

Péptidos natriuréticos y óxido nítrico: una asociación beneficiosa

MARTÍN DONATO^{MTSAC}

Las bases de la circulación coronaria fueron fundamentadas por William Harvey en 1628 al establecer que la circulación de la sangre se debía a la acción de «bomba» del corazón. Han transcurrido más de 300 años y en la actualidad sabemos que, además de un órgano hemodinámico, el corazón es también un órgano endocrino, capaz de generar bajo diferentes estímulos sus propias respuestas hormonales.

De esta manera, en 1981, De Bold y colaboradores (1) describieron la actividad natriurética de extractos de aurícula de rata inyectados en congéneres. Casi simultáneamente, diversos grupos de investigadores sintetizaron secuencias homólogas de aminoácidos que luego fueron identificadas como péptidos natriuréticos. En el presente es conocido que los péptidos natriuréticos son hormonas producidas principalmente por el corazón. Particularmente, el péptido natriurético auricular (ANF) es la hormona segregada en mayor cantidad en respuesta al estiramiento de los miocitos. Este factor cumple una función endocrina, al reducir la presión arterial mediante la vasodilatación, la inhibición de la actividad simpática y la disminución de la volemia. Esto último se produce mediante sus efectos diuréticos y natriuréticos a nivel renal. Así, el ANF es el factor con propiedades diuréticas más potente producido por el corazón (30 veces más potente que la furosemida en concentraciones equimolares). Por otro lado, el péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona de acción principalmente paracrina y su función, entre otras, es la de regular los procesos de hipertrofia cardíaca.

En el contexto de la hipertensión arterial en particular, los péptidos natriuréticos se encuentran aumentados. Así, los valores plasmáticos de ANF por lo general están incrementados en pacientes con hipertensión arterial o en diferentes modelos de hipertensión en animales (genética, ratas espontáneamente hipertensas, DOCA-sal, coartación de la aorta, estenosis de la arteria renal, sobrecarga oral de fructosa); también se ha observado un incremento en la expresión del ARNm de los péptidos en aurículas y ventrículos, lo cual se asocia con el desarrollo de hipertrofia cardíaca. Un hecho interesante es que en ratones que son genéticamente deficientes de ANF se demostró que un defecto en la síntesis de ANF puede causar hipertensión arterial. (2, 3) Asimismo, ratones transgénicos que sobreexpresan ANF desarrollan hipertensión sostenida. (4, 5)

En consecuencia, es claro que el corazón está involucrado en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular a través de la secreción de estos péptidos, con producción de vasodilatación, natriuresis, aumento del filtrado glomerular e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, presentan efectos antiproliferativos sobre el músculo liso vascular, lo que reduce la remodelación, proceso al que también contribuye la propiedad antifibrótica de los péptidos natriuréticos, con la consiguiente reducción del colágeno, de potencial importancia en distintas enfermedades cardiovasculares.

En resumen, los péptidos natriuréticos tienen acciones muy similares al óxido nítrico (NO), aunque sin compartir sus efectos plaquetarios, y contrabalancean las acciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Es interesante señalar que la infusión de dosis farmacológicas de ANP y BNP en pacientes con insuficiencia cardíaca tiene efectos beneficiosos, como disminución de la presión auricular derecha, de la presión de enclavamiento pulmonar, descenso de la concentración de renina y aldosterona, con aumento del volumen sistólico y elevación de la diuresis y natriuresis. También se ha demostrado que la infusión intravenosa de péptidos en pacientes hipertensos esenciales produce un efecto antihipertensivo que persiste durante 3 días luego de la suspensión de la infusión. (6)

De esta manera, el trabajo de Elesgaray y colaboradores (7) resulta importante, ya que demuestra que el sistema del NO podría relacionarse con los efectos hipotensores del ANP en un modelo de hipertensión arterial que remeda la hipertensión arterial esencial del humano. Si bien existía evidencia experimental que sugería que estos sistemas, actuando en forma balanceada, podrían intervenir en la modulación de la presión arterial, el trabajo de Elesgaray y colaboradores (7) demuestra que particularmente el ANP ejercería un efecto modulador positivo sobre la actividad de la NOS. De esta manera, en los animales SHR aumenta la actividad de la NOS, lo cual dependería de la isoforma inducible de la enzima. Los autores demuestran que la alteración de la interacción entre ambos sistemas, ANP y NO, podría estar involucrada en el desarrollo y/o el mantenimiento de la hipertensión arterial, al menos en este modelo de hipertensión experimental.

Finalmente, son necesarios más estudios para comprender esta asociación entre el sistema del óxido nítrico y los péptidos natriuréticos. Además, sería interesante conocer cuáles son los efectos del tratamiento combinado con ANF y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) sobre las variables hemodinámicas y la remodelación cardiovascular en el contexto de la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
2. John SW, Krege JH, Oliver PM, Hagaman JR, Hodgkin JB, Pang SC, et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995;267:679-81.
3. Hill O, Kuhn M, Zucht HD, Cetin Y, Kulaksiz H, Adermann K, et al. Analysis of the human guanylin gene and the processing and cellular localization of the peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2046-50.
4. Manning PT, Schwartz D, Katsube NC, Holmberg SW, Needleman P. Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonists in fluid homeostasis. *Science* 1985;229:395-7.
5. Melo LG, Steinhilber ME, Pang SC, Tse Y, Ackermann U. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. *Physiol Genomics* 2000;3:45-58.
6. Prins BA, Biesiada E, Levin ER. Natriuretic peptides and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:170-3.
7. Elesgaray R, Caniffi C, Fellet A, Balaszczuk AM, Arranz C, Costa A. Respuesta hipotensora al tratamiento agudo con péptido natriurético auricular: su relación con la expresión y la actividad de la óxido nítrico sintetasa cardíaca en ratas espontáneamente hipertensas. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:456-62.