



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

# **El corazón como glándula endocrina**

**Alumno: José María García Nieto**

**Jaén, Junio, 2021**



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
*Facultad de Ciencias Experimentales*

Trabajo Fin de Grado

# **El corazón como glándula endocrina**

**Alumno: José María García Nieto**

**Jaén, Junio, 2021**

## **INDICE**

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN.....</b>                                                 | <b>4</b>  |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                               | <b>4</b>  |
| <b>ABREVIATURAS .....</b>                                           | <b>4</b>  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>                                         | <b>6</b>  |
| <b>2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS .....</b>                              | <b>7</b>  |
| 2.1. Introducción.....                                              | 7         |
| 2.2. Síntesis y estructura de los péptidos natriuréticos .....      | 8         |
| 2.3. Expresión génica y regulación.....                             | 9         |
| 2.4. Receptores de los péptidos natriuréticos y eliminación .....   | 11        |
| 2.5. Funciones fisiológicas en el organismo .....                   | 14        |
| 2.6. Fisiopatología de los péptidos natriuréticos .....             | 18        |
| 2.7. Posibilidades terapéuticas de los péptidos natriuréticos ..... | 23        |
| <b>3. ENDOTELINA-2 .....</b>                                        | <b>27</b> |
| <b>4. ADRENOMEDULINA CARDIACA .....</b>                             | <b>35</b> |
| <b>5. MINERALOCORTICOIDES.....</b>                                  | <b>37</b> |
| <b>6. CARDIOMIOQUINAS.....</b>                                      | <b>39</b> |
| <b>7. CONCLUSIÓN .....</b>                                          | <b>43</b> |
| <b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                         | <b>43</b> |

## RESUMEN

Pese a que el concepto del corazón como una bomba propulsora/succionadora de sangre es una idea consolidada desde hace siglos, no fue hasta el siglo XX cuando se definió al corazón como un órgano endocrino capaz de sintetizar varias sustancias denominadas “cardiomioquinas”, que actúan en diferentes tejidos y órganos diana. El conocimiento de estas sustancias nos permite entender que, en exceso o defecto, ocasiona complicaciones que recientemente se están estudiando para ser tratadas mediante diversos fármacos. Para ello, se lleva a cabo diversos ensayos clínicos donde se experimenta para su futuro uso comercial, y así poder dar a la sociedad nuevas terapias para el control de estas patologías.

**Palabras clave:** Corazón, péptidos natriuréticos, endotelinas, cardiomioquinas, fisiopatología

## ABSTRACT

In spite of the concept of heart as a blood propellant/suckling pump being a consolidated idea since centuries ago, it was not until the 20<sup>th</sup> century when the heart was considered as an endocrine organ capable of synthesizing several substances called ‘cardiomyokines’, which act on different target tissues and organs. Knowledge of these substances allows us to understand that, whether they are in excess or scarce, they caused complications that recently are being studied in order to be treated with a wide range of drugs. For this purpose, various clinical trials are being carried through in which these drugs are experimented so that they can be marketed in the future. As a result, new therapies can be offered to the society to control these pathologies.

**Key words:** Heart, natriuretic peptides, endotelins, cardiomyokines, physiopathology

## ABREVIATURAS

AF: Fibrilación atrial

AM: Adrenomedulina

Ang: Angiotensina

ANP: Péptido natriurético atrial/tipo A

BNP: Péptido natriurético cerebral/tipo B  
CHGA: Cromogranina A  
CNP: Péptido natriuretico tipo C  
CT-1: Cardiotropina-1  
DNP: Péptido natriurético de Dendroaspis/tipo D  
ET-1: Endotelina 1  
ET-2: Endotelina 2  
ET-3: Endotelina 3  
ETA: Receptor de endotelina A  
ETB: Receptor de endotelina B  
Ets: Endotelinas  
FGFs: factores de crecimiento de los fibroblastos  
GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15  
HF: Insuficiencia cardiaca  
HFrEF: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida  
MSTN: Miostatina  
NEP: Neprilisina/Endopeptidasa neutra 24.1  
NO: Monóxido de nitrógeno  
NPR-A: Receptor A del péptido natriurético  
NPR-B: Receptor B del péptido natriurético  
NPR-C: Receptor C del péptido natriurético  
NPRs: Receptores de los péptidos natriureticos  
NPs: Péptidos natriuréticos  
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man  
OSTN: Osteocrina  
PAH: Hipertensión arterial pulmonar  
PDEs: Fosfodiesterasas  
RAAS: Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
sPLA2: Fosfolipasas A2 secretorias

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad siempre se le ha otorgado una relativa importancia al corazón ya sea por su aspecto funcional o por ser considerado un símbolo. La historia del corazón hay que recorrerla desde las pinturas rupestres del Paleolítico y continuar con Mesopotamia, el Egipto faraónico, la antigua India, la China milenaria, las tradiciones semita y árabe, las culturas precolombinas, la Grecia clásica, el imperio Romano, el medievo, las decisivas aportaciones a su conocimiento de Vesalio, Miguel Servet y William Harvey, un siglo XVIII donde se establecen los cimientos de la Cardiología actual, hasta este último siglo donde todo ese conocimiento desemboca en el tratamiento de las enfermedades cardíacas con métodos cada vez más avanzados, más inesperados e ilusionantes (Dueñas., 2008) con el fin de prolongar la vida de las personas. Queda comprobado pues que merece ser objeto de estudio debido a la transcendental importancia que tiene en nuestros días.

Los primeros estudios fisiológicos del corazón justificaron que fuera considerado como una bomba impulsora/succionadora de sangre. Pero además de actuar como un órgano impulsor que “empuja” la sangre a un sistema arterial, recibir la sangre del sistema venoso y de regular la presión arterial aumentando o disminuyendo su cronotropismo e inotropismo, en los últimos años se ha demostrado que el corazón participa en la regulación de la presión arterial a través de su papel endocrino. La visión del corazón como órgano endocrino tiene como primer antecedente los trabajos de Otto Loewi en el decenio de 1920, quien a través de diversos experimentos en los cuales estimulaba nervios simpáticos del corazón de tortuga, observó un aumento en la velocidad y fuerza de contracción de las células miocárdicas. Sin embargo, no fue hasta 40 años después cuando surge el concepto de corazón endocrino, y a finales del decenio de 1970 y principios del decenio de 1980, a través de los trabajos de De Bold y su equipo se dilucidó que existían péptidos con capacidad de llevar a cabo una regulación del tono y contractilidad del miocardio (el actualmente denominado péptido natriurético atrial o auricular), lo que cimentó oficialmente las bases fisiológicas de la función endocrina del corazón (García-Arias et al., 2020).

El descubrimiento de estos péptidos dio pie a realizar variados estudios a posteriori, donde se averiguaron que las células miocárdicas, los fibroblastos, las células musculares lisas y las células endoteliales e inmunitarias del corazón producen y secretan a la sangre muchas sustancias comúnmente denominadas "cardioquinas"

(Dal Lin et al., 2018), pequeñas proteínas que también juegan un papel indispensable en el organismo como factores endocrinos.

Una característica fundamental de las hormonas es su capacidad de actuar entre concentraciones nanomolares hasta picomolares, pero una fisiopatología puede modificar estas concentraciones plasmáticas, en detrimento o en aumento. Se sabe, por ejemplo, que durante el fallo cardíaco tales hormonas cardíacas aumentan (Clerico et al., 2011). Su revisión bibliográfica nos aportará interesantes sugerencias sobre posibles alternativas terapéuticas a las que actualmente se utilizan en la regulación de la presión arterial y el fallo cardíaco, entre otras.

El presente trabajo se redacta con objeto de integrar los datos existentes en relación a las propiedades funcionales de las hormonas producidas por el corazón, la fisiopatología de tales hormonas así como las posibilidades terapéuticas de su conocimiento, proponiendo llevar a cabo una revisión de la bibliografía más relevante y un análisis razonado de los principales conocimientos que hasta hoy en día existen sobre la temática a tratar. Con dicho fin, se ha realizado la búsqueda de la bibliografía utilizando el PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) como base de datos oficial, basándose en las palabras clave descritas anteriormente en el apartado de “Abstract”.

## **2. PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS**

### **2.1. Introducción**

Los péptidos natriuréticos (NPs) son un grupo de hormonas cardioprotectoras bioquímicamente similares pero genéticamente diferentes. Son una familia de polipéptidos con una clara función endocrina similar que actualmente incluye a cuatro miembros (Fig. 2.1): el péptido natriurético auricular o de tipo A (ANP), el péptido natriurético cerebral o de tipo B (BNP), el péptido natriurético de tipo C (CNP), y el péptido natriurético de Dendroaspis o de tipo D (DNP).

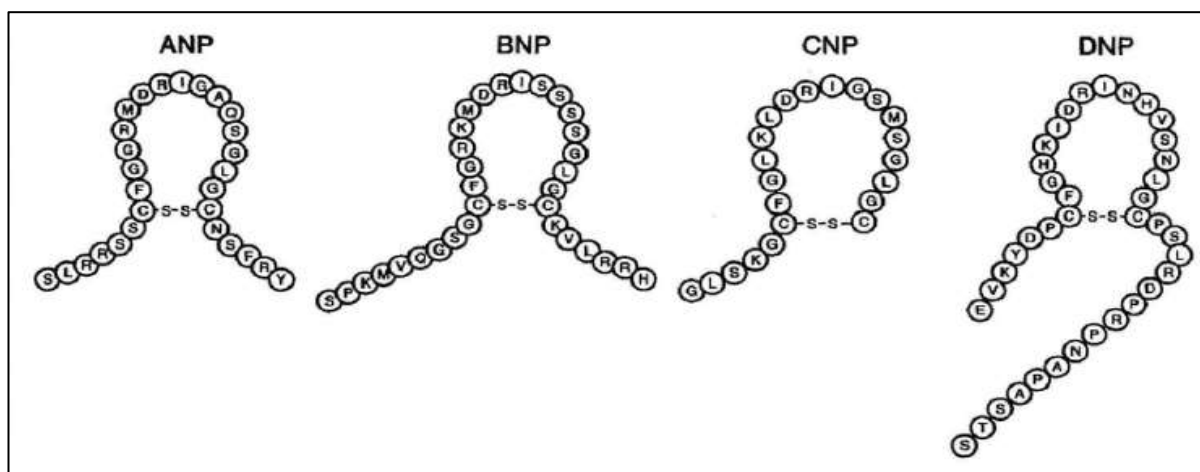


Figura 2.1. Secuencia de aminoácidos y estructura de los péptidos natriuréticos (Schirger et al., 1999).

El primero en descubrirse fue el péptido natriurético auricular en 1981 (García-Arias et al., 2020), cuando De Bold y su equipo determinaron la relación existente entre los péptidos natriuréticos y el corazón a través de la actividad natriurética de muestras de aurículas de ratas inyectados a congéneres. Tanto BNP como CNP se purificaron con posterioridad a partir de extractos de cerebro porcino en función de su capacidad para relajar el músculo liso (Volpe et al., 2015), en 1988 y 1990, respectivamente. El cuarto NP, el DNP, originalmente fue identificado en el veneno de la serpiente *Dendroaspis angusticeps* o mamba verde oriental, no obstante, hay evidencias de que el DNP también está presente en los mamíferos, entre los que se incluye los seres humanos (Moghtadaei et al., 2016).

## 2.2. Síntesis y estructura de los péptidos natriuréticos

La síntesis del ANP radica casi en su totalidad en los cardiomiocitos de las aurículas del corazón (al igual que el DNP), mientras que el BNP se sintetiza fundamentalmente en los cardiomiocitos ventriculares aunque se hallen concentraciones de estos polipéptidos y de sus ARNm en otros compartimentos cardiacos (Nakagawa et al., 2019) y en otros tipos celulares (en concentraciones inferiores) como las células renales, fibroblastos, células endoteliales, células inmunitarias (neutrófilos, macrófagos y células T), las células madre hematopoyéticas de progenitores embrionarios, las células musculares satélite, en las células precursoras cardíacas (Lugnier et al., 2019), en el sistema nervioso central y en las gónadas (McGrath et al., 2005). Con similitud a sus hermanos, la síntesis del CNP no

se limita solo al corazón, sino que su expresión está extendida a otros tipos celulares, como las neuronas del sistema nervioso central (del cerebelo, hipotálamo anterior o glándula pituitaria), células del endotelio vascular, condrocitos, así como también en riñón, corazón, células sanguíneas y células de Leydig.

Los NPs se caracterizan por presentar homología en una estructura de anillo de 17 aminoácidos unido por un enlace disulfuro entre dos residuos de cisteína (Fig. 1), esencial para la actividad biológica de los péptidos natriuréticos (Goetze et al., 2020). La isoforma biológicamente activa del ANP es un polipéptido de 28 aminoácidos, mientras que la secuencia de aminoácidos del BNP es de 32 aminoácidos en el ser humano. El CNP presenta dos polipéptidos biológicamente activos: CNP-53 y CNP-22; la forma de 53 aminoácidos no sale al torrente sanguíneo, mientras que la forma de 22 aminoácidos está presente en la circulación, estipulando que la CNP-53 es escindida a CNP-22 por una enzima extracelular (Volpe et al., 2015). La estructura del DNP maduro consta de 38 aminoácidos, con una larga cola C-terminal (Moghtadaei et al., 2016).

### 2.3. Expresión génica y regulación

Según la bases de datos del OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*; <https://www.omim.org/>), tanto el ANP como el BNP son codificados por dos genes hallados en el cromosoma 1p36.22: *NPPA* y *NPPB*, distanciados entre ellos a una longitud entre 8 kb aproximadamente (McGrath et al., 2005). El gen encargado de producir el CNP es el *NPPC*, localizado en el cromosoma 2q37.1. Todos ellos incluyen 3 exones y 2 intrones. El exón 1 está conformado por la región 5'-UTR y parte de la secuencia de aminoácidos del proNP, el exón 2 contiene el resto de la secuencia del proNP, y el exón 3 está constituido por una tirosina terminal (en el gen *NPPA* y en el gen *NPPB*) y la región 3'-UTR (Fu et al., 2018).

Diversos estímulos inducen al factor de transcripción GATA a unirse a los promotores. Mediante transcripción, procesamiento postranscripcional del ARNm y síntesis proteica en el citoplasma, dan origen a un polipéptido precursor de 151, 124 y 136 aminoácidos: preproANP, preproBNP y preproCNP, respectivamente (Fig. 2.2). La ruptura de la secuencia señal N-terminal da lugar a las prohormonas proANP (126 aminoácidos), proBNP (108 aminoácidos) y proCNP (103 aminoácidos). ProANP se convierte proteolíticamente en ANP en su extremo N-terminal gracias a la acción de una serin-proteasa transmembrana (corina), liberándose al torrente sanguíneo.

Mediante el procesamiento por proteólisis intracelular por la furina (o corina) se generan las diferentes formas de BNP que son escindidas del proBNP: BNP<sub>1-108</sub> en el miocardio ventricular y BNP<sub>1-32</sub> principalmente en las aurículas (Tanase et al., 2019). Por otra parte, proCNP sufre una proteólisis por enzimas proteolíticas como la furina, produciendo las dos formas biológicamente activas: CNP-53 y CNP-22.

Durante la proteólisis enzimática de los propolipéptidos, se generan polipéptidos inactivos de tamaño mayor a las hormonas (Fig. 2.2). Son el proANP N-terminal inactivo de 98 aminoácidos (NTproANP), el proBNP N-terminal inactivo de 76 aminoácidos (NTproBNP) y el proCNP N-terminal inactivo de 81 aminoácidos (NTproCNP). La liberación de estos compuestos a la sangre suelen ser equimolecular.

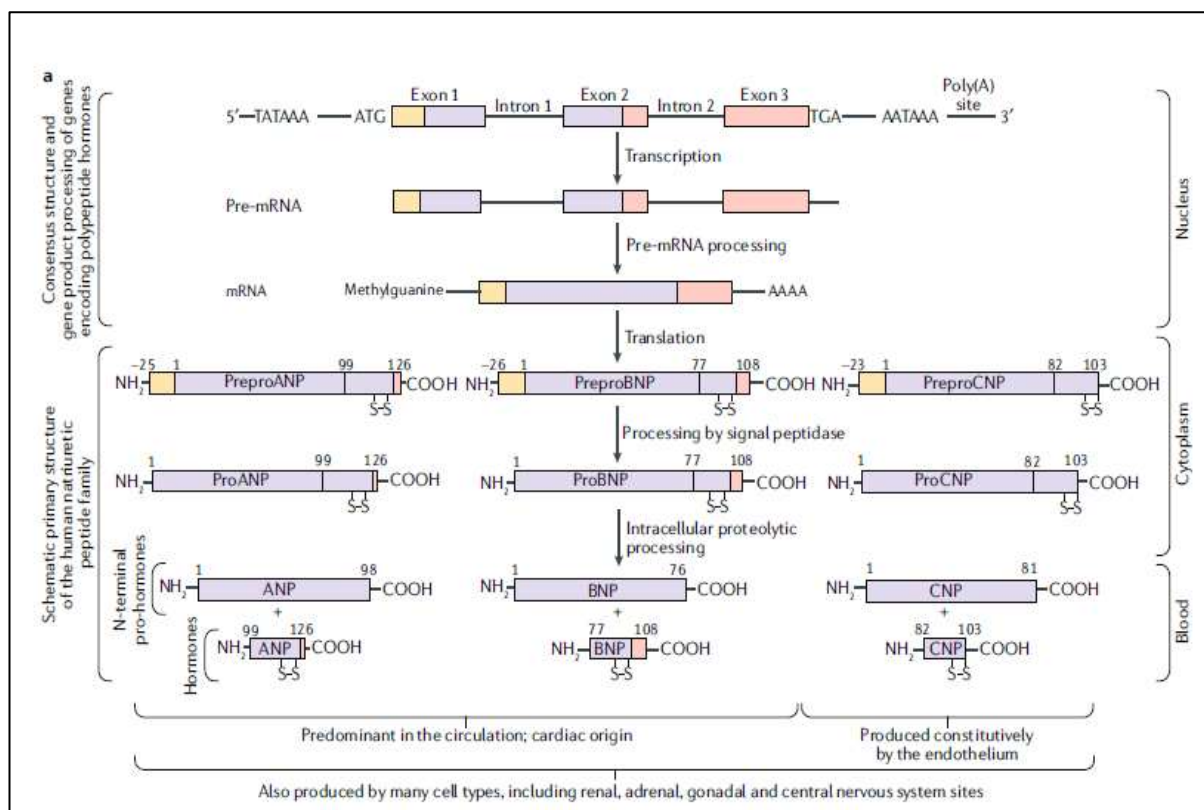


Figura 2.2. Representación esquemática de la estructura consenso y de los eventos de traducción de los genes que codifican del ANP, BNP y CNP, así como de los pasos de procesamiento implicados en la generación de las formas circulantes (Goetze et al., 2020).

El procesamiento de las prohormonas implica sitios de O-glicosilación tanto en el proANP como en la región N-terminal del proBNP, un proceso regulado cuyo objetivo es la adición de una molécula de azúcar a un átomo de oxígeno de un residuo de Ser y Thr de una proteína, ayudando a regular la maduración de la prohormona, ya que se bloquea el corte posterior. En el interior del aparato de Golgi

de los cardiomiocitos ventriculares, el proBNP se glicosila en 7 sitios de su región N-terminal: Ser36, Thr37, Thr44, Thr48, Thr53, Ser58 y Thr71 (Nakagawa et al., 2019).

Se conocen varias biomoléculas (secretagogos) y estímulos externos que actúan induciendo la cosecreción y el procesamiento de estos polipéptidos, como el estrés mecánico, la ET-1, el agonista  $\beta$ -adrenérgico y la Ang-II, varios factores del crecimiento y citoquinas, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), la cardiotropina-1 (CT-1), el TNF- $\alpha$  e incluso el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Nakagawa et al., 2019); todos ellos estimulan indistintamente al ANP como al BNP. La expresión génica del CNP también depende de factores que regulan su transcripción, como el TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, la tensión de cizallamiento, e incluso el ANP y el BNP, (lo cual hace pensar que los efectos locales del CNP en la vasculatura están ligados, con la presión arterial y el volumen plasmático, a los otros dos NPs (Sellitti et al., 2011), y está además regulada por la insulina (Lenz., 2011).

#### 2.4. Receptores de los péptidos natriuréticos y eliminación

Los efectos biológicos de los NPs son mediados a través de sus receptores (NPRs). Esta familia de proteínas presentes en la membrana plasmática tiene 3 miembros conocidos: el receptor del péptido natriurético de tipo A (NPR-A), el receptor del péptido natriurético de tipo B (NPR-B), y el receptor del péptido natriurético de tipo C (NPR-C) (Fig. 2.3).

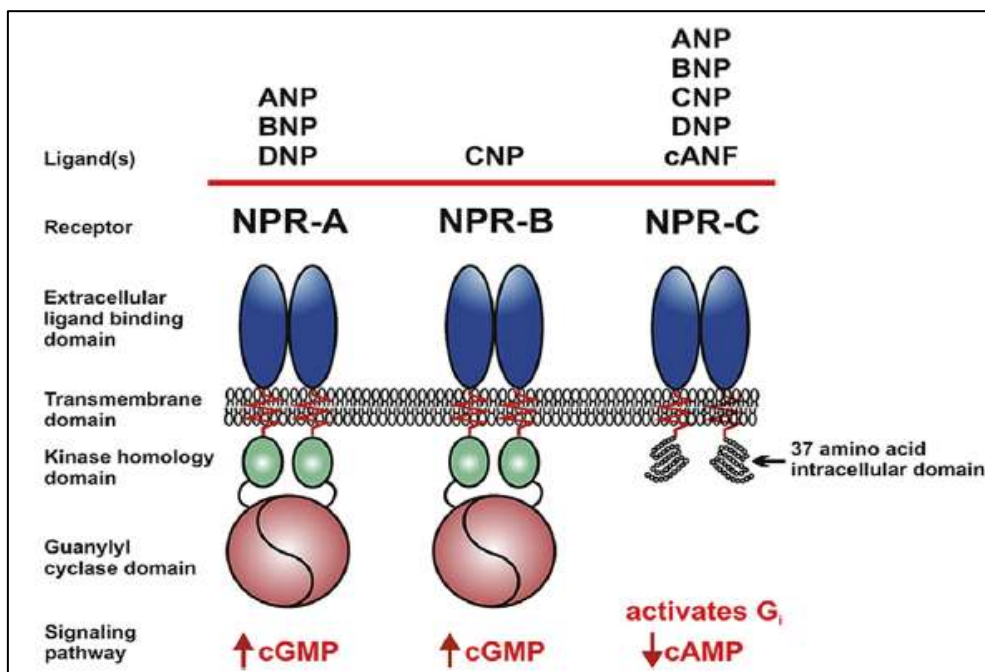


Figura 2.3. Receptores de los péptidos natriuréticos: Estructura y función. En condiciones normales, NPR-A se une fundamentalmente a ANP, BNP y DNP, mientras que NPR-B es casi selectivo para CNP. El NPR-C elimina los NPs de la circulación. NPR-A y NPR-B son receptores ligados a la guanilil ciclasa que median la producción de GMPc tras la unión del ligando. El NPR-C está acoplado a la activación de proteínas  $G_i$  que provocan una reducción de la producción de AMPc (Moghtadaei et al., 2016).

La unión de los NPs a NPR-A o NPR-B provoca un aumento de los niveles intracelulares de GMPc, activándose la PKG así como la fosfodiesterasa (PDE) 2 (PDE2), e inhibe la PDE3. La PKG puede fosforilar numerosas dianas, incluidos los canales iónicos en el corazón, mientras que las PDE hidrolizan el AMPc y el GMPc, regulando los niveles de estas moléculas en el corazón. Niveles bajos de GMPc sólo inhibirían la PDE3 mientras que concentraciones más altas de GMPc pueden inhibir simultáneamente la PDE3 y activar la PDE2. El aumento de la permeabilidad de los canales iónicos, la activación de las PDEs y la activación de las PKGs provoca la respuesta celular en los tejidos diana de los NPs (Moghtadaei et al., 2016).

El ARNm del NPR-A humano se expresa en gran medida en el tejido renal, suprarrenal, del íleon terminal, adiposo, aórtico y pulmonar; aunque también nos los encontramos en los fibroblastos y en el cerebro; por otra parte, la proteína NPR-B se ha encontrado en concentraciones relativamente altas en los fibroblastos, pero también pueden expresarse en el hueso, los fibroblastos y el útero. Los genes que sintetizan estos NPRs son *NPR1* para el NPR-A y *NPR2* para el NPR-B, localizado en los loci 1q21.3 y 9p13.3, respectivamente.

NPR-C es considerado un receptor de eliminación. Posee un dominio extracelular aproximadamente un 30% idéntico al de NPR-A y NPR-B, y el dominio intracelular está constituido por solo 37 aminoácidos, constituyendo un dominio activador de la subunidad  $G_{i\alpha}$ . La activación del NPR-C modula estimulando a la PLC a través de las subunidades  $\beta\gamma$  de la proteína  $G_i$ , e inhibiendo a la enzima adenilato ciclasa, por lo que los niveles intracelulares del AMPc descienden (Fig. 2.3). El cese de la hidrólisis del ATP en AMPc hace que la PK no se active, no conllevando una respuesta celular fisiológica, lo que hace que el complejo NP-NPR-C va a ser eliminado vía internalización/degradación. El ARNm del NPR-C se ubica en el tejido auricular, el mesenterio, la placenta, el pulmón, el riñón a nivel glomerular y vascular, en las glándulas suprarrenales, en el cerebro y el tejido venoso, así como en el

músculo liso de la aorta y en las células endoteliales de la aorta. El gen que sintetiza este receptor es el *NPR3*, localizado en el locus 5p13.3.

La internalización del complejo NP-NPR-C se consigue por endocitosis en vesículas recubiertas de clatrina, seguido de una hidrólisis lisosomal del NP y un reciclaje del NPR-C en la superficie celular. La velocidad de la internalización de la NPR-C es superior que la disociación de los NPs, lo que garantiza un transporte y una degradación eficientes del ligando (McGrath et al., 2005). Si el NPR-C se encuentra prácticamente saturado, se da una degradación enzimática por la endopeptidasa neutra 24.1, o neprilisina (NEP), una ectoenzima unida a la membrana dependiente de zinc que se expresa principalmente en los túbulos renales proximales del riñón, así como en el endotelio vascular, los pulmones y el corazón; escinde sustratos en el lado amino de los residuos hidrofóbicos, rompiendo los anillos (Fig. 2.4). La NEP tiene una amplia distribución, encontrándose en el interior de cardiomiocitos, fibroblastos, sistema nervioso central, neutrófilos, pulmones, en el tiroides y las glándulas suprarrenales) (Tanase et al., 2019). Los NPs son también inactivados por la acción de la DPP-IV, por la meprina A implicada en la escisión N-terminal inicial del BNP, y la IDE, y además a través de una excreción urinaria (Lugnier et al., 2019).

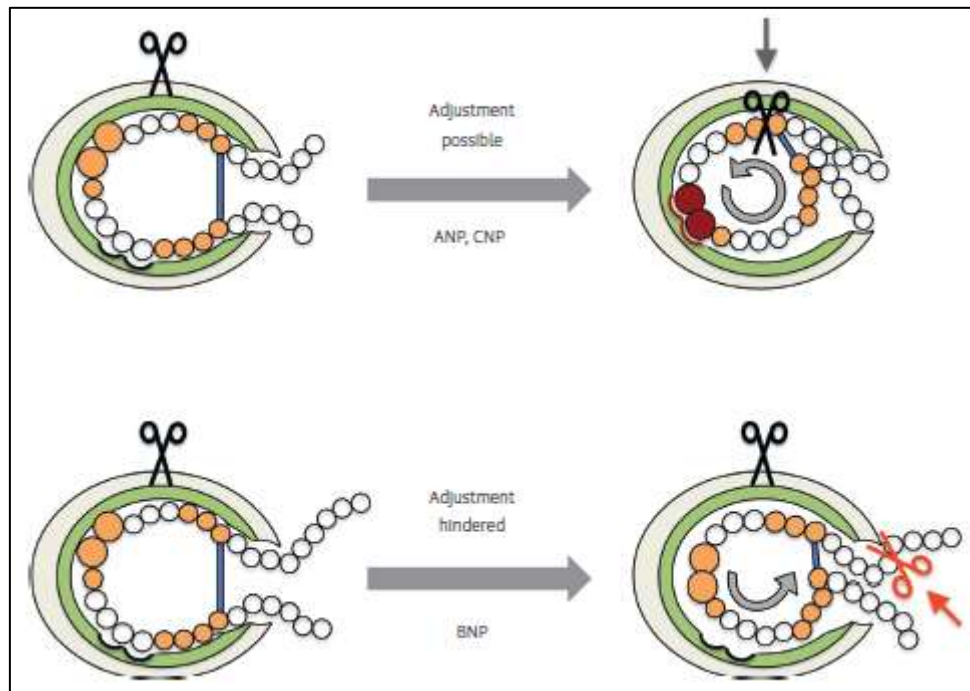


Figura 2.4. Interacción de las NPs individuales con la NEP. Los NPs entran en la cavidad interior de la NEP (verde). Las colas N y C-terminales más cortas del ANP y del CNP permiten un posicionamiento y unas interacciones óptimas con el sitio catalítico para la escisión primaria de la estructura anular del NP en el enlace Cys-Phe. Las colas más largas del BNP provocan choques espaciales en la

entrada a la hendidura y dificultan la orientación para la catálisis, lo que da lugar a una escisión inicial fuera de la estructura anular en los residuos Met-Val (Bayes-Genis et al., 2016).

## 2.5. Funciones fisiológicas en el organismo

Los péptidos natriuréticos cardíacos juegan un papel clave a nivel sistémico (Fig. 2.5).

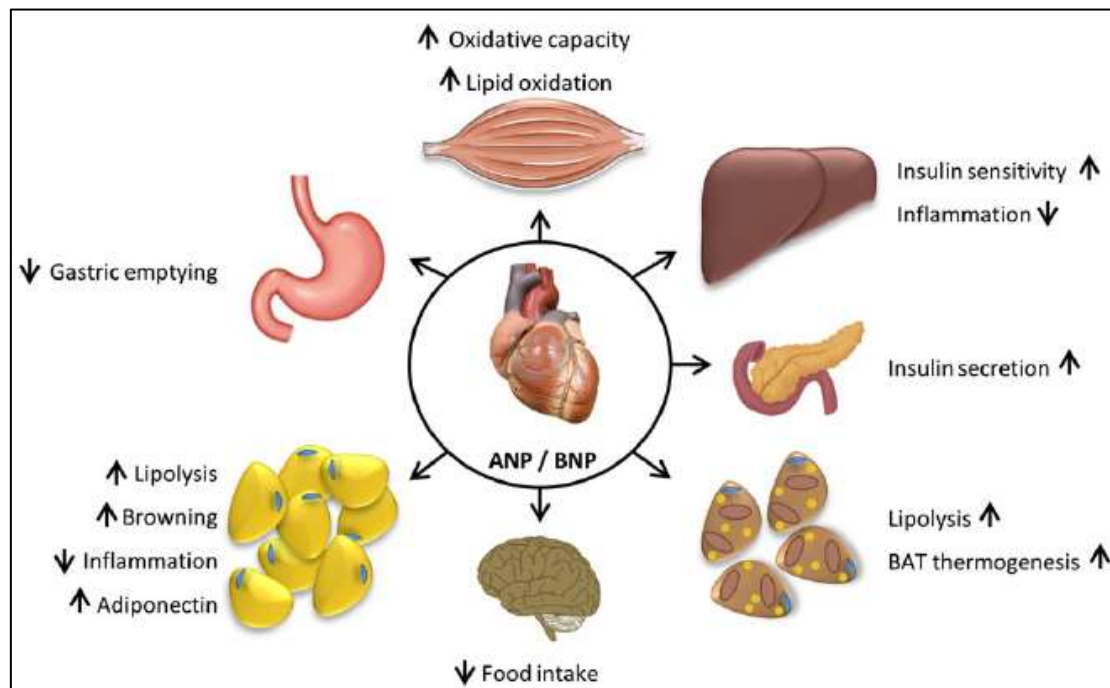


Figura 2.5. Funciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos cardíacos (Verboven et al., 2017).

A nivel renal, tanto el ANP como el BNP incrementan la natriuresis y diuresis, disminuye la liberación de renina y la secreción de aldosterona o dopamina (Saito., 2010), disminuyendo los efectos de estos y regulando así el equilibrio de electrolitos y líquidos. En la nefrona, la PGK-II media los efectos de estos péptidos natriuréticos aumentando la tasa de filtración glomerular y de la fracción de filtración, inhibiendo el cotransporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en el túbulo proximal,  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  en el túbulo distal, el canal de  $\text{Na}^+$  sensible a la amilorida y la  $\text{Na}^+/\text{K}^+ -\text{ATPasa}$ , lo que favorece una disminución de la reabsorción de sodio en el tubo colector y, consecuentemente, un aumento de la excreción de sodio en la orina. El aumento de la tasa de filtración glomerular y de la fracción de filtración es el resultado de la vasodilatación de las arteriolas aferentes asociada a la vasoconstricción de las arteriolas eferentes, provocando así un aumento de la presión hidrostática capilar en el glomérulo. Estos efectos promueven la filtración y también contribuyen a reducir el gradiente de sodio y la reabsorción de agua. CNP

carece de esta actividad natriurética a consecuencia de no poseer la extensión C-terminal después del puente disulfuro.

Los NPs favorecen, de manera endocrina, la vasodilatación a través de un aumento de la permeabilidad capilar (principalmente el CNP), disminuyendo el tono vascular simpático por la relajación del músculo liso, lo que conlleva una disminución del volumen intravascular y la sucesiva disminución de la presión sanguínea, suprimiendo la secreción de ET-1 (Chiba et al., 2020). La relajación del músculo liso vascular se produce porque la activación de la PKG provoca una disminución de los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular a través de la regulación de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico y la membrana plasmática a través de la fosforilación de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, aunque también está regulada mediante la estimulación de la síntesis de monóxido de nitrógeno (NO) y la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). También se aumenta la presión de perfusión coronaria, favorecen la angiogénesis ya que la angiogénesis inducida por la presión cardíaca era deficiente en ratones *Npr1<sup>-/-</sup>* (Bie., 2018), y disminuye la aterosclerosis.

El BNP tiene un efecto lusitrópico positivo en el corazón al promover la relajación miocárdica y, por tanto, el llenado ventricular. La fibrosis cardiaca disminuye gracias a la acción de NPs, al igual que la hipertrofia, la inflamación y la apoptosis. En definitiva, podemos afirmar que los NPs (principalmente el BNP) inhibe la remodelación cardiaca a través de estos mecanismos de forma autocrina/paracrina. Los NPs disminuyen también la precarga y por ende el gasto cardiaco a causa de la reducción de la actividad del sistema nervioso simpático y el aumento de la actividad vagal.

En el sistema nervioso, tanto el ANP como por el BNP inhiben la actividad simpática a nivel renal disminuyendo la secreción de renina y la reabsorción de  $\text{Na}^+$ . Inhiben también las vías efectoras simpáticas hacia el corazón por inactivación de los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores cardíacos y pulmonares. Se reduce la volemia a causa de restar la ingesta de sal y agua (control en la saciedad y en la alimentación) (Lugnier et al., 2019). En el sistema nervioso central, el CNP participa en múltiples procesos como el desarrollo axonal, la plasticidad neuronal del hipocampo, la maduración cerebral perinatal, la expresión de acuaporinas en los astrocitos y la modulación de la transmisión noradrenérgica; además, se ha logrado

replicar *in vitro* la barrera hematoencefálica, y el CNP aumentó su permeabilidad (Bie., 2018).

En el tejido multilocular o grasa parda, los NPs participan en el metabolismo de los lípidos favoreciendo la biogénesis mitocondrial a través de la vía p38 MAPK, y activan la termogénesis mediante la respiración desacoplada de las mitocondrias. Por otra parte, en el tejido adiposo unilocular o grasa blanco los NPs estimulan la lipólisis y la movilización de lípidos, la transición del tejido grasa unilocular a uno semejante al multilocular, la secreción de adipocinas, citoquinas y la regulación del estado inflamatorio. A través de acciones sobre la perilipina A y la enzima HSL dependiente de NPR1/cGMP/PKG, los NPs aumentan los ácidos grasos libres en el plasma, al igual que el glicerol, regulándose el tejido adiposo a nivel visceral. La expresión de genes como *PGC1 $\alpha$*  y *UCP1* son los que favorecen la termogénesis en ambos tipos de tejido adiposo, y es favorecida gracias a la acción de los NPs (Lugnier et al., 2019).

En el musculo esquelético, los NPs (primordialmente el BNP) estimulan tanto la oxidación de los ácidos grasos libres como el consumo de oxígeno debido a que aumenta la biogénesis mitocondrial, además de que se estimula el metabolismo oxidativo mitocondrial y la angiogénesis, todo esto conlleva a una mejora del metabolismo energético.

En el páncreas exocrino, se estimula la secreción de ANP, pero por vía autocrina/paracrina debido a que tanto el ARNm como el ANP están presentes en las células acinares del páncreas exocrino, pero a niveles inferiores a los de la aurícula (Najenson et al., 2019). En el hígado, la oxidación de ácidos grasos libres se ve estimulada por los NPs, al igual que la hepatoprotección, y disminuye el estrés oxidativo como también la inflamación.

A nivel celular, los NPs también poseen funciones citoprotectoras ya que reducen la apertura de los mPTP vía GMPc. En los cardiomiocitos, los NPs regulan negativamente su proceso de diferenciación y proliferación en la fase embrionaria de un individuo; pero, no obstante, un controvertido estudio explica que existe una proliferación positiva de los cardiomiocitos gracias al ANP. La proliferación de las células musculares lisas del sistema vascular es también inhibida por el ANP, contrarrestando el efecto sobre la AngII *in vitro* (Lugnier et al., 2019).

El BNP podría llevar a cabo la regulación del sistema gastrointestinal mediante la modulación de los niveles de la leptina. El complejo BNP/NPR-A estimula la secreción de somatostatina de la mucosa que recubre el cuerpo y el fundus del

estómago de la rata. La somatostatina es una hormona cuya presencia en la sangre reduce las concentraciones plasmáticas de Ghrelina (antagonista de la somatostatina). Es más, la inyección intravenosa de BNP inhibe el aumento de Ghrelina en plasma inducido por el ayuno, lo que favorece la saciedad y disminuye el hambre.

En el hombre adulto se ha demostrado que la inyección de ANP disminuye la aldosterona plasmática en un amplio rango de dosis hasta  $2 \text{ ng} \cdot (\text{kg} \cdot \text{min})^{-1}$ , dentro de los rangos fisiológicos. Podemos afirmar que el ANP inhibe la secreción de la hormona aldosterona por una acción directa sobre las células de la zona glomerulosa (Bie., 2018). Sin embargo, estas disminuciones pueden ser causadas tanto por el efecto directo del ANP sobre este conjunto celular como por la disminución simultánea de la actividad de la renina y la AngII en el plasma, aunque el mecanismo indirecto parece predominar (Clinkingbeard et al., 1990). Aunque el BNP tenga el mismo efecto sobre la aldosterona, se ha comprobado que mientras en dosis bajas puede inhibir el (RAAS), las dosis mayores parecen no tener un efecto similar. Que la inhibición de la secreción de aldosterona mediada por el BNP desempeñe algún papel en la regulación fisiológica de la secreción de aldosterona es aún una realidad borrosa.

Se sabe que existe una afinidad del DNP en las células constituyentes del riñón a los receptores NPR-A. Gracias a ello, conocemos el papel fisiológico del DNP a nivel renal regulando su función aumentando sustancialmente la formación de GMPc. También induce la vasodilatación de la aorta de roedores y las arterias coronarias caninas (Schirger et al., 1999).

En el plasma humano se pueden encontrar concentraciones de las prohormonas. Parte de la inmunorreactividad del BNP circulante en humanos normales es el proBNP<sub>1-108</sub> y varios derivados del proBNP<sub>1-108</sub>, incluyendo el BNP<sub>1-32</sub> (Costello-Boerrigter et al., 2013). Esto demuestra que estos péptidos tienen un efecto fisiológico en sus tejidos diana y, por ende, los receptores muestran también afinidad por estos. El proANP representa un nuevo activador de la GC-A con mayores propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras renales, y puede ser clave en la homeostasis cardiorenal y la presión arterial (Ichiki et al., 2015). En cuanto a la actividad biológica del proBNP, Liang et al. (2007) informaron de que el proBNP recombinante tiene una actividad mucho menor que el BNP en las células endoteliales y del músculo liso vascular humano, siendo mucho menos capaz de inducir la

producción de GMPc que el BNP en miocitos cardíacos y fibroblastos cultivados *in vitro* (Kuwahara et al., 2018).

## **2.6. Fisiopatología de los péptidos natriuréticos**

En un individuo adulto encontramos una concentración plasmática de ANP del orden aproximado de 50 a 90 pg/mL (15-30 pmol/L), las concentraciones basales de BNP en plasma muestran una variación considerable, por ejemplo, desde niveles inferiores a 2 hasta los 20 pg/mL (<0,5-6 pmol/L), y en el caso del CNP (CNP-22), aparece en el plasma en un rango que suele ser de 0,4 a 1,4 pmol/L, aunque se han notificado valores considerablemente más altos, de hasta 5,9 pmol/L, con diferencias dependiendo del sexo y la edad (Bie., 2018).

Estas concentraciones son típicas de individuos sanos normales, pero en una patología, los niveles de los NPs en sangre aumentan considerablemente. El BNP plasmático refleja la gravedad de las condiciones patológicas de forma mucho más sensible que el ANP plasmático, es por ello que en los hospitales una de las pruebas bioquímicas sea la de los péptidos natriuréticos, recomendadas para la diagnosis, prognosis y terapia guiada en la insuficiencia cardiaca (HF), en el accidente cardioembólico, en el infarto agudo de miocardio y en la fibrilación atrial (AF) (Chiba et al., 2020).

Los fallos a veces aparecen debido a un problema genético como es el caso de las mutaciones. Ya sea mutaciones ocurridas en los mismos NPs (como es la AF donde el gen *NPPA* mutante sufre una delección de dos pares de bases en el exón 3 que provoca un desplazamiento del marco de lectura, suprimiendo así el codón de parada y ampliando el marco de lectura que se traduciría en una proteína de fusión que comprende la isoforma biológicamente activa más un extremo carboxilo anómalo de 12 residuos, (Hodgson-Zingman et al., 2008)) o en los receptores (como la mutación producida en el gen *NPR2* que conduce a la afección de la condrodisplasia epifisaria, producida por una sustitución de la Valina 833 a Metionina en un residuo altamente conservado en el dominio C-terminal de la guanilil ciclasa (Miura et al., 2012)).

Las fisiopatologías más fácilmente relacionables con los NPs son las que implican al corazón. Durante la HF, los NPs intervienen positivamente en el infarto de miocardio (Volpe et al., 2015) ya que parecen ejercer una acción antihipertensiva de

forma endocrina, no obstante, los efectos beneficiosos de la mayor secreción de hormonas cardíacas se reducen, en relación con la resistencia renal al NPs. La inyección de una dosis de ANP hace que se disminuya significativamente la presión capilar pulmonar y aumente el índice de volumen sistémico en todos los pacientes con HF crónica, causando un aumento significativo del volumen de orina, la excreción de  $\text{Na}^+$  y el aclaramiento de creatinina endógena en pacientes sin HF crónica. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha comprobado que las concentraciones séricas de BNP aumentan proporcionalmente a la gravedad del estado clínico, y pueden llegar a ser hasta 25 veces superiores a los valores de los sujetos sin esta patología (Goetze et al., 2020).

La AF depende también de la morfología y la función de la aurícula izquierda, que por su alta densidad de gránulos secretores se halla incrementada en aquellos sujetos con AF. La AF es demostrable gracias a que a nivel plasmático la concentración de NT-proBNP aumenta de forma aguda ( $> 75\%$ ). Un entorno de inflamación y estrés hemodinámico justifica la aparición de la AF y el desarrollo de trombos en la aurícula izquierda, y ambos factores estimulan la producción de NPs (Goetze et al., 2020).

Una gran proporción de individuos con hipertensión tienen niveles plasmáticos más bajos de ANP, NT-proANP, NT-proBNP y BNP que en los normotensos, mientras que los niveles de proBNP intacto fueron ligeramente inferiores (Goetze et al., 2020); es por ello que la inyección de BNP provoca una reducción de la resistencia vascular y la presión arterial, el aumento del índice cardíaco y la disminución de la resistencia vascular en la circulación pulmonar y la aurícula derecha. Los factores que afectan al equilibrio endotelial desempeñan este papel básico en regulación de la presión sistémica. A pesar de su función vasodilatadora, los péptidos natriuréticos también tienen una actividad hipotensora indirecta que inhibe el efecto vasoconstrictor de la noradrenalina, la angiotensina (Ang) II y la vasopresina, y favorece la estimulación del sistema simpático. Se sabe que la inyección de NPs favorece la natriuresis, aumenta el hematocrito e inhibe el RAAS y la concentración de norepinefrina en plasma. No obstante, la excreción de sodio y la actividad hipotensora de los NPs se reducen considerablemente en los pacientes con hipertensión. Esta situación de déficit de NPs puede estar originada tanto por el aumento del metabolismo proteolítico de estos como por una baja expresión de sus receptores (Piechota et al., 2007).

Otra posible fisiopatología es la del shock séptico, que produce un aumento de 5,55 veces del ANP y de 2,25 veces en el caso del BNP ( $82,7 \pm 9,9$  frente a  $14,9 \pm 1,2$  pg/ml, y  $12,4 \pm 3,6$  frente a  $5,5 \pm 0,7$  pg/ml, respectivamente) (Piechota et al., 2007).

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una enfermedad grave y progresiva que disminuye de forma considerable la esperanza de vida. Uno de los factores más importantes de esta afección es la disfunción del ventrículo derecho causada por un aumento de la resistencia vascular pulmonar (y por ende, de la presión arterial pulmonar), seguida de la hipertrofia y el agrandamiento del mismo, la regurgitación de la válvula tricúspide, con el aumento de las presiones del corazón derecho y el agrandamiento de la aurícula derecha y la remodelación vascular de las pequeñas arterias pulmonares. Independientemente del origen de la PAH, lamentablemente causa una muerte prematura. Se conoce que incrementos del BNP en el plasma está correlacionado con el aumento de la presión sanguínea (Goetze et al., 2020), aminorando el desarrollo de la PAH. Se sabe que durante esta fisiopatología, la anormal liberación de NPs se debe a su mecanismo citoprotector que ejercen.

Se han evidenciado que la variación de las concentraciones plasmática de los NPs está asociado a diferentes trastornos metabólicos (obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes de tipo 2). En ambas, existe una reducción progresiva de los NPs a medida que aumenta el grado de obesidad de una persona, debido, en parte, a un aumento en el tejido adiposo y en los monocitos de los NPR-C debido a la hiperinsulinemia, lo que conllevaría a una eliminación rápida de estas hormonas de la circulación; además, la expresión de la NEP también está elevada en individuos obesos, lo que favorece esta proteólisis de los NPs (Goetze et al., 2020). El síndrome metabólico es una afección multifactorial que, en 2005, la Federación Internacional de la Diabetes la definió como el resultado de un perímetro de cintura de 94 cm (en hombres caucásicos) o 80 cm (en mujeres caucásicas) más al menos dos de las siguientes características (de la Iglesia et al., 2016): niveles de triglicéridos superior o igual a 1,7 mmol/l (o tratamiento específico para la hipertrigliceridemia), niveles del complejo lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-c) inferiores de 1,03 mmol/l (en hombres), inferiores a 1,3 mmol/l en mujeres (o tratamiento específico), una presión sanguínea sistólica superior o igual a 130 mmHg, una presión sanguínea diastólica igual o superior a 85 mmHg (o tratamiento farmacológico para la hipertensión), y con una glucemia en ayunas superior o igual a 5,6 mmol/L o diabetes

tipo 2 previamente diagnosticada. En las personas, son varios los mecanismos fisiopatológicos que provocan esta afección (Fig. 2.6)

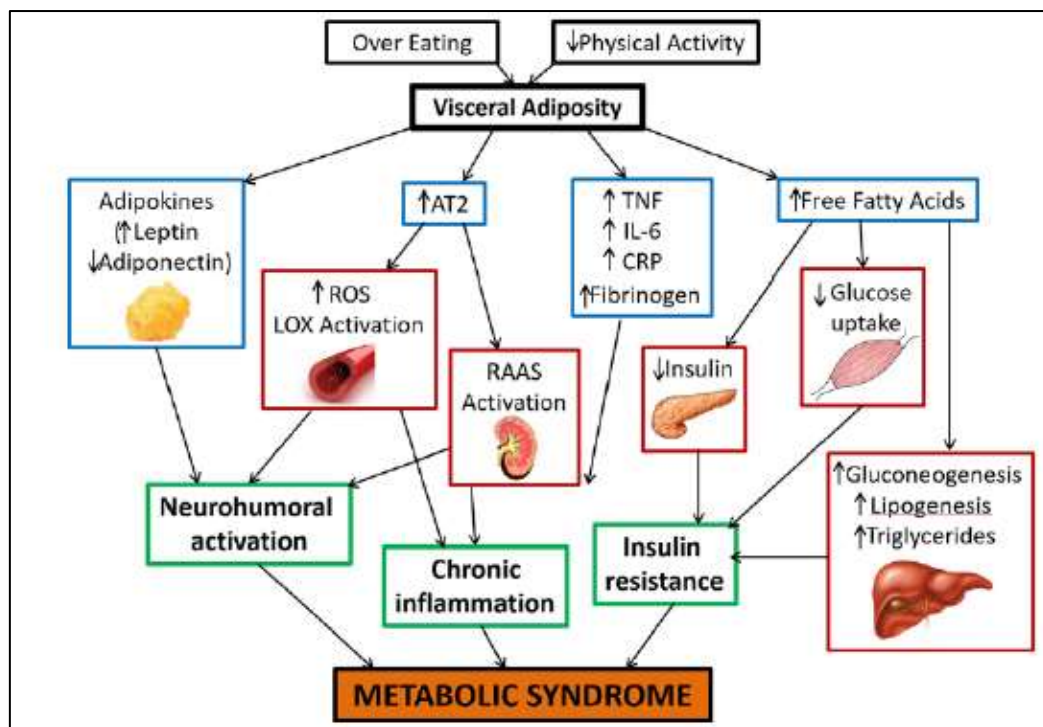


Figura 2.6: Mecanismos fisiopatológicos del síndrome metabólico. El sofisticado estilo de vida sedentario de la cultura occidental, la elevada ingesta de alimentos ultraprocesados con un elevado contenido calórico y una baja actividad física provocan un incremento de la grasa visceral. Esto conlleva a una liberación a la sangre de diversos factores (ácidos grasos libres, TNF, IL-6, fibrinógeno, la proteína C reactiva (CRP), adipocinas y la AngII) que producen diversas acciones en el organismo ocasionando una activación neurohumoral, una inflamación crónica y una resistencia a la insulina, que son las causantes del síndrome metabólico (Rochlani et al., 2017).

Es cada vez más evidente el importante papel de los NPs en este síndrome, con efectos directos e indirectos sobre el mismo. En la obesidad, su baja concentración plasmática contribuye indirectamente en la susceptibilidad de padecer hipertensión y los trastornos en los que aparece. El alto número de receptores NPR-C que aparece en los adipocitos de personas obesas explicaría no solo la escasez de lipólisis, sino la aparición de diabetes tipo 2 (debido a una baja secreción de insulina en el páncreas) o la esteatohepatitis no alcohólica (originado por la activación de la gluconeogénesis, la lipogénesis y el aumento de los triglicéridos en el hígado) (Santhekadur et al., 2017). Se ha comprobado que en pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) la menor presencia plasmática tanto de BNP como de NT-proBNP puede ser debida al sitio de glicosilación del proBNP Thr71, que bloquea la escisión que genera

el BNP y el NT-proBNP. Esto explicaría por qué los fragmentos derivados de las regiones N-terminales siguen circulando en concentraciones más bajas en individuos con obesidad (Goetze et al., 2020).

La diabetes tipo 2 aparece en pacientes con células beta funcionales pero con una resistencia de las células diana a la insulina secretada. Los NPs tienen efectos beneficiosos y cualquier disminución de estos péptidos (sobre todo del ANP) tiene relación directa con la resistencia a la insulina seguido del aumento de la glucemia (Santhekadur et al., 2017). Niveles bajos tanto de BNP como de ANP favorecen el aumento de las adipocinas provocando la activación del RAAS y una inflamación crónica de bajo grado, que conlleva una menor sensibilidad a la insulina que, independientemente del nivel de glucemia, suprime los NPs circulantes al regular al alza la expresión de NPR-C en el tejido adiposo. Se sabe que los pacientes con una valvulopatía mitral tienen una mayor intolerancia a la glucosa y una mayor resistencia a la insulina, que se asocia a niveles más elevados de los ácidos grasos en la sangre. El ANP aumenta significativamente la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$ , pero la insulina atenúa su acción natriurética, por ende, podemos afirmar que el papel ampliamente reconocido de los péptidos natriuréticos para promover la natriuresis, la diuresis y la vasodilatación puede apoyar aún más su papel en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Además, la severa disminución de la concentración sérica de ANP durante la diabetes tipo 2 empeora la función renal, provocando así una vasoconstricción debido al papel del RAAS (Santhekadur et al., 2017).

Se sabe que los NPs se asocian de forma dependiente con un perfil de adiposidad favorable (es decir, más lipólisis en los adipocitos) que se caracteriza por la disminución de la grasa visceral y hepática y el aumento de la grasa en la parte inferior del cuerpo, lo que sugiere un vínculo entre la regulación cardiohepática con el tejido adiposo como nexo de unión para la función de los NPs. Una de las causas más comunes de la cirrosis es la acumulación de grasa en el hígado, el exceso de consumo de alcohol (estrechamente relacionado con tener sobrepeso), la presión arterial alta, padecer diabetes o prediabetes, y el colesterol alto. Se sabe que la concentración plasmática de BNP se correlaciona de forma significativa con la gravedad de la enfermedad hepática en pacientes cirróticos; de hecho, estudios recientes muestran relaciones inversas entre el NT-proBNP y el contenido de grasa hepática en individuos sin diabetes ni enfermedad hepática. Es lógico pensar que existe una relación estrecha entre la disfunción cardíaca y la enfermedad hepática no alcohólica, cuya

consecuencia a largo plazo es el aumento de los niveles del BNP y la cirrosis hepática, pero tiende a disminuir en los pacientes con hígado graso debido posiblemente a una relación directa con la obesidad y la enfermedad del hígado graso, en la que los adipocitos de los pacientes obesos tienen una elevada expresión de NPR-C que da lugar a la eliminación de ANP y BNP (Santhekadur et al., 2017). Pero se sabe que se expresan los tres receptores en las células de Kupffer, por lo que un hígado fisiopatológicamente activo es capaz de mejorar su función mediante la inyección de NPs (Verboven et al., 2017).

## **2.7. Posibilidades terapéuticas de los péptidos natriuréticos**

Una de las virtudes de los NPs es supreciado papel como supresores de la inflamación, ya que son capaces de inhibir la expresión de enzimas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible o la ciclooxigenasa 2 de los macrófagos, entre otros. Esto provoca que los daños tisulares por un exceso de NO y la síntesis de la prostaglandina E2 no puedan llevarse a cabo. Se sabe además que en ratones *Npra*<sup>-/-</sup> la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  o IL-6, entre otros) se encuentra aumentada, y tanto el ANP como el BNP las suprime inhibiendo la expresión del factor nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) y la fosforilación del inhibidor del NF $\kappa$ B (Chiba et al., 2020).

Puesto que la inflamación crónica es un factor de riesgo para enfermedades tanto cardiovasculares como metabólicas, son interesantes estos efectos beneficiosos de los NPs para el control de estas fisiopatologías. Es por ello que actualmente se están desarrollando diversas terapias basadas en estas hormonas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares; la justificación del uso de los NPs como objetivo terapéutico contra la HF reside en el procesamiento aparentemente anormal del BNP con la consiguiente deficiencia de formas activas y la resistencia a sus efectos biológicos en estos pacientes (Tanase et al., 2019).

El uso directo de los NPs acarrea el problema de su rápida degradación por las proteasas tisulares, por lo que se requeriría una inyección intravenosa continua en un entorno hospitalario, algo que sería ineficaz (Goetze et al. 2020). Con el estudio Guide-IT se pretendió determinar si una estrategia de tratamiento guiado por el NT-proBNP mejora los resultados clínicos frente a la atención habitual en pacientes de alto riesgo con HF y fracción de eyección reducida. Para ello, 446 pacientes se asignaron aleatoriamente a una terapia guiada con NT-proBNP y 448 a la atención habitual de

la HF. Lamentablemente la estrategia de tratamiento guiado por NT-proBNP no fue más eficaz que una estrategia de atención habitual para mejorar los resultados en pacientes con HF con fracción de eyección reducida (HFrEF) (Felker et al., 2017).

Actualmente se prefiere utilizar NPs sintéticos recombinantes (análogos) para el tratamiento de las diferentes enfermedades, pero también se han intentado producir variantes mediante la alteración del gen del NP nativo, originando mutantes que se unen al NPR-A, resisten a la degradación y parecen conservar las propiedades antifibróticas, antihipertróficas y vasodilatadoras de los NPs nativos. En la siguiente tabla tomada de Tanase et al. (2019) se resumen los principales péptidos natriuréticos de diseño como posibles terapias en la HF (Tabla 2.1).

| <b>Péptidos natriuréticos diseñados</b>         | <b>Estructura</b>                                                                              | <b>Efectos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD-NP<br>(Cenderetida)                          | Fusión entre el CNP-22 y 15 aminoácidos del extremo C-terminal del DNP                         | Vasodilatador, antifibrótico, antiproliferativo, aumenta la tasa de filtración glomerular (actividad natriuretica y diurética del DNP (Fu et al., 2018)), disminuye la presión de la aurícula izquierda (vía NPR-A y NPR-B) con menos hipotensión que la nesiritida (cambios mínimos en la presión arterial). |
| CU-NP<br>(Versión humanizada de la cenderetida) | Fusión entre el anillo de 17 aminoácidos del CNP y el N-terminal de la urodilatina             | Estimula la síntesis de GMPc, favoreciendo la inhibición del RAAS antihipertrófico (inhibición de la vía NHE-1/calcineurina) mejorando la función renal                                                                                                                                                       |
| M-ANP<br>(ANP mutante)                          | Prolongación de 12 aminoácidos del extremo C-terminal del ANP original                         | Mejora la natriuresis y la diuresis, inhibición del SRAA y del sistema nervioso simpático, inhibe la proliferación celular, antifibrótico                                                                                                                                                                     |
| AS-BNP<br>(ANX-042)                             | Fusión entre los 16 aminoácidos del extremo C-terminal del AS-BNP y los 26 aminoácidos del BNP | Estimula la producción de GMPc, favoreciendo la inhibición del RAAS. Estimula la natriuresis y la diuresis                                                                                                                                                                                                    |
| Nesiritida                                      | BNP recombinante                                                                               | Vasodilatador, hipotensión, Menor deterioro de la función renal en comparación con los pacientes con FPI tratados con diuréticos                                                                                                                                                                              |
| Carperitida                                     | ANP recombinante                                                                               | Vasodilatador, renoprotector. No se recomienda ampliamente                                                                                                                                                                                                                                                    |

Tabla 2.1. Péptidos natriuréticos diseñados como posibles terapias para la HF (Tanase et al., 2019)

Otras dianas terapéuticas son los inhibidores de la degradación de los NPs, promoviendo en el tiempo sus efectos biológicos. Lo más práctico es a través de la supresión la NEP, presente en casi todo el organismo. El sacubitril/valsartán (o LCZ696) es un complejo constituido por el profármaco sacubitril (AHU377, un profármaco que se metaboliza en sacubitrilat, LBQ657, que inhibe la NEP) y el fármaco valsartán (un bloqueador de los receptores de la Ang, necesario ya que la NEP también degrada a esta) en una proporción molecular de 1:1, pensado para ser tomado dos veces diarias, garantizando así un efecto sostenido e ininterrumpido sobre el SNP y el RAAS (Fig. 2.7).

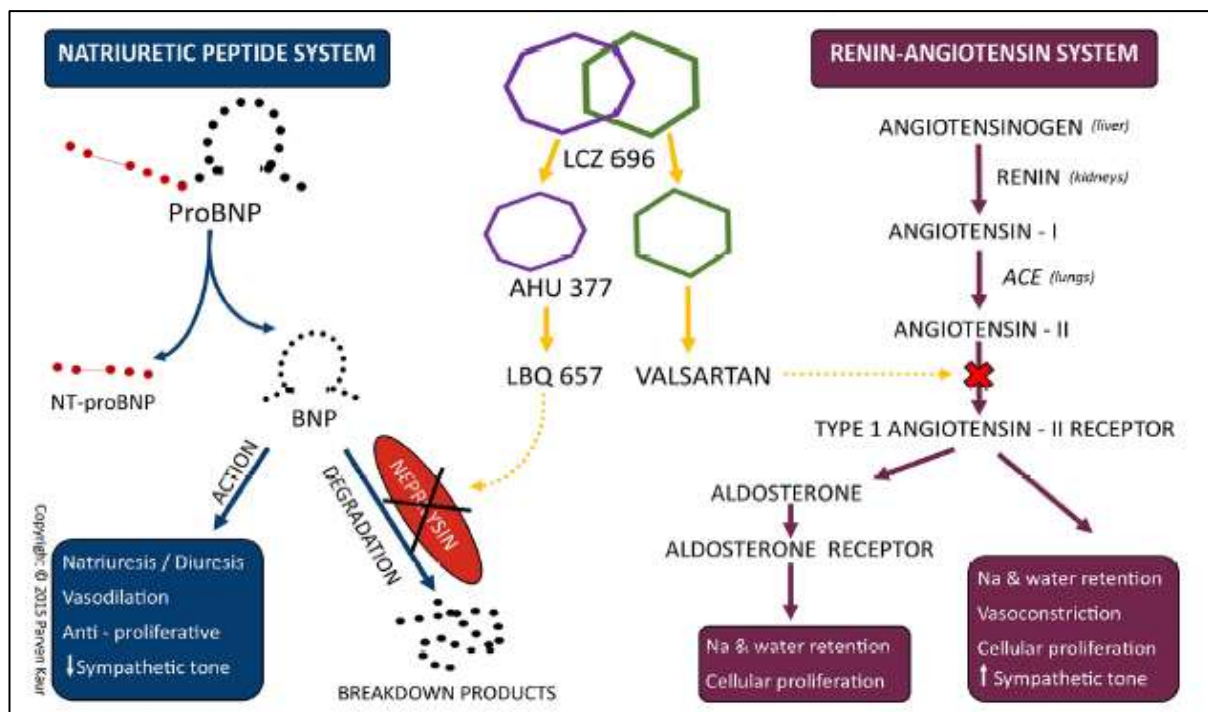


Figura 2.7. Representación esquemática del mecanismo de acción del sacubitril/valsartán sobre la NEP y el RAAS (Singh et al., 2017).

Como la NEP no degrada las moléculas precursoras natriuréticas, como el proBNP o el NT-proBNP, estas son biomarcadores útiles en los pacientes tratados con sacubitril/valsartán (Singh et al., 2017; da Silva et al., 2016); no obstante, se ha llevado a cabo un estudio donde se midieron el BNP y el NT-proBNP antes y después de 4 a 6 semanas, 8 a 10 semanas y 9 meses de tratamiento con sacubitril/valsartán en el ensayo PARADIGM-HF con el objetivo de determinar el rendimiento pronóstico de las mediciones de BNP antes y durante el tratamiento con sacubitril/valsartán. Se demostró que los niveles plasmáticos de BNP pueden aumentar al principio del

tratamiento a causa de la inhibición de la NEP, pero el uso del NT-proBNP es más fiable clínicamente hablando ya que se limita la confusión clínica durante el inicio del fármaco (Myhre et al., 2019). En el estudio PARADIGM-HF se ha comprobado que aquellos pacientes diabéticos y con HFrEF tratados con sacubitril/valsartán, mejora considerablemente la glucemia y los niveles plasmáticos de colesterol HDL, lo que hacen a estas personas menos propensas a tratarse con insulina. El tratamiento con enalapril (inhibidor de la enzima convertidora de Ang) no demostró tantos beneficios al respecto. Este efecto metabólico beneficioso es probablemente secundario a la inhibición de la NEP y la consiguiente modulación de sus sustratos circulantes (Seferovic et al., 2017). Queda demostrado entonces que un aumento de los niveles plasmáticos de ANP y BNP causado por la inhibición de la NEP disminuye la resistencia a la insulina, gestionando correctamente el metabolismo glucídico y lipídico, acompañado además por la disminución de ese estado proinflamatorio (Goetze et al., 2020). En cuanto al GMPc, el tratamiento con sacubitril/valsartán, al inhibir la NEP, estimula la producción de GMPc, mejorando el pronóstico de los pacientes que padecen de HF (Tanase et al., 2019).

En el estudio PARAMOUNT se evaluaron los beneficios y el perfil de seguridad del tratamiento con sacubitril/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. 149 pacientes fueron asignados aleatoriamente a LCZ696 y 152 a valsartán. A las 12 semanas el NT-proBNP se redujo significativamente en el grupo de LCZ696 en comparación con el grupo de valsartán. Además, tras 36 semanas de tratamiento, se observó una mejora y una remodelación inversa de la aurícula izquierda, con la consiguiente disminución del volumen de la aurícula izquierda, y no hubo cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni en los volúmenes del ventrículo izquierdo. Estos resultados sugieren que el LCZ696 podría tener efectos favorables en pacientes con este trastorno, y que podría estar justificado realizar más pruebas del fármaco en esta población de pacientes (Solomon et al., 2012).

Recientemente se han publicado las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo PARAGON-HF que evaluó el impacto del tratamiento con sacubitril/valsartán en la HFpEF sobre la mortalidad. En el cual, se escogieron a 4822 pacientes con HFpEF para recibir dosis de sacubitril/valsartán o solamente valsartán. Sacubitril/valsartán no dio lugar a una tasa significativamente menor de hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca y muerte por causas

cardiovasculares entre los pacientes con HF y una fracción de eyección del 45% o superior (Solomon et al., 2019). Los resultados del ensayo PARAGON-HF aclararon el impacto del tratamiento con sacubitril/valsartán en la HFpEF (Fig. 2.8), mientras que otro estudio en curso realizado por la clínica Mayo está determinado cómo afecta este tratamiento a los niveles de NPs y GMPc en los pacientes con HFpEF. Un estudio diferente, que finalizó en diciembre de 2019, evaluó los efectos de sacubitril/valsartán en comparación con enalapril o valsartán en pacientes con HF.

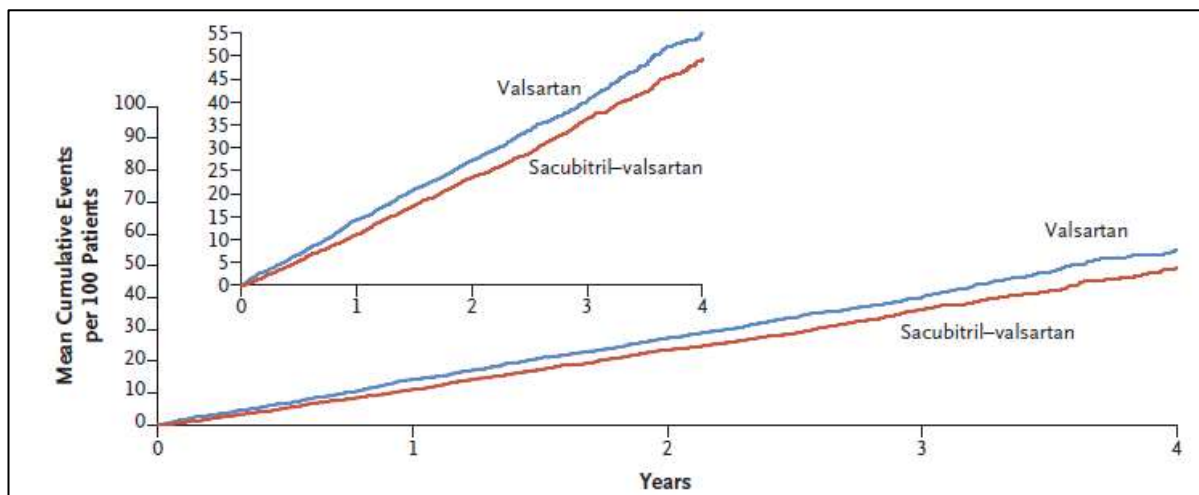


Figura 2.8. Total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y muerte por causas cardiovasculares en el estudio PARAGON-HF. Se correlaciona el tiempo (medido en años) con la media de eventos acumulados por cada 100 pacientes. A medida que pasan los años, los fallecidos aumentan, pero es menor en el conjunto de pacientes tratados con Sacubitril/Vasaltran (Solomon et al. 2019).

### 3. ENDOTELINA-2

A mediados de la década de los 80 del siglo pasado, el equipo de Hickey y colaboradores aislaron un potente factor de contracción en las células endoteliales pulmonares y sistémicas, obtenido mediante el cultivo de células endoteliales de la aorta bovina. En 1988, un grupo de investigadores de la Universidad de Tsukuba, dirigidos por Masashi Yanagisawa e Hiroki Kurihara identificaron este factor de constricción a partir del sobrenadante de las células endoteliales de la aorta porcina, denominándolo endotelina (ET), concretamente la endotelina 1 (ET-1). Pronto se definió la ET como la sustancia vasoconstrictora endógena más potente y duradera descubierta hasta la fecha, produciendo una vasoconstricción extremadamente potente de una serie de vasos sanguíneos de mamíferos *in vitro*, incluidas las arterias y venas humanas (Galié et al., 2003).

De las tres ETs descubiertas hasta la fecha (la endotelina 1 (ET-1), la endotelina 2 (ET-2) y la endotelina 3 (ET-3)), la única que se ha demostrado que es capaz de sintetizarse y liberarse en los cardiomiocitos en condiciones fisiológicas es la ET-2, pero primariamente se pueden sintetizar en el endotelio, el riñón y en el intestino, así como por la placenta, en el tejido vascular, pulmón, los ovarios y el útero; se sabe que las células endoteliales vasculares y los cardiomiocitos producen la ET-1 con diversas funciones fisiopatológicas (Kakinuma et al., 2001).

La ET-2 es una hormona peptídica hidrosoluble formada por 21 aminoácidos con cuatro residuos de Cys, con dos puentes de disulfuro unidos en las posiciones 1 y 15 y 3 y 11, respectivamente, que forman una estructura semicónica (Fig. 3.1). Tanto los dos puentes disulfuro como el dominio C-terminal son decisivos para la unión de ET-2 con su receptor específico y para conservar su actividad biológica. Mientras que ET-1 está formado por los aminoácidos Leu<sup>6</sup> y Met<sup>7</sup>, ET-2 se diferencia de ET-1 en dos aminoácidos: Trp<sup>6</sup> y Leu<sup>7</sup>. En la sangre, la concentración de ET-2, de aproximadamente 0,9 pmol/l, es una quinta parte de la de ET-1 (normalmente, de aproximadamente 5 pmol/l) (Davenport et al., 2016).

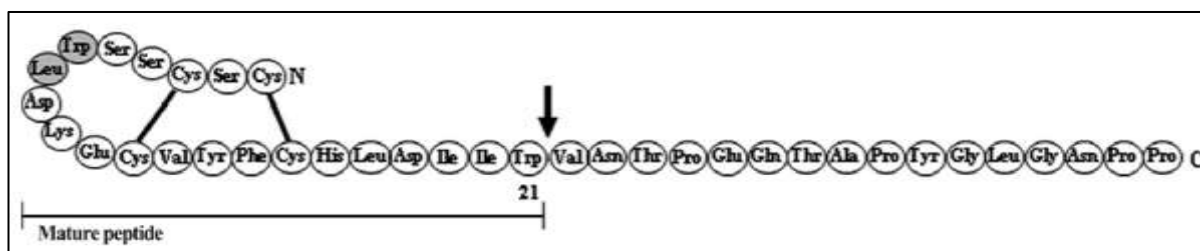


Figura 3.1. Imagen representativa de la Big-ET-2. La flecha indica el sitio de corte para originar la isoforma madura hormonal ET-2, acción llevada a cabo por la ECE-1. Los aminoácidos sombreados Trp<sup>6</sup> y Leu<sup>7</sup> son característicos de la ET-2, a diferencia de la ET-1 (Ling et al., 2011).

El gen que codifica la hormona ET-2 es el *EDN2*, localizado en el cromosoma 1p34.2. El primer producto de la transcripción de este gen es la preproendotelina-2 (Prepro-ET-2). Tras la eliminación de la secuencia señal, la proendotelina-2 resultante es escindida por la enzima furina, para dar lugar al péptido de 38 aminoácidos denominado Big-ET-2 (Fig. 3.2). Las enzimas convertidoras de endotelinas 1 (ECE-1) y 2 (ECE-2), metaloproteasas de membrana, hidrolizan el enlace Trp<sup>21</sup>-Val<sup>22</sup>. Se conocen al menos cuatro isoformas para ambas enzimas que difieren en su distribución celular y tisular, posiblemente reflejando diferentes funciones. En cuanto a la regulación de este gen, no se tiene mucha información, pero se afirma que existen

distintos mecanismos que regulan la producción de ET-2. Se ha demostrado además que varios factores, como la hipoxia y la progesterona, afectan a la expresión de la ET-2; sin embargo, el control transcripcional y la conversión del péptido maduro subyacente a estos factores no están aún claros (Ling et al., 2011).

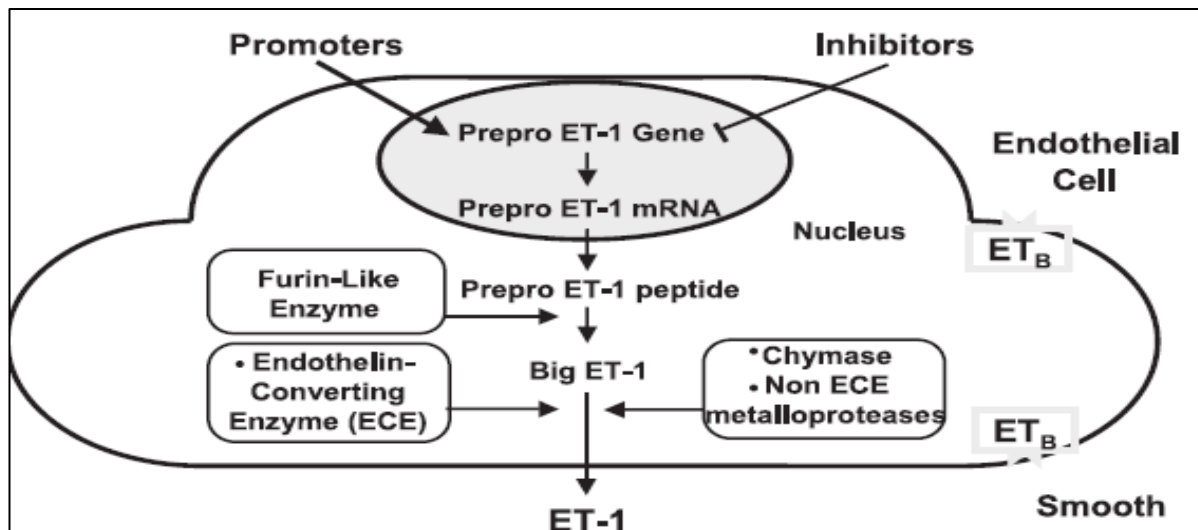


Figura 3.2. Representación esquemática de la expresión de la ET-1 (igual de válida para la ET-2) (Galié et al., 2004).

Una característica que mantienen en común tanto al ET-1 como al ET-2 es su casi igual afinidad por los dos receptores de las ETs: ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, dos receptores de membrana acoplados a proteínas G. El receptor humano ET<sub>A</sub> posee un 63% de similitud en la secuencia con el receptor humano ET<sub>B</sub>, coincidiendo unos 420 residuos. El gen ET<sub>A</sub> humano, *EDNRA*, está situado en el cromosoma 4 y codifica una proteína de 427 aminoácidos, además, abarca más de 40 kilobases y contiene 8 exones y 7 intrones. Por otra parte, el gen ET<sub>B</sub> humano, *EDNRB*, consta de 7 exones y 6 intrones, se localiza en el cromosoma 13 y codifica una proteína de 442 aminoácidos. La unión de ET-2 a estos receptores activa una fosfolipasa C unida a la membrana citoplasmática, que desencadena el aumento del inositol trifosfato, el diacilglicerol y el Ca<sup>2+</sup> intracelular; estos dos últimos estimulan también a la PKC (Galié et al., 2003), que una vez activas fosforilan determinadas proteínas (como la MAPK) para que se activen y lleven a cabo la respuesta celular. Los principales lugares de expresión del ARNm de la *EDNRA* son el sistema vascular, el corazón, los pulmones, los ovarios y el útero, mientras que el ARNm de la *EDNRB* se expresa principalmente en el cerebro y los pulmones (Fig. 3.3) (Dhaun et al., 2019).

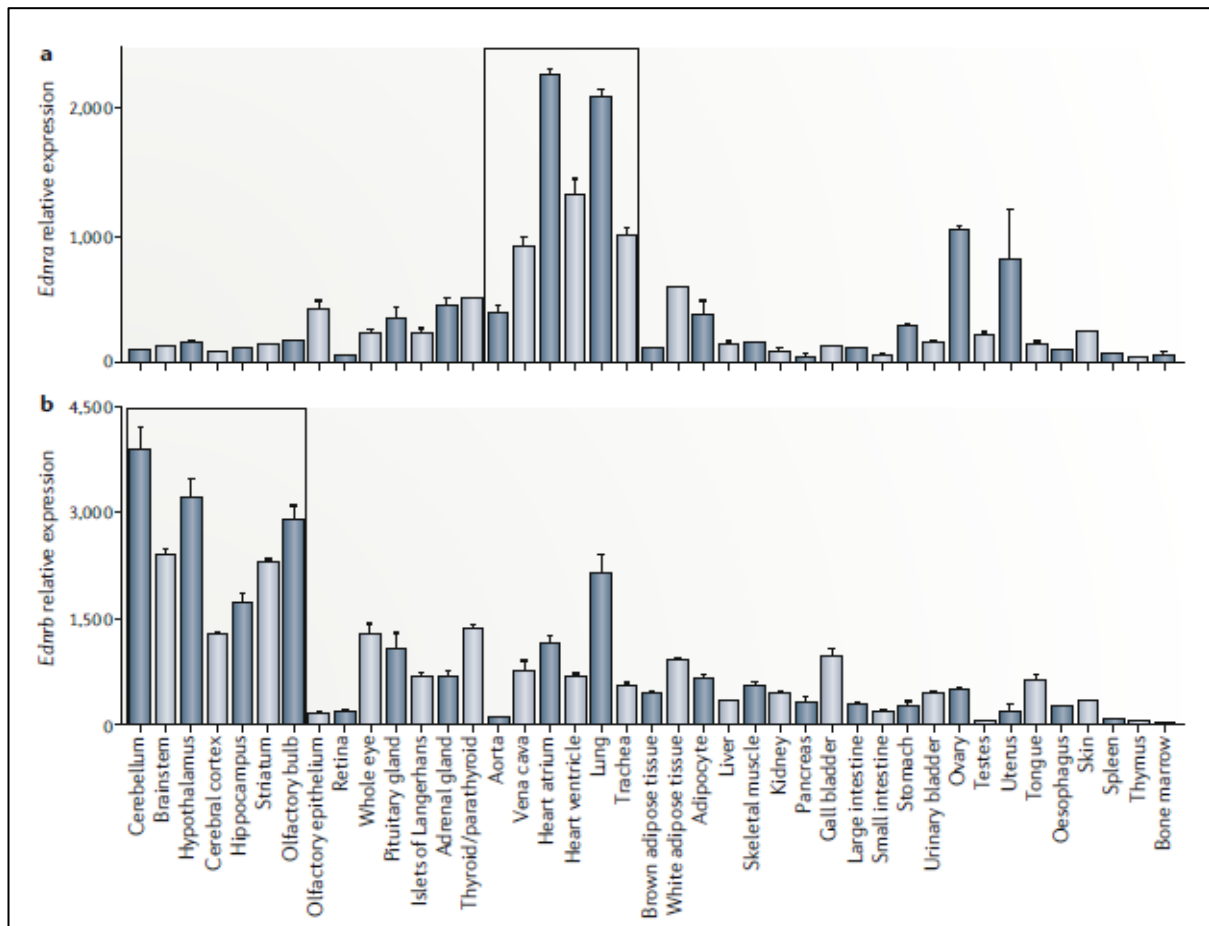


Figura 3.3. Expresión del ARNm del receptor de ET en diferentes órganos. Se muestran los gráficos de la expresión relativa del ARNm de *EDNRA* y del ARNm de *EDNRB* en 41 tejidos de ratones adultos. La alta expresión del ARNm de *EDNRA* se encuentra en los tejidos cardiovasculares y pulmonares, mientras que la alta expresión del ARNm de *EDNRB* se encuentra en los tejidos cerebrales (recuadros) (Dhaun et al., 2019).

Se sabe que la ET-2 tiene las mismas acciones que la más abundante ET-1, es por ello que en muchos estudios se centran más en el conocimiento de la ET-1 que de la ET-2. La principal función de ET-2 es su importante papel en el endotelio como vasoconstrictor periférico y por poseer potentes acciones proinflamatorias (García-Arias et al., 2020). La ET-2 es además un mitógeno directo de las células musculares lisas que actúa estimulando la producción de citoquinas y factores de crecimiento (como el TGF- $\beta$  o PDGF). También estimula la deposición de componentes proteicos de la matriz extracelular, como el colágeno y la fibronectina. Tiene capacidad de inducir la agregación plaquetaria, estimular la producción de aldosterona por un mecanismo mediado por el ET<sub>B</sub>, inducir la generación de especies ROS, activar factores nucleares, estimular la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales, intensificar la actividad de los monocitos a través de la

estimulación de su migración, activar factores transcripcionales responsables del aumento coordinado de la expresión de muchas citoquinas y enzimas que pueden conducir a la producción de mediadores inflamatorios y de daño tisular. La acción de otros vasoconstrictores (AngII, fenilefrina y serotonina) es estimulada por ET-2. ET-2 puede además producir un aumento o una disminución de la contractilidad miocárdica en el corazón. Se sabe que el bloqueo de ET<sub>A</sub> en modelos de ratón provoca un inotropismo positivo cuando al ET<sub>B</sub> se une el ligando ET-2, un efecto que parece estar asociado a la activación de la fosfolipasa C, la PKC, la activación de la bomba Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> y el aumento de los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracelulares, mientras que el efecto inotrópico negativo se asocia a la activación de la PKG, a través de una proteína Gi sensible a la toxina pertussis, la inhibición de la adenilato ciclasa, la reducción de los niveles de AMPc y la disminución del Ca<sup>2+</sup> citoplasmático. Además de sus efectos en el miocardio, la ET-2 también puede modular la conducción cardíaca, que se sabe gracias al descubrimiento de una asociación significativa del polimorfismo A985G del gen de la ET-2 con una mayor incidencia de AF en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. En el riñón, de manera autocrina y/o paracrina, la función más destacada es la vasoconstricción a nivel cortical y medular, la contracción de las células mesangiales, la estimulación de la producción de matriz extracelular y la inhibición de la reabsorción del Na<sup>+</sup> y agua en el túbulo colector. ET-2 puede tener un papel en la ovulación ya que la ECE-1 como la ET-2 se expresan transitoriamente en los ovarios durante la ovulación, concretamente en las células de la granulosa de los folículos periovulatorios. Klipper et al. (2010) averiguaron que la expresión del ARNm de la ET-2 folicular aumentaba transitoriamente a las 4 horas de la liberación de las gonadotropinas, se mantuvo baja antes de la ruptura folicular, y aumentó la expresión de ET-2 a las 60 horas después de la liberación de las gonadotropinas, lo que corresponde a la fase temprana del cuerpo lúteo. La ET-2 provoca la contracción de la capa de músculo liso que rodea a cada folículo, desempeñando así un papel clave en la ruptura folicular, sin la cual la ovulación normal no puede producirse. Aparte de esto, se ha demostrado el importante papel como vasoconstrictor del ET-2 en el oviducto (Ling et al., 2011).

Son muchas las fisiopatologías asociadas a la ET-2, como la hipertensión sistémica, donde se observa en pacientes con aclaramiento renal deficiente, lo que puede provocar un exceso de la vasoconstricción a largo plazo, aumentando la presión arterial y la resistencia periférica a causa del efecto de la ET-2. Los estudios

genéticos han identificado un polimorfismo específico en el gen *EDN2* que influye en la gravedad más que en el desarrollo inicial de la enfermedad (Sharma et al., 1999). Los estudios con antagonistas de los receptores ET han demostrado que reducen la presión arterial en los pacientes hipertensos en mayor medida que en los individuos sanos, respuesta incrementada usando antagonistas mixtos que con el bloqueo selectivo del receptor ET<sub>A</sub>, lo que demuestra la importante contribución de la vasoconstricción mediada por el receptor ET<sub>B</sub> en la hipertensión (Davenport et al., 2016). Para la hipertensión resistente se hicieron varios estudios con Darusentan, como es el caso de dos ensayos clínicos donde los pacientes fueron tratados con Darusentan a 50, 100 y 300 mg durante 14 semanas, mostrando que durante 24 horas descienden las presiones arteriales tanto diastólicas como sistólicas.

En la hipertensión pulmonar la concentración plasmática de ET-2 se correlaciona fuertemente con la gravedad de la enfermedad, y este aumento puede contribuir a las anomalías vasculares asociadas a este trastorno. La broncoconstricción inducida por la ET-2 es gracias a dos vías: por estimulación en la producción de tromboxanos y la sucesiva activación de los receptores a tromboxanos que se encuentran en las células de músculo liso bronquial, y por las células del epitelio bronquial ya que estas secretan ET-2 y el péptido puede unirse nuevamente a células de músculo liso, actuando de manera autocrina (Davenport et al., 2016).

En el fallo renal agudo, ET-2 reduce tanto el flujo sanguíneo renal como la tasa de filtración glomerular al actuar como un potente vasoconstrictor renal, y su sobreexpresión en el riñón contribuye al desarrollo de una glomeruloesclerosis (Ling et al., 2011). Durante las lesiones que se producen en el sistema nervioso central existe una proliferación de los astrocitos con el objetivo de “reparar” el daño ocasionado. Parece ser que las ETs pueden ser trasvasadas desde el plasma hasta el/los tejido/s lesionado/s para estimular la división celular de los astrocitos via AMPc. *In vitro* se ha comprobado este suceso, donde se vio como se multiplicó la síntesis de ADN en una muestra de tejido cerebral 24 horas después de una lesión respecto a un tejido cerebral normal. En el estudio DORADO, una población proteinúrica no diabética con hipertensión asociada a la enfermedad renal aguda (con una buena presión arterial), se comprobó que al aplicar dosis de un antagonista selectivo del receptor de la ET<sub>A</sub> (Darusentan) también se reduce la presión arterial en aproximadamente 4 mmHg, siendo una estrategia viable para reducir la presión arterial en la enfermedad renal crónica no diabética y, por ende, la proteinuria. En el

caso de que la nefropatía sea de origen diabético, el Atrasetán (antagonista mixto de los receptores) ha demostrado que reduce la presión arterial sistólica y diastólica en 8 mmHg y 6 mmHg, respectivamente. Por otra parte, Avosentan reduce la albuminuria en un 20-30%, hecho que se aprovechó en el estudio ASCEND, donde se examinaron los efectos del Avosentan sobre la progresión de la enfermedad renal avanzada o la muerte en la nefropatía diabética de tipo 2; por desgracia se produjeron varios aumentos de los acontecimientos cardiovasculares posiblemente por un exceso de cantidad en las dosis, promoviendo la retención de líquidos y de Na<sup>+</sup>. En el estudio de la enfermedad renal aguda, la reducción de la rigidez arterial observada con el antagonismo de las ETs fue mayor en los que tomaban un tratamiento dual de inhibidores de la ECA/bloqueadores de los receptores de la Ang que en los que recibían sólo un inhibidor de la ECA (Davenport et al., 2016).

El engrosamiento de los vasos sanguíneos es debido a la actividad de tanto la ET-2 como la Ang-II (acción mitogénica), donde la ET-2 puede inducir la expresión de PDGF y TGF- $\beta$ , pero también promueve la síntesis de otras sustancias que conducen a la modificación de los constituyentes extracelulares en los tejidos cardiovasculares. Los niveles plasmáticos de ETs aumentan a medida que se encuentra más vasculatura afectada por la aterosclerosis en los lechos vasculares aórtico, coronario, renal y carotídeo.

La ET-2 tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivo, por lo que puede inducir hipertrofia cardíaca al ser un potente mitógeno de cardiomiocitos por la estimulación de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Se ha postulado que los estímulos hormonales desempeñan un papel en la regulación del crecimiento de las células cardíacas, y la expresión de ET-2 miocárdica se induce en respuesta a la sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo o derecho debido a la hipertensión pulmonar, lo que sugiere que la inducción de ETs miocárdica puede ser también un componente temprano de una respuesta generalizada a la sobrecarga hemodinámica en el corazón; comprobado también mediante el cultivo *in vitro* de cardiomiocitos (Davenport et al., 2016). La señalización autocrina del ET-2 en el miocardio no es la única fuente de ETs, también están los grandes vasos y las células endoteliales microvasculares y el endocardio (Goto et al., 1996). En la PAH se emplea Ambrisentan, un fármaco antagonista de la ET<sub>A</sub> que, gracias al estudio ARIES se demostró que mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con PAH ya que en 280

pacientes que completaron 48 semanas de tratamiento con Ambrisentán, la mejora con respecto al inicio en la marcha de 6 minutos fue de 39 metros (Galie et al., 2008).

Durante la HF la principal fuente de circulación de la ET-2 parece ser el lecho vascular pulmonar. Como existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas de ET-2 y las presiones de llenado cardiaco y el grado de hipertensión pulmonar, la distensión vascular es un estímulo para el aumento de la producción de ET-2 (Dhaun et al., 2019). Con pacientes con HF crónica se han elaborado estudios como ENABLE, ENCOR o EARTH, sin éxito salvo en el estudio EARTH, donde aumentó la ET-2 en plasma, lo que sugiere un bloqueo significativo del receptor (Davenport et al., 2016).

En el cáncer, la señalización de la ET-2 es importante en varios procesos tumorales, como el inicio de la enfermedad, la angiogénesis, la transición epitelial a mesenquimal y la metástasis. Los perfiles de expresión de los receptores de ET difieren entre los tipos de cáncer, y estos pueden clasificarse en tres tipos: los que expresan predominantemente receptores de ET<sub>A</sub> (mama, colon y próstata); los cánceres que expresan principalmente receptores de ET<sub>B</sub>, (melanoma y varios tumores cerebrales); y los cánceres que expresan tanto receptores de ET<sub>A</sub> como de ET<sub>B</sub> (vejiga, pulmón y ovario). Los ensayos clínicos de antagonistas de los receptores en el cáncer se han centrado en bloqueadores selectivos de la ET<sub>A</sub> y mixtos. Los dos estudios más amplios se han realizado en cáncer de próstata avanzado utilizando los antagonistas selectivos de la ET<sub>A</sub> Atrasentan y Zibotentan. Es evidente que el empleo de antagonistas de estos receptores depende mucho de la fase de la enfermedad, y actualmente no está claro si los cánceres específicos son más dependientes de la señalización de la ET en la trayectoria temprana de la enfermedad, que puede ser entonces un mejor objetivo (Davenport et al., 2016).

En la hemorragia subaracnoidea, aunque la ET-2 no contribuye normalmente al tono vascular cerebral, su síntesis aumenta y los receptores de ET se regulan al alza después de la isquemia cerebral, y esto puede contribuir a la disfunción vascular y a la lesión cerebral (Davenport et al., 2016). Se han elaborado estudios con el antagonista selectivo del receptor ET<sub>A</sub>, Clazosentan, y se demostró que este prevenía el vasoespasma cerebral tras la hemorragia subaracnoidea; pese a los positivos resultados, el uso de estos agentes conlleva a varias complicaciones como la sobrecarga de líquidos y la anemia (Davenport et al., 2016).

En el dolor crónico, tanto ET-2 sus receptores están ampliamente distribuidos por las vías del dolor del sistema nervioso central y periférico, y se reconoce que la ET-2 no sólo causa dolor directamente, sino que también sensibiliza las vías del dolor a otros estímulos dolorosos. Pese a ello, no se conocen muchos estudios publicados acerca de cómo tratarlo (Davenport et al., 2016).

#### 4. ADRENOMEDULINA CARDIACA

La adrenomedulina (AM) es una hormona peptídica hidrosoluble, resistente a la actividad de las carboxipeptidasas de 52 aminoácidos, que contiene una estructura anular de seis residuos formada por un enlace disulfuro intramolecular (McGrath et al., 2005). El aminoácido C-terminal Tyr de la AM de los mamíferos está amidado, lo que le confiere actividad biológica al péptido. En los mamíferos se ha localizado en tejidos cardiovasculares como el ventrículo, la aorta, el riñón y el pulmón, aunque las concentraciones eran inferiores al 5% de la observada en la glándula suprarrenal. Los análisis inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de inmunorreactividad de la AM en los cardiomiocitos, células musculares lisas vasculares, células endoteliales, túbulos renales distales y colectores, epitelios mucosos y glandulares de los sistemas digestivo, respiratorio y reproductor, así como en los sistemas endocrino y neuroendocrino. Además, la AM inmunorreactiva está presente en la sangre, la orina, el líquido cefalorraquídeo y el líquido amniótico (Nishikimi et al., 2005).

Según el OMIM, el gen de la AM se encuentra localizado en el cromosoma 11p15.4, y consta de 4 exones y 3 intrones (Fig. 4.1). La vida media in vivo de la AM es de aproximadamente 22 minutos (Voors et al., 2018).

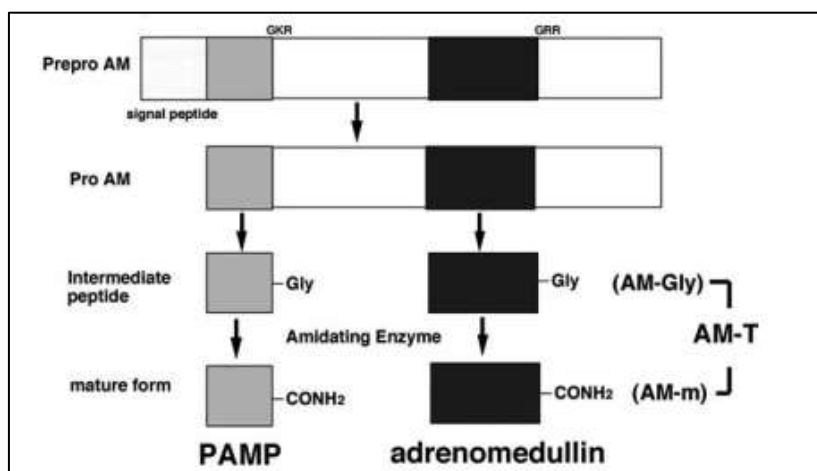


Figura 4.1. Biosíntesis de la AM y el péptido N-terminal 20 de la proadrenomedulina (PAMP). AM y PAMP se sintetizan a partir del mismo precursor del adrenomedulina, de 185 aminoácidos, y se

convierte primero en AM extendida en glicina (AM-Gly), un péptido de 53 aminoácidos que es una forma intermedia inactiva de AM. A continuación, el AM-Gly se convierte en AM maduro activo (AM-m), un péptido de 52 aminoácidos con una estructura amídica C-terminal, mediante amidación enzimática (Nishikimi et al., 2005).

Los receptores y sitios de unión de la AM están muy extendidos en el cuerpo, pero los tejidos cardiovasculares y pulmonares tienen la mayor densidad de estos sitios de unión, y una vez unido a su receptor se internaliza el complejo y se degrada intracelularmente. La NEP también metaboliza esta hormona (Voors et al., 2018).

En similitud con los NPs, la AM tiene propiedades hipotensoras, diuréticas y natriuréticas: favorece la dilatación de los vasos de resistencia y el aumento del flujo sanguíneo coronario, tiene efectos inotrópicos cardíacos positivos, desensibiliza el reflejo barorreceptor, inhibe las acciones vasoconstrictoras de la ET-1 y la Ang-II, inhibe la secreción de aldosterona y la liberación de vasopresina, el apetito de sal y la sed. Además, también impide la hipertrofia de los cardiomiocitos (Rademaker et al., 2003).

En los seres humanos sanos, la AM circula en el plasma en bajas concentraciones (aproximadamente de 13 pg/mL), pero en situaciones patológicas se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de la AM en pacientes con enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia cardíaca, y en pacientes con insuficiencia renal y shock séptico (McGrath et al., 2005). Muchos estudios han mostrado niveles elevados de AM en pacientes con insuficiencia cardíaca, y los niveles plasmáticos de AM se correlacionan con la gravedad de la HF. Se ha desarrollado un nuevo inmunoensayo que mide específicamente la AM biológicamente activa en pacientes ingresados en el servicio de urgencias con sospecha de insuficiencia cardíaca aguda, que demuestra que la AM biológicamente activa es un fuerte predictor de un evento cardiovascular. Se sabe que la administración exógena de AM en la insuficiencia cardíaca conlleva a una reducción del tamaño del infarto de miocardio, la apoptosis de los miocitos cardíacos, la remodelación del ventrículo izquierdo y los niveles de aldosterona, mientras que la hemodinámica y la supervivencia mejoraron. Por otra parte, y al igual que en los NPs, se puede utilizar sacubitril para inhibir a la NEP. Y últimamente se prefiere el uso de Adrecizumab como terapia contra el déficit de AM, ya que produce un aumento dependiente de la dosis de AM plasmática unida al anticuerpo administrado. La unión de la AM por el adrecizumab impide que la AM abandone el vaso sanguíneo,

"atrapando" de manera eficaz la AM en la circulación, siendo el efecto neto un aumento significativo de la AM plasmática funcional, lo que conduce a la restauración de la integridad vascular y a una menor vasodilatación (Voors et al., 2018).

## 5. MINERALOCORTICOIDES

Aunque es más habitual, y la mayoría de los estudios así lo defienden, la zona cortical de las glándulas suprarrenales no es el único sitio de síntesis y secreción de los mineralocorticoides. La aldosterona (hormona insignia del grupo de los mineralocorticoides) puede producirse en lugares ectópicos como el cerebro y el corazón.

La aldosterona es una hormona liposoluble derivada del colesterol (Fig. 5.1), que se sintetiza fundamentalmente por esteroidogénesis. La ACTH actúa a través de un incremento de los niveles de AMPc, activándose una PK que estimula a una colesterol esterasa que transforma los esteroides de colesterol en colesterol libre. El colesterol transformado se transporta al interior de la mitocondria gracias a que el AMPc también activa a una proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR), y dentro de la mitocondria el colesterol se metaboliza en pregnenolona, a partir de la cual se originan los diferentes esteroides, incluyendo la aldosterona. La enzima CYP11B2 o aldosterona sintasa se requiere para la conversión de corticosterona en aldosterona a través del paso intermedio a 18-OH corticosterona. Así, la CYP11B2 puede llevar a cabo las reacciones de 11 $\beta$ -hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-metil oxidación para conseguir la estructura hemiacetal C11-18 característica de la aldosterona (Kronenberg et al., 2009).

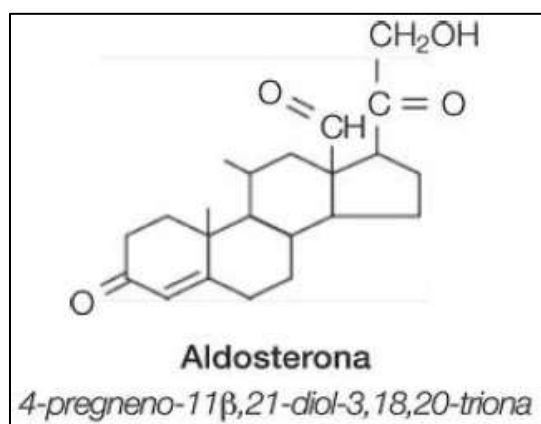


Figura 5.1. Estructura ciclopentanoperhidrofenantreno de la aldosterona, junto con su nomenclatura (Kronenberg et al., 2009).

El concepto de que el corazón produce aldosterona o una sustancia estrechamente relacionada con ella se remonta a varias décadas atrás (McGrath et al., 2005). Siendo uno de los primeros estudios en referirse al tema publicado en 1969, donde los científicos J. R. Knox y Mary F. Lockett descubrieron en perfusados cardíacos aislados una sustancia similar a la aldosterona, ya que las propiedades fisicoquímicas de la sustancia cardíaca eran coherentes con una estructura esteroidea y las acciones renales eran cualitativamente similares a las de la aldosterona, pero diferían notablemente en la latencia de la acción; mientras que la latencia de la acción de la aldosterona es de 35-50 minutos, la de la sustancia cardíaca es inferior a 5 minutos (Knox et al. 1969).

La “aldosterona cardíaca” actúa principalmente a nivel periférico en el riñón (en concreto en el túbulo contorneado distal), provocando una retención de  $\text{Na}^+$  (actividad antinatriurética) y la eliminación del potasio (actuando sobre la  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ); sabiendo que la sal arrastra agua, reteniendo  $\text{Na}^+$  se retiene simultáneamente esta (actividad antidiurética), aumentando así la presión arterial (a nivel sistémico, la aldosterona aumenta la presión arterial).

Se ha demostrado que la aldosterona está aumentada en el infarto de miocardio (hipertensión), ya que la enzima aldosterona sintasa está regulada al alza en el HF humana. El objetivo del estudio elaborado por Satoh y colaboradores consistió en determinar si el CYP11B2 y el CYP11B1 (11 $\beta$ -hidroxilasa) se expresan en los tejidos miocárdicos, y si estas enzimas a la disfunción miocárdica en el corazón humano insuficiente, entre otras cosas. Para ello, midieron los niveles de ARNm de ambas enzimas mediante RT-PCR a tiempo real. El equipo de Satoh llegó a la conclusión de que, al comprobar que la expresión del ARNm del CYP11B2 fue mayor en el grupo con HF crónica que en los grupos controles pese a que el ARNm del CYP11B1 apenas se expresó en ninguno de los dos grupos, el aumento de la expresión miocárdica del ARNm del CYP11B2 se asocia a un aumento de la fibrosis miocárdica y a la gravedad de la disfunción ventricular izquierda en la HF crónica humana. Otros estudios también dilucidaron que el transcrito del gen de la aldosterona sintasa eran significativamente mayores en las muestras de pacientes con insuficiencia cardíaca que en las de pacientes sin enfermedades cardiovasculares (Yoshimura et al., 2002). Se puede reducir sustancialmente la expresión del ARNm de CYP11B2 (y la fibrosis cardíaca) si a los pacientes de la HF crónica se tratan con una combinación de espironolactona e inhibidores de la enzima convertidora de la Ang (Satoh et al., 2002).

## 6. CARDIOMIOQUINAS

Las "cardiomioquinas" juegan un papel indispensable en el organismo como factores que son secretadas por los cardiomiocitos, fibroblastos cardíacos, células endoteliales, células inmunitarias del corazón y células musculares lisas en respuesta a los cambios en el entorno cardíaco. Las cardiomioquinas incluyen a las cardiomioquinas que se sintetizan y se liberan por los cardiomiocitos, actuando tanto de manera endocrina como autocrina/paracrina (Chiba et al., 2017). Recientemente se han demostrado varias cardiomioquinas secretadas por los cardiomiocitos. Ejercen una actividad endocrina, además de los NPs, y la ET-2 (Chiba et al., 2020).

CT-1 es un ejemplo de estas cardiomioquinas. Es producida en el corazón, y se trata de una citoquina perteneciente a la familia de la interleucina 6 (IL-6), una familia de citoquinas que utilizan la subunidad común del receptor de señalización, la glicoproteína 130 (Rose-John et al., 2017). Está implicada principalmente en acciones hipertróficas y protectoras de los cardiomiocitos (McGrath et al., 2005), y promueve también la aterosclerosis, la rigidez arterial y la inflamación vascular. Factores como el estiramiento mecánico, la hipoxia, la Ang II, la aldosterona, los factores de crecimiento, la insulina, la glucosa, las especies reactivas del oxígeno, la hipertensión y la sobrecarga de presión desencadenan la expresión de la CT-1 (Miteva et al., 2020). Estudios recientes han demostrado que los niveles plasmáticos de CT-1 se correlacionan con la presión arterial sistólica y también con la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos; la subida de la concentración de CT-1 es directamente proporcional a la gravedad de la disfunción ventricular izquierda (McGrath et al., 2005). En la aterosclerosis se ha demostrado que existe una deficiencia de CT-1, cuyos efectos se ha podido observar en ratones doble knockout ( $Apoe^{-/-} ct-1^{-/-}$ ), mostrando una reducción del colesterol total, del LDL-C, del tamaño de las placas ateroscleróticas en la raíz de la aorta y en la aorta abdominal y una mejor estabilidad de la placa (Miteva et al., 2020). Los niveles plasmáticos de CT-1 también están elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca y tras un infarto agudo de miocardio.

La cromogranina A (CHGA) es un péptido de 439 aminoácidos de 49 kDa, codificado por el gen *CHGA*, cuya localización citogenética es 14q32.12. Las proteasas y convertasas secretadas en los mismos gránulos inducen proteólisis a lo largo de su secuencia, generando varios péptidos de importancia biológica como la catestatina y la vasostatina-1, entre otros (García-Arias et al., 2020). Se ha

demostrado, al elaborar análisis inmunohistoquímicos, que la CHGA coexiste con el ANP y el BNP en los gránulos secretorios cardíacos, mostrando fuerte correlación entre ambos. Los niveles circulantes de CHGA están aumentados en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión (Chiba et al., 2017).

Otra de las cardiomiocinas que son sintetizadas en los cardiomiocitos (pero no exclusivo de ellos) es el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15), un miembro de la superfamilia TGF $\beta$  que se ha identificado como un gen inducido por el NO (Chiba et al., 2020), por lo que se secreta en respuesta al estrés oxidativo y la inflamación. Bioquímicamente contiene siete residuos de cisteína conservados que forman un nudo de cisteína distintivo de la superfamilia TGF- $\beta$ . Las funciones en donde participa este compuesto son variadas, como la regulación del apetito, el metabolismo, la supervivencia de las células y los tejidos, y la tolerancia inmunitaria (Wischhusen et al 2020). Se sabe que la sobreexpresión de GDF-15 en el corazón protege al corazón de la hipertrofia (Chiba et al., 2020), porque esta sobreexpresión conduce a enfermedades relacionadas con la homeostasis inmunitaria, su control y posterior regulación. Es de un interés creciente el neutralizar este incremento de GDF-15, y los recientes ensayos clínicos que prueban los tratamientos anti-GDF-15 parecen prometedores (Wischhusen et al 2020).

Los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGFs) con un comportamiento paracrino, autocrino o incluso endocrino (Chiba et al., 2020). Se trata de una superfamilia que incluye a 22 miembros que van de FGF-1 a FGF-23. Uno de esos FGF, el FGF-21, se expresa en los cardiomiocitos aunque la concentración de su ARNm predomina en el hígado, y se sabe que entre sus funciones se encuentra la de regulador endocrino del metabolismo, disminuyendo la glucemia a favor de la captación celular de esa glucosa, regula el metabolismo lipídico y mejora la sensibilidad a la insulina en el hígado y los tejidos adiposos. Existe un amplio abanico de factores que regulan este FGF como la obesidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólico, las miopatías mitocondriales, el ejercicio, la presencia de fructosa, glucagón e insulina en la sangre, una infusión lipídica y la exposición al frío estimula la producción del FGF-21 y aumenta sus niveles en el plasma; por otra parte, un ayuno prolongado (de más de 72 horas) disminuye la concentración de FGF-21 (Fisher et al., 2016). De manera autocrina y paracrina, FGF-21 actúa como un citoprotector de los cardiomiocitos, previniendo la hipertrofia cardíaca mediante la inhibición de la desregulación metabólica y la señalización proinflamatoria en los cardiomiocitos

(Chiba et al., 2020). Como se ha dicho antes, un nivel al alza de FGF-21 se asocia frecuentemente a miopatías mitocondriales, observándose en pacientes con encefalomiopatía neurogastrointestinal severa mitocondrial, que presentan importantes cambios en el metabolismo. En farmacología se ha desarrollado un gran número de análogos de acción prolongada y anticuerpos monoclonales agonistas para los complejos receptores (Geng et al., 2020).

La proteína FSTL-1 es una glicoproteína extracelular inducida por el TGF $\beta$ , caracterizada estructuralmente por presentar un dominio FS. Su secreción es a través de gránulos en los cardiomiocitos, y su expresión no presenta una uniformidad temporal, sino que cambia durante el desarrollo y en la enfermedad. FSTL-1 tiene un papel cardioprotector de forma autocrina/paracrina, en la vascularización y en la regulación de la respuesta inmunitaria ya que actúa como un factor endocrino antiinflamatorio (Chiba et al., 2020). Se sabe que en humanos la FSTL-1 se encuentra aumentada en las enfermedades cardiovasculares, al contrario que en los cánceres y tumores, donde las biopsias realizadas ha mostrado una disminución de FSTL-1 (en el cáncer de ovario, próstata, endometrio, riñón, carcinoma nasofaríngeo y adenocarcinoma de pulmón) pero con excepciones como el caso de cáncer cerebral, donde se existe un aumento de expresión de FSTL-1. En las enfermedades inmunitarias las concentraciones séricas se encuentran elevadas en fisiopatologías como la artritis reumatoide, la osteoartritis y el síndrome de Sjögren, actuando como un factor antiinflamatorio en la fase aguda de la enfermedad pero teniendo un efecto proinflamatorio a largo plazo y en las enfermedades crónicas. Otras fisiopatologías en la que intervienen en la obesidad, en el asma y en la fibrosis (Mattiotti et al., 2018). Se ha demostrado que el FSTL-1 puede ser una adipomioquina asociada a la insulinoresistencia y a la actividad física (Xu et al., 2020).

Las fosfolipasas A2 secretorias (sPLA2) son una clase de enzimas del tipo hidrolasa-lipasas que se almacenan principalmente en gránulos secretores responsables de la movilización de ácidos grasos poli-insaturados liberados desde la posición *sn*2 de los glicerofosfolípidos, lo cual incluye el ácido araquidónico para la generación de los eicosanoides (factor proinflamatorio), pero muestra además una mayor variedad de funciones fisiológicas (agente antimicrobiano al hidrolizar las membranas cargadas negativamente de las bacterias gram-negativas, participa en la digestión gastrointestinal, como recambio del surfactante y actúa como anticoagulante; Burke et al., 2008 ). Las enzimas almacenadas en el corazón son

principalmente PLA2G5, actuando como un factor autocrino/paracrino. En los ratones *Mmp2<sup>-/-</sup>* (ratones con deficiencia de MMP2) se produce una inflamación cardíaca presumiblemente por la elevada liberación de sPLA2 en el corazón, aumentando las citoquinas proinflamatorias. Las sPLA2s también inducen la inflamación hepática y la desregulación metabólica de forma endocrina. La sobreexpresión de las citoquinas se puede regular mediante la desactivación del gen *PLA2G5* y el tratamiento de un inhibidor pan-sPLA2 (Varespladib) (Chiba et al., 2020).

La osteocrina (OSTN) es una proteína que interesa bastante debido a su estrecha relación a los NPs, ya que pese a no poseer la estructura típica de estos, se une con una alta afinidad al receptor NPR3 (Chiba et al., 2020). Chiba et al. (2020) demostraron que, al menos en el pez cebra, se puede expresar la OSTN en los cardiomiocitos, y que los gránulos secretores de estos contenían la isoforma funcional; a diferencia del pez cebra, la sutil expresión de OSTN en mamíferos manifiesta que es de mayor atractivo su estudio como proteína secretada por los músculos y los huesos (Chiba et al., 2017). Siendo su principal fuente los huesos, cabe destacar la osteogénesis como función predominante de la OSTN, y su deficiencia provoca acortamiento óseo (Chiba et al., 2020), pero estudios recientes aclararon que OSTN podría también estar implicada en diversas enfermedades del corazón como la HF. Estudios previos indicaron que el tratamiento con OSTN era suficiente para elevar los niveles de GMPc y la actividad de la PKG, se sabe que la OSTN suprime la respuesta inflamatoria inducida por la doxorubicina *in vivo*, que bloquea el estrés oxidativo y la apoptosis de los cardiomiocitos inducidos por el DOX *in vivo* mediante la activación de la PKG, que mejora la cardiotoxicidad inducida por el DOX (Hu et al., 2020).

La última cardiomiocina que se va a comentar es la miostatina (MSTN), un miembro de la superfamilia TGF $\beta$  que actúa clásicamente como un inhibidor del crecimiento del músculo esquelético, inhibiendo la síntesis de proteínas y reduciendo el tamaño de los miotubos cuando se añade a miotubos diferenciados *in vitro* (Schiaffino et al., 2013). MSTN se expresa principalmente en el músculo esquelético y en los cardiomiocitos cuando fallan. Actúa primariamente activando un complejo receptor heterodimérico con actividad serina-treonina quinasa que comprende un receptor de tipo II (el receptor de activina 2) y un receptor de tipo I (el receptor de activina quinasa 4 y 5), promoviendo posteriormente la expresión génica regulado por los factores de transcripción SMAD2 y SMAD3 (Chiba et al., 2020). Se sabe que la deficiencia de MSTN derivada de los cardiomiocitos contribuye a la atrofia del músculo

esquelético en la insuficiencia cardíaca. Además, con el estudio llevado a cabo por Sarina Lim y su equipo, se confirmó que el déficit de miostatina es una posible causa de la cardioprotección tras un infarto de miocardio agudo, apostando por un efecto beneficioso para el corazón postinfartado (Lim et al., 2017)

## **7. CONCLUSIÓN**

El descubrimiento de todas estas hormonas rompieron los prejuicios que las personas tenían del corazón. El estudio de la fisiología de los cardiomiocitos y el amplio abanico de estas cardiomioquinas ha dado pie a diversos trabajos para la búsqueda de blancos terapéuticos que solucione las diferentes fisiopatologías que pueden padecer las personas en relación con estas hormonas. El estudio de la fisiopatología cardíaca actual ha permitido comenzar a conocer funciones distintas de este órgano, con carácter endocrino, que han dado pie a nuevas explicaciones de fenómenos patológicos (García-Arias et al., 2020). Los marcados efectos de estas hormonas generaron un gran interés en el campo de la Biología, incluyendo informes, a nivel molecular, acerca de la estructura de estas hormonas, sus genes y como se expresan, los receptores a los que se acoplan y los genes de los cuales proceden. Este conocimiento ha servido para que a nivel clínico se utilizase diversas moléculas como biomarcadores e indicadores en las enfermedades cardiovasculares o metabólicas, como ocurre con el BNP o el NT-proBNP (Chiba et al., 2020). Por último, el favorable perfil farmacológico que muestra gran parte de estas hormonas ha servido para el desarrollo de fármacos quiméricos para prolongar la vida media de las cardiomioquinas cardíacas mediante la acción agonista o antagonista en diversos receptores diana, con un enfoque exitoso como el que muestra la administración de sacubitril combinado con valsartán (Goetze et al., 2020). Pese a todo lo descubierto, probablemente investigaciones futuras aclararán ciertos puntos de estas biomoléculas, obteniendo una mejor comprensión del tema (Chiba et al., 2020).

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

Bayes-Genis, A., Barallat, J., y Richards, A. M. (2016): "A Test in Context: Neprilysin: Function, Inhibition, and Biomarker", *Journal of the American College of Cardiology*, 68(6), pp. 639–653.

Bie, P. (2018): "Natriuretic peptides and normal body fluid regulation", *Comprehensive Physiology*, 8(3), pp. 1211–1249.

Burke, J. E., y Dennis, E. A. (2008): "Phospholipase A2 Biochemistry", *Cardiovasc Drugs Ther*, 23, pp. 49–59.

Chiba, A., Watanabe-Takano, H., Miyazaki, T., y Mochizuki, N. (2018): "Cardiomyokines from the heart", *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(8), pp. 1349–1362.

Chiba, A., y Mochizuki, N. (2019): "Heart Hormones", *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*, pp. 327-340.

Clerico, A., Giannoni, A., Vittorini, S., y Passino, C. (2011). "Thirty years of the heart as an endocrine organ: Physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones", *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 301(1), pp. 12–21.

Clinkingbeard, C., Sessions, C., y Shenker, Y. (1990): "The physiological role of atrial natriuretic hormone in the regulation of aldosterone and salt and water metabolism", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70(3), pp. 582–589.

Costello-Boerrigter, L. C., Lapp, H., Boerrigter, G., Lerman, A., Bufe, A., Macheret, F., Heublein, D. M., Larue, C., y Burnett, J. C. (2013): "Secretion of prohormone of b-type natriuretic peptide, proBNP1-108: Is increased in heart failure", *JACC: Heart Failure*, 1(3), pp. 207–212.

Dal Lin, C., Tona, F., y Osto, E. (2018): "The heart as a psychoneuroendocrine and immunoregulatory organ", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1065, pp. 225–239.

Davenport, A. P., Hyndman, K. A., Dhaun, N., Southan, C., Kohan, D.E., Pollock, J. S., Pollock, D. M., Webb, D. J., y Maguire, J. J. (2016): "Endothelin", *Pharmacological reviews*, 68, pp. 357–418.

de la Iglesia, R., Loria-Kohen, V., Zulet, M. A., Martinez, J. A., Reglero, G., y de Molina, A. R. (2016): "Dietary strategies implicated in the prevention and treatment of metabolic syndrome", *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), pp. 1–21.

Dhaun, N., y Webb, D. J. (2019.): "Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics", *Nature Reviews Cardiology*, 6.

Dueñas, A. F. (2008): "Antropología del corazón (i). El corazón A través de la historia de la medicina", *Boletín de la Real Academia de Córdoba de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes*, 87(154), pp. 305-322.

Felker, G. M., Anstrom, K. J., Adams, K. F., Ezekowitz, J. A., Fiuzat, M., Houston-Miller, N., Januzzi Jr, J. L., Mark, D. B., Pina, I. L., Passmore, G., Whellan, D.

J., Yang, H., Cooper, L. S., Leifer, E. S., Desvigne-Nickens, P., y O'Connor, C. M. (2017): "Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial", *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(8), pp. 713–720.

Fisher, F. M., y Maratos-Flier, E. (2016): "Understanding the Physiology of FGF21", *Annual Review of Physiology*, 78, pp. 223–241.

Fu, S., Ping, P., Wang, F., y Luo, L. (2018): "Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure", *Journal of Biological Engineering*, 12(1), pp. 1–21.

Galié, N., Manes, A., y Branzi, A. (2004): "The endothelin system in pulmonary arterial hypertension", *Cardiovascular Research*, 61(2), pp. 227–237.

García-Arias, M. R., Gómez-Acosta, S. A., Medina-Galindo, J., Alavez-Torres, E., Cedillo-Urbina, M. R., Azuara-Negrete, N. D., García-Garcilazo, L. A., Gonzaga-López, T. I. (2020): "Heart as an endocrine organ". *Medicina Interna de Mexico*, 36(2), pp. 199–211.

Geng, L., Lam, K. S. L., y Xu, A. (2020): "The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic", *Nature Reviews Endocrinology*, 16(11), pp. 654–667.

Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., y de Bold, A. J. (2020): "Cardiac natriuretic peptides", *Nature Reviews Cardiology*, 17(11), pp. 698–717.

Hodgson-Zingman, D. M., Karst, M. L., Zingman, L. V., Heublein, D. M., Darbar, D., Herron, K. J., Ballew, J. B., de Andrade, M., John C. Burnett Jr., J. C., y Olson, T. M. (2008): "Atrial Natriuretic Peptide Frameshift Mutation in Familial Atrial Fibrillation", *New England Journal of Medicine*, 359(2), pp. 158–165.

Hu, C., Zhang, N., Wei, W., Li, L., Ma, Z., y Tang, Q. (2020): "Osteocrin attenuates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiotoxicity", *Clinical and Translational Medicine*, pp. 1–19.

Ichiki, T., Huntley, B. K., Sangaralingham, S. J., y Burnett, J. C. (2015): "Pro-Atrial Natriuretic Peptide: A Novel Guanylyl Cyclase-A Receptor Activator That Goes Beyond Atrial and B-Type Natriuretic Peptides", *JACC: Heart Failure*, 3(9), pp. 715–723.

Kakinuma, Y., Miyauchi, T., Yuki, K., Murakoshi, N., Goto, K., y Yamaguchi, I. (2001): "Novel molecular mechanism of increased myocardial Endothelin-1 expression in the failing heart involving the transcriptional factor hypoxia-inducible factor-1a induced for impaired myocardial energy metabolism", *Circulation*, 103, pp. 2387–2394.

Knox, J. R., y Lockett, M. F. (1969): "Similarity between a substance produced by the heart in vitro and the 18-monoacetyl derivative of D-aldosterone", *The Journal of Endocrinology*, 43(2), pp. 315–316.

Kuwahara, K., Nakagawa, Y., y Nishikimi, T. (2018): "Cutting edge of brain natriuretic peptide (BNP) research: The diversity of BNP immunoreactivity and its clinical relevance", *Circulation Journal*, 82(10), pp. 2455–2461.

Lenz, A. M. (2011): "Natriuretic peptides in children: Physiology and clinical utility", *Current Opinion in Pediatrics*, 23(4), pp. 452–459.

Lim, S., McMahon, C. D., Matthews, K. G., Devlin, G. P., Elston, M. S., y Conaglen, J. V. (2017): "Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction", *Heart Lung and Circulation*, 27(6), pp. 693–701.

Ling, L., Maguire, J. J., y Davenport, A. P. (2013): "Endothelin-2, the forgotten isoform: Emerging role in the cardiovascular system, ovarian development, immunology and cancer", *British Journal of Pharmacology*, 168(2), pp. 283–295.

Lugnier, C., Meyer, A., Charloux, A., Andrès, E., Gény, B., y Talha, S. (2019): "The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure". *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), pp. 1746-1766.

Marques da Silva, P., y Aguiar, C. (2017): "Sacubitril/valsartan: An important piece in the therapeutic puzzle of heart failure", *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 36(9), pp. 655–668.

Mattiotti, A., Prakash, S., Barnett, P., y van den Hoff, M. J. B. (2018): "Follistatin-like 1 in development and human diseases", *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(13), pp. 2339–2354.

McGrath, M. F., Kuroski De Bold, M. L., y de Bold, A. J. (2005): "The endocrine function of the heart", *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16(10), pp. 469–477.

Miteva, K., Baptista, D., Montecucco, F., Asrih, M., Burger, F., Roth, A., Fraga-Silva, R. A., Stergiopoulos, N., Mach, F., y Brandt, K. J. (2020): "Cardiotrophin-1 Deficiency Abrogates Atherosclerosis Progression", *Scientific Reports*, 10(1), pp. 1–14.

Miura, K., Namba, N., Fujiwara, M., Ohata, Y., Ishida, H., Kitaoka, T., Kubota, T., Hirai, H., Higuchi, C., Tsumaki, N., Yoshikawa, H., Sakai, N., Michigami, T., y Ozono, K. (2012): "An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene", PLoS ONE, 7(8), pp. 1–10.

Miyazaki, T., Otani, K., Chiba, A., Nishimura, H., Tokudome, T., Takano-Watanabe, H., Matsuo, A., Ishikawa, H., Shimamoto, K., Fukui, H., Kanai, Y., Yasoda, A., Ogata, S., Nishimura, K., Minamino, N., y Mochizuki, N. (2017): "A New Secretory Peptide of Natriuretic Peptide Family, Osteocrin, Suppresses the Progression of Congestive Heart Failure After Myocardial Infarction", Journal of the American Heart Association, pp. 1-47.

Moghtadaei, M., Polina, I., y Rose, R. A. (2015): "Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes", Progress in Biophysics and Molecular Biology, 120(1–3), pp. 37–49.

Myhre, P. L., Vaduganathan, M., Claggett, B., Packer, M., Desai, A. S., Rouleau, J. L., Zile, M. R., Swedberg, K., Lefkowitz, M., Shi, V., McMurray, J. J. V., y Solomon, S. D. (2019): "B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial", Journal of the American College of Cardiology, 73(11), pp. 1264–1272.

Najenson, A. C., Bianchi, M., Courreges, A. P., Rodriguez, M. R., Casco, V. H., Vatta, M. S., y Bianciotti, L. G. (2019): "The exocrine pancreas is an extracardiac source of atrial natriuretic peptide", Pflugers Archiv European Journal of Physiology, 471(6), pp. 915–924.

Nakagawa, Y., Nishikimi, T., y Kuwahara, K. (2019): "Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart", Peptides, 111, pp. 18–25.

Nishikimi, T., y Matsuoka, H. (2005). "Cardiac adrenomedullin: Its role in cardiac hypertrophy and heart failure". Current Medicinal Chemistry: Cardiovascular and Hematological Agents, 3(3), pp. 231–242.

Piechota, M., Banach, M., Jacoń, A., y Rysz, J. (2008): "Natriuretic peptides in cardiovascular diseases", Cellular and Molecular Biology Letters, 13(2), pp. 155–181.

Rademaker, M. T., Cameron, V. A., Charles, C. J., Lainchbury, J. G., Nicholls, M. G., y Richards, A. M. (2003): "Adrenomedullin and heart failure", Regulatory Peptides, 112(1–3), pp. 51–60.

Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., y Mehta, J. L. (2017): "Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds", *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(8), pp. 215–225

Rose-John, S. (2017): "Interleukin-6 family cytokines", *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2), 1–18.

Saito, Y. (2010): "Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use", *Journal of Cardiology*, 56(3), pp. 262–270.

Santhekadur, P. K., Kumar, D. P., Seneshaw, M., Mirshahi, F., y Sanyal, A. J. (2017): "The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 92, pp. 826–835.

Satoh, M., Nakamura, M., Saitoh, H., Satoh, H., Akatsu, T., Iwasaka, J, Masuda, T., y Hiramori, K. (2002): "Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart". *Clinical Science*, 102(4), 381–386.

Schiaffino, S., Dyar, K. A., Ciciliot, S., Blaauw, B., y Sandri, M. (2013): "Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy". *FEBS Journal*, 280(17), pp. 4294–4314.

Schirger, J. A., Heublein, D. M., Chen, H. H., Lisy, O., Jougasaki, M., Wennberg, P. W., y Burnett, J. C. (1999): "Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure", *Mayo Clinic Proceedings*, 74(2), pp. 126–130.

Seferovic, J. P., Claggett, B., Seidelmann, S. B., Seely, E. W., Packer, M., Zile, M. R., Rouleau, J. L., Swedberg, K., Lefkowitz, M., Shi, V. C., Desai, A. S., McMurray, J. J. V., y Solomon, S. D. (2017): "Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial", *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 5(5), pp. 333–340.

Sellitti, D. F., Koles, N., y Mendona, M. C. (2011): "Regulation of C-type natriuretic peptide expression", *Peptides*, 32(9), pp. 1964–1971.

Sharma, P., Hingorani, A., Jia, H., Hopper, R., Brown, M. J. (1999): "Quantitative association between a newly identified molecular variant in the endothelin-2 gene and human essential hypertension", *Journal of Hypertension*, 17, pp. 1281–1287.

Singh, J. S. S., Burrell, L. M., Cherif, M., Squire, I. B., Clark, A. L., y Lang, C. C. (2017): "Sacubitril/valsartan: Beyond natriuretic peptides", *Heart*, 103(20), pp. 1569–1577.

Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M.A., Pieske, B., Redfield, M.M., Rouleau, J.L., van Veldhuisen, D.J., Zannad, F., Zile, M.R., Desai, A.S., Claggett, B., Jhund, P.S., Boytsov, S.A., Comin-Colet, J., Cleland, J., Düngen, H.-D., Goncalvesova, E., Katova, T., Kerr Saraiva, J.F., Lelonek, M., Merkely, B., Senni, M., Shah, S.J., Zhou, J., Rizkala, A.R., Gong, J., Shi, V.C., y Lefkowitz, M. P. (2019): "Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction", *New England Journal of Medicine*, 381(17), pp.1609–1620.

Solomon, S. D., Zile, M., Pieske, B., Voors, A., Shah, A., Kraigher-Krainer, E., Shi, V., Bransford, T., Takeuchi, M., Gong, J., Lefkowitz, M., Packer, M., y McMurray, J. J. (2012): "The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial", *The Lancet*, 380(9851), pp. 1387–1395.

Stewart, P. M. (2009): "LA CORTEZA SUPRARRENAL", en Kronenberg, H. M., Melmed, S., Polonsky, K.S., y Larsen, P.R. (eds.): "Williams Tratado de Endocrinología", Madrid, Elseiver, pp. 456.

Tanase, D. M., Radu, S., Al Shurbaji, S., Baroi, G. L., Costea, C. F., Turliuc, M. D., Ouatu, A., y Floria, M. (2019): "Natriuretic peptides in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: From molecular evidences to clinical implications", *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), pp. 1–23.

Tota, B., Angelone, T., Mazza, R., y Cerra, M. (2008): "The Chromogranin A-Derived Vasostatsins: New Players in the Endocrine Heart", *Current Medicinal Chemistry*, 15(14), pp. 1444–1451.

Verboven, K., Hansen, D., Jocken, J. W. E., y Blaak, E. E. (2017). "Natriuretic peptides in the control of lipid metabolism and insulin sensitivity", *Obesity Reviews*, 18(11), pp. 1243–1259.

Volpe, M., Carnovali, M., y Mastromarino, V. (2016): "The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment", *Clinical Science*, 130(2), pp. 57–77.

Voors, A. A., Kremer, D., Geven, C., ter Maaten, J. M., Struck, J., Bergmann, A., Pickkers, P., Metra, M., Mebazaa, A., Düngen, H., y Butler, J. (2019): "Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application", *European Journal of Heart Failure*, 21(2), pp. 163–171.

Wischhusen, J., Melero, I., y Fridman, W. H. (2020): "Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint", *Frontiers in Immunology*, 11(951), pp.1-21

Xu, X., Zhang, T., Mokou, M., Li, L., li, P., Song, J., Liu, H., Zhu, Z., Liu, D., Yang, M., y Yang, G. (2020): "Follistatin-like 1 as a novel adipo-myokine related to insulin resistance and physical activity", pp. 1–29.

Yoshimura, M., Nakamura, S., Ito, T., Nakayama, M., Harada, E., Mizuno, Y., Sakamoto, T., Yamamuro, M., Saito, Y., Nakao, K., Yasue, H., y Ogawa, H. (2002): "Expression of aldosterone synthase gene in failing human heart: Quantitative analysis using modified real-time polymerase chain reaction", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(8), pp. 3936–3940.