

# Péptidos auriculares: un enfoque funcional

Guillermo Rocha, José Bandera, Leopoldo Nieto  
Escuela de Medicina Universidad Anáhuac.

## Resumen

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que la dilatación auricular da como resultado natriuresis, y esto ha llevado al aislamiento de un péptido vasodilatador poderoso y natriurético a partir de extractos auriculares. Habiéndose determinado su secuencia de DNA y aminoácidos, su mecanismo de acción sigue siendo controversial. Este péptido, llamado factor natriurético auricular (FNA), parece promover la natriuresis por aumento de la tasa de filtración glomerular (TFG); también inhibe la producción de aldosterona y la secreción de renina. Por esto, el FNA funciona como un antagonista endógeno al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Debido a su considerable potencia, probablemente tenga un papel significativo en la homeostasis cardiovascular. El FNA o algún derivado sintético podrían llegar a ser utilizados en la clínica.

## Summary

It has been known for a long time that atrial distension results in natriuresis, and this has led to the isolation of a powerful natriuretic and vasodilating peptide from atrial extracts. Although its sequence of DNA and amino acids has been determined, its mechanism of action is still in doubt. This peptide, called atrial natriuretic factor (ANF), seems to promote natriuresis by increasing the glomerular filtration rate (GFR); it also inhibits the production of aldosterone and renin secretion. Because of this, the ANF functions as an endogenous antagonist to the renin-angiotensin-aldosterone axis. Due to its considerable potency, it might play an important role in cardiovascular homeostasis. The ANF, or a synthetic form of it, could be used in the future for clinical therapeutic purposes.

## Introducción.

A partir de los últimos años, se ha descubierto que el corazón es más que una bomba; es también un órgano endocrino. El descubrimiento reciente del factor natriurético auricular (FNA) o atriopeptina ha revolucionado este concepto, resolviendo un misterio perpetuado por el tiempo<sup>12</sup>.

En 1935, John Peters pensó en la posibilidad de un mecanismo cerca o dentro del corazón para percibir la

cantidad de volumen circulante dentro del sistema cardiovascular. Varios investigadores, en la década de los cincuenta, buscaron en vano la hipotética “hormona natriurética”, cuya acción explicaría la excreción de sodio y agua que ocurría con la distensión de las aurículas del corazón. A esta probable hormona se le dio el nombre de “tercer factor” complemento de los otros dos factores reguladores de la tensión arterial: la hormona aldosterona y la filtración renal<sup>7 11 22</sup>.

La presencia de cuerpos densos en los cardiocitos del

conejiillo de indias fue observada por Bruno Kisch en 1956<sup>14</sup>, y ocho años más tarde fue comprobada su existencia en todos los mamíferos, incluyendo al ser humano, por George E. Palade y James P. Jamieson<sup>13</sup>.

En 1974, Cantin y Genest<sup>4</sup> notaron que estos cuerpos densos eran muy similares a los gránulos de almacenamiento observados en células endocrinas, y dos años más tarde Pierre-Yves Hatt y cols. correlacionaron dicho hallazgo con los conocimientos acerca de la regulación de los niveles de sodio y agua en el organismo<sup>4</sup>.

A principios de nuestra década, los estudios de Adolfo J. de Bold y Harald Sonnenberg demostraron que la inyección de aurícula homogeneizada de rata a otras ratas daba como resultado la producción de natriuresis<sup>6</sup>, y fue en junio de 1983 cuando un péptido natriurético auricular fue aislado y purificado por Cantin y Genest. En este mismo año fue sintetizado por los Laboratorios de Investigación de Merck, Sharp & Dohme<sup>4</sup>.

### Bioquímica de los péptidos auriculares

Hasta ahora, varios laboratorios han purificado, homogeneizado, demostrado la secuencia de aminoácidos y dado nombre a diferentes péptidos auriculares, con variaciones mínimas en su estructura. La propiedad natriuréticas y vasoactivas de estos péptidos son similares a aquéllas de los extractos auriculares frescos. Los conocidos hasta ahora son: Auriculina A y B, Atriopeptina I, II, III y IV, Cardionatrina I y alfa-Atriopeptina Humana<sup>21</sup>. Todos estos contienen un núcleo secuencial idéntico, pero su tamaño es variable. La pregunta a resolver es cuál de estos péptidos, si es que alguno, circula in vivo como hormona.

El término "hormona natriurética" todavía describe un concepto de investigación, aunque las verificaciones finales son probables. Mientras tanto, la investigación del DNA y la relación estructura-actividad se han utilizado para describir la secuencia de aminoácidos del precursor auricular. La secuencia del precursor, en la rata, contiene 152 aminoácidos, incluyendo al péptido señalador de 24 y el precursor dominante de 126. Todos los péptidos activos aislados hasta ahora se derivan de la porción C terminal del precursor. La posición y longitud del péptido señalador es distinta en seres humanos (25 aminoácidos), pero la porción biológicamente activa es homóloga a la que hay en las ratas, excepto que la secuencia de la rata carece del dipéptido arg-arg en la porción C terminal. En el péptido auricular humano la metionina toma el lugar de la isoleucina en la posición 134 de la secuencia del precursor.

Dos probables candidatos *in vivo* para la hormona natriurética pueden ser la Auriculina B y la Atriopeptina III, sin embargo, también se ha encontrado Cardionatrina I en el plasma de las ratas. Estudios en los que se utilizaron riñones aislados y perfundidos, sugieren que las actividades vasodilatadora y natriurética son inseparables; por otro lado, existen trabajos que demuestran lo contrario. Aunque esto continúa siendo controversial, es evidente que el puente disulfuro entre los aminoácidos 129 y 145 del precursor es esencial para ambas actividades. La alfa-Atriopeptina Humana, Cardionatrina I, Auriculina A y B y Atriopeptina II y III, parecen tener actividad natriurética y vasodilatadora similar, mientras que la Atriopeptina I, la cual carece del dipéptido phe-arg en la porción C-terminal, es menos activa. Por lo tanto, un mínimo de 24 aminoácidos son necesarios para una expresión biológica completa<sup>1 15 19 24 25 26</sup>. Needleman y Greenwald<sup>21</sup> han propuesto una nueva terminología que simplificaría la nomenclatura en uso. Así, la Atriopeptina III, que es la más pequeña, pasa a ser Atriopeptina 24, y la alfa-Atriopeptina Humana, con 28 aminoácidos, pasa a ser Atriopeptina Humana 28 (Cuadro 1).

Cuadro I  
Nomenclatura Propuesta

TERMINO ACTUAL	NOMENCLATURA PROPUESTA
Auriculina "B"	Atriopeptina 25 (AP-25)
Atriopeptina I	Atriopeptina 21 (AP-21)
Atriopeptina II	Atriopeptina 23 (AP-23)
Atriopeptina III	Atriopeptina 24 (AP-24)
Cardionatrina I	Atriopeptina 28 (AP-28)
Alfa-Atriopeptin (humana)	h-Atriopeptina 28 (hAP-28)

Modificado de Needleman P, Greenwald J.N. Engl. J. Med. 314 (13):828-834, 1986.

### Acciones fisiológicas

La liberación de atriopeptina se lleva a cabo hacia las venas coronarias, para después drenar a los ventrículos y pasar a la circulación general. Los factores que estimulan la liberación de atriopeptina son: la distensión auricular, estímulos agonistas muscarínicos y adrenérgicos, hormona antidiurética (HAD) intrínseca, oxitocina y angiotensina II. Se ha observado mayor secreción de atriopeptina en la aurícula derecha, aunque la diferencia no es muy importante, y la mayor producción se realiza en la orejuela de ésta<sup>18</sup>. Se han descrito potentes efectos natriuréticos y vasodilatadores de los péptidos auriculares en varias preparaciones animales e *in vitro* (Fig. 1). Estas acciones se pueden dividir en cuatro categorías:

A. Efectos hemodinámicos renales y excreción de sodio.

## PEPTIDOS AURICULARES - CONTROL Y ORGANOS BLANCO

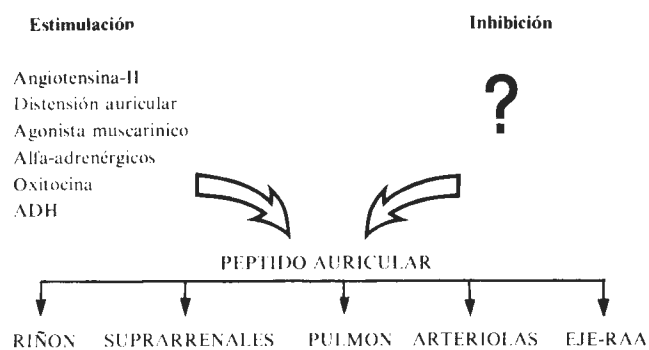


Figura 1. Regulación de la secreción de péptidos auriculares y sus principales sitios de acción.

La actividad más relevante a nivel renal de los péptidos auriculares es la súbita y sostenida elevación de la TFG, que se dispara sin aumentar el flujo sanguíneo renal. Este efecto ocurre a menudo en presencia de hipotensión y se acompaña de un aumento en la fracción de filtración. Dicho incremento sugiere que ocurre constricción selectiva de las arteriolas eferentes. Otra posibilidad es que los péptidos tengan acción sobre las membranas glomerulares oponiéndose a la angiotensina II, o directamente aumentando la permeabilidad de éstas. Este efecto, distinto a la constricción eferente, mantendría la presión hidrostática post glomerular cambiando así el balance glomerulo-tubular hacia la natriuresis. Es importante señalar que en el glomérulo se han observado receptores específicos para el FNA.

Los péptidos auriculares siempre aumentan la TFG y esto se debe a la dilatación aferente con leve constricción eferente que lleva a un aumento en la presión capilar glomerular. Cuando se produce vasoconstricción en el riñón por efecto de la angiotensina II, noradrenalina, vasopresina, u ouabaina, los péptidos auriculares antagonizan esta acción disminuyendo la resistencia vascular renal, probablemente mediante la dilatación arteriolar aferente (Fig. 2)<sup>15</sup>.

El FNA provoca un cambio en el flujo plasmático renal, disminuyéndolo en la corteza externa y aumentándolo a nivel medular y papilar<sup>17</sup>. Esto ocasiona un "lavado" de la urea medular, y por consiguiente una disminución en la reabsorción de sodio a nivel de la rama ascendente del asa de Henle en las nefronas profundas. Esto explica la natriuresis inducida por los péptidos auriculares (3).

No hay evidencia convincente de que los péptidos auriculares actúen deprimiendo los mecanismos de trans-

## PEPTIDOS AURICULARES - ACCIONES RENALES

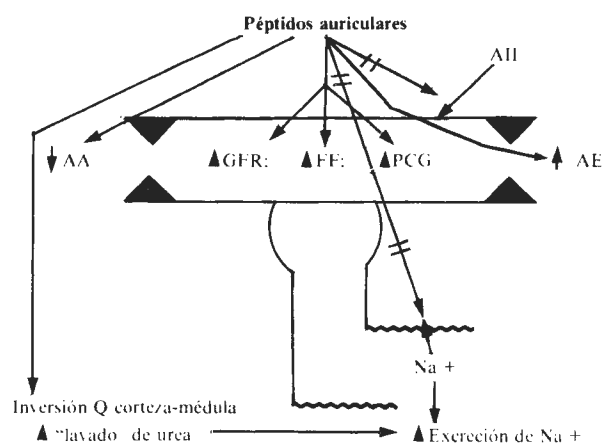


Figura 2. AA: arteriola aferente; AE: arteriola eferente; GFR: tasa de filtración glomerular; FF: fracción de filtración; PCG: presión del capilar glomerular; A-II: angiotensina II; Q: flujo.

porte en los túbulos renales. De cualquier manera, la magnitud de la natriuresis no necesariamente indica un sitio de acción tubular, ya que pequeños incrementos en la TFG pueden producir grandes aumentos en la carga de sodio, inclusive en porciones distales de la nefrona, por aumento de la carga tubular<sup>15</sup>. La falta de acción de los extractos auriculares sobre los túbulos es apoyada por trabajos que indican que el FNA carece de acción sobre sistemas enzimáticos como la NA-K ATPasa en forma aislada a nivel renal. Por otro lado, De Wardener y Clarkson han demostrado que el FNA en plasma sí actúa como inhibidor de la NA-K ATPasa<sup>8</sup>.

#### B. Efectos sobre el músculo liso vascular.

Los péptidos natriuréticos auriculares son poderosos dilatadores, por estimulación de receptores específicos, no sólo en la vasculatura renal, sino también en arterias aisladas y otros lechos vasculares. Estos receptores, localizados a nivel de la membrana plasmática, parecen ser los mediadores responsables de los efectos del FNA<sup>20</sup>.

Al igual que la acción de otros vasodilatadores, el efecto del FNA está asociado a un aumento del GMPc en plasma y músculo liso vascular. Estos incrementos ocurren por activación directa de la guanilato ciclasa y no por inhibición de la fosfodiesterasa; así, el GMPc podría ser un segundo mensajero para la acción del FNA<sup>15</sup>. Cantin y Genest se encuentran realizando estudios para comprobar la hipótesis de que el FNA afecta ya sea la entrada de calcio a la célula o su redistribución dentro de ella, pudiendo ser esto un efecto indirecto de la activación del GMPc. (Fig. 3)<sup>4</sup>.

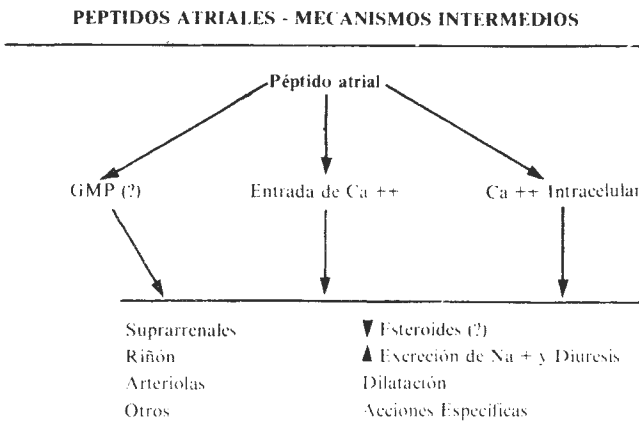


Figura 3. Acciones fisiológicas intermedias de los péptidos auriculares y sus consecuencias.

**C. Efectos sobre la tensión arterial y la circulación sistémica.**

Los efectos depresores del FNA han sido comprobados en ratas y perros por medio de estudios en donde se empleó auriculina sintética pura. La disminución de la presión se mantuvo durante la infusión de ésta y una hora después regresó a la línea basal. Simultáneamente, el FNA causó un incremento importante y sostenido en la TFG y la excreción de sodio. Se observó que la acción depresora del FNA en perros normotensos está ampliamente relacionada con una disminución en el gasto cardíaco y el retorno venoso. De cualquier forma, se ha descrito que el FNA también disminuye la resistencia periférica en ciertos modelos de hipertensión<sup>15</sup>.

**D. Efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.**

La infusión de FNA en perros normales lleva a una supresión de la secreción de renina renal y plasmática; esta acción está relacionada con la disminución de la tensión arterial, el aumento de la TFG y la natriuresis.

Tanto *in vitro* como *in vivo*, el FNA reduce directa y selectivamente la secreción basal de aldosterona, y bloquea la producción de esta hormona inducida por angiotensina en la corteza suprarrenal. La secreción de cortisol no se afecta. Por lo tanto, los mecanismos anti-renina son cuatro: Disminución de la secreción de renina, bloqueo de la secreción de aldosterona, oposición a los efectos vasoconstrictores de angiotensina II, y antagonismo de la acción de retención de sodio ejercida por la aldosterona. Estas acciones pueden ser importantes para el control a largo plazo del balance de sodio y la tensión arterial. (Fig. 4)<sup>15</sup>.

**E. Otros efectos.**

El FNA afecta varias regiones del cerebro, incluyendo el hipotálamo y la neurohipófisis; también tiene acciones sobre pulmón, hígado, cuerpo ciliar y, probablemente, el intestino delgado. Sin embargo, sus efectos sobre estos tejidos no son del todo claros (Cuadro II).

En el cerebro se relaciona con varios sitios involucrados en el control de la tensión arterial y el balance de sodio y agua; en el hipotálamo inhibe la liberación de vasopresina, que además de ser antiurética, tiene acciones vasoconstrictoras.(4).

**IV. Discusión**

Lo que se sabe del FNA demuestra que se ha descubierto

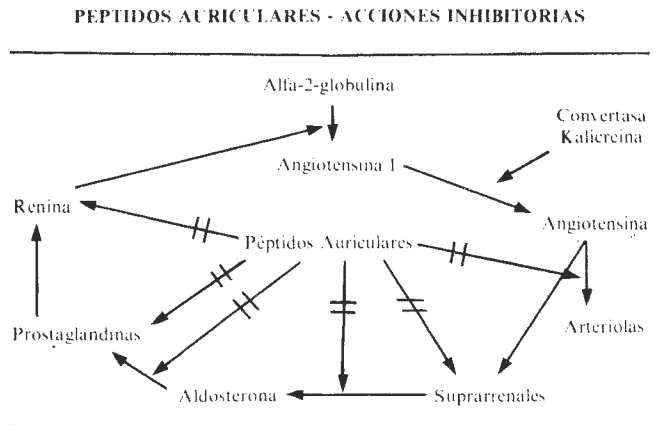


Figura 4. Acciones de los péptidos auriculares a nivel del eje renina-angiotensina-aldosterona.

**Cuadro II**  
**PEPTIDOS AURICULARES-OTROS EFECTOS**

ORGANO BLANCO	EFEECTO
A. Cerebro	Control de presión sanguínea Regulación de Na <sup>+</sup> y agua Inhibición de ADH (Hipotalámica)
B. Hígado	Se ignora
C. Pulmón	Inhibición de la convertasa (?).
D. Cuerpo ciliar	Se ignora
E. Intestino	Se ignora

un nuevo sistema de regulación cardiovascular. Parece más que una coincidencia el hecho de que estos péptidos tengan cuatro acciones directas que se oponen a los cuatro niveles de operación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Dichos efectos sugieren que la nueva hormona auricular es más que un amortiguador de emergencia, y podría coordinar, con el sistema de renina, el

mantenimiento del balance electrolítico a largo plazo y la tensión arterial (Fig. 5).

El hecho de que el péptido natriurético sea secretado por la aurícula en respuesta a un excesivo nivel de angiotensina II circulante, es apoyado por la demostración de que la infusión continua de angiotensina induce natriuresis súbita, mantenida y masiva, y diuresis de líquido ascítico en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal. La información actual justifica el interés por el papel del FNA en la homeostasis y en ciertos estados fisiopatológicos. La secreción de FNA podría facilitar la natriuresis y disminuir la tensión arterial en condiciones normales y anormales. Podría estar involucrado, por ejemplo, en la natriuresis acelerada que ocurre en la hipertensión esencial, en la que caracteriza al aldosteronismo primario, y

#### PEPTIDOS AURICULARES - EFECTOS FISIOLÓGICOS

Sitio de Acción	Efecto
Riñón	Aumento de GFR
Músculo liso vascular	Natriuresis
Presión arterial	Reducción
Eje - RAA	Inhibición

Figura 5. Resumen de los efectos fisiológicos producidos por los péptidos auriculares.

en otros casos, incluyendo la que ocurre en la taquicardia supraventricular paroxística. Una deficiencia de FNA o una falta de respuesta a éste podría estar involucrado en trastornos hipertensivos, causados por el exceso de sodio (aldosteronismos). Este hecho podría contribuir substancialmente a estados edematosos como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y nefrosis.

En cuanto a los efectos del FNA en la hipertensión esencial, se ha encontrado lo que parece ser una reacción compensatoria para la excreción de sodio en respuesta a una capacidad funcional reducida. La elevación del FNA es directamente proporcional al incremento en la tensión arterial sistólica, mas no a la edad, en los sujetos hipertensos, mientras que en sujetos normotensos, se presenta una elevación del FNA que corresponde al incremento en edad, mas no a la tensión arterial sistólica<sup>23</sup>.

Los efectos fisiológicos del FNA se asemejan a aquéllos de distintos fármacos. La hormona es un diurético parecido a las tiazidas, pero también tiene una acción antialdosterona como la espironolactona; su natriuresis a largo plazo está relacionada con la inhibición de la aldosterona sin pérdida de potasio. Como el FNA inhibe tanto la secreción de renina como la acción de la angiotensina, sus efectos fisiológicos netos se parecen a aquéllos de los inhibidores de la enzima convertasa o inhibidores de la renina. Finalmente, las propiedades mediadas por GMPc se asemejan a las de los vasodilatadores tipo nitroprusiato. Sí se encuentra que esta vía se relaciona además con la disminución de calcio citosólico, otra analogía se podría hacer entre el FNA y los bloqueadores de los canales de calcio<sup>2 9 10 15 16</sup>.

Otra acción que se le atribuye al FNA es la mejoría de la alcalosis metabólica crónica. El riñón mantiene este estado reteniendo bicarbonato por medio de una TFG baja. En estudios experimentales en ratas, al administrar FNA, se incrementó la TFG, se observó bicarbonaturia, y con esto disminución del bicarbonato plasmático. Consecuentemente, mejoró la alcalosis (Cuadro III)<sup>5</sup>.

El metabolismo del FNA no está del todo claro. Sería muy importante conocerlo, ya que inhibiendo, o por lo menos retardando el proceso de degradación, se podrían elevar sus niveles plasmáticos en procesos patológicos, utilizando así un medio terapéutico más fisiológico para solucionar los problemas descritos anteriormente.

Cuadro III

#### Relación entre Estados Anormales y Efectos Fisiológicos de los Péptidos Auriculares

ANORMALES	POSIBLE EFECTO
A. Hipertensión, Ascitis, Cirrosis hepática y Edemas.	Benefico por natriuresis y diuresis aumentadas.
B. Hipertensión esencial, Aldosteronismo primario, Taquicardia paroxística auricular.	Manifestaciones natriuréticas.
C. Hipertensión con renina baja, Insuficiencia cardíaca congestiva, Cirrosis hepática e Insuficiencia renal crónica.	Carencia de Péptidos Auriculares.
D. Alcalosis metabólica crónica.	Benefico, por aumento de la excreción de bicarbonato.

### Referencias

1. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo, MJ, et. al. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 309: 717-719, 1984.
2. Beasley D, Malvin RL. Atrial extracts increase glomerular filtration rate in vivo. *Am. J. Physiol.* 248: F24-30, 1984.
3. Bornstein HB. The effect of a natriuretic atrial extract on renal hemodynamics and urinary excretion in anesthetized rats. *J. Physiol.* 334: 133-140, 1983.
4. Cantin M, Genest J. The heart as an endocrine gland. *Sci. Am.* 254 (2): 62-67, 1986.
5. Cogan MG. Atrial natriuretic factor ameliorates chronic metabolic alkalosis by increasing glomerular filtration. *Science* 229: 1405-1407, 1985.
6. De Bold. AJ, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 28: 89-94, 1981.
7. De Wardener HE. Studies on the efferent mechanism of sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin. Sci.* 21: 249-258, 1961.
8. De Wardener HE, Clarkson EM. The natriuretic hormone: recent developments. *Clin. Sci.* 63: 415-420, 1982.
9. De Wardener HE, MacGregor GA. The relation of a circulating sodium transport inhibitor (the natriuretic hormone?) to hypertension. *Medicine* 62 (5): 310-326, 1983.
10. Freeman R, Davis J, Vari R. Renal response to atrial natriuretic factor in conscious dogs with caval constriction. *Am. J. Physiol.* 248: R495-500, 1985.
11. Gauer OH. Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 4: 1-26, 1961.
12. Haber J, Slater H. Cardiovascular VII: 4 in *Scientific American "Medicine"*. Rubinstein & Federman, eds. Scientific American, Inc. 1986.
13. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J. Cell. Biol.* 23: 151-172, 1964.
14. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart in Guinea pig. *Exp. Med. Surg.* 14: 99-112, 1956.
15. Lagarh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N. Engl. J. Med.* 313 (21) 1330-1340, 1985.
16. Maack T, Marion DN, Camargo MJ, et. al. Effects of auricularin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function and renin-aldosterone system in dogs. *Am. J. Med.* 77: 1069-1075, 1984.
17. Maack T. Atrial natriuretics factor: structure and functional properties. *Kidney Int.* 27: 607-615, 1985.
18. Manning P, Schwartz D, Katsube N, et. al. Vasopressin—stimulated release of atriopeptin: endocrin antagonists in fluid homeostasis. *Science* 229: 395-397, 1985.
19. Masatoshi M, Ryoichi T, Kunio S, et. al. Structure of rat atrial natriuretic factor precursor deduced from cDNA sequence. *Nature* 309: 722-724, 1984.
20. Napier MA, Vandlen RL, Albers-Schonberg G, et. al. Specific membrane receptors for atrial natriuretic factor in renal and vascular tissues. *Prog. Natl. Acad. Sc. USA* 81: 5946-5950, 1984.
21. Needleman P, Greenwald J. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. *N. Engl. J. Med.* 314 (13): 828-834, 1986.
22. Peters JP. The problem of cardiac edema. *Am. J. Med.* 12: 66-76, 1952.
23. Sagnella GA, Nirmala DM, Shore AC, et. al. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *The Lancet*: 179-181, 1986.
24. Schwartz D, Geller D, Manning P, et. al. Ser-leu-arg-arg-atriopeptin III: the major circulating form of atrial peptide. *Science* 229: 397-400, 1985.
25. Shinzo O, Mayumi I, Atsuko U, et. al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 309: 724-726, 1984.
26. Yamanaka M, Greenberg B, Johnson L, et. al. Cloning and sequence analysis of the cDNA for the rat atrial natriuretic factor precursor. *Nature* 309: 719-722, 1984.