions of synthetic atrial natriuretic factor in conscious dogs with caval constriction and ascites. *Kidney Int* 27:257, 1985 (abstr.).
25. Kleinert HD, Atlas SA, Camargo MJ, Lewicki J, Schilling J, Johnson L, Sealey JE, Laragh JH, Maack T. Vasoactive properties of atrial natriuretic factor (ANF). *Proc. 10th meeting of the International Soc. of Hypertension. Interlaken, Switzerland, June 1984.*
26. Keeler R. Atrial natriuretic factor has a direct prostaglandin-independent action on kidneys. *Can J Physiol Pharmacol* 60:1078-1082, 1982.
27. Caramelo C, Villamediana LM, Fernández-Cruz A, López Novoa JM, Hernando L. Ausencia de efecto de un inhibidor de la lipoxigenasa sobre la acción renal del factor natriurético atrial (FNA). *Nefrología* V, 1985 (en prensa).
28. Gutkowska J, Horky K, Thibault G, Sanuszewicz P, Cantin M, Genest J. ANF is a circulating hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 125:315-323, 1984.
29. Robertson D, Wade D, Robertson RM. Postprandial alterations in cardiovascular hemodynamics in autonomic dysfunctional states. *Am J Cardiol* 48:1048-1052, 1981.
30. Francis GS, Goldsmith SR, Pierpont G, Cohn JH. The acute effects of nitroprusside on plasma norepinephrine, renin activity, and arginine vasopressin in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 49:937, 1982 (abstr.).
31. Oshima T, Gurrie MG, Geller DM, Needleman P. An atrial peptide is a potent renal vasodilator substance. *Cir Res* 54:612-616, 1984.
32. Caramelo C, Hernando N, Villamediana LM, Sanz E, Rodríguez Puyol D, Fernández Cruz A, López Novoa JM. Efecto hemodinámico del factor natriurético atrial (FNA). XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Las Palmas, 1985.
33. Napier MA, Vandlen RL, Albers-Schonberg G, Nutt RF, Brady S, Lyle T, Windquist R, Faison EP, Heinel LA, Blaine EH. Specific membrane receptors for atrial natriuretic factor in renal and vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:5946-5950, 1984.
34. Dicker SE, Greenbaum AL. Changes in renal cyclic nucleotide content as a possible trigger to the initiation of compensatory renal hypertrophy in rats. *J Physiol (London)* 271:505-514, 1977.
35. Schlondorff D, Weber H. Cyclic nucleotide metabolism in compensatory renal hypertrophy and neonatal kidney growth. *Proc Natl Acad Sci* 73:524-528, 1976.
36. Burg MB. Renal handling of sodium, chloride, water, amino acids and glucose. En «The kidney», segunda edición, editado por BM Brenner y FC Rector. WB Saunders Company, Philadelphia, 1981.
37. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandle TG, Espiner EA. Renal, haemodynamic and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *Lancet* 1:545-548, 1985.