

Respuesta cardiovascular a la administración crónica de péptido natriurético tipo C en ratas espontáneamente hipertensas

Cardiovascular Response to Chronic Administration of C-type Natriuretic Peptide in Spontaneously Hypertensive Rats

CAROLINA CANIFFI, LAURA SUEIRO, GONZALO BOUCHET, MARIANA ROMERO, EMILIANO BARRIONUEVO, CRISTINA ARRANZ, MARÍA DE LOS ÁNGELES COSTA†

RESUMEN

Introducción: El péptido natriurético tipo C (CNP) ha cobrado relevancia por sus efectos sobre la regulación de la función y la morfología del corazón y los vasos sanguíneos. Previamente demostramos *in vitro* que el CNP incrementa la actividad del sistema del óxido nítrico (NO) en ratas espontáneamente hipertensas (SHR).

Objetivo: Estudiar el efecto del tratamiento crónico con CNP sobre la presión arterial sistólica (PAS), la función cardíaca y vascular y el sistema del NO en ratas espontáneamente hipertensas y normotensas.

Material y métodos: Se emplearon ratas Wistar macho de 12 semanas de edad normotensas y espontáneamente hipertensas. Los animales recibieron infusión crónica de solución salina o CNP (0,75 mg/hora/rata) durante 14 días mediante la implantación de bombas osmóticas subcutáneas. Se midió la PAS y se realizaron un electrocardiograma y un ecocardiograma. Se extrajeron el ventrículo izquierdo y la arteria aorta torácica y se determinó la actividad, con L-[U¹⁴C]-arginina, de la óxido nítrico sintasa (NOS) y se realizaron estudios de reactividad vascular.

Resultados: La administración crónica de CNP disminuyó la PAS en las SHR. Se observó menor volumen minuto en las SHR y el CNP incrementó dicho volumen, en tanto que no indujo cambios en las ratas normotensas. En las SHR se observó un desequilibrio en las respuestas vasodilatadora y vasoconstrictora en la arteria aorta y el tratamiento con CNP mejoró la función vascular respecto de las ratas normotensas. En ambos tejidos, la actividad de la NOS fue mayor en las SHR y se incrementó con la infusión durante 14 días de CNP. Sin embargo, dicho incremento fue menor en las SHR.

Conclusión: El CNP induce cambios a nivel cardiovascular y en el sistema del NO que podrían resultar beneficiosos en este modelo de hipertensión arterial.

Palabras clave: Péptido natriurético tipo C - Presión arterial - Corazón - Arteria aorta - Óxido nítrico sintasa

ABSTRACT

Background: C-type natriuretic peptide (CNP) plays an important role in the regulation of cardiovascular function and morphology. We have previously demonstrated that CNP increases nitric oxide (NO) system activity *in vivo* in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Objective: The goal of this study is to evaluate the effect of chronic CNP administration on systolic blood pressure (SBP), cardiovascular function and the NO system in spontaneously hypertensive and normotensive rats.

Methods: Twelve-week-old normotensive male Wistar rats and SHR were used. They received chronic infusion of saline or CNP (0.75 mg/h/rat) for 14 days via subcutaneously implanted osmotic pumps. Systolic blood pressure was measured and an electrocardiogram and echocardiogram were performed. The left ventricle and the thoracic aorta were resected; nitric oxide synthase (NOS) activity was determined using L-[U¹⁴C]-arginine and vascular reactivity was assessed.

Results: Chronic administration of CNP decreased SBP in SHR. Cardiac output was lower in SHR and increased with CNP; however, CNP had no effect in normotensive rats. Spontaneously hypertensive rats had unbalanced aortic vasodilation and vasoconstriction responses, and CNP improved the vascular function. Nitric oxide synthase activity was greater in SHR and increased with the 14-day CNP infusion, but this increase was lower than in normotensive rats.

Conclusion: C-type natriuretic peptide induces cardiovascular and NO system changes which may be beneficial in this model of hypertension.

Key words: C-type Natriuretic Peptide - Systolic Arterial Pressure - Heart - Aortic Artery - Nitric Oxide Synthase

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:94-100. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.4292>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2015;83:89-91. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i2.5850>

Recibido: 05/06/2014 - Aceptado: 30/07/2014

Dirección para separatas: Carolina Caniffi - Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires - Junín 956 - Piso 7 (C1113AAD) CABA, Argentina

Este trabajo recibió el Premio de Hipertensión Arterial Braun Menéndez en el XXXIX Congreso Argentino de Cardiología Cátedra de Fisiología - Facultad de Farmacia y Bioquímica - IQUIMEFA-CONICE/T. Universidad de Buenos Aires

† Fallecida

Abreviaturas

CNP	Péptido natriurético tipo C	PAS	Presión arterial sistólica
DVID	Dimensión del ventrículo izquierdo en diástole	REH	Ratas espontáneamente hipertensas
HTA	Hipertensión arterial	SF	Solución fisiológica
IMVI	Índice de masa del ventrículo izquierdo	VFD	Volumen de fin de diástole
NO	Óxido nítrico	VI	Ventrículo izquierdo
NOS	Óxido nítrico sintetasa	VM	Volumen minuto
NPR-C	Receptor natriurético tipo C	VS	Volumen sistólico
PA	Presión arterial		

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante en las enfermedades cardiovasculares y continúa siendo un reto para la salud pública mundial. En la Argentina se realizó el estudio RENATA (Registro Nacional de Hipertensión Arterial, Consejo Argentino de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología), en el que se encuestaron 4.006 individuos de todas las regiones del país (CABA, Buenos Aires, Córdoba, Tucumán, Corrientes, Chaco, Mendoza y Neuquén) y se encontró una prevalencia de HTA del 33,5%. (1) Durante las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en el tratamiento de la HTA mediante el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, ya sea inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueantes de los receptores AT1, diuréticos, antagonistas de los receptores adrenérgicos y antagonistas del calcio. A pesar de estos avances, ha sido extremadamente difícil controlar la HTA en el 40% de los pacientes hipertensos. Los resultados del estudio RENATA mostraron que el 52,8% de los pacientes hipertensos que recibían tratamiento no controlaban su presión arterial (PA). Por estas razones, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas sigue siendo un objetivo creciente y todo lo que permita esclarecer los mecanismos que dan origen y mantienen la HTA y las patologías asociadas contribuye no solo a controlar la PA dentro de valores normales, sino también, consecuentemente, a disminuir el daño de órgano blanco, principal responsable del deterioro en la calidad de vida y del riesgo de eventos cardiovasculares.

Las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) constituyen un modelo en animal de hipertensión genética adecuado para estudiar la hipertensión esencial en el hombre, ya que reproducen muchas de las características de esta patología. Como ocurre en la hipertensión esencial humana, en los animales espontáneamente hipertensos la hipertensión se asocia con complicaciones de diversos órganos, como el corazón y los vasos. (2) Entre dichas alteraciones, el remodelado cardíaco involucra hipertrofia miocárdica, una disminución en la función vascular coronaria y fibrosis intersticial y perivascular, sumado a un desequilibrio en la producción de colágeno. (3) A nivel vascular se observan cambios en el espesor íntima-media y en la

composición de la matriz extracelular. (4) Además, las SHR presentan disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, incremento de factores vasoconstrictores y disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). (5, 6) Trabajos de Álvarez y colaboradores mostraron que el estrés oxidativo parecería ser tanto causa como consecuencia del desarrollo de hipertrofia en este modelo de hipertensión genética (7) y está demostrado que el aumento de las especies reactivas del oxígeno observado en la hipertensión disminuye la biodisponibilidad del NO. (8)

Si bien los péptidos natriuréticos auricular y tipo B se han estudiado ampliamente, sobre todo por sus propiedades diagnósticas, el péptido natriurético tipo C (CNP) ha cobrado relevancia por sus efectos sobre la regulación de la función y la morfología del corazón y los vasos sanguíneos. (8) Este péptido está ampliamente distribuido en el sistema cardiovascular, principalmente en las células endoteliales, en los fibroblastos y en los miocitos cardíacos, (9) situación que lo coloca estratégicamente formando parte de los mecanismos involucrados en la regulación de la PA y en la protección de tejidos, como el corazón y los vasos, frente a la hipertensión. En estudios previos realizados en nuestro laboratorio demostramos que la administración aguda de CNP induce una disminución de la PA en ratas normotensas y SHR, y este efecto hipotensor se encuentra acompañado por un aumento en la actividad del sistema del NO en ambos grupos de animales. (10, 11) Demostramos además que el CNP aumenta la actividad de la enzima NO sintasa (NOS) a nivel cardíaco y vascular, a través de su interacción con el receptor natriurético tipo C (NPR-C) acoplado a proteína G_i. (10, 11)

Por lo expuesto anteriormente, el objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto del tratamiento crónico con CNP sobre la PA sistólica (PAS), la función cardíaca y vascular y la actividad del sistema del NO en ratas adultas jóvenes normotensas y SHR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se emplearon ratas macho Wistar normotensas y SHR de 12 semanas de edad, con un peso corporal de entre 250 y 300 g. Los animales fueron mantenidos en un ambiente con temperatura y humedad controladas, con ciclos automáticos de

luz y oscuridad de 12/12 horas y alimentados con una dieta estándar (Nutrimentos Purina) y agua *ad libitum* hasta la finalización del período experimental.

Los animales utilizados en los experimentos fueron tratados de acuerdo con los lineamientos de la American Heart Association sobre el uso de animales de investigación y la regulación N° 6344/96 de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), Argentina. Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

Diseño experimental

Se registró la PAS de los animales, despiertos, a las 12 semanas de edad con el método de *tail-cuff* y se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos experimentales que recibieron, mediante la implantación de bombas osmóticas subcutáneas para infusión continua, solución fisiológica (SF, NaCl 0,9% p/v) o CNP (0,75 mg/hora/rata), durante 14 días. (12) Los cuatro grupos obtenidos fueron: Wistar-SF, Wistar-CNP, SHR-SF y SHR-CNP.

Al día 12, los animales fueron anestesiados con ketamina (100 g/kg, i.p.) y midazolam (5 g/kg, i.p.) y el tórax ventral y el abdomen superior se afeitaron en condiciones asépticas. La evaluación ecocardiográfica se realizó en la posición de decúbito lateral izquierdo. Se obtuvieron imágenes bidimensionales en modo M dirigidas utilizando un sistema SonoScape (Modelo: A6 Vet, configurado con transductor microconvexo electrónico multifrecuencial 9-4 MHz). La frecuencia cardíaca (latidos/minuto) se monitorizó mediante un electrocardiograma estándar (Temis, Modelo TM 1210). El cálculo de los volúmenes ventriculares se realizó empleando las siguientes fórmulas: VFD = [(DVID)³ / 1.000]; VFS = [(DVI)³ / 1.000]; VS = [VFD - VFS]; VM = [(VFD - VFS) × FC]. (13)

Al finalizar el período experimental se registró nuevamente la PAS con el método de *tail-cuff* y los animales fueron sacrificados por decapitación. Posteriormente se extrajo la porción descendente de la arteria aorta torácica para determinar la reactividad vascular y el ventrículo izquierdo (VI) para determinar el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI), que se expresó como peso del VI (g) / longitud de la tibia (mm), y la actividad de la NOS en ambos tejidos.

Reactividad vascular

Se obtuvieron anillos de la arteria aorta (3-5 mm), se suspendieron en solución de Krebs gasificada con 95% de O₂ y 5% de CO₂ a 37 ± 1 °C, pH 7,4, y fueron ajustados progresivamente a una tensión basal óptima de 1 g y estabilizados durante 60 minutos. Se midió entonces tensión isométrica (g) utilizando un transductor de fuerza conectado a un fisiógrafo (TRI 201 PanLab Quad Bridge Amp; Fisiógrafo modular Power Lab, ADInstruments) ante el agregado de concentraciones crecientes de fenilefrina (agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α₁, 10⁻¹⁰-10⁻⁵ M) y posteriormente con concentraciones crecientes de acetilcolina (ACh, 10⁻¹⁰-10⁻⁵ M). Los datos obtenidos se procesaron con un programa de adquisición de datos (PowerLab 8/30 y Labchart 7.0, Australia).

Determinación de la actividad de la óxido nítrico sintasa

En cortes (2-3 mm) de la arteria aorta y del VI se determinó la actividad de la NOS utilizando [¹⁴C] L-arginina como sustrato, según la técnica descrita en trabajos previos. (10, 11, 14) La actividad de la NOS se expresó como pmol de [¹⁴C] L-citrulina/g tejido × minuto.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media. El análisis de los datos se realizó con el método de la varianza para una variable (ANOVA) seguido de la prueba *a posteriori* para comparaciones múltiples de Bonferroni. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Efecto del péptido natriurético tipo C sobre la presión arterial sistólica y la función ventricular izquierda

En el Panel A de la Figura 1 se puede observar que, tal como era de esperar, los valores de PAS antes de comenzar el tratamiento fueron mayores en las SHR respecto de las ratas Wistar. En el Panel B se muestra el efecto de la administración crónica de CNP sobre la PAS. Mientras que en las ratas normotensas la administración de CNP no induce cambios en la presión arterial, en las SHR el tratamiento durante 14 días con CNP disminuye la PAS (véase Figura 1).

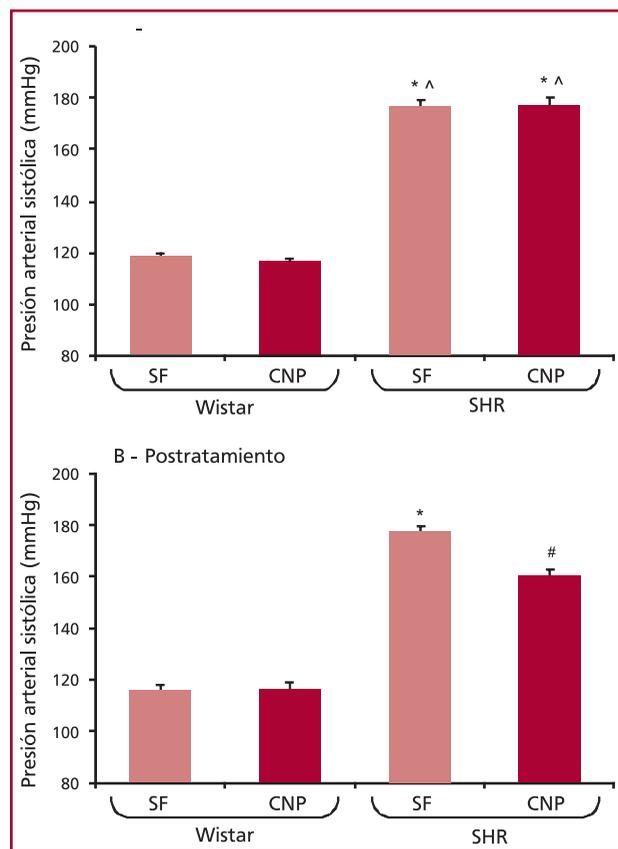


Fig. 1. Efecto del tratamiento con péptido natriurético tipo C (CNP) durante 14 días sobre la presión arterial sistólica en ratas normotensas y espontáneamente hipertensas (SHR). *Panel A:* Presión arterial sistólica al inicio del tratamiento en ratas Wistar y SHR. *Panel B:* Presión arterial sistólica luego de 14 días de administración de CNP o solución fisiológica (SF) en ratas Wistar y SHR. Análisis estadístico: Análisis de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba *a posteriori* para comparaciones múltiples de Bonferroni. Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media, $n = 6$ ratas/grupo. * $p < 0,01$ vs. Wistar-SF; ^ $p < 0,01$ vs. Wistar-CNP; # $p < 0,01$ vs. SHR-SF.

En cuanto a la función ventricular, según se detalla en la Tabla 1, las SHR presentan menor dimensión del VI en diástole (DVI_d), volumen de fin de diástole (VFD), volumen sistólico (VS) y volumen minuto (VM) respecto de las ratas normotensas. La administración crónica de CNP induce un aumento de estos parámetros en las SHR, sin cambios en las ratas Wistar. Sin embargo, no se observan diferencias en la fracción de eyección ni en la fracción de acortamiento (véase Tabla 1).

Los niveles elevados de PA característicos de las SHR están acompañados de hipertrofia ventricular izquierda, tal como se muestra en la Tabla 2. Sin embargo, el tratamiento crónico con CNP no induce cambios significativos en la relación VI/peso corporal ni en el IMVI en ningún grupo de animales (Wistar-SF = 0,021 ± 0,001; Wistar-CNP = 0,021 ± 0,001; SHR-SF = 0,032 ± 0,002*; SHR-CNP = 0,029 ± 0,001; n = 6 ratas/grupo; * p < 0,01 vs. Wistar-SF).

Efecto del péptido natriurético tipo C sobre la reactividad de la arteria aorta

Por otra parte, al evaluar la reactividad de la arteria aorta ante el agregado de fenilefrina, observamos que si bien la respuesta máxima es similar entre ambos grupos de animales, la potencia vasoconstrictora es mayor en las SHR respecto de las ratas Wistar. Mientras que en las ratas normotensas la administración crónica de CNP induce un aumento de la respuesta

máxima vasoconstrictora, en las SHR se observa que el CNP induce una disminución de dicha respuesta vasoconstrictora (Figura 2, Panel A).

En cuanto al efecto de la acetilcolina, la respuesta máxima vasodilatadora es menor en las ratas hipertensas respecto de las ratas Wistar, y el tratamiento durante 14 días con CNP induce un aumento de dicha respuesta, además de un aumento en la potencia vasodilatadora de la acetilcolina, en las SHR (Figura 2, Panel B).

Efecto del péptido natriurético tipo C sobre la actividad de la óxido nítrico sintasa en la arteria aorta y el ventrículo izquierdo

Al evaluar la actividad de la NOS, tanto en la arteria aorta como en el VI, la actividad basal de la enzima fue mayor en las SHR que en las normotensas (Figura 3, Paneles A y B). La administración crónica de CNP indujo un aumento en la actividad de la NOS en ambos tejidos estudiados y en ambos grupos de animales; sin embargo, dicho incremento fue menor en las SHR tanto en la arteria aorta como en el VI (Figura 3).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que el tratamiento durante 14 días con CNP disminuye la PAS en las SHR y no se observan cambios en la PAS en las ratas

	Wistar		SHR	
	SF	CNP	SF	CNP
DVI _d (mm)	6,0 ± 0,2	5,9 ± 0,3	5,4 ± 0,1*	6,1 ± 0,1#
DVI _s (mm)	3,6 ± 0,1	3,3 ± 0,2	3,6 ± 0,2	4,0 ± 0,2
VFD (ml)	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,04	0,16 ± 0,02*	0,23 ± 0,03#
VFS (ml)	0,05 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01
VS (ml)	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,02	0,11 ± 0,01*	0,17 ± 0,01#
FC (lpm)	429 ± 16	438 ± 10	435 ± 10	434 ± 15
VM (ml/min)	80,8 ± 8,1	92,4 ± 6,3	47,9 ± 2,0*	75,8 ± 3,1#
FEy (%)	77 ± 2	82 ± 2	70 ± 6	71 ± 5
FAC (%)	39 ± 2	44 ± 3	34 ± 5	36 ± 4

SHR: Ratas espontáneamente hipertensas. SF: Solución fisiológica. CNP: Péptido natriurético tipo C. DVI_d: Dimensión del ventrículo izquierdo en diástole. DVI_s: Dimensión del ventrículo izquierdo en sístole. VFD: Volumen de fin de diástole. VFS: Volumen de fin de sístole. VS: Volumen sistólico. FC: Frecuencia cardíaca. VM: Volumen minuto. FEy: Fracción de eyección. FAC: Fracción de acortamiento. Análisis estadístico: Análisis de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba *a posteriori* para comparaciones múltiples de Bonferroni. Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media, n = 6 ratas/grupo. *p < 0,05 vs. Wistar-SF; # p < 0,05 vs. SHR-SF.

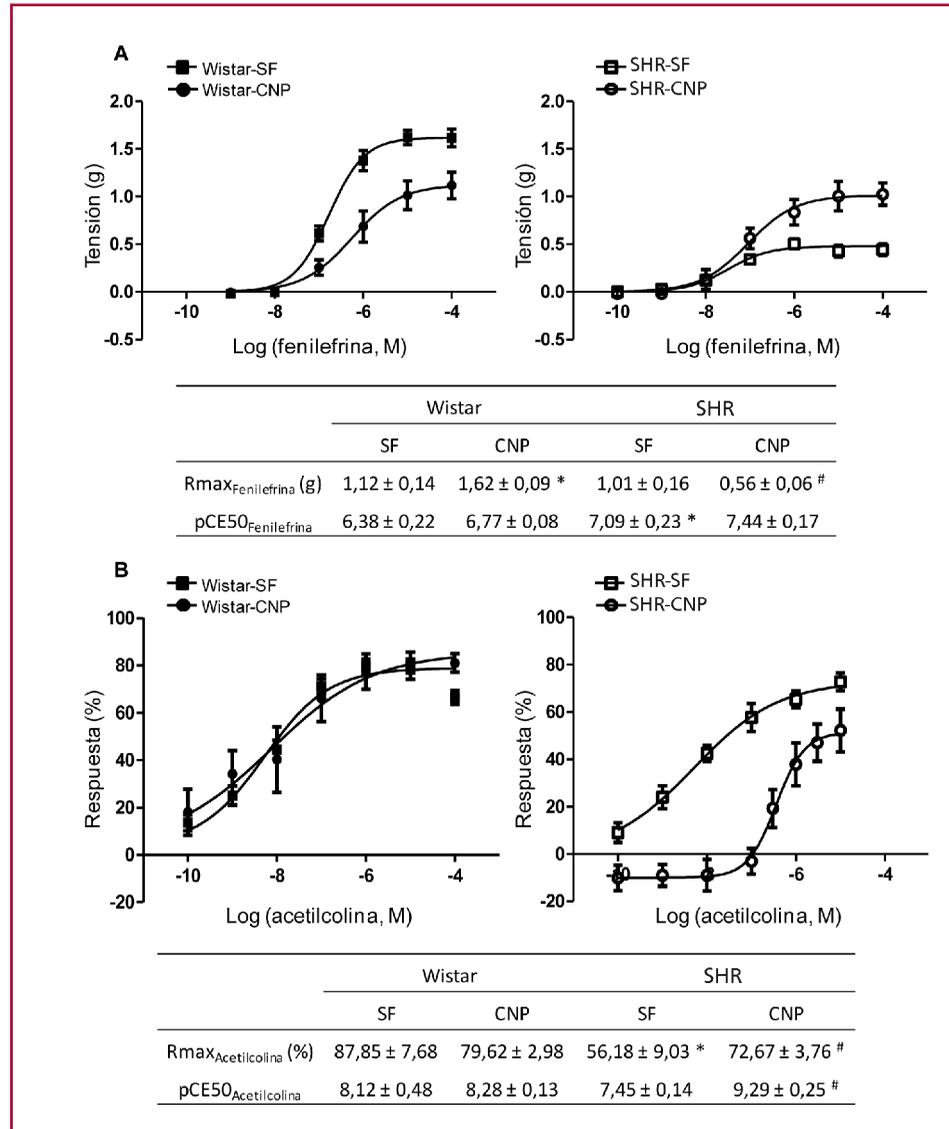
Tabla 1. Efecto del tratamiento crónico con péptido natriurético tipo C sobre la función ventricular izquierda en ratas normotensas y espontáneamente hipertensas

	Wistar		SHR	
	SF	CNP	SF	CNP
VI (g)	0,841 ± 0,041	0,889 ± 0,060	1,033 ± 0,057*	1,019 ± 0,035
Peso corazón (g)	1,153 ± 0,040	1,204 ± 0,070	1,354 ± 0,049*	1,353 ± 0,025
VI/peso corporal (g/100g)	0,229 ± 0,006	0,222 ± 0,006	0,294 ± 0,013*	0,300 ± 0,004

Todos los valores se expresan en función de la longitud de la tibia como parámetro de crecimiento. SHR: Ratas espontáneamente hipertensas. SF: Solución fisiológica. CNP: Péptido natriurético tipo C. VI: Ventrículo izquierdo. Análisis estadístico: Análisis de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba *a posteriori* para comparaciones múltiples de Bonferroni. Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media, n = 6 ratas/grupo. * p < 0,01 vs. Wistar-SF.

Tabla 2. Efecto del tratamiento crónico con péptido natriurético tipo C sobre los parámetros morfométricos del ventrículo izquierdo en ratas normotensas y espontáneamente hipertensas

Fig. 2. Efecto del tratamiento con péptido natriurético tipo C (CNP) durante 14 días sobre la reactividad vascular en la arteria aorta en ratas normotensas y espontáneamente hipertensas (SHR). *Panel A:* Respuesta vasoconstrictora ante el agregado de concentraciones crecientes de fenilefrina (10^{-10} M- 10^{-4} M) en ratas Wistar y SHR. *Panel B:* Respuesta vasodilatadora ante el agregado de concentraciones crecientes de acetilcolina (10^{-10} M- 10^{-4} M) en ratas Wistar y SHR. SF: Solución fisiológica. Análisis estadístico: Regresión no lineal y análisis de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba *a posteriori* para comparaciones múltiples de Bonferroni. Los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media, n = 6 ratas/grupo.



normotensas. Sin embargo, al evaluar la respuesta del sistema del NO a la infusión crónica de CNP, se observa un aumento en la actividad de la NOS tanto en el VI como en la arteria aorta en ambos grupos de animales y, además, dicho incremento es menor en las SHR respecto de las Wistar. Más aún, en estudios previos realizados en nuestro laboratorio demostramos que la infusión aguda de CNP disminuye la presión arterial media tanto en ratas normotensas como en las SHR y, en ambos grupos de animales, dicho efecto hipotensor se encuentra asociado con un aumento en la actividad de la NOS a nivel cardiovascular. (10, 11) Esta diferencia observada en la respuesta hipotensora a la administración crónica y a la administración aguda de CNP indicaría que si bien el sistema del NO podría relacionarse con el efecto hipotensor del péptido observado en las SHR, en las ratas normotensas otros mecanismos podrían compensar a largo plazo dicho efecto sobre la PA.

Mientras que en los animales normotensos se observa que el tratamiento crónico con CNP induce un aumento de la respuesta vasoconstrictora al agregar concentraciones crecientes de fenilefrina, en los animales hipertensos tratados con CNP se observa una disminución de la respuesta vasoconstrictora en los anillos de la arteria aorta. Es ampliamente conocido que el CNP posee efecto vasodilatador en distintos lechos vasculares; diversos autores postulan que tanto la activación del receptor natriurético tipo B como el tipo C inducen el aumento de los niveles de GMPc o la apertura de canales del potasio, induciendo la relajación del músculo liso vascular. (15-18) Además, si bien en las ratas normotensas el tratamiento durante 14 días con CNP no modificó el efecto vasodilatador de la acetilcolina, en las SHR se observa que el péptido indujo un aumento del efecto vasodilatador, desplazando la curva concentración-respuesta hacia la izquierda y aumentando la respuesta máxima a la

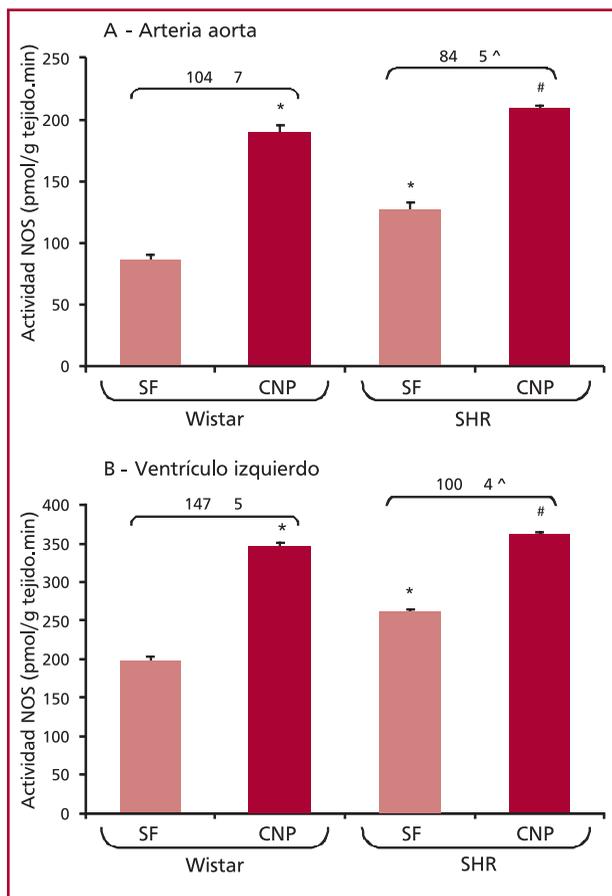


Fig. 3. Efecto del tratamiento con péptido natriurético tipo C (CNP) durante 14 días sobre la actividad de la óxido nítrico sintetasa (NOS) en ratas normotensas y espontáneamente hipertensas (SHR). *Panel A:* Actividad de la NOS en la arteria aorta de ratas Wistar y SHR. *Panel B:* Actividad de la NOS en el ventrículo izquierdo de ratas Wistar y SHR. SF: Solución fisiológica. Análisis estadístico: Análisis de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba *a posteriori* para comparaciones múltiples de Bonferroni. Los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media, $n = 6$ ratas/grupo. * $p < 0,01$ vs. Wistar-SF; # $p < 0,01$ vs. SHR-SF; ^ $p < 0,01$ vs. Wistar.

acetilcolina. De acuerdo con nuestros resultados, Li y colaboradores demostraron en un estudio reciente que la infusión crónica de un agonista selectivo del receptor natriurético tipo C induce un aumento de la respuesta vasodilatadora al carbachol en las SHR mientras que no induce cambios en ratas normotensas Wistar Kyoto. (19) Teniendo en cuenta estos resultados, la administración de CNP exógeno posee un efecto beneficioso sobre la regulación de la PA, que se evidencia en las SHR mediante cambios en la respuesta de la arteria aorta a agentes vasoconstrictores y vasodilatadores a favor de estos últimos y disminuyendo la PAS.

Por otra parte, mientras que no se observan diferencias en el ecocardiograma para los animales normotensos, en las SHR el tratamiento crónico con CNP aumenta el volumen minuto. Si bien el tiempo de tratamiento con CNP no permite evidenciar cambios en el estado contráctil del VI, los efectos observados en el tono vascular y la disminución de la PAS en las

SHR a las que se les administró CNP durante 14 días inducen cambios en las condiciones de carga del VI, que a largo plazo podrían reflejarse en una mejora de la función ventricular izquierda. En ratones a los que se les administró en forma crónica angiotensina II, el CNP es capaz de revertir el efecto de la angiotensina II sobre la hipertrofia cardíaca y previene la disminución de la fracción de acortamiento observada en este modelo (20) y además, en cultivo de miocitos cardíacos, el CNP posee un efecto inhibitorio sobre los marcadores de hipertrofia; (21) sin embargo, aunque el tratamiento con CNP no induce cambios en el IMVI en las SHR, no podemos descartar que la administración crónica de CNP promueva cambios microestructurales que expliquen el aumento observado del VFD. Esto podría deberse a que, además de niveles elevados de angiotensina II, el modelo de SHR presenta niveles plasmáticos elevados de catecolaminas, de los péptidos natriuréticos auricular y tipo B y una disponibilidad menor de NO, entre otras alteraciones, que hacen más complejo aún este modelo respecto de los otros estudiados y no permiten evidenciar el efecto antihipertrófico mencionado.

Nuestros resultados muestran que el CNP podría aumentar la biodisponibilidad del NO induciendo un aumento de la actividad de la enzima responsable de su síntesis; sin embargo, también podría aumentar su disponibilidad disminuyendo la producción de las especies reactivas del oxígeno. Existen evidencias sobre el efecto antioxidante del CNP en ciertos tejidos; por ejemplo, en el tejido cardíaco se ha demostrado que el CNP disminuye la producción de especies reactivas del oxígeno inducida por angiotensina II (20) y en células de músculo liso vascular la activación del receptor NPR-C disminuye la expresión proteica de subunidades involucradas en la activación de la NADPH oxidasa, como Nox4 y p47^{phox}, y la actividad de dicha enzima, (19) disminuyendo la producción del anión superóxido y aumentando así la biodisponibilidad del NO. (8) Debido a que las SHR presentan un desequilibrio en el estado oxidativo y niveles mayores de especies reactivas del oxígeno, (7) estos efectos antioxidantes del CNP podrían explicar el efecto hipotensor que se evidencia solo en SHR a pesar de que presentan un incremento menor en la actividad de la NOS.

Perspectivas

En pacientes con insuficiencia cardíaca, los niveles endógenos de péptidos natriuréticos se encuentran aumentados y el organismo se torna resistente a sus efectos vasodilatadores, diuréticos y natriuréticos.

Sin embargo, la infusión exógena de péptidos natriuréticos supera, al menos temporariamente, esa resistencia.

No se ha definido aún la importancia del CNP en el tratamiento de la PA y patologías asociadas. El estudio de los mecanismos moleculares en modelos de HTA y su relación con otros sistemas de regulación de la PA, como el sistema del NO, puede contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

CONCLUSIÓN

El CNP induce cambios a nivel cardiovascular y en el sistema del NO que podrían resultar beneficiosos en este modelo de hipertensión arterial.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Marín M, Fábregues G, Rodríguez P, Díaz M, Páez O, Alfie J, et al. Registro nacional de hipertensión arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:121-9.
- Pravenec M, Zidek V, Landa V, Simáková M, Mlejnek P, Kazdová L, et al. Genetic analysis of "metabolic syndrome" in the spontaneously hypertensive rat. *Physiol Res* 2004;53:S15-22.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990;67:1355-64. <http://doi.org/wmj>
- Berry C, Greenwald SE. Effects of hypertension on the static mechanical properties and chemical composition of the rat aorta. *Cardiovasc Res* 1976;10:437-51. <http://doi.org/c7r3km>
- Piech A, Dessy C, Havaux X, Feron O, Balligand JL. Differential regulation of nitric oxide synthases and their allosteric regulators in heart and vessels of hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2003;57:456-67. <http://doi.org/dg624h>
- Chang T, Wu L. Methylglyoxal, oxidative stress, and hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:1229-38.
- Álvarez MC, Caldiz C, Fantinelli JC, Garcíarena CD, Console GM, Chiappe de Cingolani GE, et al. Is cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats the cause or the consequence of oxidative stress? *Hypertens Res* 2008;31:1465-76. <http://doi.org/bcfs8v>
- Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2006;69:318-28. <http://doi.org/dmgtzn>
- D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004;101:113-29. <http://doi.org/dqzf9f>
- Costa MA, Elesgaray R, Caniffi C, Fellet A, Arranz C. Role of cardiovascular nitric oxide system in C-type natriuretic peptide effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359:180-6. <http://doi.org/b8dq55>
- Caniffi C, Elesgaray R, Gironacci M, Arranz C, Costa MA. C-type natriuretic peptide effects on cardiovascular nitric oxide system in spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2010;31:1309-18. <http://doi.org/b8s8rh>
- Romero M, Caniffi C, Bouchet G, Elesgaray R, Mac Laughlin M, Tomat A, et al. Sex differences in the beneficial cardiac effects of chronic treatment with atrial natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats. *Plos One* 2013;8:e71992. <http://doi.org/wmm>
- Escudero EM, Pinilla OA, Carranza VB. Análisis ecocardiográfico de la geometría ventricular izquierda en ratas espontáneamente hipertensas. *Medicina* 2009;69:335-40.
- Costa MA, Loria A, Elesgaray R, Balaszczuk AM, Arranz C. Role of nitric oxide pathway in hypotensive and renal effects of furosemide during extracellular volume expansion. *J Hypertens* 2004;22:1561-9. <http://doi.org/fpxrdr>
- Simon A, Harrington EO, Liu GX, Koren G, Choudhary G. Mechanism of C-type natriuretic peptide-induced endothelial cell hyperpolarization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;296:L248-56. <http://doi.org/bk2bmk>
- Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanisms of vasodilation. *Pharmacol Ther* 1989;41:479-502. <http://doi.org/dt2km8>
- Brunner F, Wölkart G. Relaxant effect of C-type natriuretic peptide involves endothelium and nitric oxide-cGMP system in rat coronary microvasculature. *Cardiovasc Res* 2001;51:577-84. <http://doi.org/b74g2b>
- Villar I, Panayiotou CM, Sheraz A, Madhani M, Scotland RS, Nobles M, et al. Definitive role for natriuretic peptide receptor-C in mediating the vasorelaxant activity of C-type natriuretic peptide and endothelium-derived hyperpolarising factor. *Cardiovasc Res* 2007;74:515-25. <http://doi.org/bp6sbc>
- Li Y, Sarkar O, Brochu M, Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014;63:846-55.
- Izumiya Y, Araki S, Usuku H, Rokutanda T, Hanatani S, Ogawa H. Chronic C-type natriuretic peptide infusion attenuates angiotensin II-induced myocardial superoxide production and cardiac remodeling. *Int J Vasc Med* 2012;2012:246058.
- Tokudome T, Horio T, Soeki T, Mori K, Kishimoto I, Suga S, Yoshihara F, Kawano Y, Kohno M. Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide (CNP) on cultured cardiac myocyte hypertrophy: interference between CNP and endothelin-1 signaling pathways. *Endocrinology* 2004;145:2131-40. <http://doi.org/bktrn2>