

EDITORIALES

La hormona natriurética

P. MARTIN VASALLO, J. J. GARCIA PEREZ* y E. BATTANER.

Departamento de Bioquímica y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna.

* Servicio de Nefrología. Hospital General y Clínico de Tenerife.

La denominación de hormona natriurética se debe a que el primer resultado encontrado por DE WARDENER y cols.¹ en 1960, al infundir suero salino en perros expandidos, fue el incremento de la natriuresis, hecho que también se ponía de manifiesto en un perro en circulación cruzada con el primero. Estos hechos eran independientes de la aldosterona y de la ADH, por lo que también decidió llamársele «tercer factor». Desde entonces, y hasta hoy, la caracterización de sus propiedades biológicas y su implicación en varios aspectos de la patología humana ha sido una de las líneas de investigación de varios laboratorios de fisiopatología renal del mundo.

Paralelamente a estos hechos, en otro campo, se descubre que los receptores cerebrales para opiáceos pueden fijar, en los mamíferos, sustancias endógenas a las que se denomina endorfinas². Por ello, los investigadores en Na-K-ATPasa y hormona natriurética ensayan varios extractos activos de esta última sobre la bomba de sodio del epitelio tubular renal, observando cambios en la concentración iónica intracelular y alteraciones en el metabolismo oxidativo, reflejando una inhibición del sistema Na-K-ATPasa, reconociendo que es debido a una sustancia endógena³. Este sistema de transporte activo es inhibido selectivamente por los glicósidos cardiotónicos, de los cuales el más comúnmente utilizado es la ouabaína. En el laboratorio podemos determinar el número de bombas de una membrana mediante la fijación de ouabaína tritiada a preparaciones obtenidas de diversos tejidos. La hormona natriurética tiene la capacidad de desplazar al glicósido radiactivo de sus lugares de fijación en la membrana⁴; por ello se la ha denominado «ouabain-like», «endogenina» y «glicósido endógeno».

El incremento de los niveles plasmáticos de esta sustancia como respuesta al aumento de la concentración de sodio, debido a una mayor ingesta, parece suficientemente probada por varios autores⁵⁻⁷. Pero dentro de la medicina adquiere particular importancia el conocimiento del apartado siguiente.

Patologías en las que se ve implicada una alteración de la hormona natriurética

Existen dos factores que son el común denominador a todas ellas: todas presentan un incremento en el contenido plasmático de agua y sal y que este plasma, inyecta-

do a un animal de experimentación, provoca una elevación de la natriuresis.

1. *En la hipertensión.*—Aunque los nexos de unión no están claros, es evidente que existe una correlación directa entre la ingesta de sal y el grado de hipertensión; en principio podríamos pensar que la elevación de la hormona natriurética y lo antes dicho resulta contradictorio, ya que si la hormona provoca una pérdida de iones, con pérdida de agua, el resultado puede ser beneficioso para el control de esta enfermedad; pero, como hemos visto, inhibe la ATPasa dependiente de sodio y potasio; esto no sucede solamente en el túbulo renal, sino en otras células del organismo, como son los hematíes⁸, leucocitos⁹ y, de mayor interés en el tema que nos ocupa, en la célula muscular lisa de la pared arterial¹⁰, donde al inhibir el intercambio activo de sodio por potasio incrementa el contenido intracelular de sodio, lo que bloquearía el intercambio de sodio por calcio, elevando también este último, lo cual aumenta la contractilidad del músculo liso, ya que lo hace más susceptible a los agentes vasoconstrictores, como, por ejemplo, las catecolaminas¹¹.

DAHL y cols.¹² propusieron que esta sustancia, capaz de inducir aumentos en la excreción de sal, podría causar una elevación importante de la presión arterial de las ratas. Posteriormente, DE WARDENER y MCGREGOR¹³ aplicaron la hipótesis de DAHL a la hipertensión arterial esencial, observando que su desarrollo es debido a un defecto genético para la eliminación del sodio ingerido que conlleva, por solvatación, un aumento del volumen extracelular. Esta tendencia a la expansión de volumen está siendo continuamente corregida por un factor circulante inhibidor del transporte de sodio, que actuaría en el túbulo de la nefrona inhibiendo su reabsorción. La evidencia de este estado de corrección continua, en el hombre, es circunstancial, pero se apoya en el hecho de que estos sujetos tienen una natriuresis aumentada, sin relacionarse con cambios coloidosmóticos o hidrostáticos en el riñón, y es más frecuente en pacientes con baja actividad de renina plasmática.

2. *En la cirrosis hepática.*—La ascitis y edemas periféricos que pueden presentar estos pacientes, debidos a las retenciones anormales de agua y sal, concurren con una natriuresis disminuida, sin que la patogenia del manejo renal de sodio esté explicada. A medida que pierden vigor las hipótesis que postulan un hiperaldosteronismo van ganándolo las que sostienen la mediación de otras

hormonas, y entre ellas la natriurética. En este sentido varios autores, por diversos métodos, han objetivado una disminución de la capacidad inhibitoria del plasma de estos pacientes sobre la bomba de sodio^{14,15}, aun cuando se les haya expandido el volumen circulante¹⁶.

3. *En la insuficiencia renal crónica.*—De forma similar a lo que ocurre en la cirrosis, varios grupos de autores han tratado de encontrar hormona natriurética en plasma y orina de insuficientes renales crónicos, siendo todos los resultados negativos, implicando su ausencia, por consiguiente, en la patogenia del síndrome nefrótico y el balance positivo de sodio^{17,18}.

4. *En la inmersión.*—Sabemos que cuando sumergimos a un individuo se produce una redistribución del volumen extracelular, de forma centrípeta, provocándose un incremento creciente en la excreción de agua, sodio y potasio por la orina^{19,20} por mecanismos no muy bien aclarados, entre los cuales se ha sugerido y puesto en evidencia²¹ la participación de un factor humoral con actividad natriurética, manteniéndose bajos los niveles de renina y aldosterona en la sangre.

5. Esta sustancia también se encuentra incrementada en la expansión aguda de volumen extracelular con suero salino²² y en todos aquellos sujetos que ingieren mineralocorticoides²³.

Bioensayos, productos biológicos y caracterización bioquímica de la hormona natriurética

Como evidencias para la monitorización de este producto se han utilizado las siguientes pruebas:

a) Su efecto inhibitorio sobre la actividad Na-K-ATPasa y sobre la captación de rubidio 86 y expulsión de sodio 22 por diversos grupos celulares, entre los que caben destacar eritrocito, leucocito o enzima aislada de riñón, cerebro y célula muscular lisa de pared de arteriola.

b) Quizá el método más comúnmente utilizado sea el probar que la inyección de fluidos biológicos a animales de experimentación provocan un incremento en la natriuresis.

c) Efecto inhibitorio sobre el transporte de sodio por la piel de rana²⁴ y vejiga urinaria del sapo²⁵.

d) Incremento de la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa²⁶.

Los materiales que se procesan para la obtención de este producto pueden ser extractos de plasma²⁷, extractos de orina²⁸, linfa²⁹, extractos de hígado³⁰, extractos de hipotálamo, de hipófisis posterior, de corteza cerebral³¹ y homogeneizados de riñón³².

Se sabe que esta sustancia es filtrable y dializable³³ y que eluye en columna de Sephadex G-25 fino detrás del pico de las sales, en la llamada fracción IV, poseyendo un peso molecular de alrededor de 500 daltones³⁴. Utilizando cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), BUCKALEW y GRUBER³⁵ han obtenido dos picos de fracciona-

miento, entre otros varios, en los cuales parece estar dicha sustancia. Más recientemente, utilizando cromatografía de afinidad, se ha logrado unir la endogenina procedente de orina y plasma humanos a la Na-K-ATPasa inmovilizada en una red de polímero ovoalbumina-glutaraldehído³⁶, y una vez obtenida se está procediendo en la actualidad a su estudio analítico.

BIBLIOGRAFIA

1. DE WARDENER, H. E.; MILLS, I. H.; CLAPHAM, W. F., y HAYTER, C. J.: «Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dogs». *Clin. Sci.*, 21: 249, 1961.
2. BUNNEY, W. E. Jr.: «Basic and clinical studies of endorphins». *Ann. Intern. Med.*, 91: 239, 1979.
3. CLARKSON, E. M., y DE WARDENER, H. E.: «Inhibition of sodium and potassium transport in separated renal tubule fragments incubated in extracts of urine obtained from salt loaded individuals». *Clin. Sci.*, 42: 607, 1972.
4. HAUPERT, G. T.: «Endogenous glycoside-like substances». En *Structure, Mechanism, and Function of the Na/K Pump*. Ed. Academic Press, 843, 1983.
5. LEVINSKY, N. G., y LALONE, R. C.: «The mechanism of sodium diuresis after saline infusion in the dog». *J. Clin. Invest.*, 42: 1261, 1963.
6. WRIGHT, F. S.; DAVIS, J. O.; JOHNSTON, C. I., y HOWARDS, S. S.: «Renal sodium excretion after volume expansion with saline and blood». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128: 1044, 1968.
7. DE WARDENER, H. E.: «The control of sodium excretion». *Am. J. Physiol.*, 235: F 163, 1978.
8. CLARKSON, E. M.; MAC GREGOR, G. A., y DE WARDENER, H. E.: «Observations using red cells, on the natriuretic properties of plasma from normotensive and hypertensive individuals, and on the low molecular weight natriuretic substance obtained from human urine». En *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Ed. Zumkley y Losse, p. 95, 1980.
9. POSTON, L.; SEWELL, R.; WILLIAMS, R.; RICHARDSON, P., y DE WARDENER, H. E.: «The effect of (1) a low molecular weight natriuretic substance and (2) plasma from hypertensive patients on the sodium transport of leucocytes from normal subjects». En *Abst. Int. Symposium on Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*. University of Münster, Germany, G. Thieme, 1980.
10. HADDY, F. J., y OVERBECK, H. W.: «The role of humoral agents in volume expanded hypertension». *Life Sci.*, 19: 935, 1976.
11. MEYER, P., y GARAY, R. P.: «Hypertension as a membrane disease». *Eur. J. Clin. Invest.*, 11: 337, 1981.
12. DAHL, L. K.; KNUDSEN, K. D., e IWAL, J.: «Humoral transmission of hypertension: Evidence from parabiosis». *Circ. Res.*, 1 (suppl. 24, 25): 21, 1969.
13. DE WARDENER, H. E., y MAC GREGOR, G. A.: «Dahl'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, 1980.
14. EPSTEIN, M.: «Natriuretic hormone and the sodium retention of cirrhosis». *Gastroenterology*, 81: 395, 1981.
15. KRAMER, H. J.: «Natriuretic hormone—its possible role in fluid and electrolyte disturbances in chronic liver disease». *Postgrad. Med. J.*, 51: 532, 1975.
16. GOODYER, A. U. N.; RELMAN, A. S.; LAWRASON, F. D., y EPSTEIN, F. M.: «Salt retention in cirrhosis at the liver». *J. Clin. Invest.*, 29: 973, 1950.
17. BOURGOIGNIE, J. J.; HWANG, K. H.; IPAKCHI, E., y BRICKER, N. S.: «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, 1974.
18. FAVRE, H.; HWANG, K. H.; SCHMIDT, R. W.; BRICKER, N. S., y BOURGOIGNIE, J. J.: «An inhibitor of sodium transport in the urine of dogs with normal renal function». *J. Clin. Invest.*, 56: 1302, 1975.
19. BUCKALEW, V. M., Jr., y NELSON, D. B.: «Natriuretic and sodium transport inhibitory activity in plasma of volume-expanded dogs». *Kidney Int.*, 5:12, 1974.
20. MILLS, I. H.; DE WARDENER, H. E.; HAYTER, C. J., y CLAPHAM, W. F.: «Studies on the efferent mechanism of the sodium chloride diuresis which follows intravenous saline in the dog». *Clin. Sci.*, 21: 259, 1961.
21. EPSTEIN, M.; BRICKER, N. S., y BOURGOIGNIE, J. J.: «Presence of a natriuretic factor in urine of normal men undergoing water immersion». *Kidney Int.*, 13: 152, 1978.
22. KRAMER, H. J.; BACKER, A., y KRÜCK, F.: «Antinatriuretic activity in human plasma following acute and chronic salt-loading». *Kidney Int.*, 12: 214, 1977.
23. BUCKALEW, V. M. Jr., y LANCASTER, C. D. Jr.: «The association of

- a humoral sodium transport inhibitory activity with renal escape from chronic mineralocorticoid administration in the dog». *Clin. Sci.*, 69, 1972.
24. MACKNIGHT, A. D.; DIBONA, R. D., y LEAF, A.: «Sodium transport across toad bladder (Review)». *Physiol. Rev.*, 60: 616, 1980.
 25. URANGA, J.: «The hepatic production of a glomerular pressure substance in the toad (*Bufo arenarum*)». *Gen. Comp. Endocrinol.*, 13: 179, 1969.
 26. MAC GREGOR, G. A., y DE WARDENER, H. E.: «Evidence for a raised concentration of a circulation sodium transport inhibitor in essential hypertension». *B. Med. Journ.*, 283: 1355, 1981.
 27. KRAMER, H. J.; BACKER, A., y KRÜCK, F.: «Antinatriferic activity in human plasma following acute and chronic salt-loading». *Kidney Int.*, 12: 214, 1977.
 28. FAVRE, H.; HWANG, K. H.; SCHMIDT, R. W.; BRICKER, N. S., y BOURGOIGNIE, J. J.: «An inhibitor of sodium transport in the urine of dogs with normal renal function». *J. Clin. Invest.*, 56: 1302, 1975.
 29. COTONAT, J.: «Confirmation par anastomose lympho-veineuse de l'activité diurétique de la lymphe chez le chien». *Comptes Rendus des Sciences de la Société de la Biologie et de les Filiales.*, 168: 615, 1974.
 30. URANGA, J.: «Some characteristics of hepatic glomerular pressure substance». *An. J. Physiol.*, 220: 1617, 1971.
 31. FISHMAN, M. C.: «Endogenous digitalis-like activity in mammalian brain». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 9, 4661, 1979.
 32. LUIS, F., y FAVRE, H.: «Basal activity of the natriuretic factor extracted from the rat kidney as a function of the diet and its role in the regulation of the acute sodium balance». *Clin. Sci.*, 58: 385, 1980.
 33. BUCKLEW, V. M., y LANCASTER, C. D. Jr.: «Studies of a humoral sodium transport inhibitory activity in normal dogs and dogs with ligation of the inferior vena cava». *Circ. Res.*, 28: suppl. II, 44, 1971.
 34. BUCKALEW, V. M. Jr., y GRUBER, K. A.: «Natriuretic hormone». En *The kidney in liver disease*. Epstein M., Ed. New York. Elsevier/North Holland, 2nd., 1981.
 35. GRUBER, K. A., y BUCKALEW, V. M. Jr.: «Further characterization and evidence for a precursor in the formation of plasma antinatriferic factor». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 159: 463, 1978.
 36. HENNING, G., y CLOIX, J. F.: «Chromatographie d'affinité pour la détection d'un inhibiteur endogene humain de la Na, K-ATPase». *C. R. Acad. Sc. Paris*, 297: 295, 1983.