



## ORIGINALES

# Alteraciones del endotelio en la hipertensión

V. Lahera, E. Cediél, N. de las Heras, S. Vázquez-Pérez, D. Sanz-Rosa, B. Vázquez-Cruz y V. Cachofeiro

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

El endotelio, debido a su localización en la pared vascular, está expuesto permanentemente a estímulos mecánicos como la fricción ejercida por el flujo sanguíneo y la presión arterial. Además, las células endoteliales reciben numerosos estímulos químicos, humorales y celulares, y responden a ellos mediante la liberación de numerosos factores vasoactivos (fig. 1). Las células endoteliales actúan, por tanto, como un sistema receptor y emisor de señales, que justifica por qué una hormona o la dinámica sanguínea pueden modificar la función vascular sin tener acceso directo a los componentes de la pared del vaso. El endotelio es considerado actualmente como un auténtico «órgano» de regulación vascular con acciones endocrina, paracrina y autocrina que está implicado en procesos vasoactivos, metabólicos e inmunes. Las funciones ejercidas por el endotelio son múltiples<sup>1,2</sup>:

- a) función de barrera selectiva entre los compartimentos extra e intravascular, mediante la permeabilidad selectiva al tamaño y a la carga eléctrica,
- b) regulación del tono vasomotor mediante las acciones de factores constrictores y relajantes de las células musculares lisas,
- c) regulación de la proliferación y crecimiento de las células de la pared vascular, mediante las acciones de factores con actividades estimuladoras e inhibitoras del crecimiento,
- d) regulación de los procesos de agregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis,
- e) regulación de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales.

Estas funciones se ejercen mediante las acciones integradas de numerosos agentes sintetizados y liberados por el endotelio vascular<sup>1,2</sup> como el óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante (EDHF), la prostaciclina, (PGI<sub>2</sub>) la endotelina-1 (ET-1), el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), las especies reactivas del oxígeno como los aniones superóxido e hidróxilo y el peróxido de hidrógeno, los diversos factores estimuladores del crecimiento (PDGF, VEGF, TGF, etcétera), moléculas de adhesión de leucocitos (ICAM-1, VCAM-1), factores que intervienen en la coagulación como el factor tisular, la tromboplastina, factores reguladores de la fibrinólisis (t-PA y PAI-1) y otros. Cabe mencionar de manera especial al NO que tiene acciones relajantes del músculo liso vascular, anticrecimiento, antigregante plaquetario, antiadherente de leucocitos y estimulador de la fibrinólisis. Es decir, el NO regula todas las funciones vasculares, por lo que se considera el principal y más importante factor derivado del endotelio. Asimismo, cuando la síntesis y/o liberación de NO es deficiente la capacidad homeostática del endotelio vascular empeora y constituye uno de los acontecimientos claves de la llamada disfunción endotelial. Como se comentará más adelante, la deficiencia de NO no es la única manifestación de la disfunción endotelial, pero sí la principal.

### CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y EXPRESIÓN GÉNICA. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Las células endoteliales como consecuencia de su localización anatómica, son sensibles a cambios en las condiciones del ambiente físico o químico que les rodea. La hipertensión se acompaña de un aumento del estrés hemodinámico que puede llegar a producir cambios en la estructura y en la función del endotelio<sup>3</sup>. Se han descrito dos tipos de fuerzas físicas que actúan sobre las células endoteliales vasculares y que aumentan su magnitud en la hipertensión<sup>4-6</sup>: 1) la fuerza circunferencial, que depende de la presión de la sangre en el interior del vaso,

**Correspondencia:** Dr. V. Lahera  
Departamento de Fisiología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense  
Madrid

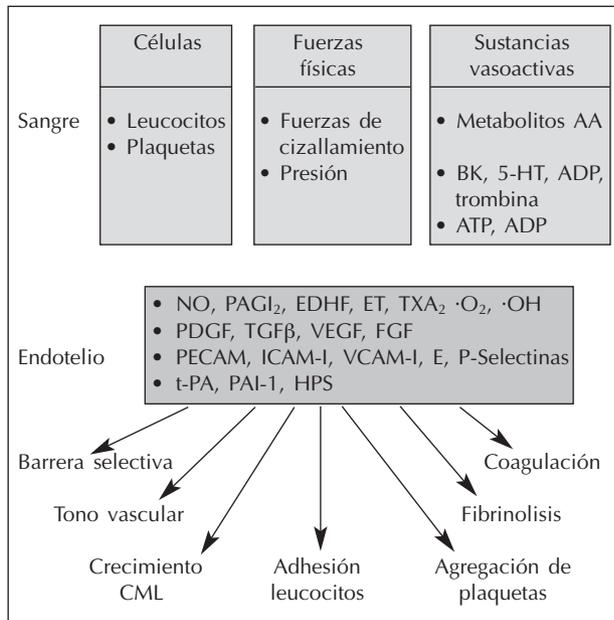


Fig. 1.—Endotelio vascular: factores derivados, funciones e interacciones.

del radio de éste y del grosor de la pared, y produce una deformación por estiramiento de las células endoteliales, y 2) la fuerza tangencial, depende de factores como la viscosidad de la sangre, la velocidad de flujo sanguíneo y el radio del vaso, y produce una deformación tangencial de las células endoteliales. A medida que las cifras de presión arterial son más elevadas, las mencionadas fuerzas son mayores y la capacidad para deformar el citoesqueleto de las células endoteliales aumenta. Sin embargo dicha deformación no sólo tiene consecuencias estructurales, sino que se traduce en alteraciones de la maquinaria génica de las células<sup>7</sup>. Es decir, la modificación de las condiciones hemodinámicas pueden llegar a modificar la síntesis y liberación de numerosos factores producidos por las células endoteliales. Se ha descrito que el aumento de la fuerza circunferencial aumenta la expresión de los genes de pre-pro-ET, NAD(P)H oxidasa, xantina oxidasa, moléculas de adhesión de monocitos como ICAM-1, moléculas quimiotácticas de monocitos (MCP-1) y del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI-1). El aumento de la fuerza tangencial produce un aumento de la expresión de la eNOS, de la ciclooxigenasa 2, de factores de crecimiento como TGF beta y PDGF, de genes que regulan el crecimiento rápido como c-fos y c-jun, factores de transcripción nuclear como NFκB y AP-1, así como ICAM-1 y MCP-1.

La modificación de la expresión génica y de la producción de los diversos tipos de factores endoteliales como consecuencia del mantenimiento de presiones arteriales elevadas va a dar lugar al establecimiento de un desequilibrio entre factores con acciones opuestas. En estas condiciones, existe un predominio de los factores vasoconstrictores, proliferativos, de adhesión de células sanguíneas y protrombóticos. Es decir, existe un tono vasomotor más elevado, crecimiento de la pared arterial, aumento de la tendencia a la adhesión de leucocitos, agregación plaquetaria y coagulación<sup>3</sup>. Esta situación que se produce como consecuencia de la hipertensión y de otros factores de riesgo cardiovascular se denomina disfunción endotelial. La disfunción endotelial asociada a la hipertensión no es homogénea en sus características y su distribución, sino que varía en función del mecanismo responsable de la elevación de los niveles de presión arterial, así como con el lecho vascular que se considere. Asimismo, los mecanismos que subyacen a las alteraciones de la función endotelial pueden ser múltiples, como discutiremos más adelante, e incluyen cambios en la síntesis, liberación, difusión o degradación de los diversos factores derivados del endotelio.

## EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL HIPERTENSIVA

Como se ha comentado previamente el NO es el factor derivado del endotelio más importante, por las acciones reguladoras y de mantenimiento de la homeostasis que ejerce sobre todas las funciones relacionadas con la pared vascular y sus interacciones con células sanguíneas. Por ello, la característica más destacada de la disfunción endotelial es una reducida disponibilidad del NO, causa principal de todas las alteraciones y desequilibrios que se producen en esta situación. En la actualidad, la disfunción endotelial se evalúa mediante la valoración de la vasodilatación dependiente de endotelio, en respuesta a agonistas de la liberación de NO o tras hipermemia reactiva. Numerosos estudios han demostrado en diversos tipos de arterias que los pacientes hipertensos presentan una menor respuesta a agentes vasodilatadores dependientes de endotelio que las de sujetos normotensos, aunque la respuesta a los donadores de NO como el nitroprusiato sódico o la nitroglicerina son comparables<sup>8-10</sup>. Estos datos y otros datos indican que en la hipertensión se produce una alteración de la disponibilidad del NO, más que una reducción en la respuesta de las células del músculo liso al NO. Asimismo los pacientes hipertensos presentan una menor excreción urinaria

de nitritos (utilizado como un marcador indirecto de los niveles de NO) y una menor vasoconstricción producida por el inhibidor de la eNOS, L-NMMA, que los sujetos normotensos, indicando que en la hipertensión existe una alteración en la producción de NO tanto basal como estimulada<sup>9</sup>. Esta alteración de la vasorrelajación dependiente de endotelio no sólo se ha observado en arterias periféricas sino en arterias coronarias, ya que diversos estudios han encontrado, que las arterias coronarias de pacientes hipertensos no sólo presentan una menor relajación en respuesta a la acetilcolina, sino incluso una vasoconstricción paradójica a la misma<sup>11</sup>. En hipertensión experimental, independientemente del origen de la hipertensión, se ha observado una situación similar, es decir, las arterias de animales hipertensos relajan menos a agentes vasodilatadores dependientes de endotelio, que las de animales normotensos. Sin embargo, la respuesta al nitroprusiato sódico es similar en vasos procedentes de animales normotensos e hipertensos.

Cabe preguntarse si la disfunción endotelial es causa o consecuencia de la hipertensión. La hipertensión secundaria como la asociada al hiperaldosteronismo primario o a una estenosis de la arteria renal, la alteración de la función endotelial parece ser consecuencia del aumento de los niveles de presión arterial ya que cuando se corrige el problema que originó la hipertensión y, por lo tanto, se normalizan los niveles de presión arterial, se restaura la vasodilatación dependiente de endotelio<sup>12</sup>. En el caso de la hipertensión esencial la situación no es tan clara como en la hipertensión secundaria. Los individuos normotensos hijos de padres hipertensos, presentan una respuesta a la acetilcolina alterada incluso en presencia de niveles normales de presión arterial, indicando que la alteración de la función endotelial podría ser un fenómeno previo al desarrollo de la hipertensión<sup>13</sup>. En pacientes con hipertensión esencial, la vasodilatación inducida por la acetilcolina no muestra una correlación lineal con los niveles de presión arterial, lo que podría sugerir que no existe una relación directa entre ambos parámetros. Además, la normalización de los niveles de presión arterial, no siempre mejora la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio en sujetos con hipertensión esencial y depende del tipo de fármaco utilizado para reducir las cifras de PA<sup>14-16</sup>. Por tanto, la opinión actual más generalizada apoya el concepto de que la disfunción endotelial se produce como consecuencia del mantenimiento de las cifras de PA elevadas, y que produce un deterioro progresivo del endotelio, que participaría en el mantenimiento y las complicaciones de la hipertensión arterial (figs. 2 y 3).

### MECANISMOS MOLECULARES RESPONSABLES DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL HIPERTENSIVA

La disfunción endotelial no es homogénea en sus características y su distribución, ya que varía en función de la patología a la que está asociada, así como con el lecho vascular que se considere. Por ello, los mecanismos que subyacen en su origen pueden ser diferentes en función del factor de riesgo cardiovascular al que está asociada. En el caso de la disfunción endotelial asociada a hipertensión, el principal mecanismo inductor y mediador de la disfunción endotelial sería los niveles elevados de presión y el consiguiente aumento en las fuerzas circunferenciales y tangenciales antes mencionadas, que derivan finalmente, en una alteración en la producción de los factores producidos por el endotelio. Teóricamente, la reducida disponibilidad de NO observada en la disfunción endotelial puede ser consecuencia de una reducción de su producción y/o una mayor degradación de este vasodilatador.

#### Degradación de NO. Estrés oxidativo

Las células endoteliales así como otros componentes de la pared vascular, producen numerosas especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) a través del metabolismo oxidativo en las mitocondrias, o de diversas actividades enzimáticas como las oxidasas dependientes de NADH/NADPH, la xantina oxidasa, las ciclooxigenasas 1 y 2, la citocromo P450 reductasa, y otras, etcétera.<sup>17</sup>. Los aniones  $\cdot\text{O}_2^-$  son radicales libres con un electrón desapareado en su última órbita y tienen una gran capacidad para unirse al NO, que es otro radical libre, formando el anión peroxinitrito (fig. 4). Los peroxinitritos carecen de la actividad relajante del NO, sobre el músculo liso y participan en procesos de daño celular (nitrosación de proteínas, peroxidación lipídica, alteraciones de los ácidos nucleicos y de la expresión génica)<sup>18</sup>. Un aumento del estrés oxidativo, consecuencia de la estimulación de enzimas que median su formación o de la activación de células inflamatorias en la pared vascular, se ha asociado con la hipertensión. La administración intrabraquial de vitamina C, que actúa como antioxidante y por tanto agente inactivador del  $\cdot\text{O}_2^-$ , mejora la relajación dependiente de endotelio en pacientes hipertensos aunque no en sujetos normotensos, sugiriendo la existencia de un exceso de producción de superóxido que inactiva el NO<sup>19</sup>.

En la rata espontáneamente hipertensa, se ha detectado una mayor producción de  $\cdot\text{O}_2^-$  que en ani-

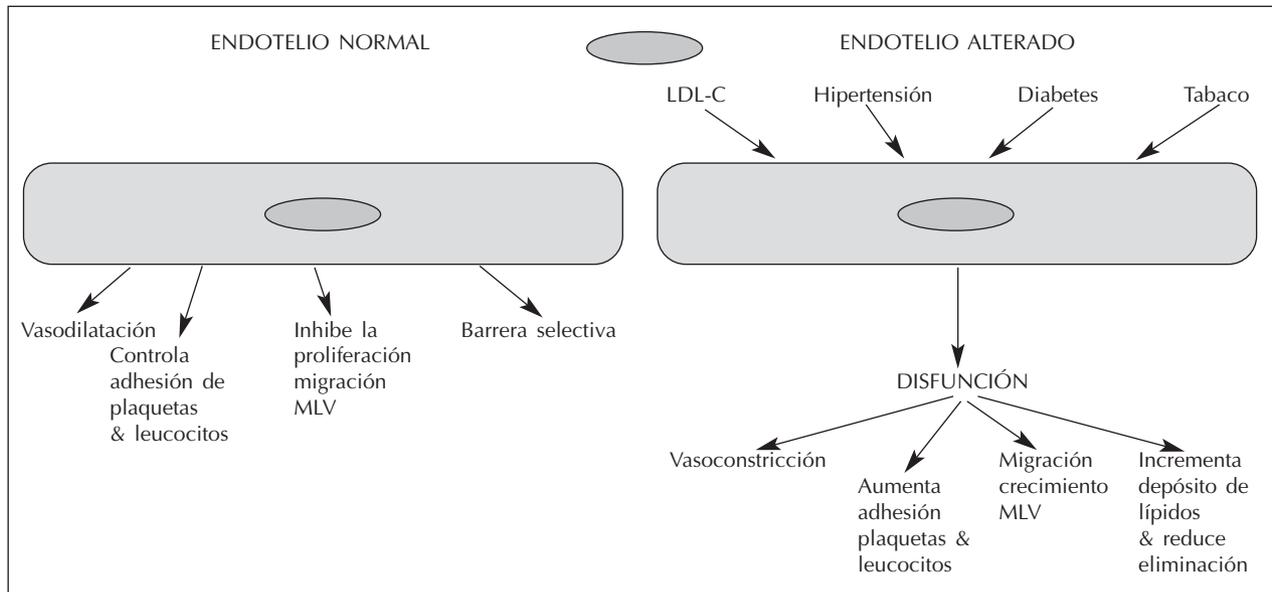


Fig. 2.—Acciones normales y alteradas de las células endoteliales.

males normotensos. Este incremento se ha observado no sólo en los animales con hipertensión establecida, sino también en aquellos que todavía no han desarrollado la hipertensión. Estos datos sugieren la posible participación de un aumento del estrés oxidativo en el incremento de los niveles de presión arterial<sup>20</sup>. En este sentido se ha observado que la administración tanto de superóxido dismutasa como de la xantina oxidasa, que reducen los niveles  $\cdot\text{O}_2^-$  a través de diferentes mecanismos, disminuyen los niveles de presión arterial. Uno de los posibles mecanismos que subyacen al incremento del estrés oxidativo en la hipertensión podría ser una activación del sistema renina-angiotensina ya que diferentes trabajos han observado que la administración crónica de angiotensina II produce un incremento en los niveles de RNAm de la p22phox uno de los componentes de la enzima NADH/NADPH oxidasa<sup>21,22</sup>. Este incremento se previno con el tratamiento con superóxido dismutasa<sup>23</sup>.

### Alteraciones de la producción de óxido nítrico

Múltiples mecanismos pueden, a su vez, estar implicados en una menor producción de NO entre ellos podemos incluir una alteración en la enzima que cataliza su síntesis, una menor disponibilidad de su sustrato o incluso de alguno de los cofactores necesarios para su síntesis. El enzima que cataliza la síntesis endotelial de NO, la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe), presenta diversos poli-

morfismos genéticos. Entre ellos el polimorfismo Glu298Asp, que implica el cambio del ácido glutámico en la posición 298 por ácido aspártico, se ha asociado con elevada incidencia de accidentes coronarios y con un elevada tasa de morbi-mortalidad cardiovascular. El hecho de que se observe una mayor prevalencia del genotipo Glu298Asp en pacientes hipertensos que en los sujetos normotensos, sugiere que esta alteración genética podría estar implicada no sólo en la disfunción endotelial asociada a la hipertensión esencial, sino en el desarrollo, mantenimiento y complicaciones de la hipertensión<sup>24</sup>. Sin embargo, todavía no se ha determinado con exactitud su importancia para la hipertensión.

Una disminución en la síntesis de NO puede estar mediada por un aumento de las proteínas Rho ya que se ha observado tanto en cultivos celulares como en estudios *in vivo* que inhiben la expresión de NOSe<sup>25,26</sup>. Las proteínas Rho pertenecen a la familia de las proteínas Ras o proteínas G de bajo peso molecular, llamadas así por su capacidad de unirse a GTP. La actividad de las proteínas Rho se regula de forma cíclica mediante la unión de GTP, que conduce a su activación y posteriormente a su inactivación al hidrolizarlas. Estas proteínas, activadas pueden interaccionar con una multitud de efectores que activan, a su vez, varias cascadas de señalización. Las proteínas Rho participan en numerosos mecanismos celulares como la regulación de la contractibilidad celular, en la motilidad y la migración celular, adhesión celular, en el control del ciclo ce-

lular, de la expresión génica, así como en la transducción de señal de numerosos estímulos<sup>27-29</sup>. Entre los numerosos factores que activan las proteínas Rho se encuentran factores de crecimiento (como el derivado de las plaquetas, el epidermal, y como insulina) la trombina, lipoproteínas de baja densidad, así como componentes de la matriz extracelular<sup>30</sup>. Su activación regula las fibras de actina dando lugar a modificaciones de proteínas del citoesqueleto como las integrinas, que participan en la formación de uniones intercelulares además de aumentar la contractibilidad celular por un mecanismo dependiente de la fosforilación de las fibras de miosina.

Las acciones de las proteínas Rho sobre la función endotelial no sólo se restringen a la inhibición de la expresión del gen de la eNOS sino que también activan el promotor de la pre-proendotelina-1<sup>31</sup>, y en consecuencia aumentan la producción de endotelina-1, que como mencionaremos a continuación también puede mediar la disfunción endotelial. Estos efectos sobre la expresión génica de factores endoteliales parecen ser consecuencia de cambios en la estructura del citoesqueleto mediada por modificaciones de proteínas de la matriz extracelular. Asimismo, las proteínas Rho modifican la función de barrera selectiva del endotelio al contraer las células endoteliales y mediar la aparición de espacios entre ellas, aumentan el estrés oxidativo y favorecen la migración y la proliferación de células de músculo liso por lo que pueden jugar un papel clave en el desarrollo de la lesión aterosclerótica (figs. 5 y 6).

A diferencia de lo observado con otros factores de riesgo como la hipercolesterolemia, una deficiencia en el sustrato de NO, L-arginina, no parece ser uno de los mecanismos que subyace a la disfunción endotelial en la hipertensión esencial ya que la administración de cantidades crecientes de L-arginina no es capaz de mejorar la respuesta a la acetilcolina en la arteria braquial de pacientes hipertensos, manteniéndose una menor vasorrelajación a agentes vasodilatadores dependientes de endotelio en comparación con sujetos normotensos<sup>10</sup>. Sólo en un modelo experimental como la rata Dahl sensible a la sal, que presenta una menor producción y/o liberación de NO en respuesta a diversos agonistas y estímulos. La administración de una dieta rica en L-arginina a estos animales previene no sólo el desarrollo de la hipertensión y la disfunción endotelial, sino también las alteraciones vasculares y renales que la acompañan, sugiriendo la exigencia de una falta del precursor del NO y/o una deficiencia en el mecanismo de transporte al interior de la célula endotelial<sup>32</sup>. Una situación similar ha sido sugerida en los pacientes hipertensos sensibles a la sal aunque no ha conseguido ser demostrada.

Otro posible mecanismo implicado de la menor disponibilidad de NO es la existencia de niveles elevados de un inhibidor endógeno de la NOSe (LADMA). El L-ADMA inhibe competitivamente la síntesis de NO al desplazar a la L-arginina de su sitio de unión en la NOSe<sup>33</sup>, con la consiguiente producción reducida de NO por las células endoteliales. En pacientes con insuficiencia renal grave y en algunos pacientes con hipertensión severa, dislipémicos y diabéticos se han determinado niveles elevados de dicho inhibidor, que son mayores a medida que el factor de riesgo es más marcado. Se ha encontrado además una correlación inversa entre los niveles de nitritos/nitratos en plasma (utilizado como índice indirecto de la producción de NO) y los de ADMA en pacientes hipertensos sensibles a la sal<sup>34</sup>.

Por último, algunos estudios han sugerido que una baja disponibilidad de un cofactor necesario para la síntesis de NO, la tetrahidrobiopterina, podría ser otro de los mecanismos responsables de la menor producción de NO en pacientes hipertensos. En ausencia de niveles adecuados de tetrahidrobiopterina se produce un desacoplamiento entre la reducción del oxígeno y la oxidación de la L-arginina, dando lugar a la producción mayoritaria de especies reactivas de oxígeno en vez de NO<sup>35</sup>.

### Deficiencia de otros factores vasodilatadores

Como se ha mencionado, el NO no es el único factor implicado en la vasorrelajación dependiente de endotelio, sino que la prostaciclina, así como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) también participan en ésta. La importancia relativa de estos factores como mediadores de la relajación endotelio dependiente varía en función del lecho vascular. En vasos de conducción grandes, el principal mediador de dicha vasorrelajación es el NO, por el contrario, en vasos de resistencia como el lecho mesentérico el principal mediador es el EDHF. Una situación intermedia se observa en la arteria coronaria descendente donde tanto el NO como el EDHF participan en la respuesta relajante a la acetilcolina, siendo el NO el principal mediador de esta relajación<sup>36,37</sup> (fig. 7). Es importante señalar también, que la contribución relativa de los factores relajantes derivados del endotelio varía en función del agente vasodilatador considerado. Así, en la vasorrelajación inducida por un agonista  $\beta$ -adrenérgico como el isoproterenol, el principal factor que medía su relajación es el EDHF, jugando el NO un papel secundario<sup>37</sup> (fig. 8). Esto sugiere que la participación relativa de los factores endoteliales que medían la relajación producida por los va-

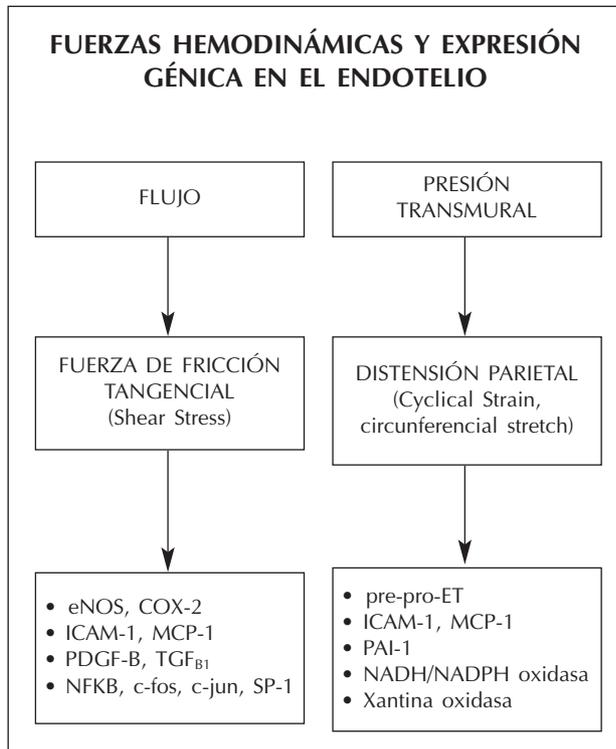


Fig. 3.—Efectos de las fuerzas hemodinámicas sobre la expresión génica de las células endoteliales.

sodilatadores dependientes de endotelio difiere en función del mecanismo de transducción activado por ellos. Por lo tanto, y en función del lecho vascular, la disfunción endotelial puede ser consecuencia de alteraciones en la disponibilidad no sólo de NO sino también de EDHF.

Es importante mencionar que entre estos factores existe un equilibrio, de tal manera que en aquellas circunstancias que se produce una modificación, bien por aumento o disminución, en uno de ellos va a ser compensada, al menos parcialmente, por los otros. En este sentido se ha observado que en ratas con hipertensión producida por la administración crónica de un inhibidor de la síntesis de NO, el EDHF actúa como el principal mediador de la vasorrelajación dependiente de endotelio para intentar compensar la menor producción de NO. Asimismo, en ratas hipertensas tratados con un inhibidor de la ECA o con un antagonista de los receptores AT<sub>1</sub>, de angiotensina II que el aumento en la vasorrelajación a la acetilcolina en lechos mesentéricos, producida por estos fármacos, es consecuencia de una mayor participación de NO, y que este aumento de la disponibilidad de NO reduce el papel del, EDHF en dicha respuesta<sup>37</sup>.

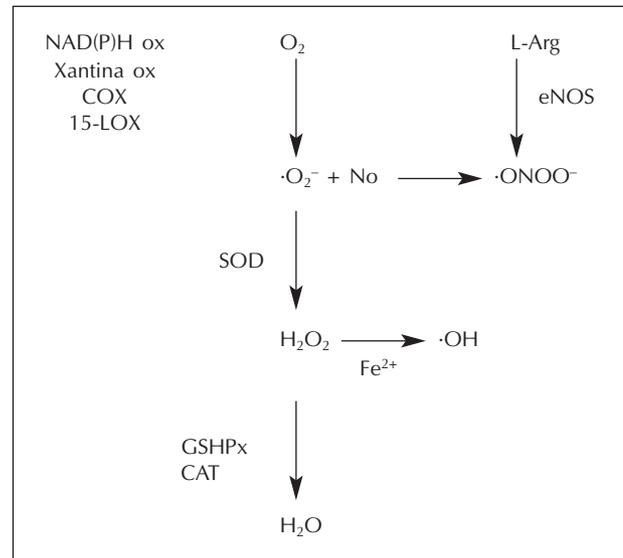


Fig. 4.—Especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico (NO).

### Exceso de factores vasoconstrictores

Teniendo en cuenta el balance que existe entre los factores vasoconstrictores y los vasodilatadores, una menor disponibilidad de factores vasodilatadores va a permitir, incluso en presencia de valores normales, la sobreexpresión de las acciones de los factores vasoconstrictores tanto sistémicos (angiotensina II y catecolaminas) como los producidos por el propio endotelio (tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina). Un aumento en la disponibilidad de prostanoídes de acción vasoconstrictora ha sido sugerido como uno de los mecanismos que subyacen a la disfunción endotelial asociada a hipertensión, ya que la administración intrabraquial de un inhibidor de la ciclooxigenasa, indometacina, aumenta la respuesta relajante a la acetilcolina en la arteria braquial de pacientes con hipertensión esencial, pero no en sujetos normotensos, ni tampoco en pacientes con hipertensión secundaria<sup>38</sup>. Estos datos sugieren, por tanto, la existencia de un factor constricor derivado del ácido araquidónico producido por el endotelio, posiblemente TXA<sub>2</sub>, que podría participar no sólo en las alteraciones de la función endotelial, sino incluso en la etiopatogenia de la propia hipertensión. Una situación similar se ha observado en modelos experimentales de hipertensión ya que la presencia de un antagonista del receptor de TXA<sub>2</sub> aumenta la relajación a la acetilcolina.

A pesar de los numerosos estudios realizados aún no se conoce con exactitud el papel que juega la endotelina en la patogénesis de la hipertensión arterial

y sus complicaciones, ya que existen datos no concluyentes<sup>39,40</sup>. La falta de estudios clínicos con inhibidores de la enzima de conversión de endotelina o con antagonistas de los receptores de endotelina ha hecho que los estudios del papel de la endotelina se basen en cambios en los niveles circulantes de endotelina. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que éstos no sólo dependen de su síntesis, sino de su aclaramiento renal y de su metabolismo enzimático. Otro aspecto necesario a tener en cuenta es el hecho de que la endotelina es un factor de acción paracrina, que se secreta abluminalmente por las células endoteliales y que sus niveles circulantes no reflejan, necesariamente, su producción local, sino quizá el excedente de producción. Diversos estudios han encontrado niveles elevados de endotelina en pacientes con hipertensión severa. Sin embargo esto no parece ser debido a un aumento de su producción ya que estos pacientes presentan un deterioro importante en la función renal, y el incremento en los niveles circulantes de endotelina puede ser consecuencia de una reducción de su aclaramiento renal. Estudios realizados en pacientes hipertensos con una función renal normal no se han observado diferencias en los niveles circulantes de endotelina cuando se comparan con los de los sujetos normales<sup>39,40</sup>, incluso se ha observado una correlación negativa entre los niveles de presión arterial de pacientes hipertensos y los de endotelina, lo que pondría en duda la relevancia de la endotelina como causa de la hipertensión esencial. En pacientes hipertensos de origen afro-americano se ha observado niveles plasmáticos más altos de endotelina, que los hipertensos de origen caucásico, lo que indicaría una diferencia racial en la producción de endotelina<sup>41</sup>. Además, es necesario mencionar que se ha encontrado un polimorfismo (BsiY1) en el gen de la pre-pro-endotelina que es más abundante en la población de pacientes hipertensos y que se correlaciona fuertemente con la presión diastólica<sup>42</sup>. La sensibilidad de los vasos a endotelina en pacientes hipertensos puede variar en función del tipo de vaso que consideremos. Así, en vasos de resistencia la sensibilidad está reducida mientras que en vasos de capacitancia y de conducción, particularmente, venas y arterias renales, está aumentada<sup>42</sup>. Estos cambios en la sensibilidad son consecuencia, fundamentalmente, del número y la proporción relativa de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> en los diferentes lechos vasculares. Es decir, la reducción del número de receptores ET<sub>B</sub> y, consecuentemente de la liberación de NO dependiente de estos que modula el efecto vasoconstrictor de la endotelina a través de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. El músculo liso vascular podría contribuir a la disfunción endotelial, como se ha sugerido en modelos experimentales<sup>43</sup>.

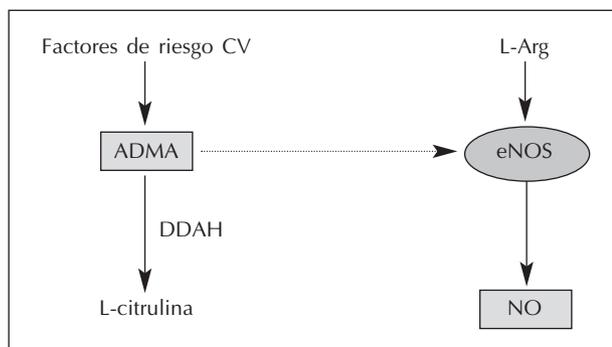


Fig. 5.—Factores de riesgo cardiovascular e inhibidor endógeno (ADMA) de la eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.

### RELEVANCIA CLÍNICA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL HIPERTENSIVA

Desde un punto de vista clínico, las consecuencias de la disfunción endotelial asociada a la elevación mantenida de la presión arterial, parecen estar relacionadas con dos aspectos fundamentales: 1) una funcional consecuencia del desequilibrio de la regulación del tono vasomotor y que consiste en el mantenimiento de la resistencia periférica elevada, y 2) otro estructural, consecuencia del crecimiento de la pared vascular consecuencia del desequilibrio entre factores promotores del crecimiento e inhibidores de este. Ambas alteraciones perpetúan y mantienen la hipertensión y parecen ser causa del desarrollo del daño orgánico asociado a ella; por tanto se puede considerar que la disfunción endotelial es el vínculo de unión entre la hipertensión y la morbimortalidad cardiovascular (fig. 9).

Las consecuencias clínicas del remodelado vascular asociado a la hipertensión van a ser diferentes en función del tipo de vaso que se considere. En arterias pequeñas y arteriolas una disminución del diámetro de la luz y una reducción en su número produce un aumento de las resistencias periféricas y por tanto, el mantenimiento de la hipertensión arterial. En grandes arterias, la pérdida de elasticidad implica una disminución de su capacidad amortiguadora y propicia el incremento de la presión de pulso<sup>44</sup>. Asimismo, el aumento de la rigidez en la aorta y en sus ramas favorece el desarrollo de la hipertrofia del ventrículo izquierdo observada en pacientes hipertensos<sup>45</sup>. Finalmente, las alteraciones estructurales de arterias de pequeño y mediano calibre van a producir hipoperfusión de órganos e isquemia favoreciendo el accidente cerebrovascular, la angina microvascular y la insuficiencia cardíaca.

La relación entre daño renal e hipertensión es un hecho bien establecido; la hipertensión puede afec-

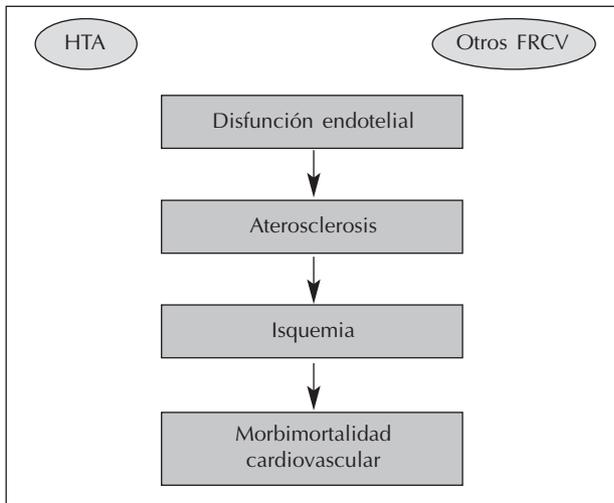


Fig. 6.—Disfunción endotelial como nexo entre la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular, la aterosclerosis y la morbimortalidad cardiovascular.

tar a la función renal produciendo lesiones vasculares, isquemia glomerular, así como cambios en la perfusión glomerular<sup>46</sup>. Entre los posibles mecanismos implicados en las alteraciones de la función glomerular podemos destacar la disfunción endotelial, que puede jugar un papel central como consecuencia de las alteraciones en el balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores, proliferativos y antiproliferativos, fibrinolíticos y coagulantes, con la consiguiente pérdida del papel protector del endotelio que tiene efectos deletéreos sobre la función renal. Los cambios producidos en la función endotelial a nivel renal como consecuencia de una menor disponibilidad de NO van a favorecer el desarrollo de hipertensión glomerular mediante la estimulación de la proliferación de células mesangiales, aumentando la celularidad intraglomerular y la liberación de sustancias proliferativas intraglomerulares que conlleva, finalmente, a la glomeruloesclerosis y la pérdida progresiva del número de nefronas funcionantes<sup>47</sup>. Asimismo, una menor disponibilidad de NO puede favorecer la trombosis glomerular y la entrada de leucocitos que va a favorecer, a su vez, el desarrollo aterosclerótico y la consiguiente isquemia glomerular<sup>48</sup>. En estas condiciones, se produce una vasodilatación de la arteriola aferente para compensar la reducción del número de nefronas funcionantes, lo que producirá un incremento tanto de la filtración como de la presión glomérulo-capilar, que favorecerá de nuevo el desarrollo de glomeruloesclerosis. Este círculo vicioso agravará aún más el deterioro de la función renal asociado a hipertensión.

La disfunción endotelial podría estar implicada en la patogenia de la aterosclerosis en los pacientes con hipertensión esencial a través de varios mecanismos. En primer lugar, una menor disponibilidad de NO y sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, ya que no sólo causa vasodilatación, sino que también inhibe la agregación plaquetaria, la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos, la proliferación de las células musculares lisas y la migración de monocitos<sup>49</sup>. Asimismo, un aumento de la disponibilidad o una sobreexpresión de factores vasoconstrictores (angiotensina II, tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina) que además de vasoconstricción, estimulan la adhesión plaquetaria y proliferación de las células musculares lisas, puede facilitar el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

Diversos estudios<sup>50</sup> han demostrado que pacientes hipertensos con o sin hipercolesterolemia presentan un engrosamiento de la íntima-media carotídea que se considera un índice de la lesión aterosclerótica, lo que apoya la importante relación entre la hipertensión y la aterosclerosis. Recientemente se ha sugerido que el vínculo entre hipertensión y aterosclerosis podría ser la disfunción endotelial, ya que en pacientes con hipertensión esencial no tratados y con una incidencia baja de otros factores de riesgo cardiovascular se ha observado que la respuesta máxima del flujo sanguíneo del antebrazo a la acetilcolina está inversamente relacionado con el engrosamiento íntima-media de las arterias carótidas, pero no está relacionado, ni con la masa ventricular izquierda, ni con las resistencias vasculares mínimas del antebrazo, que se considera un índice integrado de las alteraciones estructurales microvasculares<sup>51</sup>. Diversos estudios apoyan la hipótesis anterior, y han demostrado que la hipertensión contribuye a un aumento de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales ya que produce un incremento en los niveles plasmáticos de las isoformas solubles de moléculas de adhesión leucocitaria (sICAM 1 y sVCAM 1), sugiriendo que la hipertensión produce un aumento de la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial facilitando de esta forma el comienzo y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica<sup>49</sup>. En pacientes con manifestaciones clínicas de aterosclerosis como la angina de pecho, la claudicación intermitente o con historia de atrectomía de carótida, se ha observado niveles elevados de sICAM 1 y sVCAM 1, sugiriendo, por tanto, la implicación y la importancia de la adhesión leucocitaria incrementada en las complicaciones ateroscleróticas. Asimismo, el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) ha demostrado que los niveles de sICAM 1 y sE-selectina son

predictores independientes tanto de la aparición de aterosclerosis carotídea como de enfermedad coronaria aterosclerótica<sup>52</sup>. Por tanto, se podría postular que la disfunción endotelial constituye un puente que conecta la hipertensión y el proceso aterosclerótico, y una vez que éste se ha desarrollado, podría participar en las complicaciones de la aterosclerosis. El origen de la asociación entre la hipertensión y la elevación de los niveles circulantes de moléculas de adhesión de leucocitos no ha sido totalmente establecido. Sin embargo, diversos estudios experimentales han demostrado que los niveles circulantes de moléculas de adhesión de leucocitos están elevados en estados en los que hay una expresión muy elevada de citoquinas<sup>49</sup>. La hipertensión produce cambios hemodinámicos y daño en la pared vascular que activan la interleucina-1 o el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), los cuales, a su vez, incrementan la expresión de ICAM 1 y VCAM 1 en las células endoteliales, las células musculares lisas y los propios leucocitos. El factor mediador entre los factores de riesgo y la producción de citoquinas parece ser el factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B). Éste se encuentra en el citoplasma en forma inactiva unido a proteínas inhibidoras denominadas genéricamente I- $\kappa$ B y está formado por dos subunidades que se denominan p50 y p65. La activación de este heterodímero implica la degradación de la proteína I- $\kappa$ B que se inicia mediante su fosforilación y es desencadenada entre otros factores por la angiotensina II, la endotelina y los aniones superóxido e inhibida por el NO<sup>53</sup>. En estas condiciones, el dímero p50/p65 se trasloca al núcleo donde activa la transcripción de genes diana que poseen en su promotor elementos de respuesta  $\kappa$ B. Entre estos genes se encuentran diversas citoquinas como el factor necrosante de tumores (TNF $\alpha$ , interleucinas (IL-1, -6 y -8), factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos / macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), MCP-1, el factor tisular, y varias moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). Por tanto, la activación de NF- $\kappa$ B podría ser el punto de unión entre los niveles elevados de presión arterial y la inflamación observada en hipertensión<sup>54,55</sup>.

## CONCLUSIÓN

Lo expuesto anteriormente sugiere que la disfunción endotelial juega un papel principal en el desarrollo, mantenimiento y complicaciones de la hipertensión, y supone un concepto fundamental que explica los mecanismos por los cuales la hipertensión participa en la progresión de la aterosclerosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hailer H: Endothelial function: general considerations. *Drugs* 53: 1-10, 1997.
2. Jaffe EA: Physiologic functions of normal endothelial cells. En: Loscaizo J, Creager MA, Dzau W (Ed.): *Vascular Medicine. A Textbook of Vascular Biology and Diseases*. Boston, Little, Brown and Company. pp. 3-46, 1996.
3. Mombouli JV, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 31: 61-74, 1999.
4. Prewitt RL: Teaching vascular adaptations to mechanical stress. *Am J Physiol* 277: S211-S213, 1999.
5. Davies PF: Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 75: 519-560, 1995.
6. Lowell Langille: Hereditary factors and vascular disease. En: Silver DS (Ed.). *Cardiovascular Pathology*. New York: Churchill Livingstone. pp. 131-154, 1991.
7. Topper JN, Gimbrone MA Jr: Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 5: 40-46, 1999.
8. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* ii: 997-1000, 1989.
9. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P: Effect of local intra-arterial N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 10: 1025-1031, 1992.
10. Panza JA, García CE, Kilcoyno CM, Quyyumi AA, Cannon RO: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 91: 1732-1738, 1995.
11. Salvetti A, Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Gliozheni E, Marzilli M: Endothelial function and coronary microcirculation in essential hypertension. *High Blood Press* 5: 1-7, 1996.
12. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A: Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 21: 929-933, 1993.
13. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A: Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 94: 1298-1303, 1996.
14. Lyons D, Webster J, Benjamain N: The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial N<sup>G</sup> monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 12: 1047-1052, 1994.
15. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin 1 converting enzyme inhibition and betablockade for two years on function small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 25: 699-703, 1995.
16. Schiffrin EL, Deng LY: Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta-blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 15: 613-618, 1997.
17. Münzel T, Just H, Harrison DG: The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. En: Born GVR, Schwartz CJ (Ed.). *Vascular endothelium: Physiology, pathology and therapeutic options*. Schattauer, Stuttgart. pp. 205-220, 1997.
18. Beckman JS, Beckman TW, Chen JC, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications of endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 87: 1620-1624, 1990.
19. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 97: 2222-2229, 1998.

20. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato, Inoue M: Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10045-10148, 1991.
21. Fukui T, Lassegue B, Kai H: cDNA cloning and mRNA expression of cytochrome b558  $\alpha$ -subunit in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Acta* 1231: 215-219, 1995.
22. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T y cols.: Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activations. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 97: 1916-1923, 1996.
23. Zalba G, Beaumont FJ, San José G, Fortuño A, Fortuño MA, Etayo JC, Díez J: Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 35: 1055-1061, 2000.
24. Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M, Kamitani S, Harada M, Ishikawa M, Kuwahara K, Ogawa E, Hamanaka I, Takahashi N, Kaneshige T, Te-raoka H, Akamizu T, Azuma N, Yoshimasa T, Itoh H, Masuda I, Yasue H, Nakao K: Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 32: 3-8, 1998.
25. Laufs U, Liao X: Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 273: 24266-24271, 1998.
26. Laufs U, Endres M, Stagliano N, Amin-Hanjani S, Dao-Shan-Chui. Yang SX y cols.: Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 106: 15-24, 2000.
27. Mackay DJ, Hall A: Rho GTPases. *J Biol Chem* 273: 20685-20688, 1998.
28. Khosravi-Far R, Campbell S, Rossman KL, Der CJ: Increasing complexity of Ras signal transduction: involvement of Rho family proteins. *Adv Cancer Res* 72: 57-107, 1998.
29. Kaibuchi K, Kuroda S, Amano M: Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by Rho family GTPases in mammalian cells. *Annu Rev Biochem* 68: 459-486, 1999.
30. Schoenwaelder SM, Buerridge K: Bidirectional signaling between the cytoskeleton and integrins. *Curr Opin Cell Biol* 11: 274-286, 1999.
31. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Soria E, Lamas S: Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition on pre-proendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* 7: 616-622, 2000.
32. Chen PY, Sanders PW: L-Arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *J Clin Invest* 88: 1559-1567, 1991.
33. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S: Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 20: S60-S62, 1992.
34. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K: Study of the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension. Modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 101: 856-861, 2000.
35. Consentino F, Lüscher TF: Tetrahydropterin and endothelial function. *Eur Heart J* 19 (Supl. G): G3-G8, 1998.
36. Maeso R, Rodrigo E, Muñoz-García R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Cachofeiro V, Lahera V: Factors involved in the effects of losartan on endothelial dysfunction by aging in SHR. *Kidney Int* 54: S30-S35, 1998.
37. Vázquez-Pérez S, Navarro-Cid J, De las Heras N, Cediél E, Sanz-Rosa D, Ruilope LM, Cachofeiro V, Lahera V: Relevance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the effects of hypertension on rat coronary relaxations. *J Hypertens* 19: 539-545, 2001.
38. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A: Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension* 29: 1 Pt 2, 274-279, 1997.
39. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H: Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 322: 205, 1990.
40. Schiffrin EL, Thibault G: Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 4: 303-308, 1991.
41. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A: Racial differences in plasma endothelin concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 28: 652-655, 1996.
42. Haynes WG, Webb DJ: Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens* 16: 1081-1098, 1998.
43. Stangl K, Dschietzig T, Laule M, Alexiou K, Wernecke KD, Baumann G: Pulmonary big endothelin affects coronary tone and leads to enhanced ETA-mediated coronary constriction in early endothelial dysfunction. *Circulation* 96: 3192-3200, 1997.
44. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED: Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 32: 156-161, 1998.
45. Safar ME, London GM: The arterial system in human hypertension. En: Swales JD (Ed.). *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. pp. 85-1102, 1994.
46. Ritz E, Fliser D, Siebels M: Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Am J Hypertens* 6: 241S-244S, 1993.
47. Rabelink TJ, Koomans HA: Endothelial function and the kidney: an emerging target for cardiovascular therapy. *Drugs* 53 (Supl.): 11-19, 1997.
48. Adam A, Rajj L: Nitric oxide-angiotensin 11 axis in renal and cardiovascular injury. *J Nephrol* 13: 211-220, 2000.
49. Haller H: Risk factors for cardiovascular disease and the endothelium. En: Born GVR, Schwartz CJ (Ed.). *Vascular endothelium: Physiology, pathology and therapeutic options*. Stuttgart: Schattauer 273-286, 1997.
50. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura F, Mancia G, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Collatina S, Serroti E: Systolic pulse blood pressure (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotida intima media thickness in the moderately hypercholesterolemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *J Hypertens* 19: 79-88, 2001.
51. Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond G: Association of coronary disease with segment specific intimal-mediated thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 92: 1141-1147, 1995.
52. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Boerwinkle E: Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 12: 4219-4225, 1997.
53. Thanos D, Maniatis T: NF- $\kappa$ B: a lesson in family values. *Cell* 80: 529-532, 1995.
54. Collins T: Endothelial nuclear factor- $\kappa$ B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 68: 499-508, 1993.
55. Bourcier T, Sukhova G, Libby P: The nuclear factor  $\kappa$ -B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells *in vitro* and in human atherosclerosis. *J Biol Chem* 272: 15817-15824, 1997.