

El corazón como órgano endocrino

Heart as an endocrine organ.

Mario Ramón García-Arias,¹ Sandra Aidee Gómez-Acosta,² Julieta Medina-Galindo,² Enrique Alavez-Torres,² Martín Rodrigo Cedillo-Urbina,² Néstor David Azuara-Negrete,² Laura Anahí García-Garcilazo,² Teresa Ivonne Gonzaga-López³

Resumen

En el decenio de 1960, posterior a los trabajos realizados por Braunwald de la función de la norepinefrina, surgió el concepto del corazón como órgano endocrino. Posteriormente, mediante el estudio de la fisiología de los cardiomiocitos auriculares y ventriculares, se identificó una familia de hormonas con efecto paracrino conocida como péptidos natriuréticos, moléculas con funciones diversas relacionadas con la homeostasia del volumen sanguíneo, el gasto cardíaco y las concentraciones de sodio sérico y agua corporal total. Estos ensayos fueron la pauta para que se estudiaran nuevas moléculas relacionadas con la función contráctil del corazón; ejemplo de ello es la familia de endotelinas, la adrenomodulina y, recientemente, los últimos advenimientos sobre la función de la neprilisina y cromogranina. En 2003 se identificó el vínculo de varios de estos péptidos con el proceso de lipólisis y, por ende, con las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, además de su relación con las concentraciones de glucosa y la sensibilidad periférica a la insulina. Actualmente, el enfoque de estudio de estas nuevas moléculas no se limita solo al campo de la fisiología cardiovascular, sino que se ha ampliado a otras ramas de la medicina, incorporando conocimientos al ámbito clínico con novedosas herramientas diagnósticas y blancos terapéuticos desarrollados en relación con enfermedades cardiovasculares. En este artículo se hace un recuento de las funciones endocrinas del corazón, dejando atrás la visión tradicionalista de éste únicamente como una bomba y llevándolo a un concepto superior, más completo e integral.

PALABRAS CLAVE: Corazón; péptidos; síndrome metabólico.

Abstract

In the 1960s, hence the concept of the heart as an endocrine organ after the work carried out by Braunwald, about the function of norepinephrine. Afterwards, through the study of the physiology of atrial and ventricular cardiomyocytes it was identified a family of hormones with paracrine function known as natriuretic peptides; molecules with different functions related with a homeostasis effect on blood volume, cardiac output, serum concentrations of sodium and total body water. These studies were the guideline to identify new molecules related with the contractile function of the heart. Example: endothelin's family, adrenomoduline and, recently, the function of neprilisin and cromogranine. In 2003, it was identified the relationship of these peptides to lipolysis and thus, to the serum concentrations of triglycerides, cholesterol, glucose and peripheral insulin sensitivity. Nowadays, the study of these molecules isn't limited only in cardiovascular physiology, it has been extended to other areas of medicine; introducing new knowledge in clinics, new diagnostic tools, and therapeutic targets related to cardiovascular diseases. This review emphasizes the endocrine function of heart, leading apart the traditional concept of heart as a pump, and taking to a well-rounded and integral concept of it as an endocrine organ.

KEYWORDS: Heart; Peptides; Metabolic syndrome.

¹ Residente de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

² Residente de Medicina Interna.

³ Médico adscrito.

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México, México.

Recibido: 14 de diciembre 2018

Aceptado: 15 de mayo 2019

Correspondencia

Mario García Arias
mario.arias7@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Arias MR, Gómez-Acosta SA, Medina-Galindo J, Alavez-Torres E y col. El corazón como órgano endocrino. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):199-211.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.2911>

ANTECEDENTES

La visión del corazón como órgano endocrino tiene como primer antecedente los trabajos de Otto Loewi en el decenio de 1920, quien realizó experimentos estimulando nervios simpáticos del corazón de tortuga; observó aumento en la velocidad y fuerza de contracción de las células miocárdicas. En el decenio de 1960, posterior a los trabajos realizados por Brauwnald de la función de la norepinefrina, surgió el concepto del corazón como órgano endocrino.¹ En esa década surgieron varios autores, entre los que destacó Kish, quien describió el aparato de Golgi y gránulos cromafines del tejido cardiaco, principalmente a nivel de las aurículas, los cuales sintetizaban polipéptidos con una función aún no conocida.¹ Sin embargo, a finales del decenio de 1970, los trabajos realizados por Bold confirmaron que estos gránulos contenían péptidos que ejercían una función en la regulación del tono y contractilidad miocárdica, lo que sentó las bases fisiológicas de la función hormonal del corazón.¹

Péptidos natriuréticos

Antecedentes

Los péptidos natriuréticos son una familia de hormonas con efecto paracrino. El primero en descubrirse fue el péptido natriurético auricular en 1981; posteriormente se descubrió el péptido natriurético tipo B y C, en 1989 y 1990, respectivamente.²

Los dos primeros (péptido A y B) son péptidos con síntesis exclusiva en los miocitos auriculares y ventriculares, respectivamente; mientras que el péptido C también puede hacerlo en células endoteliales, neuronas y células de Leydig.³ Se ha estudiado principalmente su efecto vasodilatador y en la homeostasia del volumen sanguíneo y el gasto cardiaco al regular las concentraciones de

sodio sérico y agua corporal total.^{2,3} Sin embargo, recientemente se estudiaron otros efectos de estos péptidos, como en la lipólisis (2003) y, por ende, con las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, además de su relación con las concentraciones séricas de glucosa y la sensibilidad periférica a la insulina.³

Características estructurales

Péptido natriurético A

El gen que codifica esta proteína es NPPA, localizado en el cromosoma 1p36.21, conformado por tres exones y dos intrones, da origen al preproANP, un polipéptido de 151 aminoácidos que posteriormente se convierte a una isoforma de 126 aminoácidos conocido como proANP, ésta es la forma de reserva de la molécula en los gránulos auriculares.⁴

Una vez liberado el proANP de los gránulos auriculares hacia el sistema circulatorio, tras la distensión auricular por un estímulo neurohumoral, se une a una proteasa cardiaca (corina), que se sintetiza en la matriz extracelular de los cardiomiocitos, permitiendo la conversión del proANP a su forma activa ANP, que está conformada por 28 aminoácidos.⁴

Péptido natriurético B

El gen que codifica esta proteína es NPPB, localizado en el cromosoma 1p36.2, conformado por tres exones y dos intrones, da origen a un polipéptido de 134 aminoácidos conocido como PreproBNP. Existe un cambio estructural de PreproBNP hacia ProBNP (108 aminoácidos) catalizado por una enzima aún no identificada; sin embargo, se ha postulado la teoría de que la enzima corina también actúa en esta reacción,⁴ llevando esta reacción hasta la transcripción a BNP (32 aminoácidos), que se lleva principalmente en los ventrículos regulada por el factor de

transcripción GATA4.3 posterior a la distensión ventricular debido al incremento en el requerimiento sanguíneo en el organismo.

Péptido natriurético C

El gen que codifica esta proteína es NPPC, localizado en el cromosoma 2q24-qter, conformado por dos exones y un intrón, da origen al preproCNP un polipéptido de 126 aminoácidos, que posteriormente se convierte a una isoforma de 103 aminoácidos conocido como pro. La conversión de proANP se da por una proteasa intracelular de las células endoteliales (furina), permitiendo la conversión del proCNP a su forma activa CNP conformada por 53 aminoácidos (**Cuadro 1**).⁴

Fisiología

Su principal mecanismo de acción se relaciona con la activación del receptor al péptido natriurético tipo A NPR-A, lo que permite la activación de la enzima guanilato ciclasa para la producción de GMP cíclico, un segundo mensajero que activa protein cinasas G PKGs.

Por último, a diferencia del péptido natriurético A y B que favorecen la síntesis de GMP cíclico, el péptido C tiene efectos intracelulares mediados por la inhibición de proteínas G, llevando a la activación de fosfolipasa C.⁴

Entre sus principales efectos destacan la regulación del volumen intravascular, vasodilatación y natriuresis,^{4,5} que ejercen efectos específicos en distintas dianas (**Cuadro 2**).

Expresión clínica

En la actualidad, la principal aplicación clínica demostrada y recomendada de los péptidos natriuréticos radica en la medición de ProBNP y BNP como parte del algoritmo diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica o aguda; con puntos de corte diferentes para cada caso.⁶

Sin embargo, en 2003 se describió la relación de los péptidos natriuréticos, principalmente el tipo A, con la inducción de lipólisis mediada por GMPC, aumentando la conversión de tejido adiposo blanco a pardo e incrementando la sensibilidad periférica a la insulina, lo que ha

Cuadro 1. Características de los péptidos natriuréticos²⁻⁴

Tipo	Expresión tisular	Isoformas (aminoácidos)	Vida media
Péptido natriurético A	Aurículas, ventrículos, riñón, tejido adiposo y cerebro	PreproANP (151 aminoácidos) ProANP (126 aminoácidos) ANP (28 aminoácidos)	2 minutos
Péptido natriurético B	Ventrículos, atrios y cerebro	PreproBNP (134 aminoácidos) ProBNP (108 aminoácidos) BNP (32 aminoácidos)	20 minutos
Péptido natriurético C	Hueso, cerebro, endotelio, corazón	PreproCNP (126 aminoácidos) ProCNP (103 aminoácidos) CNP (53 aminoácidos)	2.6 minutos

ANP: péptido natriurético tipo A; BNP: péptido natriurético tipo B; CNP: péptido natriurético tipo C.

Cuadro 2. Efectos de los péptidos natriuréticos⁷⁻⁹

Órgano diana	Efectos biológicos
Riñón	Incrementa el filtrado glomerular mediante vasodilatación de las arteriolas aferentes y vasoconstricción de las arteriolas eferentes. Induce natriuresis inhibiendo el cotransporte Na/H en el túbulo proximal y Na/Cl en el túbulo distal. Induce diuresis, mediante la inhibición de la unión de acuaporina-2 a la membrana apical del túbulo colector
Corazón	Disminución de la precarga y por ende el gasto cardíaco. Inhibe la remodelación cardíaca
Hemodinámico	Vasodilatación (principalmente CNP)
Endocrino	Contrarreguladora del sistema renina-angiotensina-aldosterona y autacoides (endotelina)
Mitogénesis	Inhibición del factor de crecimiento mediado por fibroblastos (principalmente CNP)

Na/H: sodio/hidrógeno; Na/Cl: sodio/cloro; CNP: péptido natriurético tipo C.

tomado relevancia en relación con la posible asociación con síndrome metabólico.^{7,8}

Un ejemplo de ello es la medición de NT-pro-BNP, la disminución de sus concentraciones se ha relacionado con dislipidemia, hipertensión arterial e hiperinsulinemia.⁹

Debido al efecto pleiotrópico y cardiometabólico de los péptidos natriuréticos, se ha incrementado su estudio, siendo un blanco terapéutico en estudio del síndrome metabólico.

Endotelina

Antecedentes

En 1984 O'Brien y McMurthy realizaron experimentos en los que observaron que después de seis horas una muestra de suero obtenida de un medio de cultivo de células endoteliales de aorta de bovino lograba producir vasoconstricción de las arterias pulmonares.¹⁰ Posteriormente, en 1985, Hickey y su grupo identificaron un factor con acciones vasoconstrictoras que también se obtuvo de un medio de cultivo de células endoteliales aórticas bovinas.¹¹ Sin embargo, en 1988 un grupo de investigadores de la Universidad de Tsukuba, comandado por Masashi Yanagisawa

y Hiroki Kurihara, inició la purificación de este péptido contráctil y le llamaron endotelina y es el vasoconstrictor más potente identificado hasta la fecha.¹¹

Descripción

La endotelina es un péptido de 21 aminoácidos, que tiene propiedades vasoconstrictoras (10 veces más potente que angiotensina II). Este péptido pertenece a una familia conformada por 4 péptidos: endotelina 1 (ET-1), endotelina 2 (ET-2), endotelina 3 (ET-3) y endotelina 4 (ET-4).¹⁰ Los genes humanos de ET-1, ET-2, ET-3 están localizados en los cromosomas 6, 1 y 20, respectivamente. Las cuales actúan como moduladores del tono vasomotor, proliferación celular, producción hormonal, equilibrio del sodio, neurotransmisión y desarrollo de la cresta neural.¹²

Características estructurales

La endotelina 1 (ET-1) está formada por 21 aminoácidos con cuatro residuos de cisteína, con dos puentes de disulfuro que forman una estructura semicónica. Los puentes de disulfuro y el dominio carboxiterminal son decisivas para la unión de la endotelina con su receptor específico y para conservar su actividad biológica.¹²

Familia de endotelina

Endotelina 1

La PreproET-1, péptido de 212 aminoácidos, es el primer producto del gen ET-1. Este precursor se transforma en pro-ET-1 mediante la eliminación de una secuencia corta mediante una señal peptidasa, luego se transforma a Big-ET-1 (péptido de 38 aminoácidos) a través de la actividad de una enzima de maduración de la familia de las subtilisinas, la furina. La ET-1 madura se obtiene por escisión proteolítica de Big-ET-1 por la enzima convertidora de endotelina (ECE). La importancia fisiológica de la conversión de BigET a ET-1 radica en la mayor potencia vasoconstrictora del péptido maduro (aproximadamente 140 veces más potente).¹² La ET-1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, los pulmones, los riñones, el páncreas y en el bazo; cuando la célula endotelial es expuesta a determinado estímulo, la liberación de endotelina 1 ocurre a los pocos minutos y su tiempo de vida media plasmático es breve, de 2 a 7 minutos. En el pulmón se degrada mediante el receptor de ET-1 de tipo B (ETB). En los riñones la ET-1 puede ser degradada por la endopeptidasa neutral (NEP) en el tubo contorneado proximal.¹²

Endotelina 2

La preproendotelina 2 se forma después de la transcripción del gen EDN2, posteriormente es escindida por una furina, a BigET-2, un péptido de 38 aminoácidos. La ET-2 es producida primariamente en el riñón y en el intestino, así como por la placenta, el útero y el miocardio.¹³ Existe evidencia de que la ET-2 desempeña un papel clave en la fisiología ovárica, puesto que su señalización final facilita la ovulación.^{13,14}

Endotelina 3

La endotelina 3 es la única isoforma que puede distinguir entre los dos subtipos de receptores,

tiene la misma afinidad por los receptores ETB que ET-1 y ET-2, pero tiene afinidad por ETA mucho menor que las otras isoformas. La ET-3 es la de menor efecto vasoconstrictor y se produce en el cerebro, el intestino y en menor proporción en los pulmones y los riñones.¹⁰

Receptores de endotelina

En los mamíferos las endotelinas producen sus efectos biológicos mediante la activación de dos subtipos de receptores, el receptor de endotelina A (ETAR) y el receptor de endotelina B (ETBR), que pertenecen a la clase 1 (familia A o rodopsina-like) acoplada a la proteína G, abarcando siete receptores transmembrana. ET-1 y ET-2 tienen mayor afinidad por ETAR que ET-3, mientras que los tres péptidos tienen afinidades similares para ETBR. ETAR y ETBR están acoplados a múltiples sistemas de segundos mensajeros.¹³

Receptor de endotelina A

Se encuentra en el cromosoma 4 y codifica una proteína de 427 aminoácidos. La activación de ETAR estimula la formación de cAMP. El ARNm de ETAR es abundante en células del músculo liso vascular y es responsable de inducir la proliferación celular y vasoconstricción.¹³ Los receptores de ETA están localizados en el músculo liso vascular de arterias y venas, así como en los vasos de resistencia intrarrenal y, probablemente debido a la alta densidad de los receptores de ET, la vasculatura renal es altamente sensible a las acciones vasoconstrictoras pre y posglomerulares de la ET-1.¹⁴

Receptor de endotelina B

El gen ETB humano (EDNRB) comprende 7 exones y 6 intrones, se encuentra en el cromosoma 13 y codifica una proteína de 442 aminoácidos. El receptor ETB tiene un extremo N inusualmente largo. La activación de ETBR inhibe la formación de cAMP al tiempo que aumenta la

producción de fosfoinositol.¹² El ARNm de ETBR está presente predominantemente en células vasculares endoteliales y gliales en el cerebro y son mediadores de la relajación vascular por activación de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, además de intervenir en la depuración de la ET-1.¹⁴

Correlación clínica

Hipertensión arterial pulmonar

Los pulmones son el blanco primario de los efectos de la ET-1 y es el sitio especial para las vías metabólicas de la ET-1. Los receptores ETA predominan a lo largo de la arteria pulmonar, en comparación con los receptores ETB que prevalecen en el músculo liso de la vía aérea, en los capilares y en el tejido de la pared alveolar.^{15,16} La ET-1 induce broncoconstricción a través de dos mecanismos: a) por estimulación en la producción de tromboxanos y la subsecuente activación de los receptores a tromboxanos que se encuentran en las células de músculo liso bronquial; b) las células del epitelio bronquial secretan endotelina-1 y el péptido puede unirse nuevamente a células de músculo liso, actuando de manera autocrina, hecho que contribuye a la aparición de hipertensión pulmonar.¹⁷

Insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la ET-1 circulante está elevada y se correlaciona con la gravedad hemodinámica y los síntomas. Por tanto, los mediadores implicados en el control de la función miocárdica y el tono vascular pueden participar en su fisiopatología.

La ET-1 tiene un efecto inotrópico y cronotrópico positivo. Pueden inducir hipertrofia cardíaca al ser un potente mitógeno de los miocitos cardíacos por la estimulación de ambos receptores ETA y ETB.¹³

En la insuficiencia cardíaca la principal fuente de circulación de la ET-1 parece ser el lecho vascular pulmonar. Debido a que existe correlación entre las concentraciones plasmáticas de ET-1 y las presiones de llenado cardíaco y el grado de hipertensión pulmonar, la distensión vascular es un estímulo para el aumento de la producción de ET-1 (**Cuadro 3**).¹⁴

Hipertensión arterial sistémica

El aumento de las concentraciones plasmáticas de ET-1 se observa en pacientes con aclaramiento renal deficiente. La endotelina 1 y los receptores ETA desempeñan un papel en el mantenimiento del tono vasomotor basal, causando incremento dosis-dependiente en la presión arterial sanguínea. El efecto vasopresor a largo plazo característico de la endotelina no es dependiente de las concentraciones en plasma, sino de la disociación lenta de los receptores.¹⁶

Asimismo, la ET-1 está directamente relacionada con la agregación plaquetaria y formación de trombos, lo que agrava padecimientos como la aterosclerosis e isquemia coronaria.¹⁷

Efecto renal

La ET-1 estimula la producción de matriz extracelular e inhibe la reabsorción de sodio y agua a través del túbulo colector, efectos que están mediados principalmente de manera autocrina-paracrina, mientras que los receptores de ETB tubulares renales inhiben la reabsorción de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle (**Cuadro 4**).¹⁵

Neprilisina

Antecedentes

La neprilisina es una molécula de descubrimiento relativamente reciente, descrita por primera vez

Cuadro 3. Receptores de endotelina^{10,12-14}

Receptor	Cromosoma	Expresión clínica	Expresión bioquímica	Expresión clínica
Endotelina A	4	Vasoconstricción pre y pos-glomerular	Proliferación celular y vasoconstricción vascular	Vasoconstricción pre y pos-glomerular
Endotelina B	13	Vasodilatación mediada por óxido nítrico y prostaciclina	Inhibe la formación de AMPc, aumenta el fosoinositol	Vasoconstricción endotelial e interacción glial en el sistema nervioso central

AMPc: adenosín monofosfato cíclico.

Cuadro 4. Efectos de la endotelina¹⁵⁻¹⁷

Diana	Manifestación clínica	Efecto fisiológico	Complicaciones
Vías respiratorias	Hipertensión arterial pulmonar	Estimulación de tromboxanos y estimulación de músculo liso bronquial	Broncoconstricción, aumento de las resistencias vasculares pulmonares
Corazón	Insuficiencia cardíaca	Hipertrofia cardíaca por aumento en la cantidad de citocinas y factores de crecimiento estimulado por ET-A y ET-B	Deterioro de la función del ventrículo izquierdo, hipertrofia cardíaca
Endotelio	Hipertensión arterial sistémica	Estado proinflamatorio, vasoconstricción periférica	Aumento de las resistencias periféricas, menor tolerancia al ejercicio
Riñones	Sistema renina angiotensina aldosterona	Vasoconstricción a nivel cortical y medular, estimulación de la matriz extracelular, inhibición de reabsorción de sodio y agua	Hipertensión arterial sistémica

ET-A: endotelina 1 de tipo A; ET-B: endotelina 1 de tipo B.

como parte de un grupo de enzimas proteasas junto a la termolisina y proteasas de las bacterias *Bacillus subtilis* y *Streptomyces griseus* que tenían como característica común ser inhibidas por quelantes de metales,^{18,19} fue purificada por Kerr y Kenny en 1974 en el borde en cepillo de las células del túbulo proximal de riñón del ratón.¹⁹

Actualmente se conoce a la neprilisina, llamada también endopeptidasa neutra, neuropeptidasa, CD10 y encefalina, como una molécula transmembrana que pertenece a la familia de las metaloproteasas de cinc, que puede ligar una amplia gama de sustancias, como la insulina, encefalina, bradisinina, endotelina 1, neurotensina y beta amiloide; sin embargo, mediante la

unión a péptidos natriuréticos, adrenomodulina, angiotensina I y II, bradisinina, sustancia P, causando su inhibición, ejerce sus acciones más relevantes en el cuerpo y es el mayor campo de estudio en la actualidad.^{18,19}

Características moleculares

Es una enzima metaloproteasa de membrana con un dominio catalítico extracelular grande, una región transmembrana y una pequeña porción intracelular conformada por 27 aminoácidos que contiene el dominio N-terminal de la proteína. Tiene la capacidad de desligarse de ellas, convirtiéndose en una molécula estable soluble en la sangre, que mantiene sus funciones catalíticas.²⁰

Fisiología

Los péptidos natriuréticos son hormonas endógenas metabolizadas por la neprilisina, de tal forma que cuando ésta se inhibe, los péptidos aumentan su vida media y sus efectos se prolongan. Contrarresta la retención de sodio y mejora la respuesta vasodilatadora. Todos los péptidos son degradados mediante dos procesos: internalización de receptores natriuréticos con posterior degradación lisosomal y degradación enzimática mediada por la endopeptidasa neutral.²¹

La neprilisina funciona como receptor de péptidos natriuréticos, el BNP es parcialmente metabolizado por la neprilisina, que degrada de forma catalítica el anillo de aminoácidos que contiene, disminuyendo los efectos de este nivel a nivel sistémico; asimismo, metaboliza al 100% el ANP y el CNP, estudios recientes demostraron que la neprilisina no degrada el proBNP, la forma más abundante de los péptidos natriuréticos en el plasma.²¹

Correlación clínica

En año 2014, el estudio PARADIGM-HF comparó un fármaco compuesto por sacubitril (inhibidor de la neprilisina) y valsartán contra enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. En un hito histórico, este fármaco superó en la disminución de la mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, superando tan significativamente el efecto en la mortalidad de los IECAS.^{22,23} En la actualidad sacubitril/valsartán está aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos y se ha incorporado a las guías internacionales sobre el tratamiento contra la insuficiencia cardíaca.^{21,24}

Por otro lado, una revisión de 2018 de *Diabetes Endocrinology* sobre el estudio PARADIGM-HF comparó el cambio en la tasa de filtración glomerular estimada durante 44 meses en pa-

cientes diabéticos y no diabéticos incluidos en el estudio; comprobando la teoría que ante un máximo bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, la administración de neprilisina disminuye la aceleración en el decremento de la tasa de filtración renal de estos pacientes.^{20,22}

Cromogranina

Antecedentes

Miembro de la familia de la granina junto con la cromogranina B y C (secretogranina II), fue descubierta por primera vez en 1960 como un polipéptido soluble contenido en los gránulos de las células cromafines de la médula adrenal, que es secretada bajo una estimulación colinérgica.²⁵ Está presente en el sistema nervioso, neuroendocrino en distintas localizaciones, como la médula adrenal, paratiroidea y el sistema gastroentero-pancreático. Es el marcador disponible más importante para la evaluación de tumores neuroendocrinos.²⁵

Características moleculares

Es un péptido de 439 aminoácidos de 49 kDa, codificado por el gen CHGA/Cg, localizado en el cromosoma 14.²⁶ Las proteasas y convertasas (PC1/3, PC2) secretadas en los mismos gránulos inducen proteólisis a lo largo de su secuencia, generando varios péptidos de importancia biológica: cromostatina, cromacina, pancreastina, catestatina y parastatina, vastostatina. Éstos ejercen efectos cardiovasculares: antiadrenérgicos, vasodilatadores y antirremodelativos. Tiene vida media de 18.4 minutos.²³

La cromogranina y sus derivados se detectaron en 1990 en gránulos de células miocárdicas y del sistema de conducción en ratas.

En un estudio realizado en 60 personas se identificó mediante ELISA y RT-PCR que esta hormona

es sintetizada en los miocardiocitos, almacenada y liberada junto con el BNP, mostrando fuerte correlación entre ambos (**Cuadro 5**).^{26,27}

Fisiología

La vasostastina 1 (CgA 1-76) y la vasostatina 2 (CgA 1-113) tienen propiedades vasodilatadoras dependientes de endotelina 1 y propiedades ionotrópicas y lusotrópicas cardíacas;²⁸ actúan como estabilizadores del sistema cardiovascular, sobre todo en condiciones de sobreestimulación del sistema nervioso simpático.²³

La vasostatina 1 también tiene actividad inhibitoria contra bacterias grampositivas y hongos. Durante la respuesta inflamatoria sus concentraciones sanguíneas se incrementan.²⁹

La pancreastina (CgA 240–288) ejerce efectos en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, sus efectos conllevan la generación de resistencia a la insulina. En el páncreas inhibe la secreción de insulina por las células beta pancreáticas inducida por glucosa.³⁰ En el hígado inhibe aproximadamente 45% la síntesis de glucógeno estimulada por la insulina,²⁹ promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis.³⁰ En el

tejido adiposo inhibe el transporte de glucosa dependiente de insulina, la liberación de leptina, la lipogénesis 25% y promueve la liberación de ácidos grasos.

La catestatina (CgA 352-372) tiene efecto anti-hipertensivo y cardioprotector. A nivel periférico estimula la liberación de histamina y actúa como antagonista no competitivo de los receptores nicotínicos de las células cromafines de la médula adrenal limitando el incremento de las catecolaminas.²⁹

En el corazón tiene efecto inotrópico suprimiendo el efecto β -adrenérgico y probablemente limitando la entrada de calcio. Limita la extensión de daño por isquemia; asimismo, conduce a mejoría de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, atenúa la hiperactividad del sistema nervioso simpático y disminuye el riesgo de arritmias ventriculares después de un infarto.³¹

Tiene efectos en el sistema inmunitario al inducir degranulación de los mastocitos y liberación de prostaglandinas, leucotrienos, citocinas y quimiocinas; además de impedir el crecimiento de bacterias y hongos.²⁹

Cuadro 5. Fisiología de la cromogranina^{28,30}

Enzimas	Función
Pancreastina	Inhibe la secreción de insulina
Parastatina	Inhibe la secreción de la paratohormona
Catestatina CgA 352-372	Efectos antihipertensivos. Inhibe el inotropismo inducido por ET-1. Inhibidor no competitivo del receptor colinérgico nicotínico mediado por catecolamina ⁵
Vasostatinas (VS-1) CgA	Antagonista del tono vascular mediado por endotelina y noradrenalina en arterias de conducción y de resistencia. Inotropismo e isotropismo negativo Modula la adhesión de fibroblastos y células del músculo liso a las proteínas de la matriz extracelular sugiriendo un papel en el remodelado intersticial. Inhibe la proliferación mediada por VEGF. Inhibe la motilidad gastrointestinal

ET-1: endotelina 1; VEGF: factor de crecimiento derivado del endotelio.

La parastatina (CgA 347–419) es almacenada y cosecretada con la hormona paratiroidea, ésta inhibe la secreción de la hormona paratiroidea estimulada por bajo Ca^{2+} .²⁹

Correlación clínica

Se ha estudiado su papel en distintas enfermedades cardiovasculares.

Los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio tienen mayores concentraciones séricas, con incremento de la mortalidad a largo plazo.²⁵

En un estudio realizado en 160 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se demostró que los valores aumentan a mayor clase funcional acorde a la NYHA, por lo que es un marcador independiente de mortalidad con riesgo relativo de 1.22 (IC95% 1.0-1.41).²³ El incremento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo es estimulante de su liberación al igual que el BNP.

En enfermedades hereditarias, como la miocardiopatía hipertrófica y dilatada, las concentraciones de cromogranina están más elevadas (**Figura 1**).^{23,26}

Influencia de los péptidos natriuréticos, endotelina y cromogranina en el tejido adiposo

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo determinantes en la aparición de resistencia a la insulina, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

En los adipocitos, a través de la activación de los receptores beta-adrenérgicos, los péptidos natriuréticos ocasionan traslocación en el fenotipo de tejido adiposo blanco-pardo, permitiendo el incremento de la capacidad termogénica.³²

Se ha descrito una vía alterna tras la activación de proteincinasa G, mediante la síntesis de GMP cíclico a partir de GTP, lo que permite la conversión de triglicéridos a ácidos grasos libres.^{32,33}

La activación de proteincinasa A (PKA) y de proteincinasa G (PKG) permite la fosforilación de p38 MAPK, lo que aumenta la transcripción del gen UCP-1 (proteína de desacoplamiento mitocondrial de tejido adiposo pardo), incrementando un gradiente electromecánico que permite la síntesis de ATP.³³ El incremento en la síntesis de ATP y la oxidación lipídica conllevan a la inducción del receptor activado de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR gamma), gen relacionado con mayor sensibilización periférica a la insulina.

En los adipocitos de pacientes con obesidad están incrementadas las concentraciones plasmáticas de endotelina 1 (ET-1). La exposición crónica de los adipocitos a ET-1 conduce a desensibilización del receptor de insulina y disminución en el transporte de glucosa.³⁴

La ET-1 estimula la secreción de IL-6, lo que lleva a la producción de leptina en los adipocitos. Se ha demostrado que esta hormona atenúa el efecto antilipolítico de la insulina al disminuir la expresión del receptor de insulina.³⁴

Asimismo, se ha relacionado el incremento en las concentraciones séricas de péptido natriurético A (ANP) con el aumento en las concentraciones de adiponectina; esta última favorece la sensibilización periférica a la insulina, mediante la activación de receptores PPAR α y AMPcíclico, además, actúa como lipostato reduciendo las concentraciones de lipogénesis e incrementando la lipólisis. En contraparte, las concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP) tienen relación inversamente proporcional con las de leptina (**Figura 2**).³²

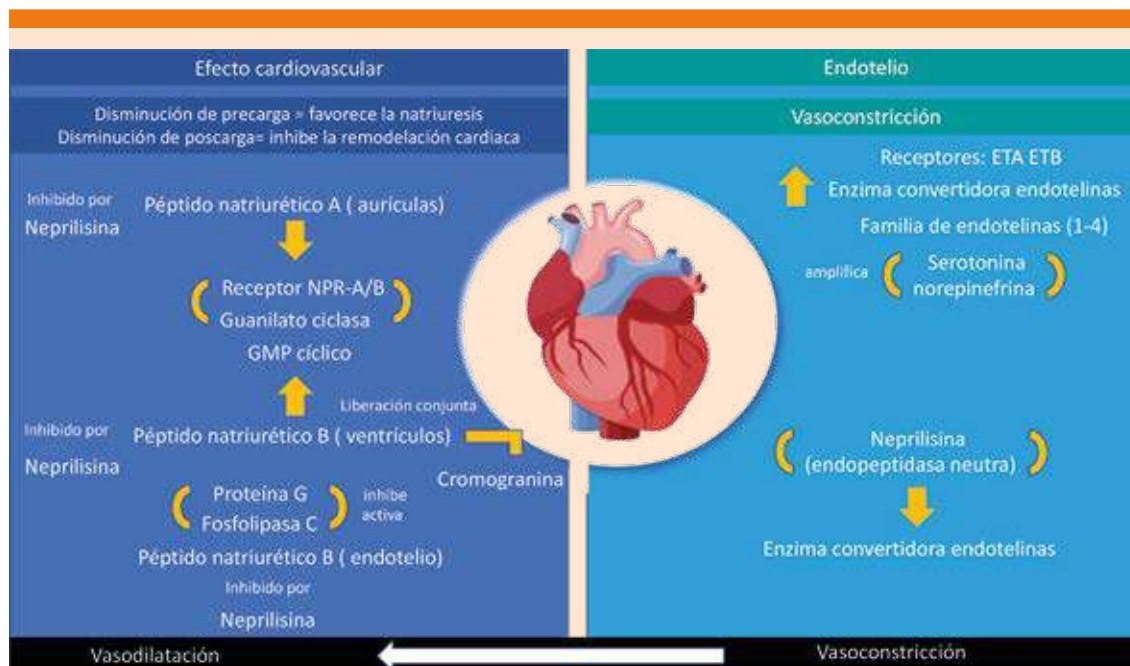


Figura 1. Péptidos cardíacos: efecto cardiovascular.^{2,4,12-14}

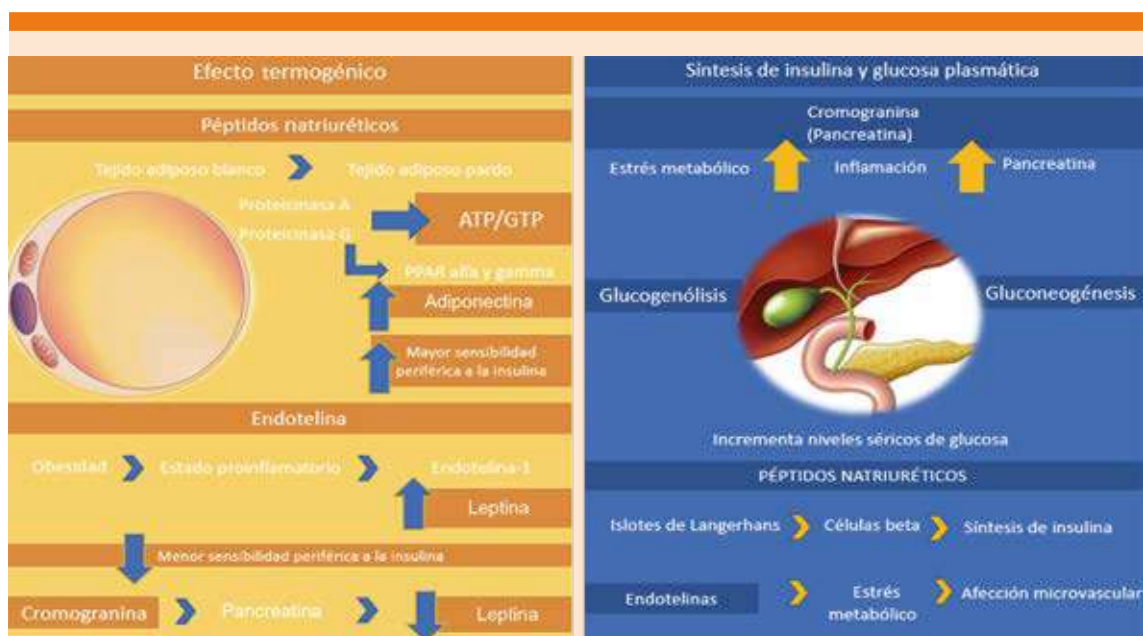


Figura 2. Péptidos cardíacos: efecto metabólico.^{31,32,34}

Un derivado de la cromogranina es la pancreastina, que inhibe la lipogénesis, el transporte de glucosa dependiente de insulina y la liberación de leptina y promueve la liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo.

DISCUSIÓN

La alta prevalencia de enfermedades crónicas relacionadas con el síndrome metabólico y las complicaciones micro y macrovasculares derivadas han llevado al desarrollo de un nuevo campo del conocimiento: las funciones endocrinas del corazón. La relevancia de estas funciones, desarrollada a partir del descubrimiento del PROBNP y BNP, ha dado como resultado la incorporación de estos conocimientos a guías internacionales, con alto nivel de evidencia y recomendación, creando un panorama más amplio de las funciones cardíacas y cómo se relacionan con distintos sistemas corporales, principalmente el sistema renina-angiotensina aldosterona, el metabolismo de agua y sodio, el remodelamiento cardíaco, la regulación del tono vascular a nivel central, el efecto pleiotrópico, el catabolismo de péptidos vasoactivos neurohumorales, la hipertensión arterial pulmonar, la gluconeogénesis, la glucogólisis, la lipólisis y termogénesis mediante la síntesis y expresión de adipocinas (leptina y adiponectina).

CONCLUSIONES

El estudio de la fisiopatología cardíaca actual ha permitido comenzar a conocer funciones distintas de este órgano, con carácter endocrino, funciones que han dado pie a nuevas explicaciones de fenómenos patológicos y han servido de blancos terapéuticos, incorporados en algunos casos a nuevas guías internacionales de tratamiento. Debido a la naturaleza multifactorial de las enfermedades cardíacas, este nuevo modelo fisiopatológico explica de forma más completa los fenómenos que ocurren en cada caso; sin

embargo, aún hay mucho que complementar en cuanto a la función endocrina del corazón.

REFERENCIAS

1. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect* 1983;(13):1-14. doi: 10.1530/EC-14-0012. Print 2014.
2. Zois NE, Bartels ED, Hunter I, Kousholt BS, Olsen LH, Jens P. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Publ Gr [Internet]*. 2014;(Table 1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.64>.
3. Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF, Nilsson B. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2006 Jul;27(14):1648-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl109.
4. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. 2009;341-66.
5. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure : from molecular basis to treatment. *Handb Exp Pharmacol* 2016;57-77. DOI: https://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15.
6. Lee NS, Daniels LB. Pathophysiology current understanding of the compensatory actions of cardiac natriuretic peptides in cardiac failure : a clinical perspective a clinical perspective on CNPs in cardiac failure. *Card Fail Rev* 2016;14-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.15420/2Fcf.2016%3A4%3A2>.
7. Bouloumie A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitzky J. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic in human adipocytes. 2003;278(49):48617-26.
8. Stanford KI, Tseng Y, Goodyear LJ, Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2013;123(1):215-23. doi: 10.1172/JCI62308.
9. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;660-7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000179575.13739.72>.
10. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Associate editor: Eric I. Barker 2016;95499.
11. Valdez NF. Endotelina-1: vasoconstrictor intrínseco del endotelio vascular endothelin-1: intrinsic vasoconstrictor vascular endothelial Abstract A endotelina-1: endotelial vascular vasoconstrictor intrínseco. *Revista Med* 2013;21(2):64-78.
12. Plante M. S Synthesis and degradation of endothelin-1. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;(April 2015). <https://doi.org/10.1139/y03-032>.

13. Lipp MB, Crespo HR, Ortega Martínez J, Sotres-Vega A, Enrique M, Lipp B. Sistema endotelina. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Segunda época. 2005;18.
14. Pomonis JD, Rogers SD, Peters CM, Ghilardi JR, Mantyh PW. Expression and localization of endothelin receptors: implications for the involvement of peripheral glia in nociception. 2001;21(3):999-1006.
15. Montezano AC, Touyz RM, Webb RC, Carvalho MHC. Endothelin, sex and hypertension. 2008;97:85-97. DOI: 10.1042/CS20070169.
16. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptors and their antagonists. Semin Nephrol [Internet] 35(2):125-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.02.002>.
17. Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. Glob Cardiol Sci Pract. 2014 Jun 18;2014(2):62-78. doi: 10.5339/gcsp.2014.29.
18. Kerr MA, Kenny AJ. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border. Biochem J 1974;137:477-88. DOI: 10.1042/bj1370477.
19. Moss S, Subramanian V, Acharya KR. High resolution crystal structure of substrate-free human neprilysin. J Struct Biol [Internet] 2018;204(1):19-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.06.004>.
20. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, De Antonio M, Domingo M, Zamora E, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2015;65(7):657-65. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
21. Vodovar N, Lassus J, Boukef R, Manivet P, Cohen-solal A, Mebazaa A. Elevated plasma B-type natriuretic peptide concentrations directly inhibit circulating neprilysin activity in heart failure. JACC Heart Fail. 2015 Aug;3(8):629-36. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.011.
22. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med [Internet] 2014;371(11):993-1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>.
23. Pieroni M, Corti A, Tota B, Curnis F, Angelone T, Colombo B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart : a new regulatory peptide of cardiac function. Eur Heart J 2007;39(0). DOI: 10.1093/eurheartj/ehm022.
24. Semenov AG, Katrukha AG. Different susceptibility of B-type natriuretic Peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: The n-terminal part does matter. Clin Chem 2016;62(4):617-22. doi: 10.1373/clinchem.2016.254524.
25. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączek M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, et al. State of the art paper. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. Arch Med Sci 2016;12:1-9. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57577>.
26. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, et al. Chromogranin A in heart failure A novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. Eur Heart J 2002;23:74-74. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2977>.
27. Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. Am J Med 2003 Jan;114(1):25-30. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01425-0.
28. Glattard E, Angelone T, Strub J, Corti A, Aunis D. Characterization of natural vasostatin-containing peptides in rat heart. FEBS J 2006;273:3311-21. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05334.x.
29. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, Pasqua T, Tota B, Angelone T, et al. Progress in neurobiology granin-derived peptides. Prog Neurobiol [Internet] 2017;154:37-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.04.003>.
30. Sanchez V, et al. Glycogenolytic effect of pancreastatin in the rat. 1990;(1):87-91.
31. Wang X, Xu S, Liang Y, Zhu D, Mi L, Wang G, et al. Dramatic changes in catestatin are associated with hemodynamics in acute myocardial infarction. Biomarkers 2011;16(February):372-7. doi: 10.3109/1354750X.2011.578260.
32. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009;361:1509-17. doi: 10.1056/NEJMoa0810780.
33. Schlueter N, Sterke A De, Willmes DM, Spranger J, Jordan J, Birkenfeld AL. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. Pharmacol Ther 2014;144:12-27. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.007.
34. Li W, Abdul Y, Ward R, Ergul A, Norwood C, Affairs V, et al. Endothelin and diabetic complications: a brain-centric view. Physiol Res 2018;67. DOI: 10.33549/physiolres.933833.