

DISFUNCION ENDOTELIAL E HIPERTENSION ARTERIAL

**Adriana Díaz, María Diehl,
Angeles Interlandi,
Federico Laffaye y
María de los Angeles Reda**

Hasta hace unos treinta años se creía que el endotelio era solamente una barrera celular inerte que separaba la luz vascular del músculo liso subyacente.

Actualmente es bien conocido que la célula endotelial tiene la capacidad de detectar variaciones en su entorno químico, humoral y mecánico, procesar esa señal y responder a través de la síntesis y liberación de diversos factores. (1,2)

Es así como el endotelio participa activamente en la regulación de:

- tono y crecimiento vascular,
- hemostasia y trombosis,
- inflamación y permeabilidad vascular,
- *modulación de la respuesta inmune.*

En esta oportunidad nos referiremos exclusivamente a su rol como modulador del tono vasomotor. En primer lugar, hablaremos de los aspectos fisiológicos y luego nos ocuparemos de las alteraciones que se producen a nivel endotelial en distintas enfermedades cardiovasculares.

El endotelio juega un papel importante en la regulación del tono vasomotor a través de la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras, tales como la *prostaciclina (Pg Y2)*, *factores relajadores derivados del endotelio (EDRF)* y *factores hiperpolarizantes del músculo liso*; así como sustancias vasoconstrictoras, entre las que se encuentran la *endotelina (ET)*, *angiotensina*, *radicales libres del oxígeno* y *Pg H2*. (1-6)

El principal EDRF es el óxido nítrico (NO). Es sintetizado en la célula endotelial por la enzima *óxido nítrico sintasa calcio-dependiente (NOS)*, a partir de L-arginina, ante diversos estímulos químicos y físicos, entre los que se encuentran la acetilcolina, bradiquinina, endotelina, trombina, serotonina, hipoxia, aumento del flujo sanguíneo y shear stress. Su producción es inhibida por el aumento de la presión transmural y el estiramiento.

El NO activa a la *guanilato ciclasa*, lo cual provoca un aumento de GMPc. Esto produce un secuestro de calcio intracitoplasmático, que lleva a la relajación e inhibición de la proliferación del músculo liso vascular e inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria. Su vida media es muy corta (30 segundos) y es inactivado por los radicales libres, hemoglobina, mioglobina y LDL oxidadas. (7-10)

Las células endoteliales sintetizan diversos prostanoides a partir del ácido

araquidónico. La Pg I₂ produce aumento de AMPc, un potente agente antiagregante, vasodilatador y profibrinolítico. Además aumenta el catabolismo de colesterol esterificado en el músculo liso y disminuye la acumulación del colesterol en macrófagos y la liberación de factores de crecimiento en músculo liso y endotelio.(1,11)

Las endotelinas (12-15) son una familia de péptidos de 21 aminoácidos que cuenta con, al menos, cuatro isoformas: ET-1, ET-2, ET-3, ET - vic (constrictor intestinal vasoactivo). Son codificadas por diversos genes. Poseen una configuración en horquilla, determinada por dos puentes disulfuro (1-15 y 3-11). La secuencia de aminoácidos polares en la horquilla (6 a 10) es esencial para su actividad biológica.

El endotelio produce únicamente ET-1. Se sintetiza como preproendotelina (200 aminoácidos aproximadamente), es procesada a big-endotelina (38 aminoácidos) y luego es clivada por la enzima convertidora de endotelina para producir el péptido definitivo.

Existen múltiples factores que promueven la secreción de ET-1, entre los que se encuentran la angiotensina, la hormona antidiurética, la adrenalina, la trombina, las endotoxinas y el aumento de la presión transmural.

Tiene una importante acción local y se metaboliza principalmente durante su pasaje por la circulación pulmonar y renal, siendo su vida media de alrededor de 7 minutos.

Hemodinámicas la ET-1 produce inicialmente una vasodilatación transitoria, seguida de una vasoconstricción sostenida con aumento de la resistencia vascular periférica.

La vasodilatación es mediada por el receptor ET-B endotelial que estimula a una proteína G, la cual activa a la fosfolipasa C, provocando un aumento del inositol trifosfato y del calcio. Este incremento del calcio estimula la producción de NO y Pg I₂.

La vasoconstricción es atribuida a la acción sobre los receptores ET-A del músculo liso vascular. Estos estimulan, mediante una proteína G, la apertura de canales de calcio voltaje-dependientes y la producción de inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ provoca la salida de calcio de los depósitos intracelulares, mientras que el DAG estimula a la proteinkinasa C que fosforila a la cadena liviana de la miosina.

Además, la ET-1 tiene importantes acciones a nivel cardíaco, renal y endocrino (2,16-21).

A nivel cardíaco, posee efecto inotrópico positivo y produce vasoconstricción coronaria.

A nivel renal, aumenta la resistencia vascular, disminuye el flujo sanguíneo renal, el coeficiente de filtración (por contracción de las células mesangiales) y del filtrado glomerular, lo cual llevaría a una reducción de la excreción de agua y sodio. Por

otra parte, la ET-1 tendría una acción natriurética directa a nivel del túbulo colector al inhibir a la ATPasa.

A nivel endócrino, aumenta la liberación de FAN, renina, aldosterona y catecolaminas, aunque no se sabe si ésto es un efecto directo o si es secundario a cambios hemodinámicos.

Distintos autores señalan que la ET-1 podría inhibir la actividad de los barorreceptores, lo cual produciría un aumento del tono simpático periférico.(20)

ET-1 posee propiedades mitogénicas, influenciando la síntesis de ADN, la expresión de protooncogenes y la proliferación celular. Además potencia la acción de varios factores de crecimiento: EGF, bFGF, TGF beta e insulina.(21-25)

La capacidad del endotelio de responder a estímulos mecánicos, le permite intervenir en dos mecanismos fisiológicos : (1,26)

1- Mecanismo flujo-sensible: consiste en la liberación, por parte del endotelio, de agentes vasodilatadores (NO, PgI₂) en respuesta al shear stress (fuerza mecánica tangencial al endotelio producida por flujo y/o viscosidad) (27-29). La célula endotelial actuaría como un mecanotransductor que, ante la acción del shear stress, produciría elevación del calcio intracitoplasmático, con la consiguiente síntesis de NO y PgI₂.

Este mecanismo tiene gran importancia fisiológica ya que:

- * protege al endotelio de los efectos adversos del aumento del flujo;
- * promueve y mantiene la vasodilatación en caso de aumento del flujo y presión, contrarrestando la vasodilatación por mecanismo miogénico;
- * permite un importante incremento del flujo sanguíneo en caso de aumento de la demanda tisular, a través del reclutamiento vascular (por ej: ejercicio).

En ausencia de endotelio o de factores dilatadores dependientes del endotelio, el shear stress aumenta en forma lineal con el incremento del flujo, lo que lleva a cambios morfológicos y funcionales (30):

- elongación celular y alteraciones del citoesqueleto;
- producción de activador tisular del plasminógeno;
- mayor captación de LDL;
- mayor tasa de pinocitosis.

Esto podría contribuir a la patogenia de la aterosclerosis e hipertensión arterial.

2- Mecanismo presión-sensible: la respuesta miogénica consiste en una vasoconstricción activada por un aumento de presión transmural. Es una respuesta intrínseca del músculo liso, pero en algunos casos habría una contribución endotelial (vasoconstricción producida por liberación de PgH₂ y ET-1). En la hipertensión arterial habría un aumento de los mecanismos presión- sensibles.

La interrelación entre estos dos mecanismos permiten estabilizar y optimizar los parámetros hemodinámicos en la microcirculación.

Rol del endotelio en las enfermedades cardiovasculares

La hipertensión arterial está asociada a un aumento de la resistencia vascular periférica, lo cual puede deberse a: (31)

- A- factores intrínsecos: - aumento del tono vascular por hipertrofia de la pared;
- hipersensibilidad del músculo liso a agentes vasoactivos.
- B- factores extrínsecos: - desequilibrio entre la producción de factores vasodilatadores y vaso-constrictores.

Al aumentar la presión arterial, aumenta la tensión parietal, lo que origina modificaciones adaptativas en la pared vascular:

- a nivel de las células endoteliales se ve un incremento en la tasa de replicación y de la permeabilidad a macromoléculas;
- a nivel de la capa muscular hay un aumento de la masa celular debido a estímulos mecánicos (estiramiento de las células musculares lisas y mayor tensión parietal) y a estímulos químicos (factores de crecimiento plasmáticos y autócrinos, como la ET-1 y el sistema renina-angiotensina local);
- a nivel de la matriz extracelular hay un incremento de la síntesis de colágeno y elastina.

Estos cambios producen un aumento del espesor de la túnica media para llevar la tensión parietal a los niveles iniciales (Ley de Laplace $T = P \times r / 2 e$), aun cuando el aumento de masa muscular conduzca a un incremento de la resistencia vascular periférica.

Estudios recientes sugieren que una disfunción endotelial estaría involucrada en el desarrollo de la hipertensión, diabetes y aterosclerosis. Esta alteración consiste en un deterioro precoz y selectivo de la relajación dependiente del endotelio, lo cual podría deberse a:

- menor producción y liberación de NO y Pg I₂;
- menor efectividad por: - aumento de la inactivación del NO;
- aumento de la producción endotelial de factores contractiles;
- respuesta alterada del músculo liso al NO.

Un déficit de NO y Pg I₂ conduciría también a la pérdida de la capacidad antiproliferativa y antiagregante.

En la aterosclerosis habría una menor actividad del NO sobre el músculo liso debido a su inactivación por las LDL oxidadas y por los radicales libres liberados por los macrófagos dentro de la placa ateromatosa. Además la placa podría actuar como una barrera mecánica dificultando la llegada del NO a su sitio de acción.

Algunos autores atribuyen un papel a los productos de glicosilación avanzada en la etiología de la hipertensión arterial y aterosclerosis que acompañan a la diabetes, ya que tendrían la capacidad de inactivar al NO.

Otro dato interesante es que existen evidencias que demuestran que, con el correr

de los años, así como la nicotina, el endotelio disminuye su capacidad para sintetizar Pg I₂, lo cual podría explicar el hecho que tanto la edad avanzada como el hábito del tabaco constituyan factores de riesgo importantes para el desarrollo de la hipertensión arterial y la aterosclerosis.

La asociación existente entre estas patologías podría deberse, al menos en parte, a la pérdida de producción de factores endoteliales vasoactivos.

En resumen, queremos recalcar que el endotelio juega un papel fundamental en la regulación del tono vasomotor.

Existen numerosas evidencias de que en la hipertensión arterial hay una disfunción endotelial. No se sabe aún con certeza si esta disfunción es el origen o la consecuencia del proceso hipertensivo, no obstante, no cabe duda de que empeora las alteraciones ya establecidas creando un círculo vicioso que contribuye al mantenimiento y progresión de la hipertensión arterial sistémica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) DAVIES, Per Otto Hagen. *The vascular endothelium*. Ann Surg 1993; 218:5, 593-609.
- 2) VERCELLOTTI, Tolins. *Endothelial activation and the kidney: vasomediator modulation and antioxidant strategies*. Am J Kidney Dis 1993; 21:3, 331-343.
- 3) SCHINI, Vanhoutte. *Le monoxide d'azote et l'homéostasie du muscle lisse vasculaire*. Arch Mal Coeur 1993; 86(1):83-89.
- 4) FELICIANO, Sobral do Rosário, Goulao y col. *Factores endoteliais vasoactivos. Contracting factors*. Rev Port Cardiol 1993;12(6), 557-560.
- 5) FURCHGOTT, Vanhoutte. *Endothelium-derived relaxing and contracting factors*. FASEB J 1989; 3:2007-2018.
- 6) ZVONIMIR, Gabor, Vanhoutte. *Superoxide anion is an endothelium derived contracting factor*. Am J Physiol 1989; 257, 26:H33-37.
- 7) COHEN. *Pathway controlling healthy and diseased arterial smooth muscle*. Am J Cardiol 1993; 72:39C-47C.
- 8) VANE, Anggard and Botting. *Regulatory functions of the vascular endothelium*. N Engl J Med 1990; 323:27-36.
- 9) TOLINS, SHULTZ, RAIJ. *Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of vascular tone and remodeling*. Hypertension 1991.17:909-916.
- 10) YANAGISAWA, KURIHARA, KIMURA and col. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. Nature 1988; 322:411-415.
- 11) MASAKI, KIMURA, YANAGISAWA and col. *Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. Implications for vascular function*. Circ 1991; 84:1457-1468.

110 - INVESTIGACIONES

- 12) SIMONSON, Dunn . *Endothelin: a family of regulatory peptides*. Hypertension 1991;17; (6-2):856-863.
- 13) KING, BRENNER, ANDERSON. *Endotelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide*. Am J Physiol 1989; 256,25:F1051-1058.
- 14) TAKUWA, MASAKI and col. *The mechanisms of endothelin action in vascular smooth muscle cells*. Contrib Nefrol Basel Karger 1991. 90:99-104.
- 15) MILLER, REDFIELD, BURNETT. *Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endotelin*. J Clin Invest 1989; 83:317-320.
- 16) VIERHAPPER, WAGNER, NOWOTNY and col. *Effect of endothelin-1 in man*. Circ 1990; 81:1415-1418.
- 17) NUCCI, THOMAS and col. *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in pulmonary circulation and by the release of prostacilin and EDRF*. Proc Natl Acad Sci 1988; 85:9797-9800.
- 18) LUSCHER, YANG, TSCHUNDI and col. *Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins*. Circ Res 1990; 66:1088-1094
- 19) CHAPLEAU, HAJDUCZOK, ABOUND. *Endothelin suppresses baroreceptor activity: a new mechanism contributing to hypertension?* Hypertension 1989; 14:336.
- 20) SIMONSON, WANN, MENÉ and col. *Endothelin stimulates phospholipase C, Na⁺/H⁺ exchange, c-fos expression and mitogenesis in rat mesangial cells*. J Clin Invest 1989; 83:708-712.
- 21) RODLAND, MULDOON, MAGUN. *Regulation of intracellular Ca⁺⁺ and expression by endothelin-1*. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17 (Suppl 7): S89-95.
- 22) SIMONSON, WANG, JONES, DUNN. *Protein Kinase C regulates activation of mitogen-activated protein kinase and induction of protooncogene c-fos by endothelin-1*. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20 (Suppl 12S) 29-32.
- 23) SCOTT-BURDEN, RESUIK, HAHN. *Induction of endothelin secretion by angiotensin II: effects on growth and synthetic activity of vascular smooth muscle cells*. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17 (Suppl 7) S96-100.
- 24) SIMONSON, Dunn. *Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family*. FASEB J 1990; 4:2989-3000.
- 25) KOLLER, GABOR KALEY. *Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation*. Am J Physiol 1991 260; 29:H862-868.
- 26) KOLLER, SUN, KALEY. *Role of shear stress and endothelial prostaglandin in flow and viscosity induced dilation of arteries in vitro*. Circ Res 1993; 72:1276-1284.
- 27) KOLLER, GABOR KALEY. *Endothelium regulates skeletal muscle microcirculation by a blood flow velocity-sensing mechanism*. Am J Physiol 1990; 258:27, H916-920.

- 28)HUANG, SUN, KOLLER. *Endothelial dysfunction augments myogenic arteriolar constriction in hypertension*. Hypertension 1993; 22:913-921.
- 29)MO, ESKIN, SCHILLING. *Flow induced changes in Ca⁺⁺ signaling of vascular endothelial cells:effect of shear stress and ATP* .Am J Physiol 1990; 260, 29:H1698-1707.
- 30)NARUSE, Masahiro. *Involvement of stretch activated ion channels in Ca⁺⁺ mobilization to mechanical stretch in endothelial cell*. Am J Physiol 1993; 264:C1037-1044.
- 31)KOLLER, GABOR KALEY. *Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation*. Circ Res 1990;67:529-534.
- 32)OHNO, GIBBONS, DZAU, COOKE. *Shear Stress elevates endothelial GMPc.Role of a potassium channel and G protein coupling*. Circ 1993; 88:193-197.
- 33)TEDGUI. *Mécanismes de l'hypertrophie vasculaire au cours de l'hypertension artérielle*. Arch Mal Coeur 1993; 86(1):67-72.
- 34)KOLLER, HUANG. *Impaired nitric oxide mediated flow induced dilation in arterioles of spontaneously hypertensive rats*. Circ Res 1994; 74:416-421.
- 35)BAÑOS DE MAC CARTHY, GUEVARA. *Participación del endotelio en procesos fisiopatológicos*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63:267-274.
- 36)PANZA, QUYUMI, BRUSH. *Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med 1990; 323:22-27.
- 37)LOCKETTE, OTSUKA, CARRETERO. *The loss of endothelium dependent vascular relaxation in hypertension*.Hypertension 1986; 8(Suppl2) 1161-66.
- 38)SAITO, NAKAO, MUKOYAMA. *Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension*. N Engl J Med 1990; 322(3):205.
- 39)KOHNO, YASUNARI, MURAKAWA. *Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension*. Am J Med 1990;88:614-618.
- 40)VANHOUTTE. *Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension?* Hypertension 1993; 21:747-751.
- 41)NARUSE,KAWANA,HIFUMI. *Plasma immunoreactive endothelin, but not trombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease*.J Cardiol Pharmacol 1991; 17 (Suppl 7):S471-474.
- 42)SHICHINI,HIRATA, ANDO. *Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure*. Hypertension 1990;15:493-496.
- 43)SAITO, NAKAO, YAMADA. *Plasma endothelin-1 immunoreactivity level (ET-1-LI) in healthy subject and patients with hypertension*. Hypertension 1989; 14:335.
- 44)KRAAYENBRINK, DEBBER, VAN KAMP. *Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:160-165.
- 45)JAMESON, DAI, LUSCHER. *Endothelium derived contracting factors in*

112 - INVESTIGACIONES

resistance arteries of young spontaneously rats before development of overt hypertension. Hypertension 1993; 21:280-288.

46) HUGHES, CLINE, KOHAN. *Alteration in renal endothelin-1 in the spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1992; 20:666-673.*

47) MORTENSEN, PAWLOSKI, KANAGY. *Chronic hypertension produced by infusion of endothelin in rats. Hypertension 1990; 15:729-733.*