

Endotelina. Su papel en la Hipertensión Arterial.

Autores:

Ahmed Reyes Betancourt¹, Carlos Acosta Batista², Rosali Mullings Pérez³, Reyné Rodríguez Quintero⁴

1 Estudiante de 6to año de medicina, 2 Estudiante de 4to año de medicina. Alumno Ayudante en Medicina Interna, 3 Estudiante de 3er año de medicina, 4 Estudiante de 6to año de medicina, Facultad de Ciencias Médicas "Finlay-Albarrán". La Habana. Cuba.

articulosabril@infomed.sld.cu

RESUMEN

La Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los problemas médicos-sanitarios más importantes de la medicina contemporánea en los países desarrollados y en Cuba. El poco esclarecimiento de la patogenia, en el caso de la HTA esencial, condiciona el fracaso de las terapéutica inespecífica aplicada. La teoría de la difusión endotelial y el rol de la endotelina prometen dar una explicación certera sobre los mecanismos patogénicos. En la confección del trabajo se indagó en 12 bibliografías con el objetivo de describir las propiedades y mecanismos de acción de la endotelina en la hipertensión arterial. Los escasos ensayos experimentales realizados aunque no han proporcionado un juicio claro sobre las posibilidades terapéuticas, ofrecen nuevas perspectivas para terapias futuras antihipertensivas.

PALABRAS CLAVE: Endotelina, endotelio vascular, difusión endotelial, Hipertensión Arterial.

INTRODUCCIÓN

[La elevación de las cifras de tensión arterial por encima de los valores establecidos es uno de los principales problemas de salud que padece la población cubana y al cual se enfrenta diariamente nuestros médicos generales integrales. (1)

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS.), la HTA y las enfermedades cardiovasculares en general se debe considerar como uno de los problemas de mayor envergadura, por su incidencia en la población mundial, con enormes repercusiones económicos y sociales. (1)

La OMS. registró en el mundo en el 2008 un total de 600 millones de personas cuyas cifras de hipertensión arterial (HTA) estaban por encima de lo normal. De las

15 millones de muertes causadas por enfermedades circulatorias, 7,2 millones son por enfermedades coronarias cardíacas agudas y 4,6 millones por enfermedad vascular encefálica, estando la HTA presente en cada un de ellas. (2)

En Cuba en el 2008 murieron 15 866 personas por enfermedades isquémicas del corazón y 9 249 personas por enfermedades cerebrovasculares, en ambos casos la HTA fue un componente predisponente común. (2)

El peso global del incremento de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares lo tiene el control de la hipertensión arterial (HTA) ya que la misma interviene en la patogénesis de ambas afecciones según ha sido comprobado. (3)

En la década del '50 se conocía que la hipertensión arterial (HTA) era un factor que incrementaba la morbilidad cardiovascular en los países desarrollados, pero estudios de envergadura realizados entre las décadas del '60 y '70 evidenciaron la relación que se establecía entre la hipertensión y las complicaciones cardiovasculares. Los resultados obtenidos condicionaron que el estudio sobre la HTA se extendiera a múltiples esferas de esta afección considerada como un síndrome. (4)

Un gran número de expertos han encaminado sus investigaciones a determinar y describir los mecanismos por los cual se establece la enfermedad, es decir, los mecanismos patogénicos de la HTA. El permanente estudio sobre la enfermedad, ha favorecido a que se eleve el conocimiento que se tiene sobre la patogénesis de la hipertensión arterial, sin embargo en un 90 a 95% de los casos la etiología es desconocida. Esto condiciona que en la gran mayoría de los casos de HTA se use tratamiento inespecífico, lo que conlleva un gran número de efectos colaterales leves y una incidencia relativamente elevada (50 a 60%) de incumplimientos terapéuticos. (4)

En la actualidad, prestigiosos investigadores apuestan a múltiples teorías que tratan de explicar esta patología a partir de la alteración de un sistema o proceso biológico. La "Teoría del Mosaico" de Page, postulada en 1949 la cual planteaba que la HTA se debe a la falla de múltiples factores y sistemas estrechamente relacionados entre sí más que a la alteración básica de uno de ellos, es una de las que goza mayor aceptación en este siglo XXI. (1)

Recientes investigaciones defienden el planteamiento de que el mecanismo de la HTA se produce durante el proceso de disfunción del endotelio vascular y tiene como causa primaria y común la alteración funcional de una hormona llamada endotelina; la cual fue aislada por primera vez en 1988. (5)

¿Qué papel juega esta hormona en el endotelio vascular? ¿Qué relación se

establece entre la endotelina y la HTA? ¿Podría brindar ventajas terapéuticas?

La presente investigación pretende esclarecer los últimos conocimientos que se tienen sobre esta teoría en particular. Por lo que tiene como objetivo describir las propiedades y mecanismos de acción de la endotelina en la hipertensión arterial.

DESARROLLO

Endotelio vascular (Composición y funcionamiento):

El sistema cardiovascular se compone de corazón y vasos sanguíneos (arterias y venas) y se encarga de transportar la sangre a todas las regiones del organismo. El mismo se compone histológicamente de 3 capas; una externa o adventicia de función topográfica y nutrición de la capa intermedia o muscular, y una interna o endotelial que hasta hace algunos años se consideraba como una simple barrera. En investigaciones recientes se ha demostrado que el endotelio vascular más que de barrera, se comporta como la más grande y extensa glándula endocrina del organismo con la función de producir y liberar ciertas sustancias activas que funcionan como hormonas locales y algunas de acción sistémicas, que tienen como finalidad la regulación de la presión arterial, el metabolismo de los lípidos, de la glucosa y funciones renales entre otras funciones. (6)

Las funciones generales del endotelio vascular:

Tono vascular: El endotelio detecta los cambios de presión y de tensión de la pared así también como los estímulos que provocan las sustancias vasoactivas circulantes liberadas por las plaquetas y leucocitos y el shear stress respondiendo con la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que mantienen un permanente equilibrio del tono vascular por mecanismos de feedback asegurando un normal flujo a través de los vasos.

Entre las principales sustancias vasodilatadoras se encuentra el Oxido Nítrico (ON) al que se le reconocen además propiedades antiagregantes y antiproliferativas (6). La Prostaciclina, de menor poder vasodilatador, se produce fundamentalmente en respuesta al shear stress. El Factor Hiperpolarizante derivado del Endotelio (EDHF) a través de cambios en la polarización de la membrana también provoca dilatación. La Bradicinina tiene además de un efecto vasodilatador directo, propiedades antiagregantes y antiproliferativas (6).

Las sustancias vasoconstrictoras más conocidas son la Angiotensina II (A II) de acción constrictora directa e indirecta a través del estímulo para la liberación de la

Endotelina (ET-1), ésta última es la más potente sustancia vasoconstrictora conocida, el Tromboxano A₂ que es un metabolito del ácido araquidónico, también constrictor, y la Prostaglandina H₂ (3).

Crecimiento vascular: Tanto la A II como la ET-1 tienen efectos estimuladores de la proliferación de la pared de los vasos; los radicales libres de súper oxido aumentan el efecto de la AII y se oponen a los del ON (3).

Inflamación: En los procesos inflamatorios se produce la adhesión leucocitaria a las células del endotelio favoreciendo la permeabilidad vascular para que se produzca la migración de proteínas y células. El ión súper oxido favorece estos procesos que son inhibidos por el ON (7).

Trombosis /Trombolisis: En el endotelio se producen tanto el activador tisular del plasminógeno (t-PA) así como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1) que se mantienen en equilibrio con acciones antagónicas entre si. La Trombomodulina actuando con la trombina tiene propiedades anticoagulantes (7).

Estado de Disfunción Endotelial

Estas funciones son logradas por el endotelio vascular en un estado de normalidad, pero la presencia de factores de riesgo provocan lesiones o enfermedades del endotelio alterando sus funciones, pasando a un estado de proliferación celular parietal, proagregante, proinflamatorio y vasoconstricción. Es, en este último, donde la endotelina juega un papel fundamental para desencadenar los mecanismos hipertensivos.

I. Endotelina:

El gen de la Endotelina humana se encuentra en el cromosoma 6 y codifica para la Preproendotelina de 203 aminoácidos que bajo la acción de una endopeptidasa, la transforma en Big endotelina de 39 aminoácidos. Esta última es una pre-hormona que es secretada y liberada a la circulación; la enzima convertidora de endotelina la transforma en Endotelina-1 de 21 aminoácidos [11]. Se han aislado tres tipos distintos dentro de esta familia de péptidos: Endotelina-1 (ET-1), Endotelina-2 (ET-2) y Endotelina-3 (ET-3) que son producidas en una diversa variedad de tejidos donde tienen acción sobre la regulación del tono vasomotor y la proliferación celular. (8) La ET-1 es el único miembro de esta familia que es producido en las células del endotelio vascular sintetizándose además en las células musculares lisas de los vasos (CML). La ET-1 no es almacenada en forma de gránulos dentro de la

célula sino que ante un estímulo (hipoxia, isquemia, bajo shear stress) el RNA mensajero induce la síntesis (en minutos) de ET-1. El 75 % aproximadamente de la ET-1 se libera hacia las células musculares adyacentes al endotelio donde se une a receptores específicos (9). La ET-1 debería considerarse como una hormona paracrina más que endocrina aunque también tiene liberación al torrente sanguíneo y los niveles plasmáticos han sido correlacionados con la severidad de algunos estados patológicos tales como en la insuficiencia cardiaca congestiva y podría tener algún valor pronóstico. La vida media plasmática es de 4 a 7 minutos y se degrada en un 80 a 90 % en el primer pasaje por los pulmones y riñones (5). Es producida además por células del sistema nervioso central (neuronas, astrocitos), células endometriales, hepatocitos, células mesangiales del riñón y por las células de Sertoli. La ET-2 es producida predominantemente en el intestino y riñones y en menor cantidad en el miocardio, placenta y útero. (5)

Endotelina: Sus receptores

Los tres tipos de endotelinas descritas actúan sobre dos tipos de receptores: A y B. Los receptores Tipo A (ET-A) tienen 10 veces más afinidad por la ET-1 que por la ET-3 y se hallan mayormente en las CML y en los miocardiocitos. La estimulación de estos receptores por la ET-1 activa la fosfolipasa C que por una serie de pasos lleva a un aumento de la concentración intracelular de calcio determinando la contracción de la CML. Los receptores Tipo B (ET-B) se encuentran predominantemente en las células endoteliales y en mucha menor medida en las CML y tienen similar afinidad tanto para la ET-1 como para la ET-3. La estimulación de los ET-B produce tanto vasoconstricción como vasodilatación, esta última mediada por el incremento de la producción de ON y prostaciclina. Los dos tipos de receptores están ubicados en distintas cantidades en un mismo tejido determinando las diferentes acciones de las tres endotelinas además de una distinta distribución como por ejemplo en el riñón donde los ET-A están ubicados preferentemente en los vasos rectos y en las arterias arcuatas mientras que los ET-B se hallan fundamentalmente en los tubos colectores sugiriendo esto diferentes roles en la modulación de la reabsorción de agua y sal (10).

Endotelina: su interacción de las con otras Sustancias Vasoactivas

La producción de endotelinas es regulada por una variedad de hormonas, sustancias vasoactivas y el shear stress bajo (10). La A II, la vasopresina, las catecolaminas, la trombina, las lipoproteínas de alta y baja densidad, la insulina y algunos factores de crecimiento estimulan la producción de la ET-1. La estimulación

de la ET-1 podría mediar el efecto de varias sustancias vasoactivas y factores de crecimiento. Así, la ET -1 podría estimular la conversión de angiotensina I en angiotensina II y la interacción entre estas dos hormonas sería potencialmente importante (8). El ON, la prostaciclina, el péptido atrial natriurético y la ET-3 entre otros inhiben la producción de la ET-1. La ET-1 tendría un rol en el mantenimiento del tono basal vasomotor principalmente por la estimulación de los ET-A de las CML aunque la estimulación de los ET-B de las CML de las arterias coronarias también induciría vasoconstricción. Señalemos en este punto que la ET-1 es la sustancia de mayor poder constrictor aislada hasta el momento (es 100 veces más potente vasoconstrictor que la norepinefrina). Las concentraciones de

ET-1 están incrementadas luego de un IAM y experimentalmente su infusión reduce en un 90% el flujo coronario lo que sugería un rol en la fisiopatología en estos eventos (9). La ET-1 demuestra un efecto inotrópico positivo pero no se ha podido establecer que importancia tiene in vivo. A nivel renal tiene efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente, disminuye el filtrado glomerular, tiene acción antinatriurética y antidiurética y participa en la regulación de la excreción de aldosterona. En el SNC aumenta la presión arterial a través de la estimulación del sistema simpático central y estimula la secreción de las hormonas del crecimiento, tirotrófina, y luteinizante, aunque se desconoce la importancia fisiológica que tienen estas acciones (8).

II. Endotelina y su relación con la Hipertensión Arterial:

La endotelina (ET-1) tiene un poderoso efecto vasoconstrictor además de acciones antinatriuréticas y mitogénicas ejerciendo estos efectos biológicos a través de la activación de receptores específicos. Tanto por su poder vasoconstrictor como por su capacidad para inducir hipertrofia podría participar en la patogénesis de la elevación de la presión arterial y/o en el mantenimiento de la misma como se postula en modelos animales experimentales y en hipertensión esencial en humanos. Gran cantidad de trabajos experimentales han sido publicados sobre todo en animales, y existen evidencias a favor y en contra del compromiso de la ET-1 en la hipertensión arterial (HTA).

La ET-1 está presente en cantidades apreciables en la circulación de individuos en condiciones normales y diferentes publicaciones han comunicado encontrar niveles plasmáticos muy pobremente aumentados o incluso normales en diferentes modelos animales de hipertensión y en HTA en humanos. La explicación estaría dada si entendemos a la ET-1 como una hormona de acción fundamentalmente

paracrina más que endocrina ya que la mayor parte de la secreción se libera hacia las CML subyacentes en la pared vascular, de manera que las concentraciones encontradas en la circulación serían el sobrellenado del sistema y pueden no reflejar la producción vascular en la HTA (8).

Se sabe que la prevalencia de HTA en los norteamericanos de raza negra es mayor que en los blancos y se han intentado encontrar razones fisiopatológicas para explicar este hecho. Por ejemplo, negros hipertensos presentan HTA sal sensible con bajos niveles de renina, por lo que se propuso diferencias en la fisiología renal además de otros, como factores económicos por ejemplo, y cursan además con una resistencia periférica vascular aumentada como respuesta a una anormal hiperactividad hemodinámica. Ambas características podrían estar mediadas por la liberación de sustancias vasoactivas en el endotelio tales como la ET -1 que mantendría este estado por su poder vasopresor y de retención de sodio y agua a nivel renal. Siguiendo esta línea se han encontrado niveles plasmáticos significativamente más altos de ET-1 en los hipertensos negros que en los hipertensos de raza blanca, por lo que el sistema de las endotelinas podría ser de importancia en el desarrollo y/o en el mantenimiento de la HTA en esta población (5).

Se han publicado otras situaciones en que se encontraron también niveles plasmáticos elevados de ET-1. En la preeclampsia se han reportado niveles elevados de ET-1 por lo que se propuso que podría estar involucrada en el desarrollo de la HTA. Estos niveles vuelven a la normalidad luego de la extracción de la placenta. Se ha encontrado expresado el gen de la ET-1 en el feocromocitoma, concentraciones elevadas de ET-1 en pacientes transplantados que reciben Ciclosporina (5), en pacientes con insuficiencia renal que se dializan y reciben Eritropoyetina como parte del tratamiento de la anemia y en hemangioendoteliomas donde luego de la extirpación del tumor se normalizaron los niveles de ET-1 y las cifras de presión arterial, sugiriendo una importante participación de la ET-1 en el desarrollo de la sintomatología (8).

III. Endotelina: estudios experimentales:

Los estudios experimentales iniciales estaban orientados a bloquear el efecto de la ET-1 inhibiendo la acción de la enzima de conversión de endotelina (Fosforamidon) (10), pero la falta de especificidad hizo que se centrara el interés en la investigación del bloqueo de los receptores de ET-1. Lo interesante de los resultados con antagonistas de receptores en modelos experimentales con animales

es que los modelos con baja renina, que tienen alta sensibilidad a la sal e HTA severa, son los que demostraron tener mejor respuesta a los antagonistas de receptores. Estos modelos que se comportan como endotelino-dependientes (ratas DOCA-Salt, DAHL Salt Sensitive, infusión de A II) son los que tuvieron correlación en distintos estudios respecto a la respuesta a la administración de antagonistas de receptores. (10)

Pero donde se vieron resultados controversiales fue en los modelos que se comportan como endotelinoindependientes, como en la HTA renovascular (2 riñones -1 clip de Goldblatt).

El bloqueo específico de los ET-A con un antagonista selectivo (BQ -123, Sitaxsentan) administrado vía oral en forma crónica en modelos sal sensibles, destinado a observar el efecto sobre las alteraciones estructurales y funcionales de los vasos en pequeñas arterias, sugirió que el bloqueo crónico de los ET-A podría ser útil para bajar la presión arterial y para prevenir la disfunción endotelial y el remodelamiento de las arterias de resistencia en estos modelos de HTA. (10) Otro antagonista selectivo de los ET-A (FR139317), comparado con un antagonista no selectivo de ET-A/B no pudo inhibir la respuesta contráctil a la infusión de ET-1 confirmando la similar afinidad de los ET-B por la ET-1 y la ET-3 y la respuesta presora que en algunas condiciones se obtiene por la estimulación de estos receptores. En esta misma investigación, el antagonista ET-A/B fue más eficaz en inhibir la contracción en arterias de resistencia (11).

La mayor cantidad de trabajos publicados fue realizada con Bosentan, antagonista no selectivo de los receptores ET-A/B. La administración de antagonistas de ET-1 ha disminuido la presión arterial y reducido el daño de órgano blanco en algunos modelos animales. La administración conjunta de A II y ET-1 produce efecto hipertensivo sinérgico y por el contrario, la administración conjunta de IECA y antagonistas de receptores de ET-1 tiene como resultado un efecto hipotensor sinérgico por disminución de la resistencia periférica y aumentando consiguientemente el gasto cardíaco (11).

Los estudios en humanos investigaron las distintas propiedades atribuibles a las endotelinas. La interacción entre el ON y la ET-1 y el posible rol en el mantenimiento del tono vascular en arterias de resistencia despierta especial atención. (11) Cardillo investigando en sujetos sanos el efecto de la inhibición de la síntesis del ON en grupos tratados previamente con antagonistas selectivos y no selectivos de los receptores de ET-1 concluyó que la ET -1 contribuye a la

regulación del tono vascular estimulando la actividad del ON y este efecto estaría mediado a través de los receptores ET-B que podría ser de relevancia en condiciones asociadas con disfunción endotelial (8). Moreau, por el contrario, en modelos animales endotelinodpendientes con inhibición crónica de la síntesis de ON tratados con Bosentan, no encontró modificaciones en las alteraciones estructurales (hipertrofia) de las arterias de resistencia inducidas por la inhibición crónica de la sintetiza ni mejoría en la relajación de la aorta y reporta una modesta reducción de la presión arterial con los antagonistas (10).

Estudios experimento con pacientes hipertensos

Se han realizado pocas investigaciones pacientes hipertensos para demostrar reducción de la presión arterial con antagonistas de receptores de ET-1.

Krum, presentó en 1998 los resultados de un estudio en pacientes hipertensos esenciales tratados con Bosentan. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardiaca con Bosentan y no se mostraron signos de activación del sistema nervioso simpático (medidos por los niveles plasmáticos de norepinefrina) ni del SRA (medidos por los niveles de actividad de renina plasmática y de A II). No se comunicaron alteraciones severas en la función hepática y la elevación enzimática se normalizó al suspender la medicación una vez finalizado el estudio (12). El autor concluye que el estudio demuestra que Bosentan reduce significativamente la presión arterial en pacientes con HTA esencial leve a moderada comparada con placebo y que la ET-1 contribuye a la elevación de la presión arterial en tales pacientes pero no puede inferir en cuánto contribuye la ET-1 en la presión arterial en personas normotensas.

Nakov, en 2002 publicó los resultados de un estudio multicéntrico, doble ciego, en 392 pacientes hipertensos (promedio de presión arterial diastólica 103.49 y sistólica 168.27), randomizado con Darusentan, un antagonista selectivo de los ET-A, con un período de seguimiento de 6 semanas. Encontró una reducción significativa de la presión arterial diastólica y de la presión arterial sistólica en el grupo Darusentan comparado con placebo. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardiaca. El efecto indeseable mayor comunicado fue la cefalea (12). Concluye el autor que la terapéutica con el antagonista selectivo Darusentan es beneficiosa en la HTA en humanos.

Se deberán esperar trabajos con diferentes antagonistas como los ya ensayados o los que están en desarrollo, en estudios a largo plazo, tal vez con poblaciones

seleccionadas (sal sensible, raza negra, etc.), para evaluar con más propiedad los resultados y las ventajas de estas opciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

La ubicación estratégica en el endotelio a lo largo de los vasos y su liberación en respuesta a estímulos químicos y mecánicos le asigna un lugar de privilegio en todos los sistemas por su poder vasoconstrictor y estimulante del crecimiento celular, para esto se apoya en diferentes hormonas o mediadores químicos entre estos la endotelina que jugaría un rol en el mantenimiento del tono vascular.

La alteración funcional de la Endotelina durante el proceso de disfunción endotelial contribuye a la patogenia de la hipertensión arterial por diferentes mecanismos vasoconstrictores como por su capacidad para inducir hipertrofia de la musculatura lisa.

Se deberán esperar nuevos ensayos a largo plazo en la hipertensión arterial que dejen más claridad sobre su utilidad para considerarlas dentro del arsenal terapéutico. Tal vez les quepa un rol a los antagonistas de endotelina en el futuro acompañando a otras drogas como los IECA o los antagonistas AT1 de la A II, quizás más que como drogas hipotensoras como agentes que prevengan el desarrollo de daño en órganos diana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado Vega M, Hatim Ricardo A , Flores Delgado E . Fisiopatología de la Hipertensión Arterial(folleto complementario) 1999 disponible en: www.sld.cu/libros/hiperten/indice.html
2. Pineda Infante D, Matos García S, Pupo Carralero R. Fisiopatología de la Hipertensión Arterial. Su efecto en órganos diana. Cuba 2006. disponible en: www.sld.cu/galerias/pdf/.../hipertension_fisiopatologia_espana.pdf -
3. Sellén Crombet J. Hipertensión arterial. Diagnostico tratamiento y control 2008. disponible en: revistas.mes.edu.cu/elibro/libros/ciencias.../view
4. Harrison TR. Hipertensión Arterial. En: Medicina Interna. 7ma ed. México: Nueva Editorial Interamericana, 1999: p.351-364
5. Coloccini, Roberto. Endotelina: ¿una nueva frontera en Hipertensión Arterial?. Argentina 2003 disponible en: www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/
6. Heredia Ruiz D, Vales Almodovar M, Fernández Caraballo D, Ballesteros Hernández M, Alfonso Rodríguez J. Comportamiento de la enzima fosfolipasa A2 en pacientes hipertensos y normotensos. Cuba 2005 disponible en:

cencomed.sld.cu/hta2008/trabajoshta2008/carteles/clinyfisiopat/.../CF4.DO

C

7. Fernández Travieso JC. El fibrinógeno como factor de riesgo de enfermedad aterotrombótica,2008 disponible en: www.cnic.edu.cu/revista%20CENIC/.../CB-2009-1-003-012.pdf
8. Schiffrin E L. Endotelina: Potencial Rol en la Hipertensión y Hipertrofia Vascular. *Hypertnsion*.1995; 25: 1135-1143
9. Doggrell S A. La terapéutica potencial de la endotelina-. Experimentos y Investigaciones *Drugs* 2002; 11(11):1537-1552
10. Levin E R. Mecanismos de HTA: Endotelinas. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363, Aug 10, 1995.
11. . Brunner H R. Farmacología en las enfermedades cardiovasculares. *Am J Hypertens*. 1998;
12. Ortiz M C, Manriquez M, Romero J C, Juncos L Estudios experimentales: hipertensión Arterial (folleto complementario). 2001
- 13.