

MEMORIAS DEL SIMPOSIO DE OTTAWA
SOBRE EL FACTOR NATRIURETICO ATRIAL.
JUNIO 21-23, 1990

Dr. Sergio A. Bencosme

Director del Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Universitario José María Cabral y Báez
Director del Centro de Biología Humana y Experimental, Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

En los días 21, 22 y 23 de junio del 1990 tuvo lugar en la ciudad de Ottawa, Ontario, Canadá, un simposio sobre el Factor Natriurético Atrial (FNA), patrocinado por el Instituto del Corazón del Ottawa Civic Hospital para conmemorar "Una Década de Investigación sobre el FNA". Las conferencias magistrales expuestas (30) y las comunicaciones originales presentadas por afiches (82) fueron todas de mucho interés y de muy alta calidad.

La gran mayoría de los trabajos se concentraron alrededor del efecto de esta hormona sobre su papel en la regulación de la presión arterial, la homeostasis del sodio y el agua y la insuficiencia cardiaca congestiva, es decir, en relación con el efecto del FNA en condiciones clínicas propias del sistema cardiovascular. Esta particularización es natural considerando que este Simposio fue convocado por el Dr. Adolfo de Bold, descubridor del FNA en el 1981 y actualmente Director de Investigaciones del Instituto del Corazón del Ottawa Civic Hospital, Universidad de Ottawa.

De nuestra participación durante el congreso y el estudio de los resúmenes de los trabajos presentados, es evidente que el futuro inmediato de la investigación en este campo está en manos de la biología celular y de clínicos interesados en establecer la utilidad de esta hormona en la práctica médica.

En este sentido, las investigaciones que se hacen a través de la biología celular señalan la dirección para las ciencias básicas, a la vez que apoyan a las investigaciones clínicas.

Como es de esperar, la multiplicidad de técnicas y abordajes en estos trabajos son generalmente sofisticados por lo que aquí seremos breves en lo referente a esas investigaciones, pero se ampliará más sobre aquellos aspectos clínicos de mayor interés práctico para nuestra realidad en el sector salud.

Del simposio parece que las áreas de mayor interés actual y posibilidades de éxito a nivel mundial están en: 1) Los inhibidores del metabolismo del FNA; 2) La pluralidad genética, inmunológica y funcional de los receptores para el FNA; 3) Los mecanismos reguladores de la expresión genética responsable de la secreción del FNA; 4) Las investigaciones clínicas que relacionan al FNA con la fisiología

patología de la hipertensión arterial y del fallo cardíaco congestivo.

En lo referente a los inhibidores del metabolismo del FNA, su desarrollo está íntimamente ligado por ahora al conocimiento de la pluralidad genética, inmunológica y funcional de los receptores, por lo que trataremos a continuación ambos temas de manera conjunta.

Las investigaciones sobre los receptores del FNA están muy activas y lo seguirán. Esto así, ya que sólo entendiendo profundamente cómo se recibe y maneja el mensaje transmitido por el FNA a las diferentes células blanco es que los farmacólogos llegarán a producir drogas que nos ayudarán a entender y manejar la función del FNA, tanto de origen cardíaco como los provenientes de otros territorios.

El conocimiento profundo del funcionamiento de estos receptores es además necesario para entender en qué forma ciertas "variantes químicas" del FNA, que también se producen, participan en condiciones fisiopatológicas donde interviene esta hormona. Estos estudios como es de esperar se investigan sobre todo a nivel de una biología molecular de alta tecnología, pudiéndose ya apreciar resultados prometedores.

De hecho, se ha conseguido aumentar significativamente el nivel plasmático del FNA con sólo la producción endógena del mismo. Esto es posible al bloquear con un análogo sintético del FNA los receptores C cuya función es degradar esta hormona. Como consecuencia, aumenta la vida media de la hormona circulante y con ello su nivel de plasma.

Usando otro abordaje para disminuir la degradación del FNA, se han sintetizado drogas que inhiben la hidrólisis producida normalmente de esta hormona por la endopeptidasa neutra, lo que también alarga la vida media del FNA circulante.

Dependiendo de la droga usada, combinación de ellas, dosis y condiciones fisiopatológicas de la persona o el animal tratado, se reportan cambios en esas circunstancias lo suficientemente promisorios para anticipar su uso en el futuro próximo con el propósito de incrementar los niveles plasmáticos del FNA sin recurrir a su administración.

Las condiciones mejor estudiadas para investigar la

utilidad práctica del uso de estas drogas incluyen los diferentes tipos de hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la ascitis del paciente con cirrosis hepática.

Por considerar de posible utilidad para nuestros colegas informamos acerca de las compañías farmacéuticas que presentaron trabajos extensos en relación con este tema y los productos que ellas desarrollaron: Searle R.D., St. Louis USA (Thiorphan, un inhibidor de la endopeptidasa neutra y el SC-46542 un análogo del FNA); Pfizer Central Research, Inglaterra (Candoxatril, inhibidor atriopéptidasa); Abbott Laboratories, Abbott Park, II, USA (análogos pequeños del FNA, agonistas resistentes a la degradación proteolítica); Squibb Institute for Medical Research, USA (SQ28, 603 inhibidor de la endopeptidasa neutra); Schering-Plough Research, Bloomfield, NY, USA (SCH34826, 39370 y 42495 inhibidores de la endopeptidasa neutra); INSERM 64, Hospital Tenon, París, Francia (inhibidor de la endopeptidasa neutra). Además, algunos de estos productos también se reportan usados en centros de investigación de ciencias básicas al igual que en programas de investigaciones clínicas de algunos hospitales de avanzada.

En cuanto a las investigaciones en el área de los mecanismos genéticos que regulan la síntesis y secreción del FNA, son verdaderamente fascinantes, particularmente si se tiene algún interés personal por la ingeniería genética y su potencial en la medicina moderna.

Con este tipo de abordaje experimental ha sido posible descubrir que la guanilato ciclasa acoplada al receptor del FNA constituye una familia cuyos orígenes y relaciones genéticas han sido bien establecidos.

En otros trabajos se observó que la expresión del proto-oncógeno *c-Fos* y del FNA se incrementan ambos durante la hipertrofia cardíaca. Esto llevó a sugerir que los proto-oncógenos *c-Fos* y *c-Jun* modulan la expresión del gen del FNA interactuando con secuencias contenidas en la región del dominio A. Este último por su estructura funcionaría como un activador del proceso de transcripción.

Siguiendo con el aspecto genético, pero ya más cercano a la práctica médica, se presentaron trabajos demostrando que la expresión de los genes que contienen el código para el FNA y su secreción son regulados por factores extrínsecos e intrínsecos, como se ve a continuación.

Primero se estableció que las prostaglandinas E₂ y F_{2x} aumentan el RNA mensajero y la secreción del FNA tanto en cardiocitos auriculares como ventriculares en cultivo. Usando el procedimiento de transfección, esos investigadores encontraron que en parte esto se debía a un aumento en la transcripción del gen del FNA. Resultados semejantes se obtuvieron con el uso del péptido endotelina, que es un potente vasoconstrictor. Luego, usando el mismo modelo de células cardíacas en cultivo, se reportó que la distensión del cardiocito se acompaña de los mismos

cambios que con las prostaglandinas y la endotelina, sugiriendo que hay una vía común para la síntesis y secreción a nivel genético que se estimula por un sistema efector capaz a su vez de compartir estímulos mecánicos y químicos.

En cuanto a la cuarta área que es la de mayor interés para nosotros, resumimos dos de las conferencias plenarias que además de indicar el sentido general de los otros trabajos clínicos, tienen la ventaja de ser el tipo de investigación clínica que se podría implementar con relativa facilidad en nuestro medio. Pensamos que por ello investigaciones como éstas podrían ser de gran valor como herramientas educativas a nivel de programas de formación de especialistas y de educación médica continuada.

Una de las investigaciones clínicas de mayor interés para nosotros en relación con el FNA y la patogénesis de la hipertensión fue la de P. Weidmann y col., quienes estudiaron esta hormona en el estadio de pre-hipertensión y de hipertensión esencial.

Como la hipertensión esencial involucra alteraciones hereditarias, estos autores pensaron que una deficiencia o una disminución en la respuesta renal a los factores endógenos de carácter natriurético y vasodilatador, podría impedir la excreción de Na⁺ renal y promover vasoconstricción. Así, la dieta alta en Na⁺ del hombre moderno, comparado con sus ancestros, necesita un poderoso mecanismo compensatorio. Por otra parte, en los humanos el FNA circulante aumenta durante la sobrecarga de Na⁺ al igual que con un aumento agudo de la tensión arterial (TA) y se piensa, aunque no está probado, que el FNA es un modulador fisiológico de la TA.

Buscando defectos heredo-familiares importantes a estudiar, con el fin de establecer una nueva línea de trabajo en ese sentido, esos investigadores determinaron que en personas todavía normotensas, a pesar de ser hijos de padres hipertensos, no tienen alteraciones en el FNA plasmático en una ingesta baja de sal, como sucede en los hijos de padres normotensos. Por el contrario, los hijos de hipertensos aparentemente normales, generalmente no pueden incrementar de manera normal su respuesta a una ingesta alta de sal. Niveles plasmáticos de GMPc, el presunto segundo mensajero del FNA, también tiene tendencia a disminuir en los hijos de padres hipertensos pero todavía normales. Por otra parte, en ellos la respuesta renal a una infusión fisiológica del FNA fue normal.

En la hipertensión esencial de ligera a moderada, sin complicaciones de hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca, los niveles del FNA aparecen "normales" en relación con la edad de los pacientes. Esto hace suponer que los valores de FNA pueden, cuando menos en algunos de los pacientes hipertensos, ser inapropiadamente menor que lo exigido para su nivel de presión sanguínea.

Basados en estos resultados, esos investigadores postu-

laron un nuevo síndrome endócrino caracterizado por una deficiencia relativa del FNA plasmático en algunos humanos propensos a la hipertensión. Estos hijos normotensos de padres hipertensos también, tienen tendencia a una hiperreactividad vascular a la norepinefrina. No se sabe todavía si estas dos alteraciones están interrelacionadas. Por otra parte, está claro que ambos defectos pueden potencialmente predisponer al desarrollo de la hipertensión arterial.

En relación con las investigaciones clínicas, el segundo ejemplo escogido fue el trabajo de J.C. Burnett sobre la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Este es un excelente ejemplo representativo de la tendencia general de los estudios que se llevan a cabo sobre el papel del FNA en la fisiopatología de esa importante condición clínica.

Después de reportar que el FNA endógeno contribuye a la homeostasis del sodio y a inhibir la activación del sistema renina-angiotensina (RAA) en la ICC a pesar de la hipotensión arterial, este autor da a conocer ahora otra función antagonista del FNA en la ICC: la de oponerse a la endotelina, potente péptido vasoconstrictor anti-natriurético, significativamente elevado en la ICC.

Todo el peso de las acciones natriurética y vasodilatadora del FNA en la ICC puede, sin embargo, ser antagonizado por la angiotensina II, la cual no está totalmente suprimida en la ICC. Esto así, ya que a pesar de elevarse el FNA en la ICC, la demanda cada vez mayor con el progreso de la ICC resulta eventualmente en una deficiencia relativa del FNA.

En estas condiciones la inhabilidad para aumentar la secreción del FNA, según aumentan las presiones de llenado cardíaco concomitantemente con la expansión de volumen,

incrementa la inhabilidad de disminuir la reabsorción del túbulo proximal e inhibición de la liberación de renina, lo cual contribuye a una ávida retención sódica y activación del sistema de renina angiotensina.

Frente a este estado de deficiencia relativa del FNA, ese investigador reportó en la ICC crónica la eficiencia y potencial terapéutico de un inhibidor (NEPI) de la degradación del FNA por la endopeptidasa neutra, lo que sabemos incrementa el FNA circulante o aumenta su acción local. En ese estudio, NEPI potencializó la acción natriurética del FNA endógeno independiente de la hemodinámica sistémica o renal. Esta acción no implicó aumento del FNA plasmático, pero sí hubo aumento marcado del FNA y GMPc urinario. Estos estudios apoyan el valor terapéutico del NEPI en la ICC, sugieren un papel importante del FNA en esta condición y evidentemente justifican el que este tema se siga investigando para aclarar nuestros conocimientos al respecto.

En resumen, esperamos que la organización de esta memoria del congreso en las cuatro áreas escogidas en función de la práctica médica, al igual que los ejemplos presentados, estimulen el interés por esta importante hormona con un gran futuro en la clínica del sistema cardiovascular-renal.

Los trabajos citados serán además de gran valor para contribuir al avance de investigaciones en los demás sistemas del organismo donde sabemos que el FNA también debe intervenir. Por el ahínco de los investigadores en esta tarea, estamos seguros de que pronto tendremos nuevas e interesantes informaciones en cuanto al manejo de nuestros pacientes en relación al Factor Natriurético Atrial.