

Participación de los péptidos natriuréticos en la hipertensión renovascular y su correlación con la evolución de la hipertrofia de miocardio

CAROLINA S. CERRUDO¹, SUSANA CAVALLERO¹, MARTÍN RODRÍGUEZ FERMEPIN¹, CECILIA M. HERTIG²,
BELISARIO E. FERNÁNDEZ¹

Recibido: 27/08/2009

Aceptado: 23/02/2010

Dirección para separatas:

Carolina S. Cerrudo
Facultad de Farmacia y
Bioquímica
Cátedra de Fisiopatología
Junín 956 - 5º Piso
(C1113AAD) Buenos Aires,
Argentina
Tel./Fax: (54) 011 4964-8268
e-mail: cerrudocarolina@
yahoo.com.ar

RESUMEN

Durante la hipertensión arterial, las interacciones entre las sobrecargas de presión y volumen conducen a diferentes patrones de hipertrofia cardíaca y a un aumento de los péptidos natriuréticos (PN). Los perfiles de síntesis y secreción de ANP y BNP se han investigado en modelos de hipertensión arterial. Sin embargo, aún no se ha estudiado su evolución diferencial durante períodos agudos y crónicos de la hipertrofia cardíaca producida por sobrecarga de presión. Por este motivo estudiamos ratas Sprague-Dawley con el modelo 1 riñón-1 clip a las 2, 4, 6 y 12 semanas, correlacionando la evolución de dichos perfiles con la hipertrofia cardíaca y la hipertensión arterial.

Observamos una correlación positiva entre la elevación de la presión arterial y el grado de hipertrofia cardíaca, presentando ambos parámetros un incremento dependiente del tiempo a partir de las 2 semanas. La expresión del BNP mostró un aumento precoz a las 2 semanas de tratamiento, mientras que el ANP se incrementó significativamente a las 6 semanas. No obstante, la expresión del ANP aumentó en forma gradual, lo que permitió su correlación con la hipertrofia y la hipertensión.

En estadios tempranos del desarrollo de la hipertrofia producida por el modelo renovascular, la expresión de los PN respondería en forma diferencial, incrementándose en forma precoz el BNP. Con la evolución de la hipertrofia, la expresión del BNP deja de ser específica y el aumento de ambos PN pasa a depender y a correlacionarse con el grado de evolución de la hipertrofia cardíaca.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:339-345.

Palabras clave > Factor natriurético auricular - Cardiomegalia - Hipertensión renovascular

Abreviaturas >

1R-1C	1 riñón-1 clip	PC	Peso del corazón
ANP	Péptido natriurético auricular	PHP	Peso húmedo del pulmón
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	PN	Péptidos natriuréticos
BNP	Péptido natriurético tipo B	PS	Presión sistólica
CNP	Péptido natriurético tipo C	PSP	Peso seco del pulmón
PAD	Peso de la aurícula derecha	PVD	Peso del ventrículo derecho
PAI	Peso de la aurícula izquierda	PVI	Peso del ventrículo izquierdo
Pc	Peso corporal	RV	Renovascular

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial puede producir diferentes patrones de remodelación ventricular como resultado de los procesos fisiopatológicos desencadenados a través de una interacción entre las sobrecargas de presión y de volumen. (1-3) En su fase inicial, la hipertrofia cardíaca implica un crecimiento adaptativo de los cardiomiocitos frente al aumento de la demanda funcional. (4) La transición a la hipertrofia patológica involucra cambios estructurales y funcionales que

se acompañan de una reprogramación molecular que retrotrae al fenotipo cardíaco fetal, con una producción mayor de péptidos natriuréticos (PN) por el corazón endocrino y paracrino. (5, 6)

La familia de los PN está constituida básicamente por tres hormonas peptídicas denominadas péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético tipo B (BNP) y péptido natriurético tipo C (CNP). (7-9) Sus efectos fisiológicos están relacionados con la disminución de la presión arterial a través de la promoción de diuresis, natriuresis y vasodilatación. También ejercen

¹ Cátedra de Fisiopatología, INFIBIOC (Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET

² Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI) - CONICET, Argentina

efectos antiinflamatorios e inhiben la fibrosis y el crecimiento hipertrófico del miocardio. (10-12)

La hipertensión de origen renovascular (RV) conduce a la hipertrofia y la remodelación cardíacas debido a un incremento de la poscarga impuesta al ventrículo izquierdo y a una activación neurohumoral concomitante. En la hipertensión RV inducida por el modelo de Goldblatt 1 riñón-1 clip (1R-1C), la activación inicial del sistema renina-angiotensina-aldosterona es rápidamente seguida por la retención de sodio y agua y complementada por una activación del sistema nervioso simpático. (13) Si bien esta activación permite mantener la función ventricular contráctil en los estadios primarios, cuando el sistema es activado crónicamente, se incrementa la resistencia vascular, promoviendo arritmias y remodelación ventricular. (14)

La síntesis y la secreción de PN se ha estudiado ampliamente en diversos modelos de hipertensión arterial como DOCA-Sal, bandeo aórtico, 2 riñones-1 clip y 1R-1C. (15-23) Asimismo, se ha postulado su utilidad como biomarcadores de sobrecarga hemodinámica, de gravedad y de evolución en diferentes miocardiopatías. (23-26) Sin embargo, no se ha estudiado su expresión a lo largo de la evolución crónica del proceso hipertensivo en el modelo 1R-1C, que se caracteriza por inducir predominantemente sobrecarga de presión.

De acuerdo con estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo fue caracterizar en forma cronológica la secreción y la variación de la expresión del ARNm del ANP y el BNP en dicho modelo, correlacionando las modificaciones halladas con la evolución de la hipertensión y la hipertrofia cardíaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y procedimientos quirúrgicos

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho de 180-200 g de peso. Los animales se mantuvieron a temperatura controlada ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), con ciclos de luz-oscuridad de 12 horas (luz de 07:00 a 19:00) y con libre acceso a la bebida y dieta estándar. Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las normas internacionales recomendadas por la Asociación Argentina de Ciencia y Tecnología de Animales de Laboratorio (AACyTAL).

Se estudiaron animales con hipertensión RV 1R-1C, a las 2 (RV2), 4 (RV4), 6 (RV6) y 12 (RV12) semanas de tratamiento a través de la colocación de un clip suboclusor (0,28 mm de luz) en la arteria renal derecha y nefrectomía contralateral. También se estudiaron sus respectivos grupos controles (sham), denominados Sh2, Sh4, Sh6 y Sh12, a los que se les practicó el acto quirúrgico simulado de apertura y cierre por planos, con manipulación de la arteria renal sin colocación del clip.

Determinación de la presión sistólica

La presión sistólica (PS) se determinó por el método indirecto en la cola de la rata en animales conscientes a las 2, 4, 6 y 12 semanas de tratamiento. Las determinaciones se realizaron con un polígrafo Grass 7B entre las 09:00 y las 13:00 horas, luego de 3 días de entrenamiento.

Procesamiento de las muestras de plasma y tejidos

Al cabo de las 2, 4, 6 y 12 semanas se recolectaron muestras de sangre en tubos plásticos con EDTA 15% P/V por punción de la

vena cava inferior a nivel abdominal para la posterior obtención del plasma. Luego, por esta vía, se inyectó una solución de KCl 1M para inducir arresto diastólico. Los corazones se extrajeron, se lavaron en solución de *buffer* fosfato (pH = 7,4), se secaron y se pesaron. Se diseccionaron las cavidades cardíacas, se pesaron y se conservaron a -70°C hasta su procesamiento. El *septum* interventricular y el interauricular se incluyeron junto con la cavidad izquierda ventricular y la auricular, respectivamente.

Los pulmones se removieron, se lavaron en solución de *buffer* fosfato, se secaron y se pesaron. Se obtuvieron fragmentos representativos del tejido pulmonar que se pesaron (PHP, peso húmedo del pulmón) y se almacenaron a -70°C . Posteriormente, se secaron a 86°C hasta peso constante (PSP, peso seco del pulmón). La relación PHP/PSP se utilizó como indicador de edema pulmonar. (27)

Para evaluar la hipertrofia cardíaca se determinaron los pesos corporal (Pc), del corazón (PC), de los ventrículos izquierdo (PVI) y derecho (PVD) y de las aurículas izquierda (PAI) y derecha (PAD). De esta manera se determinaron los índices de hipertrofia cardíaca (PC/Pc) y los de hipertrofia de cada cavidad (PVI/Pc, PVD/Pc, PAI/Pc, PAD/Pc).

Extracción de ARN y análisis mediante Northern blot

El ARN total se extrajo con Trizol (Invitrogen, Carlsbad, California, USA) de muestras de aurículas y ventrículos y se analizó por *Northern blot*. (16) Se utilizaron las siguientes sondas: 1) un fragmento de ADNc *HindIII/BamHI* de 600 pb de ANP de rata, 2) un fragmento de ADNc *HindIII/XbaI* de 600 pb de BNP de ratón y 3) un fragmento de ADNc *EcoRI* de 1,2 kb de GAPDH humano. La intensidad de las bandas de ANP y BNP se normalizó con respecto a la del ARNm de GAPDH.

Extracción y radioinmunoensayo de BNP a partir de las muestras de plasma

El BNP plasmático se extrajo según Sarda y colaboradores. (28, 29) El radioinmunoensayo (RIA) se realizó utilizando un *kit* para BNP-45 de rata (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Burlingame, CA, USA).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media (EEM). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la prueba de la *t* para realizar las comparaciones entre las medias de los grupos sham y los grupos RV a las distintas semanas de tratamiento. Asimismo, se empleó el modelo de ANOVA de un factor para comparar las medias de los distintos grupos experimentales entre sí (grupos RV a las distintas semanas) con el *software* GraphPad Instat® (GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA) y realización de posprueba de Tukey-Kramer. Para estudiar correlaciones se utilizó la correlación lineal de Pearson. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Evolución temporal de la hipertensión arterial y de la hipertrofia cardíaca

Se observó un incremento de la PS en los grupos experimentales con respecto a los sham, a partir de las 2 semanas poscirugía (160 mm Hg). Dicho aumento fue dependiente del tiempo en los grupos RV a lo largo de la evolución y que a las 12 semanas alcanzó un valor de 200 mm Hg (Figura 1 A).

La hipertrofia cardíaca determinada mediante la relación PC/Pc, mostró un comportamiento similar al descripto para la PS (Figura 1 B).

Asimismo, se determinaron los índices relativos de crecimiento hipertrófico de las cavidades cardíacas (Tabla 1). La respuesta hipertrófica en el ventrículo izquierdo (PVI/Pc) se manifestó a partir de las 2 semanas, se mantuvo estable a las 4 y a las 6 semanas y se incrementó notoriamente a las 12 semanas. Respecto del ventrículo derecho, el índice PVD/Pc tuvo un incremento más tardío; se observó un aumento significativo recién a las 6 y a las 12 semanas, con valores similares en ambos períodos. La remodelación auricular se manifestó en la aurícula izquierda a partir de las 4 semanas, con un aumento dependiente del tiempo del índice PAI/Pc, mientras que el índice PAD/Pc aumentó sólo a las 12 semanas.

La relación PHP/PSP no mostró diferencias significativas (datos no incluidos) con respecto a los sham en ninguno de los grupos experimentales, por lo que se descartó la presencia de edema pulmonar y, por lo

tanto, la posibilidad de que los grupos estudiados presentaran insuficiencia cardíaca.

Expresión de ANP y BNP en las paredes de las cavidades cardíacas

Se estudió en forma cronológica (2, 4, 6 y 12 semanas posoperación) la expresión de los ARNm correspondientes a los ANP y BNP en las paredes de las cavidades cardíacas.

El ARNm del ANP se incrementó en forma dependiente del tiempo en el ventrículo izquierdo y alcanzó valores estadísticamente significativos a partir de las 6 semanas (Figura 2 A). Los cambios en la expresión del BNP, aunque más moderados, se verificaron más tempranamente con un incremento significativo en el grupo RV2, que permaneció estable hasta las 6 semanas y aumentó nuevamente a las 12 semanas (Figura 2 B). El incremento de la expresión del ARNm

Fig. 1. Variación de la presión sistólica (PS) (**panel a**) y variación de la hipertrofia cardíaca, determinada por el índice peso corporal/peso corazón (PC/Pc) (**panel b**), en función del tiempo de tratamiento. n = 10-20. **Panel a:** los valores están expresados como la media $\pm$ EEM, * p < 0,001 versus el grupo sham correspondiente; † p < 0,05 versus RV2; ‡ p < 0,001 versus RV2; § p < 0,01 versus RV6. **Panel b:** los valores están expresados en porcentaje con respecto al sham correspondiente. * p < 0,05 versus Sh2. ** p < 0,01 versus Sh4 y Sh6. *** p < 0,001 versus Sh12. § p < 0,05 versus RV6.

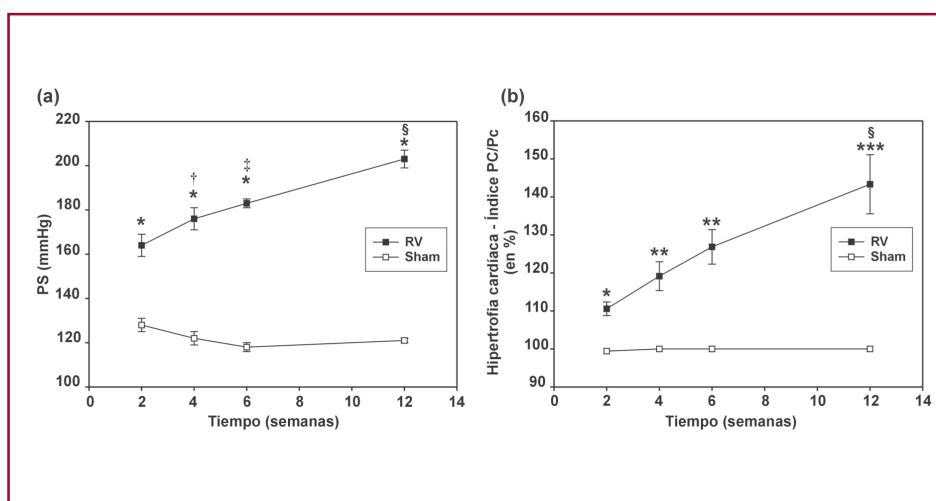


Tabla 1. Hipertrofia de las diferentes cavidades cardíacas

Grupos	Hipertrofia de las cavidades cardíacas (expresado en %)			
	PVI/Pc	PVD/Pc	PAI/Pc	PAD/Pc
Sh2	100	100	100	100
RV2	119 $\pm$ 3*	100 $\pm$ 4	109 $\pm$ 9	98 $\pm$ 5
Sh4	100	100	100	100
RV4	127 $\pm$ 4#	104 $\pm$ 9	125 $\pm$ 8#	99 $\pm$ 6
Sh6	100	100	100	100
RV6	127 $\pm$ 5&	131 $\pm$ 10&	134 $\pm$ 10&	102 $\pm$ 5
Sh12	100	100	100	100
RV12	146 $\pm$ 12§§	130 $\pm$ 7§	153 $\pm$ 10§§	133 $\pm$ 6§
n	4-8	4-8	8-16	8-16

Los valores están expresados en porcentaje con respecto al sham correspondiente como la media $\pm$ EEM. PVI/Pc: Peso del ventrículo izquierdo/peso corporal. PVD/Pc: Peso del ventrículo derecho/peso corporal. PAI/Pc: Peso de la aurícula izquierda/peso corporal. PAD/Pc: Peso de la aurícula derecha/peso corporal. * p < 0,05 versus Sh2. # p < 0,05 versus Sh4. & p < 0,05 versus Sh6. § p < 0,05 y §§ p < 0,001 versus Sh12.

del BNP a las 6 y a las 12 semanas fue de menor magnitud que en el caso del ANP a igual tiempo de tratamiento, como puede observarse en la Figura 2 C, en la que se muestran los porcentajes de aumento de la expresión de ambos ARNm.

En el ventrículo derecho, la expresión del ARNm del ANP aumentó por el tratamiento RV sólo a las 12 semanas (Sh6: $100,0 \pm 1,0$; RV6: $100,0 \pm 1,5$; Sh12: $108,2 \pm 7,2$; RV12: $482,2 \pm 55,3^*$; los valores están expresados en porcentaje respecto de los sham correspondientes como la media $\pm$ EEM, $n = 5-8$; $*p < 0,001$), mientras que el aumento en la expresión del ARNm del BNP fue más temprano, observándose cambios a las 6 semanas (Sh6: $100,0 \pm 5,7$; RV6: $137,9 \pm 40,9$; Sh12: $100,0 \pm 3,2$; RV12: $200,7 \pm 9,1^*$; los valores están expresados en porcentaje respecto de los sham correspondientes como la media $\pm$ EEM, $n = 5-8$; $*p < 0,01$). Este comportamiento se correlaciona con el aumento en el índice PVD/Pc de los grupos RV6 y RV12, que fueron los únicos que presentaron hipertrofia del ventrículo derecho. A pesar de que la expresión de los ARNm del ANP y el BNP se incrementó significativamente en ambos ventrículos, no se verificaron modificaciones en las aurículas (datos no mostrados).

Perfil de secreción de BNP en el plasma

El BNP plasmático aumentó significativamente en el modelo RV a partir de las 4 semanas (Figura 3 A); se observó también un incremento dependiente del tiempo de tratamiento.

Correlaciones entre presión sistólica, hipertrofia y expresión de PN

Cuando se determinaron las correlaciones entre el índice de hipertrofia cardíaca, la PS y la expresión de PN, se encontró una correlación positiva durante los períodos estudiados entre el índice de hipertrofia cardíaca y los valores de PS ($p = 0,0027$, $r = 0,9973$ y $r^2 = 0,9946$; Figura 4 A), así como entre el índice de hipertrofia cardíaca y la expresión de ANP en el ventrículo izquierdo ($p = 0,0048$, $r = 0,9522$ y $r^2 = 0,9067$; Figura 4 B). Esta última también se correlacionó positivamente con el índice de hipertrofia del ventrículo izquierdo ($p = 0,0050$, $r = 0,8698$ y $r^2 = 0,7566$). Como puede observarse, el aumento de la presión arterial, el desarrollo de hipertrofia cardíaca y el incremento de expresión de los PN, en particular el ANP, fueron graduales y dependientes del tiempo.

Finalmente, los niveles plasmáticos de BNP presentaron una correlación positiva con la expresión del ARNm del BNP en el ventrículo izquierdo ($p = 0,0004$, $r = 0,942922$ y $r^2 = 0,8890$; Figura 3 B).

DISCUSIÓN

En el modelo 1R-1C, que presenta niveles normales de renina, el incremento inicial en la presión arterial se debe a una retención temprana de agua y sodio con una elevación transitoria del volumen plasmático que

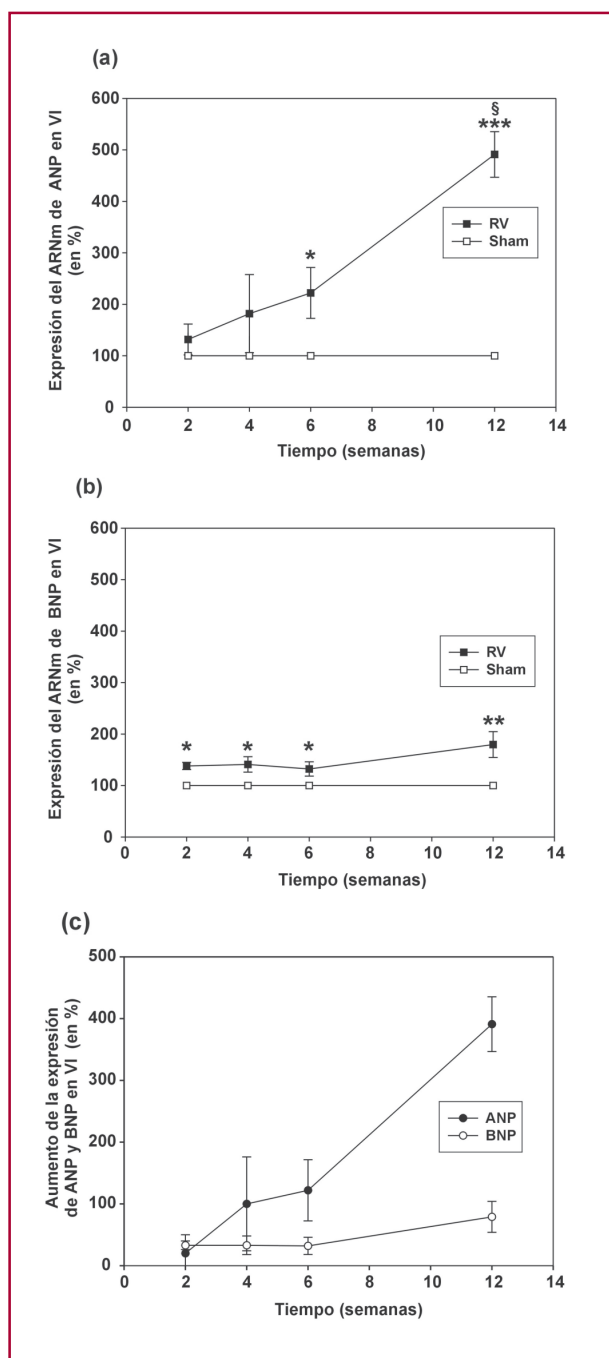


Fig. 2. Expresión de péptidos natriuréticos en el ventrículo izquierdo (VI). Expresión de ARNm del ANP en el VI (**panel a**), expresión de ARNm del BNP en el VI (**panel b**) y porcentaje de aumento de la expresión del ARNm del ANP y el BNP (**panel c**) en función del tiempo de tratamiento. Todos los valores están expresados en porcentaje respecto de los sham correspondientes como la media $\pm$ EEM, $n = 5-8$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ versus sham. § $p < 0,001$ versus RV6.

luego se normaliza, atribuyéndose al aumento de la resistencia periférica el mantenimiento de la hipertensión en el estadio crónico. (30, 31)

En el presente trabajo se evaluó el curso temporal de la síntesis y la secreción de los PN ANP y BNP en

Fig. 3. Concentración de BNP en el plasma en función del tiempo de tratamiento (**panel a**) y correlación entre el BNP plasmático (expresado en %) y la expresión de su ARNm en el VI (**panel b**). *Panel a*: los valores están expresados como la media $\pm$ EEM, $n=6-13$. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ versus sham. † $p < 0,05$ versus RV2; § $p < 0,05$ versus RV4. *Panel b*: cada punto del gráfico representa la media $\pm$ EEM para cada grupo.

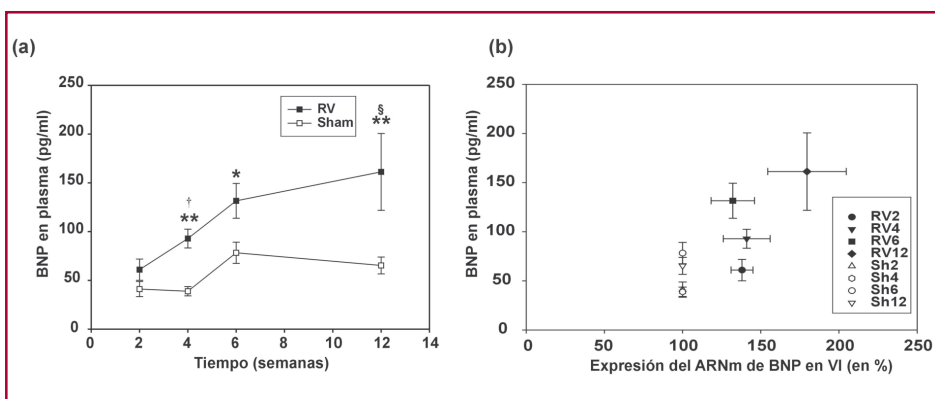
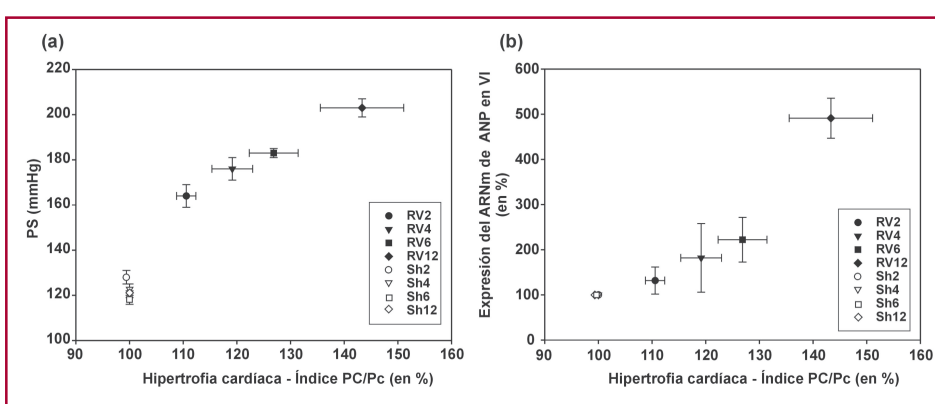


Fig. 4. Correlación entre la presión sistólica y la hipertrofia cardíaca (**panel a**) y correlación entre la expresión de ANP en el VI y la hipertrofia cardíaca (**panel b**). Cada punto del gráfico representa la media $\pm$ EEM para cada grupo.



relación con el grado de hipertrofia cardíaca en respuesta a la sobrecarga de presión en el modelo de hipertensión renovascular 1R-1C. La elevación de la PS inducida por el tratamiento RV se instauró en forma dependiente del tiempo, observándose a las 12 semanas valores cercanos a los 200 mm Hg. Asimismo, el grado de hipertrofia del corazón aumentó progresivamente y en forma paralela a la elevación de la PS durante el tiempo de tratamiento. Estos resultados concuerdan con los datos hallados por de Simone y colaboradores, (32) quienes estudiaron ratas con 8 semanas de tratamiento RV y determinaron una relación entre la presión sanguínea y el índice de masa ventricular izquierda.

Se ha descrito que el ANP ventricular es sintetizado y segregado a la circulación en proporción al grado de hipertrofia. (33) En coincidencia, nuestros resultados muestran que a mayor tiempo de tratamiento se produjo mayor hipertrofia del corazón y mayor aumento en la expresión del ARNm de ANP en el ventrículo izquierdo, lo que se evidencia por la correlación positiva entre la expresión ventricular de ANP tanto con el índice de hipertrofia del corazón como del ventrículo izquierdo.

Por otra parte, el corazón responde ante la sobrecarga en forma temprana con cambios moderados en la expresión del BNP en ambos ventrículos, mientras que la respuesta del ANP se manifiesta en un estadio más avanzado pero alcanza mayor magnitud. En el

ventrículo izquierdo, el aumento de BNP se manifestó a las 2 semanas de tratamiento y se mantuvo estable hasta las 6 semanas, con un incremento mayor hacia las 12 semanas. En cambio, el ANP comenzó a aumentar en forma gradual a partir de las 4 semanas y alcanzó valores significativos a las 6 semanas, incrementándose aún más hacia las 12 semanas. En consecuencia, la expresión de BNP no se correlacionó con el grado de hipertrofia e hipertensión desarrolladas, como ocurrió en el caso del ANP. En el ventrículo derecho, nuevamente el aumento de expresión del BNP se evidenció antes que el del ANP. La expresión del ARNm de BNP aumentó a partir de las 6 semanas, mientras que el ARNm de ANP aumentó recién a las 12 semanas. Este comportamiento se correlaciona con la hipertrofia del ventrículo derecho que se observa sólo en los grupos RV6 y RV12.

De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos sugerir que el ventrículo izquierdo se hipertrofiaría hasta llegar a un nivel que contrarresta la poscarga, manteniéndose el índice PC/Pc con valores similares entre las 4 y las 6 semanas. Durante este período comenzaría a hipertrofiarse la aurícula izquierda y a sobrecargar el circuito derecho. Por lo tanto, los animales con 6 semanas de tratamiento presentan hipertrofia del ventrículo izquierdo, de la aurícula izquierda y del ventrículo derecho. Luego de 6 semanas más de tratamiento (RV12), el ventrículo izquierdo no compensaría el aumento de la poscarga generado por la

estenosis de la arteria renal y por eso se observa mayor hipertrofia. La existencia de hipertensión pulmonar y de congestión pulmonar no se comprobó, pues el índice PHP/PSP que se utilizó permite evaluar la presencia de edema de pulmón y no presentó variaciones significativas. Como consecuencia del aumento de la sobrecarga, el ventrículo derecho se mantuvo hipertrofiado durante 6 semanas, por lo que se habría producido la hipertrofia de la aurícula derecha en el grupo RV12. A las 12 semanas de evolución no se observaron signos clínicos ni morfométricos de presencia de cardiopatía dilatada ni de insuficiencia cardíaca, como se evidencian en el modelo de hipertensión DOCA-Sal. (34) Por lo tanto, las modificaciones de síntesis y secreción de ANP y BNP sólo pueden relacionarse con la evolución del proceso de hipertrofia cardíaca. Cabe acotar que la presión sistólica del ventrículo izquierdo, la presión desarrollada del ventrículo izquierdo y la $+dP/dt$ se encontraron incrementadas en el modelo experimental, en los grupos RV6 y RV12 en la misma magnitud, sin que se hallaran diferencias entre las 6 y las 12 semanas. (35) El incremento en los parámetros funcionales del ventrículo izquierdo acompañó a la hipertrofia y mostró ausencia de signos de insuficiencia.

Se ha descrito que ante una sobrecarga de volumen o de presión, el corazón endocrino responde diferencialmente en la producción y la secreción de PN, con dependencia de que los cambios sean subagudos, agudos o crónicos. En procedimientos agudos, el incremento en los niveles plasmáticos de ANP proviene de la secreción exocitótica del *pool* citoplasmático de PN almacenado en gránulos, que es deplecionable por el estiramiento del cardiomiocito, sin estimulación de la síntesis de PN en la aurícula. (11) En estadios hipertensivos crónicos, el incremento en la expresión del ARNm de ANP es más importante en los ventrículos que en las aurículas (18, 20, 36) y proviene del aumento de su expresión, ocasionando una secreción de tipo constitutiva. Por este motivo encontramos incrementos en los niveles de expresión del ARNm de los PN en los ventrículos, pero no encontramos incremento significativo en las aurículas.

En el modelo estudiado, la hipertensión, la hipertrofia cardíaca y la hipertrofia del ventrículo izquierdo presentaron un patrón de comportamiento común, caracterizado por un aumento dependiente del tiempo y con una ventana de tiempo entre las 4-6 semanas, donde los parámetros se mantienen relativamente estables. El BNP incrementó su expresión en forma más precoz que el ANP en ambos ventrículos. A pesar de ello, como la expresión del ANP se encuentra estrechamente relacionada con la hipertrofia cardíaca, cuando el ANP aumenta su expresión debido a la hipertrofia pronunciada de los ventrículos, lo hace con valores mucho mayores que los registrados para el BNP. Por lo tanto, es posible sugerir que el BNP responde en forma selectiva a la causa etiológica (la sobrecarga de presión), mientras que el ANP se relaciona más con la hipertrofia cardíaca. Al comparar estos

resultados con los obtenidos anteriormente, (23) cuando estudiamos los modelos RV, DOCA-Sal (con predominio de sobrecarga de volumen) y la combinación de ambos aplicados en secuencias diferentes, observamos que en el modelo DOCA-Sal no se produjo un incremento del ARNm del BNP, mientras que el ANP aumentó su expresión en forma temprana desde las 2 semanas de tratamiento y con un incremento significativo a las 4 semanas. Por lo tanto, en estadios tempranos de la evolución del tratamiento hipertensivo, la expresión de los PN respondería en forma diferencial al tipo de tratamiento aplicado, incrementándose precozmente el BNP en el modelo RV y el ANP en el modelo DOCA-Sal, mientras que con la evolución del tratamiento la expresión de los PN dejaría de ser específica del tipo de tratamiento y pasaría a depender del grado de evolución de la hipertrofia cardíaca.

Finalmente, observamos un aumento del BNP plasmático a partir de las 4 semanas que presentó valores similares entre las 4 y las 6 semanas de tratamiento, acelerándose el incremento entre las 6 y las 12 semanas. La evolución del BNP plasmático concuerda con la expresión de su mensajero en el ventrículo izquierdo. Su incremento precoz a las 2 semanas indica un aumento de síntesis del péptido cuya mayor secreción es significativa a las 4 semanas, continuando la síntesis y la secreción endocrina con un perfil de evolución semejante entre sí.

SUMMARY

The Role of Natriuretic Peptides in Renovascular Hypertension and Its Correlation with the Evolution of Myocardial Hypertrophy

The interactions between pressure and volume overload that occur in hypertension lead to different patterns of cardiac hypertrophy and to increase natriuretic peptides (NPs) levels. The profiles of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) synthesis and secretion have been investigated in models of hypertension. However, the different evolution of these profiles during the acute and chronic periods of pressure overload-induced cardiac hypertrophy is still unknown. For this reason, we studied one-kidney, one clip model using Sprague-Dawley rats at weeks 2, 4, 6 and 12 and correlated the evolution of these profiles with cardiac hypertrophy and hypertension.

We observed a positive correlation between blood pressure elevation and the degree of cardiac hypertrophy, with a time-dependent increase in both parameters from week 2. Levels of BNP expression showed an early increase after 2 weeks of treatment while ANP increased significantly after 6 weeks. Nevertheless, the increase in ANP expression was gradual, allowing its correlation with hypertrophy and hypertension.

The NP expression has a differential response in the early stages of the development of hypertrophy induced by the renovascular model, with an early increase in BNP expression. Once hypertrophy develops, BNP expression is no longer specific and the increase of both NPs depends on and correlates with the degree of cardiac hypertrophy.

Key words > Atrial Natriuretic Factor - Cardiac hypertrophy - Renovascular Hypertension

BIBLIOGRAFÍA

1. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, de Simone G, Okin PM, Kligfield P. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994;23:802-9.
2. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731-8.
3. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006;367:356-67.
4. Khan MG. Encyclopedia of heart diseases. 2005. Chapter: Hypertrophy of the heart. p. 493-99.
5. Chien KR, Zhu H, Knowlton KU, Miller-Hance W, van-Bilsen M, O'Brien TX, et al. Transcriptional regulation during cardiac growth and development. *Annu Rev Physiol* 1993;55:77-95.
6. Yokota N, Bruneau BG, Fernández BE, Kuroski de Bold ML, Piazza LA, et al. Dissociation of cardiac hypertrophy, myosin heavy chain isoform expression and natriuretic peptide production in DOCA-salt rats. *Am J Hypertens* 1995;8:301-10.
7. Brown LA, Rutherford RA, Nunez DJ, Wharton J, Lowe DG, Wilkins MR. Downregulation of natriuretic peptide C-receptor protein in the hypertrophied ventricle of the aortovenocaval fistula rat. *Cardiovasc Res* 1997;36:363-71.
8. Silberbach M, Roberts CT. Natriuretic peptide signalling: molecular and cellular pathways to growth regulation. *Cell Signal* 2001;13:221-31.
9. Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 2005;26:901-32.
10. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 1996;31:7-18.
11. Gardner DG. Natriuretic peptides: markers or modulators of cardiac hypertrophy? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:411-6.
12. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:469-77.
13. O'Sullivan JB, Black MJ, Bertram JF, et al. Cardiovascular hypertrophy in one-kidney, one clip renal hypertensive rats: a role for angiotensin II? *J Hypertens* 1994;12:1163-70.
14. Leenen FH. Cardiovascular consequences of sympathetic hyperactivity. *Can J Cardiol* 1999;15:2A-7A.
15. Ogawa T, Linz W, Stevenson M, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML, Chen JH, et al. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996;93:2059-67.
16. Su X, Brower G, Janicki JS, Chen YF, Oparil S, Dell'Italia LJ. Differential expression of natriuretic peptides and their receptors in volume overload cardiac hypertrophy in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1927-36.
17. Dobrzynski E, Wang C, Chao J, Chao L. Adrenomedullin gene delivery attenuates hypertension, cardiac remodeling, and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2000;36:995-1001.
18. Bianciotti LG, de Bold AJ. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. *Cardiovasc Res* 2001;49:808-16.
19. Morgan T, Aubert JF, Brunner H. Interaction between sodium intake, angiotensin II, and blood pressure as a cause of cardiac hypertrophy. *Am J Hypertens* 2001;14:914-20.
20. Bianciotti LG, de Bold AJ. Natriuretic peptide gene expression in DOCA-salt hypertension after blockade of type B endothelin receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1127-34.
21. Capuano V, Ruchon Y, Antoine S, Sant MC, Renaud JF. Ventricular hypertrophy induced by mineralocorticoid treatment or aortic stenosis differentially regulates the expression of cardiac K⁺ channels in the rat. *Mol Cell Biochem* 2002;237:1-10.
22. Kvist S, Mulvany MJ. Contrasting regression of blood pressure and cardiovascular structure in decliped renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 2003;41:540-5.
23. Cavallero S, González GE, Puyó AM, Rosón MI, Pérez S, Morales C, et al. Atrial natriuretic factor behaviour and myocyte hypertrophic profile in combined pressure and volume-induced cardiac hypertrophy. *J Hypertens* 2007;25:1940-50.
24. Scaglione J, Puyó AM, Dupuy HA, Postan M, Fernández BE. Behavior of atrial natriuretic factor in an experimental model of *Trypanosoma cruzi* infection in rats. *J Parasitol* 2001;87:923-6.
25. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Rev* 2003;24:341-56.
26. Puyó AM, Scaglione J, Auger S, Cavallero S, Postan M, Fernández BE. Natriuretic peptides as prognostic and diagnostic markers in Chagas' disease. *Regul Pept* 2005;128:203-10.
27. Briest W, Homagk L, Baba HA, Deten A, Rassler B, Tannapfel A, et al. Cardiac remodeling in erythropoietin-transgenic mice. *Cell Physiol Biochem* 2004;14:277-84.
28. Sarda IR, de Bold ML, de Bold AJ. Optimization of atrial natriuretic factor immunoassay. *Clin Biochem* 1989;22:11-15.
29. Puyó AM, Scaglione J, Auger S, Cavallero S, Donoso AS, Dupuy HA, et al. Atrial natriuretic factor as marker of myocardial compromise in Chagas' disease. *Regul Pept* 2002;105:139-43.
30. Baker KM, Chernin MI, Wixson SK, Aceto JF. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1990;259:H324-32.
31. Fenoy FJ, Tornel J, Madrid MI, Lopez E, Garcia-Salom M. Effects of N omega-nitro-L-arginine and N-acetyl-L-cysteine on the reversal of one-kidney, one-clip hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1208-15.
32. De Simone G, Devereux R, Camargo M, Volpe M, Wallerson D, Atlas S, et al. In vivo left ventricular anatomy in rats with two-kidney, one clip and one-kidney, one clip renovascular hypertension. *J Hypertens* 1992;10:725-32.
33. Matsubara H, Yamamoto J, Hirata Y, Mori Y, Oikawa S, Inada M. Changes of atrial natriuretic peptide and its messenger RNA with development and regression of cardiac hypertrophy in renovascular hypertensive rats. *Circ Res* 1990;66:176-84.
34. Cerrudo CS, Matorra F, Seropian I, Cavallero S, González GE, Morales C, Hertig CM, Gelpi RJ, Fernández BE. Caracterización hormonal y funcional de la hipertrofia de miocardio en modelos crónicos combinados de hipertensión arterial renovascular (RV) y DOCA-Sal (DS). *Medicina* 2008;68 (Suppl II):67.
35. Cerrudo CS, Matorra F, Rodríguez Fermepin M, Rey Deutsch AC, Saucedo SL, Cavallero S, González GE, Hertig CM, Gelpi RJ, Fernández BE. Hipertrofia de miocardio en modelos combinados de hipertensión arterial renovascular (RV) y DOCA-Sal (DS): funcionalidad ventricular y comportamiento hormonal. *Medicina* 2009;69(Suppl I):151-2.
36. An MR, Cheng Y, Kang D, Nam S, Lee J. Augmented expression of cardiac atrial natriuretic peptide system in hypertensive rats. *J Korean Med Sci* 1999;14:497-501.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Silvia Saucedo por su asistencia técnica.

Este estudio se realizó gracias al aporte de la Universidad de Buenos Aires (UBACyT B607 y B014), del CONICET (PIP 6161) y de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT PICT 05-13775).