

# DIURETICOS ENDOGENOS

## *Hormona natriurética: la búsqueda continúa*

**R. J. Bosch**

Servicio de Nefrología, Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La regulación del volumen extracelular es realizada por la interacción de alteraciones físicas y sistemas hormonales. Mientras que son bien conocidos los sistemas que se activan al disminuir el volumen extracelular (sistema renina angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética y norepinefrina), son menos conocidos los sistemas que se activan ante aumentos del volumen extracelular.

### **Evidencias de la existencia de la hormona natriurética**

La tabla I resume las principales investigaciones en hormonas natriuréticas en los últimos treinta años. En 1957, Horner Smith<sup>1</sup> introdujo el concepto de «tercer factor» (o factor natriurético) que participaría en la regulación del volumen extracelular, junto al filtrado glomerular y al sistema renina angiotensina-aldosterona. Pocos años después, en 1961, De Wardener y cols.<sup>2</sup> confirmaron esta hipótesis al demostrar la transferencia de un factor humoral natriurético al realizar un estudio de circulación cruzada en perros. Por lo tanto, la liberación de una sustancia humoral con propiedades natriuréticas fue postulada inicialmente para explicar la natriuresis que se produce tras la expansión del líquido extracelular, así como el fenómeno de «escape» a la administración de mineralocorticoides<sup>3</sup>.

La administración de aldosterona, u otro mineralocorticoide, produce inicialmente retención de sodio y expansión del volumen extracelular de pocos días de duración. Seguidamente se produce un fenómeno de «escape», aumentando la eliminación de sodio, a pesar de continuar la administración del mineralocorticoide, protegiendo de esta manera al organismo de la expansión continua del líquido extracelular, así como de la formación de edemas. Numerosas investigaciones demuestran que ni el aumento de la cantidad de Na<sup>+</sup> filtrada, ni la reducción de la secreción

de aldosterona, podrían explicar por completo la natriuresis postexpansión del líquido extracelular<sup>4, 5</sup>. Se han acumulado pruebas sustanciales que apoyan la hipótesis de que tanto en los animales como en el hombre, en situaciones de expansión del líquido extracelular, se elabora una sustancia natriurética<sup>4, 5</sup>.

En 1969, Kramer y cols.<sup>6</sup> descubrieron la existencia de un inhibidor endógeno de la enzima Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa. Pocos años después, en 1971, estos autores demostraron el incremento de los niveles plasmáticos de este inhibidor ante aumentos agudos del volumen extracelular. En 1980, Haddy y Pamnani<sup>7</sup>, en Estados Unidos, y De Wardener y MacGregor, en Inglaterra<sup>8</sup>, identificaron a la hormona natriurética como un inhibidor endógeno de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa que participaría, además, en la patogenia de la hipertensión arterial. (Véase más adelante.)

En este sentido, Hillayrd y cols.<sup>9</sup> han presentado evidencias en favor de que la hormona natriurética produciría su efecto al inhibir la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa del túbulo renal. Gruber y cols.<sup>10</sup> han confirmado estos hallazgos al detectar la presencia en el plasma de perros de una sustancia que reacciona con anticuerpos antidigoxina, e inhibe la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa. Además, demostraron el incremento de los niveles de este factor endógeno similar a la digoxina (FESD) ante aumentos agudos del volumen extracelular.

La posibilidad de que existiera una sustancia humoral natriurética se ha visto reforzada por nuevos datos de varios grupos de investigadores, habiéndose identificado una sustancia que circula en la sangre de animales y hombres con expansión del volumen extracelular<sup>4, 5</sup>, sustancia que puede inhibir la actividad del sistema enzimático de transporte de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa, de la misma manera en que lo hace el glucósido digitálico ouabaína<sup>4, 5, 10</sup>. Esta sustancia presenta una reacción cruzada con la digoxina en el radioinmunoanálisis utilizado para determinar el nivel sérico de este fármaco<sup>4, 10</sup>.

### **Dos hormonas natriuréticas**

A final de los años setenta se especulaba sobre la existencia de una hormona natriurética, y la búsqueda se centraba en hallar un inhibidor endógeno de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasa. En 1981, DeBold y cols.<sup>11</sup> des-

Correspondencia: Dr. R. J. Bosch.  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid.

descubrieron un factor natriurético en los extractos de aurícula de rata. Este factor hoy denominado péptido natriurético atrial (PNA), que no inhibe a la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa<sup>12</sup>, puso de manifiesto la existencia de al menos dos sistemas hormonales natriuréticos<sup>5</sup>.

Siguiendo a Bruckalew<sup>5</sup>, en la actualidad se han identificado dos sustancias natriuréticas que poseen una estructura química, y mecanismos de acción muy diferentes. Por una parte, el PNA (que no es el tema de esta revisión) se trata de una gran molécula de peso superior a 5.000 dalton, y de naturaleza proteica, que produce vasodilatación y actúa como una verdadera hormona antihipertensiva<sup>13, 14</sup>.

Por otra parte, existe un factor natriurético que inhibe la bomba de  $\text{Na}^+$  que ha podido detectar en plasma y orina, aunque aún no ha podido ser aislada químicamente. Si bien las primeras evidencias sugirieron que se origina en el hipotálamo<sup>4, 15, 16</sup>, recientes investigaciones aportan pruebas en favor de que se origine en las adrenales<sup>17-20</sup>. En FESD se trata de una molécula de unos 500 dalton, de naturaleza no peptídica, que produce diuresis y natriuresis; además es vasoconstrictora y promueve una elevación de la presión arterial<sup>4, 14, 15</sup>.

Ambos sistemas hormonales presentan diferencias en su efecto sobre el riñón<sup>5</sup>. El PNA produce una respuesta natriurética rápida en unos cinco minutos, y su acción dura aproximadamente treinta minutos. Los FESD son al menos dos sustancias que poseen reacción cruzada con la digoxina en el radioinmunoensayo e inhiben la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa. Una de ellas, de bajo peso molecular, produce una respuesta natriurética en sesenta minutos, y la otra de alto peso molecular promueve una respuesta natriurética lenta en unas tres horas<sup>5</sup>. En este sentido es importante destacar que Singer y cols.<sup>21</sup> han demostrado que el PNA produce la diuresis inicial tras la expansión aguda del volumen extracelular, pero no explica la natriuresis en fases tardías, sugiriendo la participación de otros factores natriuréticos. Estos hallazgos concuerdan con los realizados por Poston y cols.<sup>22</sup>, quienes describieron una inhibición de la bomba de  $\text{Na}^+$  en leucocitos durante el «escape» a los mineralocorticoides.

En este sentido, Rauch y cols.<sup>5, 23</sup> han hallado diferencias en el efecto natriurético del PNA y el FESD. En ratas con dieta alta en sodio el PNA se elevó sólo durante los siete primeros días, mientras el FESD incrementó lentamente durante un período de tres semanas. Estas observaciones sugieren que el PNA está involucrado en el ajuste rápido de la natriuresis inducida por una dieta alta en sodio, y el FESD parece ser responsable de la fase crónica de la regulación del volumen extracelular.

El papel del sistema nervioso central en la regulación de las hormonas natriuréticas ha sido intensamente estudiado. En ratas con lesiones en la región

**Tabla I.** Treinta años de investigación en hormonas natriuréticas

1957	H. Smith <sup>1</sup> postula la existencia de un «tercer factor», además de la filtración glomerular y la aldosterona, para regular el volumen extracelular.
1961	De Wardener y cols. <sup>2</sup> confirman la existencia de un «tercer factor» mediante la transferencia humoral de un factor natriurético en perros con sobrecarga salina.
1969	Dhal y cols. <sup>41</sup> descubren la transferencia humoral de la hipertensión arterial por una sustancia natriurética en el perro.
1969	Kramer y cols. <sup>6</sup> descubren la existencia de un inhibidor(es) endógeno de la $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ ATPasa.
1980	Gruber y cols. <sup>10</sup> demuestran que un factor endógeno similar a la digoxina es el inhibidor endógeno de la $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ ATPasa en perros con aumento del volumen extracelular.
1980	De Wardener y MacGregor <sup>8</sup> involucran a la hormona natriurética como un inhibidor endógeno de la $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ ATPasa en la patogénesis de la hipertensión arterial.
1981	DeBold y cols. <sup>11</sup> descubren el péptido natriurético atrial.
1987	Buckalew y cols. <sup>23</sup> descubren que el péptido natriurético atrial está implicado en el ajuste rápido de la natriuresis inducida por una dieta alta en sodio, mientras el FESD en la fase crónica.

anterolaterales del tercer ventrículo está bloqueada la respuesta natriurética que sigue a la expansión del volumen extracelular<sup>5</sup>. En esta situación, Rauch y cols.<sup>23</sup> han demostrado que está suprimida la secreción del PNA. Buckalew<sup>5</sup> sugiere que la región anteroventral del tercer ventrículo podría tener control sobre la secreción tanto del PNA como del FESD.

Saito y cols.<sup>24</sup> han demostrado que el cerebro también es una fuente del PNA. Es importante destacar que ambas hormonas están moduladas por receptores dopaminérgicos centrales. Así los agonistas de los receptores 2 dopaminérgicos estimulan la producción del FESD<sup>25</sup>, mientras que la estimulación de los receptores dopaminérgicos 1 promueven la producción del PNA<sup>26</sup>. Recientemente, Crabos y cols.<sup>27</sup> han demostrado que el PNA inhibe la secreción del FESD, sugiriendo que ambos sistemas están interrelacionados para el control del volumen extracelular.

### Actividad biológica del FESD

Existen fuertes evidencias que sugieren que el (o los) FESD son los inhibidores (reguladores) endógenos de la bomba de  $\text{Na}^+$ <sup>5</sup>, sistema enzimático formado por la enzima  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa dependiente de  $\text{Mg}^{++}$ <sup>28</sup>. Se trata de un sistema de transporte que acopla la hidrólisis del ATP a la translocación de iones a través de las membranas celulares, intercambiando tres iones  $\text{Na}^+$  hacia el interior exterior celular por dos iones  $\text{K}^+$  hacia el interior celular. Este sistema, también denominado transporte activo, es el responsable de establecer en el interior de las células una alta concentración de  $\text{K}^+$  y una baja concentra-

ción de  $\text{Na}^+$ , en oposición a la concentración de estos iones en el líquido extracelular. De su estequiometría  $2 \text{K}^+ : 3 \text{Na}^+$  se desprende una consecuencia importante: la bomba de  $\text{Na}^+$  determina un flujo catiónico neto de salida que va a determinar un gradiente no sólo químico, sino también eléctrico, vital para las funciones celulares<sup>39</sup>.

La enzima purificada contiene dos polipéptidos, las unidades alfa y beta y un fosfolípido. La subunidad alfa, con un peso molecular de 95.000 dalton, contiene el sitio activo para la hidrólisis del ATP y, además, el sitio de unión de la ouabaína. La subunidad beta, cuya función no es bien conocida, es una glicoproteína de peso molecular 40.000 dalton<sup>31</sup>.

Un modelo cinético de funcionamiento de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa de modo simplificado incluye los siguientes pasos: 1) unión del  $\text{Na}^+$  a la enzima, seguido de la fosforilación de la misma por el ATP; 2) el  $\text{K}^+$  se une a la enzima por el exterior celular, produciéndose el cambio conformacional, también denominado formas ocluidas; 3) el  $\text{K}^+$  promueve la desfosforilación de la enzima; 4) el  $\text{K}^+$  unido es transportado al interior de la célula, y el  $\text{Na}^+$  al exterior, retornando la enzima a su configuración original<sup>31</sup>.

La ouabaína actúa en la superficie externa de la membrana celular, impidiendo la desfosforilación de la enzima compitiendo con el  $\text{K}^+$  por el intermedio fosforilado. Mediante ouabaína marcada con tritio ha sido posible localizar los receptores para la ouabaína de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa. Diversos investigadores han demostrado que el FESD compite con la ouabaína por el receptor de la enzima<sup>31, 32</sup>. La existencia de receptores altamente específicos para los glucósidos digitálicos en las membranas celulares es una prueba de que el plasma normal contiene sustancias con capacidad de inhibir la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa<sup>7</sup>. Sin embargo, aún no se conoce bien el mecanismo implicado en la inhibición de la enzima. McCans y cols.<sup>33</sup> han producido anticuerpos que inhiben el sitio de unión de la ouabaína a la enzima, pero no son capaces de bloquear la actividad de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa. Por lo tanto, se ha sugerido que el receptor de la ouabaína es distinto del sitio catalítico de la enzima<sup>34, 35</sup>.

Kelly y cols.<sup>28</sup> han hallado en plasma humano, mediante cromatografía de alta presión, cuatro fracciones que reaccionan contra anticuerpos antidigoxina. Sin embargo, existen importantes diferencias entre los glucósidos digitálicos y los FESD. En primer lugar, los glucósidos digitálicos, a diferencia de dos fracciones del FESD, no modifican la actividad de la Ca-ATPasa. Ambos compuestos presentan distinta afinidad en los estudios de unión a la enzima, y esta unión, a diferencia de los glucósidos digitálicos, no es influenciada por el  $\text{K}^+$  o el ATP. Estos autores concluyen en que aún queda por determinar la importancia biológica de estos compuestos como inhibidores endógenos de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa<sup>28</sup>.

La  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa está localizada en todas las células del organismo, pero aquí sólo se revisarán los efectos propuestos para el FESD en el riñón, el músculo liso vascular y las terminaciones nerviosas.

En las células del epitelio tubular renal la bomba de  $\text{Na}^+$  está localizada en el lado basolateral, mientras los sistemas de transporte pasivo son apicales o lumbinales. De tal manera, en las células tubulares las membranas apicales y basolaterales funcionan como dos barreras en serie transportando fluidos y solutos en forma «vectorial». Esto permite una transferencia de  $\text{Na}^+$  de la luz tubular al interior de la célula y de aquí al espacio extracelular. El resultado neto del transporte tubular es el paso iónico transcelular de  $\text{Na}^+$ . La inhibición de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa renal con ouabaína produce el bloqueo de la reabsorción de  $\text{Na}^+$ <sup>36</sup>. Estudios experimentales en el perro han demostrado que la infusión de ouabaína en la arteria renal bloquea la reabsorción del 34 % de la carga filtrada de  $\text{Na}^+$ <sup>37</sup>.

En el músculo liso vascular, Blaustein y Hamlin<sup>38</sup> han sugerido que la inhibición de la bomba de  $\text{Na}^+$  producida por glucósidos digitálicos o FESD determinaría un aumento en la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  y secundariamente de  $\text{Ca}^{++}$  (al inhibir el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ). Estos cambios determinarían un aumento de la reactividad vascular, de la sensibilidad a las catecolaminas circulantes y el desarrollo de hipertensión arterial.

En las terminales nerviosas, la inhibición de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa con ouabaína promueve (*in vitro*) un incremento en la producción de noradrenalina, así como una disminución en su recaptación. Por lo tanto, el efecto neto es un aumento de la noradrenalina disponible para reaccionar con la célula efectora<sup>39</sup>. Es posible que los cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo descritos en la hipertensión arterial sean debidos a un FESD<sup>40</sup>.

## IMPLICACIONES FISIOPATOLOGICAS

### Hipertensión arterial

En 1969, Dahl y cols.<sup>41</sup>, mediante una técnica de parabiosis, en la que dos animales eran unidos por un área de piel y tejido subcutáneo, demostraron la transferencia humoral de la hipertensión arterial por una sustancia natriurética en el perro.

De Wardener y cols.<sup>8</sup>, siguiendo los postulados de Blaustein y Hamlin<sup>38</sup>, han propuesto que la hipertensión arterial esencial en el hombre representa un defecto hereditario en la capacidad del riñón para excretar sodio. Esta alteración produciría una expansión del volumen extracelular que promovería la producción de un inhibidor de la enzima  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa. Este factor actuaría entonces sobre el riñón

para adaptar la excreción urinaria de sodio de modo que la homeostasia del  $\text{Na}^+$  sea similar a la de las personas normales con igual ingesta de  $\text{Na}^+$ , por lo que se haría difícil detectar un aumento del volumen del líquido extracelular. En las arteriolas la hormona natriurética, al inhibir la bomba de  $\text{Na}^+$ , promovería la aparición de hipertensión al inducir un aumento de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ . De hecho, Poston y cols.<sup>42</sup> han hallado un factor circulante inhibidor del transporte de  $\text{Na}^+$  en pacientes con hipertensión arterial esencial. Además, varios autores han descrito en eritrocitos un incremento en la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , así como alteraciones en los sistemas de transporte de  $\text{Na}^+$  de pacientes con hipertensión arterial esencial<sup>8, 43, 44</sup>. Estas hipótesis explicarían la conocida relación entre el consumo de sodio y la hipertensión arterial.

Es importante destacar que recientes evidencias sugieren que el PNA y el FESD están interrelacionados para el control de la presión arterial. En efecto, Caramelo y cols.<sup>45</sup> han demostrado que el PNA antagoniza *in vitro* el efecto de la ouabaína sobre la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa, impidiendo el incremento del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular en células del músculo liso vascular que promueve la ouabaína. Este efecto podría explicar el agravamiento de la hipertensión en ratas en las que se bloquea el PNA con la administración de anticuerpos anti-PNA<sup>46</sup>.

Existe considerable evidencia que sugiere que en la hipertensión arterial inducida por el embarazo también estaría implicado un FESD<sup>47</sup>. En efecto, Gregoire y cols. han demostrado en la hipertensión inducida por el embarazo la presencia de un FESD que desplaza a la ouabaína de su unión a la bomba de  $\text{Na}^+$ <sup>48</sup>. Además, se ha hallado un incremento en la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  en eritrocitos y leucocitos de estas enfermas<sup>49</sup>. Por otra parte, el FESD no parece ser un marcador de la hipertensión arterial secundaria a insuficiencia renal crónica<sup>50</sup>, ni de la hipertensión en el trasplante renal<sup>51</sup>.

### Cirrosis

En la evolución de la insuficiencia hepática es frecuente observar alteraciones en el balance hidrosalino en etapas precoces aún antes de la formación de ascitis o edemas. Existen evidencias de que la retención de  $\text{Na}^+$  en la cirrosis ocurre incluso en presencia de una función renal conservada<sup>5</sup>.

Naccarato y cols.<sup>52</sup> han sugerido que la falta de una hormona natriurética en etapas precoces de la cirrosis está involucrada en la retención de  $\text{Na}^+$ . Buckalew y Lancaster<sup>53</sup> demostraron en perros con ascitis por ligadura de la vena cava la ausencia de un inhibidor del transporte de  $\text{Na}^+$ , tanto en estado basal como después de la expansión aguda del volu-

men extracelular. En este mismo sentido, Poston y cols.<sup>54</sup> han demostrado en pacientes cirróticos con balance positivo de  $\text{Na}^+$  una disminución en la capacidad de la orina para inhibir la actividad de la bomba de  $\text{Na}^+$  en leucocitos. Además, Favre<sup>55</sup> ha descrito una disminución de la excreción urinaria de un factor natriurético en pacientes con cirrosis y edemas. En este estudio sólo los pacientes que respondieron con natriuresis tras la expansión del volumen extracelular con albúmina presentaron factor natriurético en la orina. Las evidencias más concluyentes son las de Tejedor y cols.<sup>56</sup> que demostraron en un modelo de cirrosis experimental en ratas la ausencia de un factor endógeno regulador de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa.

### Enfermedades renales

Dada la importancia del riñón en la regulación del medio interno y del volumen extracelular se ha sugerido que la hormona natriurética estaría implicada en alteraciones como el síndrome nefrótico, y la hipertensión arterial secundaria a insuficiencia renal crónica<sup>57, 58</sup>.

Existen evidencias de que en la actividad de la bomba de  $\text{Na}^+$  está disminuida en la insuficiencia renal en etapas precoces de la evolución, aún antes de requerir diálisis<sup>59</sup>. En ese sentido se ha especulado que el aumento del volumen extracelular secundario a la enfermedad renal promueva la producción de un FESD responsable tanto de la inhibición de la bomba de  $\text{Na}^+$  como de la hipertensión arterial que presentan estos pacientes<sup>57</sup>. En un estudio reciente se detectó la presencia de un FESD en pacientes urémicos en hemodiálisis. Sin embargo, el FESD no se ha correlacionado con los cambios agudos del volumen extracelular inducidos por la diálisis<sup>50</sup>. Es posible que el FESD module las fases crónicas de la regulación del volumen extracelular<sup>5, 23</sup>; de hecho, recientemente Bisordi y cols.<sup>60</sup> han demostrado que los niveles del PNA se modifican agudamente con la disminución del volumen extracelular inducido por una sesión de diálisis, mientras el FESD se correlaciona significativamente en la fase tardía de los cambios del volumen extracelular entre dos sesiones de hemodiálisis realizadas en un lapso de sesenta y ocho horas.

### Significado biológico del FESD

Muchos investigadores han estudiado mediante radioinmunoanálisis al FESD para investigar los niveles de un posible inhibidor de la bomba de  $\text{Na}^+$ . Estos datos se basan en la premisa de que la sustancia que se une a un receptor endógeno específico debe tam-

bién unirse a un anticuerpo contra dicha sustancia. Sin embargo, esta presunción puede no ser universalmente válida. En efecto, Yamada y cols.<sup>61</sup> han comunicado la disociación entre el FESD y la capacidad para inhibir la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa en suero de rata después de una expansión del volumen extracelular. En este sentido, Kelly y cols.<sup>28</sup> han identificado cuatro fracciones del plasma humano que reaccionan específicamente contra anticuerpos antidigoxina. Tres de estas fracciones están asociadas a la capacidad de inhibir la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa, pero una de ellas no.

La existencia de un FESD ha sido descrita en diversas situaciones: recién nacidos<sup>62</sup>, tercer trimestre del embarazo<sup>63</sup>, insuficiencia renal crónica<sup>50, 51, 64</sup> y en enfermedades hepáticas<sup>65</sup>. Además, se ha detectado una actividad plasmática con capacidad de inhibir la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa en la orina de sujetos normales<sup>66</sup>, en la hipertensión arterial esencial<sup>67</sup> y en la acromegalia<sup>68</sup>.

Law y Valdés<sup>69</sup> han propuesto recientemente tres criterios empíricos para definir la capacidad necesaria que debe tener un compuesto endógeno para ser considerado un FESD. Estos criterios incluyen intensidad inmunorreactiva para existir en concentraciones fisiológicas, así como características bioquímicas y propiedades de unirse a las proteínas características de estos compuestos. Recientes estudios han identificado diversas sustancias que pueden actuar como FESD: ácidos grasos no saturados (AGNS), fosfolípidos, hidrocortisona y sulfato de dihidroepiandrosterona<sup>69</sup>. En efecto, se ha sugerido que los AGNS regulan la actividad de la bomba de  $\text{Na}^+$  en leucocitos<sup>70</sup>.

Estas investigaciones sugieren la existencia de al menos más de una sustancia que puede ser identificada como FESD. Recientemente, Kelly y Smith<sup>71</sup>, en una compleja hipótesis, sugieren que el inhibidor endógeno de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa actuaría a nivel intracelular durante la etapa de síntesis de la enzima. De Wardener<sup>72</sup> en una reciente revisión destaca el papel, aún no bien establecido, de la hormona estimulante de los melanocitos como un factor natriurético. Por lo tanto, mientras la búsqueda de un factor endógeno inhibidor (regulador) de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa y su exacto mecanismo de acción continúa, es preciso ser muy cautos al intentar interpretar el papel fisiológico de el (los) FESD.

#### Agradecimientos

Al doctor J. M. López-Novoa por la revisión del manuscrito. R. J. Bosch es becario de la Fundación Iñigo Alvarez de Toledo.

#### Bibliografía

- Smith HW: Salt and water volume receptors: an exercise in physiologic apologetics. *Am J Med* 23:623-652, 1957.
- De Wardener HE, Mills JH, Clapham WF y Hayter CJ: Studies on the efferent mechanism of sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin Sci* 21:249-258, 1961.
- Knox FG, Burnett JC, Kohan DE, Spielman WS y Strand LC: Escape from sodium retained effects of mineralocorticoids. *Kidney Int* 17:263-276, 1980.
- De Wardener HE y McGregor GA: Concept of Natriuretic Hormone. *Physiol Rev* 65:658-759, 1985.
- Buckalew VM Jr: Natriuretic Hormone. En *The Kidney in Liver diseases*, editado por Epstein M, tercera edición. Baltimore, Williams & Williams, 417-428, 1988.
- Kramer HJ, Gonick HC, Paul W y Lu E: *The third factor: inhibitor of Na-K-ATPase?* 4th Int Congr Nephrology. Abstrac I, 1969.
- Haddy FJ, Pamnani MB y Clough DL: Volume overload hypertension: a defect in the sodium pump? *Cardiovasc Rev Pep* 1:376-385, 1980.
- De Wardener HE y MacGregor GA: Dahal's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: Its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 18, 1:1-9, 1980.
- Hillayrd SD, Lu E y Gonick HC: Further characterization of the natriuretic factor derived from kidney tissue of volume-explained rats: effects of short-circuit current and sodium-potassium-adenisine triphodfatase activity. *Circ Res* 38:250-255, 1976.
- Gruber KA, Whitaker JM y Bukalew VM, Jr: Endogenous digitalislike substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature* 287:743-745, 1980.
- De Bold AL, Borestein HB, Veres AT y Sonnenberg H: A rapid and potent natriuresis response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94, 1981.
- Hernando N, Caramelo C, Tejedor A, Fernández-Cruz A y López-Novoa JM: Lack of effect of synthetic atrial natriuretic factor on Rubidium uptake by human erythrocyte. *Biochem Biophys Res Comm* 130:1066-1071, 1985.
- Haddy FJ: Endogenous digitalis-like factor or factors. *New Eng J Med* 316:621-623, 1987.
- Maach T, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH y Atlas SA: Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 27:607-615, 1985.
- Bourgoignie JJ: Natriuretic hormones: comparison of renal effects. *Klin Wochen* 65:14-20, 1987.
- Haber E y Hauptert GT, Jr: The search for a hypothalamic Na, K ATPase inhibitor. *Hypertension* 9:315, 1987.
- Tamura M, Lam TT y Inagami T: Specific endogenous Na, K-ATPase inhibitor purified from bovine adrenal. *Biochem Biophys Res Comm* 149:468-474, 1987.
- Tamura M, Lam TT y Inagami T: Isolation and characterization of and specific endogenous  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase Inhibitor from bovine adrenal. *Biochem* 27:4244-4253, 1988.
- Shilo L, Shapiro MS y Shenkman L: Endogenous digoxin-like material is of adrenal origin. *Israel J Med Sci* 23:294-295, 1987.
- Doris PA: Immunological evidence that the adrenal gland is a source of an endogenous digitalis-like factor. *Endocrinology* 123:2440-2444, 1988.
- Singer RJ, Shore AC, Markandu ND, Buckley MG, Sagnella GA y MacGregor GA: Dissociation between plasma atrial natriuretic peptide levels and urinary sodium excretion after intravenous saline infusion in normal man. *Clin Sci* 73:285-289, 1987.
- Poston L, Wilkinson S y Sewell RB: Sodium transport during the natriuresis of volume expansion: a study using peripheral blood leukocytes. *Clin Sci* 63:243-249, 1982.
- Buckalew VM Jr, Morris M, Campbell WC y Rauch AL: Plasma inhibitors of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase: Relation to salt balance and hypertension. *Klin Wochenschr* 65 (sup VIII):133-138, 1987.
- Saito Y, Nakao K, Itho H, Yamada T, Mukoyama M, Arai H,

- Hosada K, Shirakami G, Suga S, Minamino N, Kangawa K, Matsuno H e Imura H: Brain natriuretic peptide is a novel cardiac Hormone. *Biochem Biophys Res Com* 158:360-368, 1989.
25. Jandhyala BS, Lokhandwala MF, Kivilighn SD, Ansari AF y DeFeo ML: Intracisternal administration of pergolide, a dopamine agonist, trigger the release of an inhibitor of ouabain-sensitive sodium, potassium-dependent adenosine triphosphatase and enhance vascular reactivity in anaesthetized dogs. *Clin Sci* 73:183-188, 1987.
  26. Marin-Grez M, Angchanpen P, Gambaro G, Schnermann J, Schubert G y Briggs: Evidence of a involvement of dopamine receptors in the natriuretic response to atrial natriuretic peptide. *Klin Wochenschr* 65 (supl VIII):97-102, 1987.
  27. Crabos M, Ausiello DA, Hauptert GT, Jr y Cantiello HF: Atrial natriuretic peptide regulate release of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase inhibitor release. *Am J Physiol* 254:F912-F917, 1989.
  28. Kelly RA, O'Hara DS, Canessa ML, Mitch WE y Smith TW: Characterization of digitalis-like factors in human plasma: interactions with NaK-ATPase and cross-reactivity with cardiac glycoside-specific antibodies. *J Biol Chem* 260:11396-11405, 1985.
  29. De Weer P: Cellular sodium-potassium transport. En *The kidney Physiology and pathophysiology*. Seldin DW y Giebisch G (Eds). Raven Press, New York, 61-92, 1985.
  30. Jorgensen PL: Structure, function and regulation of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase in the kidney. *Kidney Int* 29:10-20, 1986.
  31. Hauptert GT, Jr y Sancho JM: Sodium transport inhibition from bobine hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:4658-4660, 1979.
  32. Bohan T, Potter L y Bourgoignie J: Ouabain radioreceptor assay for natriuretic factor. En *Hormonal Regulation of Sodium Excretion*. Lichardus B, Schrier RW y Ponec J (Eds.). Elsevier Holland 393-398, 1980.
  33. McCans JL, Lane LK, Lindenmayer GE, Butler VP, Jr y Schwartz A: Effects of antibody to a high purified  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase from canine renal medulla: Separation of the «holoenzyme antibody» into catalytic and cardiac glycoside receptor-specific components. *Proc Natl Acad Sci USA* 71:2449-2452, 1974.
  34. Schwartz GL, Lindenmayer GE y Allen JC: The sodium-potassium adenosine triphosphatase: Pharmacological, physiological and biochemical aspects. *Pharmacol Rev* 27:3-134, 1975.
  35. Rossier BC, Geering K y Roch-Ramel F: Renal receptors. En *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Seldin DW y Giebisch G (Eds.). Raven Press, New York, 775-806, 1985.
  36. Al-Awqati Q, Chase HS, Jr y Kleyman TR: Cellular mechanism of renal transport and metabolism. En *The kidney*. Brenner BM y Rector FC (Eds.). Saunders, Philadelphia, tercera edición, 61-92, 1986.
  37. Nechay BR: Relationship between inhibition of renal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase and natriuresis. *Ann NY Acad Sci* 242:501-518, 1974.
  38. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reaseñment and a hypotesis. *Am J Physiol* 232:C165-C177, 1977.
  39. Nakazato Y, Ohga A y Onoda Y: The effect of ouabain on noradrenalina output from peripheral adrenergic neurones of isolated guinea pig vas deferens. *J Physiol* 278:45, 1978.
  40. De Wardener HE y MacGregor GA: Blood Pressure and the kidney. En *Diseases of the kidney*. Schrier RW y Gottschalk CW (Eds.) Little Brown, Boston, 1543-1572, 1988.
  41. Dahl LK, Hnudson KD y Iwai J: Humoral transmission of hypertension: evidence from parabiosis. *Circulation Res* 36:692-696, 1969.
  42. Poston L, Sewel RB, Wilkinson SP, Richardson PJ, Williams R, Clarkson EM, MacGregor GA y De Wardener HE: Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br Med J* 282:847-849, 1981.
  43. Díez J, Hannaert P y Garay RP: A kinetic study of the  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  pump in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Am J Physiol* 252:H1-H6, 1987.
  44. Garay RP: Kinetic aspects of red blood cells sodium transport systems in essential hypertension. *Hypertension* 10 (sup 1):1-11-1-14, 1987.
  45. Caramelo C, Olivera A, Okada K, Tsai P y Schrier RW: Atrial natriuretic peptide and cyclic GMP inhibit  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  transport systems and block the effect of ouabain on vascular smooth muscle in culture. *Kidney Int* (en prensa) (abstract).
  46. Itoh H, Nakao K, Mukoyama M, Hosada K, Shirakami G, Morii N, Sugawara A, Saito Y, Shiono S, Arai H, Yoshida I e Imura H: Chronic Blockade of Endogenous Atrial Natriuretic Polypeptide (ANP) by Monoclonal Antibody against ANP Accelerates the Development of Hypertension in Spontaneously Hypertensive and Deoxycorticosterone Accelerate-Salt-Hypertensive Rats. *J Clin Invest* 84:145-154, 1989.
  47. Poston L, Morris JF, Wolfe CD y Hilton PJ: Serum digoxin-like substance in pregnancy-induced hypertension. *Clin Sci* 77:189-194, 1989.
  48. Gregoire I, Roth D, Siegenthaler G, Fievet P, El Esper N, Favre H y Fournier A: A ouabain-displacing factor in normal pregnancy, pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia. *Clin Sci* 74:307-310, 1988.
  49. Seon R y Forrester T: Relationship between leucocyte sodium content and high pressure during development and resolution of pre-eclampsia. *Clin Sci* 76:199-203, 1988.
  50. Bosch RJ, Hernando N, Casado S y López-Novoa JM: Endogenous digoxin-like immunoreactivity and erythrocyte sodium transport in uremic patients undergoing dialysis. *Clin Sci* 76:157-163, 1989.
  51. Bosch RJ, Hernando H, Plaza JJ, Hernando L, Casado S y López-Novoa JM: Relationship between endogenous digoxin-like immunoreactivity (EDLI), erythrocyte sodium pump (NaP) and hypertension in patients with chronic renal disease. Diuretics III, Chemistry, Pharmacology and applications. Puschett JB (Ed.). Elsevier, New York, 1989 (en prensa).
  52. Naccarato R, Messa P y D'Angelo A: Renal handling of sodium and water in early chronic liver disease: evidence for a reduced natriuretic activity of the cirrhotic urinary extracts in rats. *Gastroenterology* 81:205-210, 1981.
  53. Buckalew VM, Jr y Lancaster CD, Jr: Studies of a humoral sodium transport inhibitory activity in normal dogs with ligation of the inferior vena cava. *Circ Res* 29:II-44-II-52, 1971.
  54. Poston L, Wilkinson SP, Sewel R y Williams R: Sodium transport during natriuresis of volume expansion. A study using peripheral leucocytes. *Clin Sci* 63:243-245, 1982.
  55. Favre H: Role of the natriuretic factor in the disorders of sodium balance. *Adv Nephrol* 11:3-23, 1983.
  56. Tejedor A, Conesa D, Hernando L y López-Novoa JM: Absence of an endogenous regulator of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase activity in the tissue of cirrhotic rats. *Biochem Cell Biol* 66:218-230, 1988.
  57. De Wardener HE y Clarkson EM: Natriuretic Hormone. En *The kidney: Physiology and Pathophysiology*. Seldin DW y Giebisch G (Eds.). Raven Press, New York, 1013-1031, 1985.
  58. Bourgoignie J, Hwang K, Ipakchi E y Bricker NS: The presence of a natriuretic factor in urine of patients with chronic uremia. The absence of the factor in nephrotic uremic patients. *J Clin Invest* 53:1559-1567, 1974.
  59. Bosch RJ y López-Novoa JM: La  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasa en la uremia. *Nefrología* (en prensa).
  60. Bisordi JE y Sidonie H: Digitales-like immunoreactive substance and extracellular fluid volume status in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Disease* 13:396-403, 1989.
  61. Yamada K, Goto M, Yoshioka M y Sugimoto T: Dissociation of digoxin like immunoreactivity and  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPase inhibitory activity in rat plasma. *Experientia* 44:992-993, 1988.
  62. Valdés R, Jr y Graves SW: Protein binding of endogenous digoxin-immunoreactive factors in human serum and its variations with clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 60:1135-1143, 1985.

63. Graves SW, Valdés R, Jr y Brown BA: Endogenous digoxin immunoactive substance in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 58:748-751, 1984.
64. Kramer JH, Pennig P, Klingmuller D, Kipnowski J, Glanzer K y Dusing R: Digoxin-like immunoreacting substance(s) in the serum of patients with chronic uremia. *Nephron* 40:297-302, 1985.
65. Pudek MR, Seccombe DW y Humphries K: Digoxin-like immunoactive Substance and Bile Acids in the Serum of Patients with Liver Diseases. *Clin Chem* 32:2005-2006, 1986.
66. Klingmuller D, Weiler E y Kramer HJ: Digoxin-like natriuretic activity in the urine of salt overload healthy subjects. *Klin Wochens* 60:1249-1253, 1982.
67. Deray G, Pernollet MG y Devynck MA: Plasma digitalis-like activity in essential hypertension or end-stage renal diseases. *Hypertension* 8:632-638, 1986.
68. Deray G, Rieu M, Devynck MA, Pernollet MG, Chanson P, Luton JP y Meyer P: Evidence of an endogenous digitalis-like factor in the plasma of patients with acromegaly. *N Engl J Med* 316:575-580, 1987.
69. Lau BWC y Valdés R, Jr: Criteria for identifying endogenous compound as digoxin-like immunoreactive factors in humans. *Clin Chem Acta* 175:67-78, 1988.
70. NG LL y Hockaday TRD: Non-esterified fatty acids may regulate human leucocyte sodium pump activity. *Clin Sci* 71:737-742, 1986.
71. Kelly RA y Smith TW: The search of the endogenous digitalis: an alternative hypothesis. *Am J Physiol* 256:C937-C950, 1989.
72. De Wardener HE: Natriuretic factors others than atrial natriuretic peptide. En *Proceedings of the Xth International Congress of Nephrology*. Davison AM, Briggs JD, Green R, Kanis J, Mallick NP, Rees AJ y Thomson D (Eds.). *Nephrology* Vol I:137-144, 1988.