

IMPLICANCIAS CLÍNICAS DE LA REGULACIÓN DEL TONO VASCULAR [CLINICAL IMPLICATIONS OF THE REGULATION OF VASCULAR TONE]

Neil Alfredo Flores Valdez ^{1,2,3}

¹ Médico Internista. Jefe del Departamento de Medicina. Hospital Daniel Alcides Carrión EsSalud Tacna, Perú.

² Docente de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann.

³ Docente de la Universidad Privada de Tacna.

RESUMEN

La regulación del tono vascular es considerada como una de las funciones del endotelio que ha cobrado gran importancia en las últimas décadas, la comprensión de antiguos conocimientos y el descubrimiento de nuevos mecanismos biomoleculares y bioquímicos que determinan el equilibrio entre la vasodilatación y vasoconstricción así como el mantenimiento de la tonicidad del endotelio permitirá el descubrimiento de nuevas moléculas para el tratamiento de múltiples enfermedades tanto agudas como crónicas. En esta revisión se pretende actualizar básicamente la función de los factores dependientes de endotelio que median la vasodilatación y vasoconstricción del músculo liso vascular y su implicancia clínica resaltando los más importantes por lo amplio del tema.

Palabras Clave: Endotelio, Endotelina, Oxido Nítrico, Disfunción Endotelial, Función Endotelial.

ABSTRACT

The regulation of vascular tone is considered as one of the functions of the endothelium that has assumed great importance in recent decades, understanding of ancient knowledge and the discovery of new mechanisms Biomolecular and biochemical that determine the balance between vasodilatation and vasoconstriction as well as the maintenance of the endothelium tone will enable the discovery of new molecules for the treatment of multiple both acute and chronic diseases. This review is basically update function endothelium-dependent factors that mediate vasodilatation and vascular smooth muscle vasoconstriction and its clinical involvement by highlighting the most important by amplitude of topic.

Key words: Endothelium, Endotelina, nitric oxide, Endothelial dysfunction, endothelial function.

REGULACIÓN DE TONO VASCULAR

Es importante esta función porque es determinante para el mantenimiento de la tonicidad vascular, sus variaciones producirán hipotensión o hipertensión arterial, enfermedades crónicas degenerativas (insuficiencia cardíaca crónica, síndrome coronario, diabetes mellitus tipo 1 y 2) preeclampsia, sepsis, envejecimiento, artritis reumatoide, vasculitis, síndrome apnea-sueño, etc (1).

Los mediadores que regulan la tonicidad del músculo liso vascular derivan de diversos factores dentro de los cuales están inmersos los derivados del endotelio denominados vasodilatadores intrínsecos como el óxido nítrico, prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio; así como los no derivados del endotelio o extrínsecos como la acetilcolina y los vasoconstrictores como por ejemplo la endotelina 1, considerada como el mayor vasoconstrictor derivado del endotelio, y a la angiotensina II como el más importante vasoconstrictor extrínseco.

En general, la vasodilatación se presentará cuando hay predominio de agentes vasodilatadores o disminución de los vasoconstrictores; en forma opuesta, la vasoconstricción vascular se presentará cuando hay incremento de vasoconstrictores o disminución de vasodilatadores.

1. FENÓMENO DE VASORRELAJACIÓN DEL TONO VASCULAR

Indistintamente de la causa que produzca vasorrelajación del músculo liso vascular (MSV), a nivel intracitoplasmático dos mecanismos están implicados en este fenómeno de vasorrelajación: a) Incremento del cGMP, cAMP a nivel de la célula muscular lisa vascular; y b) Hiperpolarización del músculo liso vascular dependiente del endotelio (2). Ambos hechos son complementarios y no excluyentes.

Para entender cómo se producen estos mecanismos es necesario comprender la fisiología vascular.

El Oxido Nítrico (NO); descubierto en 1980 por Furchgott y Zawadzki, es un gas incoloro, que tiene un tiempo de vida media muy corto, aproximadamente 5 segundos (3,4,5) de acción paracrina o autocrina, generado de L- arginina en una

reacción que requiere oxígeno, reducida nicotinamida adenin dinucleótido fosfatasa (NADPH) y en presencia de un cofactor esencial como es la tetrahidrobiopterina. La enzima que cataliza el proceso es la oxido nítrico sintetasa (NOS). En condiciones fisiológicas, eNOS es la mayor isoforma expresada en las células endoteliales (5,6).

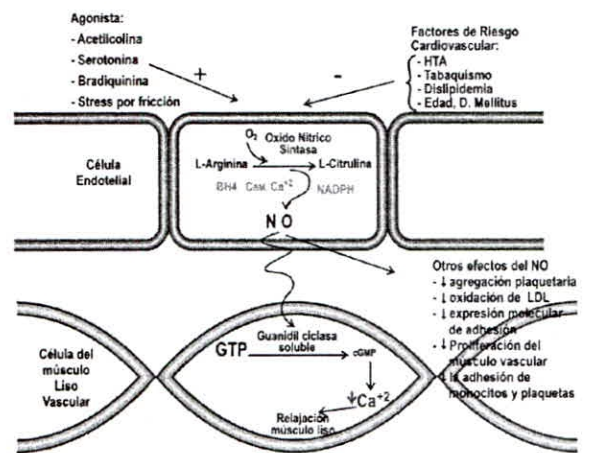


Figura 1. Regulación del Oxido Nítrico en el sistema cardiovascular. Los agonistas favorecen la liberación del óxido nítrico (NO), este cometido lo logran estimulando la actividad de la Oxidación Nítrica Sintasa endotelial (eNOS). Una vez liberado el óxido nítrico (NO) difunde hacia las células musculares lisa de los vasos sanguíneos, donde se une a la Guanilato Ciclasa Soluble, al ser activada esta enzima y utilizando como sustrato GTP lo convierte a cGMP, este último hecho hace que disminuya el calcio intracelular, la apertura de canales de K⁺ y en consecuencia favorece la vasorrelajación vascular. Modificado de Khazaei. Vascular endothelial function in health and disease. Pathophysiology 2008.

Una vez que el NO es formado y liberado difunde hacia las células del músculo liso vascular, activa la guanilato ciclasa soluble (sGC) que se encuentra libre en el citoplasma de la célula muscular lisa, esta enzima es una hemoproteína heterodimérica que existe en 2

isoformas: B1 alfa 1 y B1 alfa 2. La sGC produce la formación de cGMP de GTP, cuyo objetivo será hacer que el iCa^{++} disminuya (7).

Correlación clínica del Oxido Nítrico:

El dimetilarginina asimétrica (ADMA) que es un inhibidor fisiológico competitivo de la eNOS reduce la biodisponibilidad del NO en varias enfermedades como la enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, en estas patologías si se logra disminuir la concentración de ADMA mejora la función del endotelio. Existen estudios donde se ha logrado disminuir el ADMA, por ejemplo, el control glicémico con metformina en diabéticos reduce el ADMA, en pacientes con resistencia a insulina, rosiglitazona mejora la resistencia a insulina y baja los niveles de ADMA, el tratamiento a pacientes hipertensos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) también reduce los niveles de ADMA (8,9,10).

La disminución de la producción del NO puede ser el responsable de la impotencia sexual observada en paciente diabéticos masculinos, el Viagra® cuyo principio activo (sildenafil) es un inhibidor de la fosfodiesterasa, reduce la degradación del cGMP o segundo mensajero del NO en las células musculares lisas, hacen que el NO se difunda sobre los tejidos, siendo esencial para la función eréctil (3).

El Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio (EDHF); por este mecanismo se logra también vasorrelajación del músculo liso vascular pero por un mecanismo diferente al de cGMP o cAMP, este mecanismo es hiperpolarizando el músculo liso vascular desde ese momento y hasta hoy no se ha logrado con precisión determinar cual es este factor, lo que probablemente es cierto es que no sea uno solo sino un conjunto de factores; actualmente, se conocen 4 mecanismos implicados (2,11,12):

- 1) *Metabolitos del ácido araquidónico*; este mecanismo propuesto para EDHF involucra a los metabolitos del ácido araquidónico a través de la vía de la epoxigenasa que forma el ácido epoxieicosatriecoico (EETs), el EETs difunde por el endotelio al MSV donde activan canales de potasio activados por calcio (Bkca).
- 2) *Canales de potasio (K⁺)*; en el MSV los canales rectificadores más importantes son de potasio (Kir), este tipo de canal es responsable de incrementar el K⁺ extracelular, otro canal comprometido que logra hiperpolarizar el MSV es la activación del canal Na⁺/K⁺ ATPasa.
- 3) *Gap Junctions*; son canales intercelulares que permiten pasar pequeñas moléculas solubles de agua, los gap junctions pueden ser reguladas por Ca⁺⁺, voltaje, pH, fosforilación, APT o EETs.
- 4) *Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)*; se ha determinado en pequeñas arterias mesentéricas que el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) producido por la eNOS actúa como EDHF.

El EDHF actúa sinérgicamente con otras sustancias vasodilatadoras producidas por el endotelio como; NO, Prostaciclina, con el propósito de provocar relajamiento de la musculatura y en consecuencia dilatación del vaso (11).

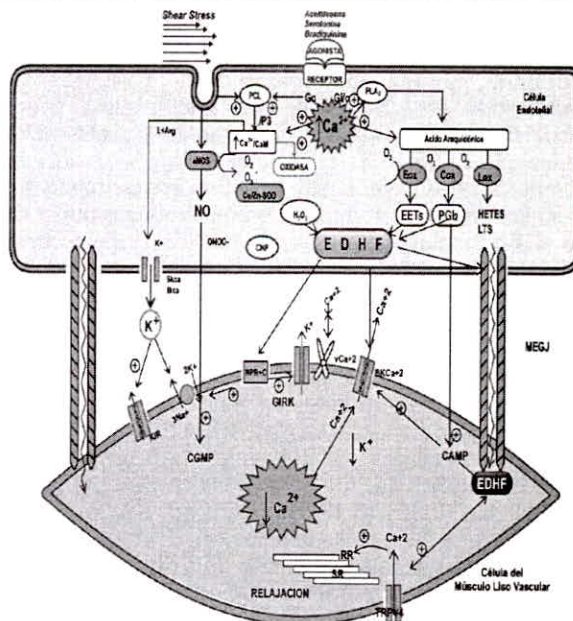


Figura 2. Se resumen las potenciales vías involucradas en la hiperpolarización dependiente del endotelio (EDHF). Agonistas dependientes del endotelio humorales (acetilcolina, serotonina, bradiquinina) o mediadores mecánicos (Shear estress) activan la célula endotelial, haciendo que ingrese calcio extracelular o liberando calcio intracelular, la idea es que este incremento del calcio citosólico permita la síntesis de EDHF. Solamente con la síntesis de EDHF se produce la hiperpolarización de las células endoteliales, se activan los canales de potasio activados por calcio (KCa+2) y se produce la salida del K⁺. El EDHF difunde a las células del músculo liso vascular, activa a KCa+2 y causa hiperpolarización. Varios candidatos han sido propuestos para ser EDHF. Modificado de Lusksa et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. Atherosclerosis 2009 and Shimokawa et al. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. Pharmacological Reserach 2004.

Correlación clínica del EDHF:

El EDHF tiene una función más importante en la circulación mesentérica en mujeres que en hombres, hay gran evidencia que durante la gestación existe una mayor concentración, en pacientes con preeclampsia la concentración del EDHF está disminuido. El EDHF tiene dos relevancias clínicas: la primera, al ser considerada como el factor que mayor función cumple en las arteriolas y arterias pequeñas, es justamente en estos vasos de resistencia los cuales están implicados en el control y mantenimiento de la presión arterial, entonces el manejo que se pueda realizar con EDHF cobra importancia terapéutica en el manejo de la hipertensión arterial. Segundo, al ser el mecanismo de vasodilatación diferente al de otros vasos de mayor calibre, por tanto, su control no afecta la resistencia en otro tipo de vasos (10,11,13,14,15,16).

2. FENÓMENO DE VASOCONSTRICCIÓN DEL TONO VASCULAR

Para entender este hecho es preciso tener en cuenta que todos los fenómenos que determinen un incremento del iCa^{++} producirán vasoconstricción (5,6,17,18,19).

La Endotelina; descubierta en 1988 por Yanagisawa y colaboradores, es una proteína de 21 aminoácidos con propiedades vasoconstrictoras que fueron aisladas de células endoteliales de la arteria aórtica recibiendo el término de endotelina (5,6,17). La familia de endotelinas está conformada por 3 péptidos de 21 aminoácidos ET-

1, 2 y 3 (6). Endotelina 1 (ET-1) es la mayor isoforma liberada del endotelio y actúa en una forma autocrina o paracrina, puede interactuar con receptores de endotelinas en VSM y células endoteliales, puede modificar función vascular, crecimiento y proliferación celular (6,17). Además, la endotelina 1 (ET-1) es el más potente agente vasoconstrictor y vasopresor hasta hoy identificado, los factores que promueven la producción de ET-1 incluye: trombina, insulina, ciclosporina, epinefrina, angiotensina II, cortisol, mediadores inflamatorios, hipoxia y Shear stress. La producción de ET-1 es inhibida por NO, prostanoides dilatadores vía el incremento del cGMP y péptido natriurético vía incremento del cAMP (6). El péptido de ET-1 es generado por un clivaje enzimático (5). La enzima convertidora de endotelina 1 (ECE-1) es la que al final genera endotelina 1. ECE-1 es la mayor enzima que ejerce función de las enzimas convertidoras de endotelinas (ECE) (6,17). Estudios en adultos sanos muestran que los niveles basales de ET-1 son 0.7 a 5 pg/ml; que su síntesis y secreción dura de 4-7 minutos, a nivel plasmático es retirado del plasma por el pulmón en 80-90% durante la primera pasada (20) y que la excreción urinaria en 24 horas de ET es el mejor predictor del nivel de ET-1 plasmático, en adultos normales la excreción urinaria de ET-1 está entre 1,7pg/ml y 6,8ng/ml (17). Los receptores de ET son denominados ETA, ETB, ETC (17). Los receptores ETA están principalmente ubicados en el VSM de la mayoría de los vasos en el músculo liso de la vía aérea, monocitos cardíacos, células estrelladas hepáticas, hepatocitos, neuronas, osteoblastos, melanocitos, adipocitos y células del sistema reproductor. Los receptores ETB predominan en las células endoteliales. Los receptores ETA se acoplan a una proteína Gq activando la fosfolipasa C y a una proteína Gi inhibiendo la adenil ciclasa. La ET-1 en unión al receptor ETA va a permitir la generación del inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG).

Correlación clínica de la Endotelina-1:

En pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) una alteración en la función endotelial generaría una mayor cantidad de ET-1, la cual es responsable en gran medida del aumento de la resistencia vascular pulmonar, al actuar como el potente vasoconstrictor; por otra parte, a ET-1 también se la ha relacionado con la inducción del remodelado vascular, ya que aumenta la expresión del receptor 1b de la serotonina en la célula del MSV. De ello da fé el tratamiento con antagonistas de los receptores de la ET-1 como el Bosentán y el Sixtasentán, que prometen grandes beneficios. Existen estudios en pacientes con HTP en diferentes clases funcionales de la New York Heart Association, sometidos a tratamiento con Bosentán a corto y largo plazo, que han dado resultados muy alentadores, con una mejora clínica evidente de los pacientes y una aparente remisión leve del remodelado vascular (21).

En hipertensión arterial, el uso de Durasentán por 6 semanas reducen la presión arterial media (PAM) en 11 mmHg en un estudio de 392 pacientes con hipertensión moderada (22).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frank P, Lisant M. Role of caveolin -1 in the regulation of the vascular shear stress response. *The journal of clinical investigation* 2006; 116 (5):1222-25.
2. Vanhoutte P. Endothelium - derived free radicals: for worse and for better. *The journal of clinical Investigation* 2001;107(1):23-255.
3. Heriques T, Oliveria S, Leite A. Regulación del tono vascular. Facultad de Medicina de la Universidad de Porto 2002/03.
4. Mombouli J, Vanhoutte P. Endothelial Dysfunction : from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 1:61-74.
5. Alonso D, Radomski. The nitric oxide - Endothelin-1 Connection. *Heart Failure Reviews* 2003; 8:107-115.
6. Vallance P. Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology. Taylor & francis e library. 2004.
7. Taylor M, Mc Mahon A, Garder J, et al. Cyclic nucleotides and vasoconstrictor function: physiological and pathophysiological considerations. *Pathophysiology* 1999; 5:233-245.
8. Hsueh W, Lyon Ch, Quiñones M. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004;117:109-117.
9. Cheng K, Lam K, Wang Y, et al . Adiponectin - induced endothelial nitric oxide synthase
10. Melikan N, Wheatcroft S, OGAH O, et al . Asymmetric dimethylarginine and reduced nitric oxide bioavailability in young black african men. *Hypertension* 2007;49:873-877.
11. Bryan R, You J, GOLDIN E, et al . Endothelium – derived Hyperpolarizing factor. *Anesthesiology* 2005;102:1261-77.
12. Kang K, Sullivan J, IMIG J et al . Novel nitric oxide synthase-dependent mechanism of vasorelaxation in small arteries from hypertensive rats. *Hypertension* 2007; 49:893-901. activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in Endothelial cells. *Diabetes* 2007; 56:1387-1394.
13. Mensah G. Healthy endothelium: the scientific basis for cardiovascular health promotion and chronic disease prevention. *Vascular Pharmacology* 2007; 46:310-14.
14. Marchesi S, Lupattelli G, Sensinl A, et al. Racial difference in endothelial function: Role of the infective burden. *Atherosclerosis* 2007; 191 227-234.
15. Narita K, Murata T, Hamada T. et al. Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 418-427.
16. Desouza Ch, Cleveger Ch, Greiner J. et al. Evidence for agonist-specific endothelial dysfunction with ageing in health humans. *J Physiol*.2002;542:255-262.
17. Hynynen M, Khalil R. The vascular endothelin system in hypertension – recent patents and discoveries. *Recent pat cardiovas drug discov* 2006 January ;1(1):95-108.
18. Aird W. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J. Thromb Haemost* 2005; 3:1392-1406.
19. Xia Ma F, chao Han Z. Statin, nitric oxide and neovascularization. *Cardiovascular Drug Reviews* 2005; 23(4):281-292.
20. Levin E. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 36(6): 356-363.
21. Carballo J, Martinez C.D, SANCHEZ R. Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(7):389-92.
22. Sorokin A, Kohan D. Physiology and pathology of endothelin -1 in renal mesangium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:F579-589.

CORRESPONDENCIA:

MED. NEIL ALFREDO FLORES VALDEZ
neilflores@hotmail.com