

Las endotelinas (Et) en la hipertensión arterial

(Endothelins [ET] in arterial hypertension)

Luis Carbajal Rodríguez,* Raymundo Rodríguez Herrera,** Jorge Zarco Román,**
Arturo Perea Martínez,*** Alfonso Copto García****

RESUMEN

Del grupo de sustancias vasoactivas en el organismo las endotelinas parecen tener especial importancia en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares; de estas sustancias, la más estudiada es la Et₁ (es una hormona autocrina que podría aumentar la presión arterial ya que es un potente vasoconstrictor: 100 veces mayor que la norepinefrina y diez veces mayor que la angiotensina II), ésta se sintetiza en el endotelio vascular y en el músculo liso, y se activa ante sustancias vasoactivas, la hipoxia y el estrés vascular. Las endotelinas participan como moduladores del tono vascular, de la proliferación celular y de la producción hormonal y hay tres tipos: Et₁, Et₂, Et₃. Y dos receptores de éstas: Et_a y Et_b, con tres isoformas de enzima convertidora de endotelina: ECEI_a, ECEI_b y ECEI_c. Cuando hay una disfunción endotelial, debido a factores de riesgo, se activan sus funciones vasoconstrictoras, particularmente en la Et₁.

Palabras clave: Endotelinas, receptores de endotelinas, vasoconstricción.

SUMMARY

Of the group of vasoactive substances in the organism, the endothelins seem to have special importance in the physiology of cardiovascular diseases. Of these, the most studied is Et₁. It is an autochrene hormone that could increase arterial pressure for being a powerful vasoconstrictor which is 100 times higher than the norepinephrin and 10 times higher than the angiotensin II. It is synthesized in the vascular endothelium and the smooth muscle. It is activated by vasoactive substances, hypoxia and vascular stress. The endothelins participate as modulators of vascular tone, celular proliferation and hormonal production. There are three kinds of Et: Et₁, Et₂, and Et₃. The receptors of these kinds of Et₃ are two: Et_a and Et_b. These receptors have three isoforms of endothelin converting enzymes as ECEI_a, ECEI_b and ECEI_c. In the face of endothelial dysfunction due to risk factors the vasoconstriction functions are activated especially the Et₁.

Key words: Endothelins, endothelin receptors, vasoconstriction.

A mediados de la década de los ochenta, se informó acerca de una reacción vasopresora inducida por péptidos vasoactivos; posteriormente, se informó que esta reacción era inducida por los péptidos plasmáticos a nivel del endotelio, por lo que desde entonces se les

conoce como endotelinas (Et),^{1,2} las cuales son péptidos vasoactivos de 21 aminoácidos y parecen tener relación con enfermedades cardiovasculares.³ De estos péptidos, el más estudiado es la endotelina Et₁ y ésta podría tener relación con el incremento de la presión arterial; así como también podría estar asociada con la patogenia de la hipertrofia vascular.

Este compuesto químico es un potente vasoconstrictor (100 veces mayor que la norepinefrina y 10 veces mayor que la angiotensina II), además, en soluciones molares estimula el crecimiento de los músculos lisos: esta endotelina es sintetizada por el endotelio vascular y por el músculo liso y, en cuanto a su producción, ésta es regulada por sustancias vasoactivas, por la hipoxia y por el estrés vascular.⁴ Por otra parte, es una hormona autocrina/paracrina, con 21 aminoácidos y cuatro resi-

* Departamento de Medicina Interna y Jefe de la Clínica de Enfermedades por Depósito Lisosomal, Instituto Nacional de Pediatría.

** Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Pediatría.

*** Jefe de la Clínica para el Adolescente y Atención Integral al Menor con Obesidad, Instituto Nacional de Pediatría.

**** Hospital Ángeles México. Ex presidente de la Asociación Mexicana de Pediatría.

duos de cisteína, y éstos forman dos puentes disulfuro. Existen tres isoformas de endotelinas que son codificadas por genes diferentes, reemplazando dos y seis de sus aminoácidos para formar endotelina 1, endotelina 2 y endotelina 3.⁵ Por otro lado, hay dos receptores de endotelina, conocidos respectivamente como Et_a y Et_b; el primero se encuentra en el músculo liso y en los miocitos cardiacos mediando el efecto vasoconstrictor presor y mitogénico de la Et₁, el que se encuentra ligado a las proteínas G: que al recibir al agonista incrementa el calcio iónico intracelular, y además tiene afinidad para Et₁ y Et₂ y baja afinidad para Et₃. En cuanto al Et_b se encuentra en los endotelios liberando óxido nítrico y prostaciclina; con vasodilatación y con alta afinidad para Et₁ y Et₃; por lo que el Et_b posee un efecto bifásico: como vasoconstrictor y vasodilatador.

Existe también el Et_c, el cual es otro receptor de la endotelina, con mayor afinidad a la Et₃ (la cual se encuentra en las células endoteliales). Hay, además, tres isoformas de enzima convertidora de endotelina (ECEI_a, ECEI_b y ECEI_c).⁶ Las Et están distribuidas en células y tejidos actuando como moduladores del tono vascular, de la proliferación celular y de la producción hormonal.⁷

Aparte de los sitios que hemos mencionado para su síntesis, la Et₁ tiene relación con las células epiteliales y mesangiales: de la glía neuronal, del hígado y del útero; la Et₂ es producida por el miocardio, el riñón, el intestino, el útero y la placenta; en cuanto a la Et₃ (aunque tiene menor efecto vasoconstrictor), ésta se produce en el cerebro, en el tracto gastrointestinal, en los pulmones y en los riñones.^{8,9} Cabe mencionar que cada uno de estos péptidos es codificado por un gen independiente en un cromosoma diferente (1, 6 y 20 respectivamente).⁵

En lo que atañe a la activación de la vía metabólica, ésta es similar en las tres, pero la vía más conocida es la biosíntesis de la Et₁, la cual acontece en el citosol de las células endoteliales; el RNA mensajero (RNAm) de la Et₁ humana codifica a la pre-endotelina de 212 aminoácidos mediante proteólisis de una endopeptidasa, transformándola en *big-endotelina* de 39 aminoácidos y, esta última, mediante la acción de la enzima convertidora, se transforma en Et₁ de 21 aminoácidos y se le conoce como péptido activo.^{10,11}

Es conveniente mencionar que la Et₁ no se almacena en las células, sino que aparece ante la presencia de estímulos adversos como hipoxia, isquemia y lesión endotelial: es ante estos estímulos cuando el RNAm induce su síntesis (de la Et₁) en cuestión de minutos y se secreta por vía consecutiva. Es debido a ello que algunos autores sugieren que hay gránulos secretorios intracelulares y que todo lo anterior ocurre en el aparato de Golgi, el retículo endoplásmico rugoso y las

vesículas exocíticas;⁵ finalmente cabe mencionar que hay cuatro mecanismos regulatorios de las Et: 1. La degradación por lisosomas, 2. La regulación por enzima convertidora, 3. La degradación por endopeptidasas neutras y 4. La recaptación por el pulmón y riñón de la Et circulante. Su concentración en el plasma es de 1 a 2 pg/mL,¹² su vida media plasmática es de cuatro a siete minutos y se degrada de 80 a 90% en los pulmones y riñones.¹⁰

Esta endotelina es estimulada, también, por catecolaminas, proteínas como la trombina, angiotensina II, lipoproteínas de alta y baja densidad, citocinas, iones de calcio, vasopresina, insulina, por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, por tejido epidermal y por el factor de necrosis tumoral.

El óxido nítrico y la prostaciclina inhiben la producción de Et₁ al generar monofosfato de guanosina cíclico (6MpC).^{13,14} La principal contraparte de estas sustancias es el péptido atrial natriurético, el cual inhibe la vasoconstricción y la mitogénesis producida por Et₁.^{15,16} Por otra parte, la endotelina estimula, a su vez, la secreción de óxido nítrico, péptido natriurético, las prostaglandinas y la aldosterona¹⁷ y, todo esto, regula el control hormonal, el balance de líquidos, el balance de electrolitos así como el tono vascular.

La estimulación de los receptores Et_a activan la fosfolipasa C y ésta, a su vez, induce el incremento del inositol trifosfato, el diacilglicerol y el calcio intracelular; lo que da lugar a la contracción de las células del músculo liso.¹⁸ Por otra parte, el incremento de diacilglicerol y del calcio, activan a la proteinasa C, la cual media la acción mitogénica de la Et₁. La estimulación de los receptores Et_b, por otra parte, da lugar a vasoconstricción y a vasodilatación, ya que se incrementa la producción de óxido nítrico y prostaciclina.¹⁹ Los Et_a se encuentran en los vasos rectos y en las arterias arcuatas y los Et_b en los túbulos colectores.

Ahora se sabe que existe el Síndrome de disfunción endotelial por el siguiente mecanismo: el endotelio vascular (capa celular de los vasos sanguíneos y capilares, y conformado por colágeno heparansulfato, mucopolisacáridos, proteoglicanos, fibrinógeno, fibrina, integrinas y glicoproteínas) separa la pared vascular de los elementos sanguíneos. Por ello se le considera una glándula endocrina, donde se producen y liberan sustancias que actúan como mensajeros sobre hormonas locales y, en menor magnitud, sistémicas (las que ejercen, de cierta manera, el control de la presión arterial, la función renal, así como también el metabolismo de los lípidos y de la glucosa), también actúa como verdadero transductor entre la sangre y los tejidos, respondiendo al estímulo de sustancias químicas y a los estímulos mecánicos

como los cambios en la presión arterial, la distensión de las paredes así como el control de paso de solutos y de algunas células sanguíneas.

Es así que, de este equilibrio vascular, surge la normalidad: entre la vasodilatación y la vasoconstricción, entre la permeabilidad de los vasos, la trombosis, la fibrinólisis y el espesor parietal, todo ello mediante mecanismos de retroalimentación.

Es así como la presencia de noxas y de factores de riesgo (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, resistencia a la insulina y diabetes, nefropatías, arterosclerosis, tabaquismo e hiperhomocistinuria familiar) activan la vasoconstricción, la proliferación celular parietal, el estado pro-coagulante y pro-inflamatorio.²⁰⁻²⁵

En cuanto a la participación de la Et₁ y de los receptores Et_a en la hipertensión arterial, probablemente desempeñan un papel importante en el mantenimiento del tono vasomotor basal; al utilizar antagonistas selectivos de los receptores de Et_a (BQ-123) éstos causan vasodilatación con aumento del flujo sanguíneo y, posteriormente,²⁶ cuando se administra Et₁ intravenosa en individuos voluntarios sanos se presenta vasoconstricción. La Et₁ también amplía el efecto de la norepinefrina y la serotonina, potencializando aun más el fenómeno vasoconstrictor.

Hace falta agregar a lo ya mencionado, que la Et₁ actúa en los vasos pulmonares, al ejercer su acción primaria y desencadenar hipertensión arterial,²⁷ contribuyendo a la insuficiencia cardíaca congestiva, reduciendo el tamaño del infarto y la frecuencia de arritmias cuando ésta se administra antes de la isquemia. Cabe mencionar que este efecto preconditionante de la Et₁ es mediado por la activación de la proteincinasa C (vía el receptor de Et_a). Es importante mencionar, por último, que interviene en la función renal disminuyendo el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal²⁸⁻³¹, y en el sistema nervioso central con acción antidiabética.

Desde el descubrimiento de las endotelinas hasta la fecha, y dado su potente efecto vasoconstrictor, se ha generado abundante información acerca de su papel en el cuerpo humano. Sin embargo, todavía falta mucho por conocer.

Referencias

1. Yanawisaga M, Kirihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1998; 332: 411-415.
2. Omland T, Lie RT, Aakvaag A. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1 year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 89: 1573-1579.
3. Lerman A, Zeither MZ. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005; 111: 363-368.
4. Sakurai T, Yanawisawa M, Takuma Y. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*. 1990; 348: 732-735.
5. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 2864-2867.
6. Ellis RL. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995; 333: 356-363.
7. Giannessi D, del Ry S, Vitale RL. The role of endothelins and their receptors in heart failure. *Pharmacol Res*. 2001; 43: 111-126.
8. Howard PG, Plumpton C, Davenport AP. Anatomical localization and pharmacological activity of mature endothelins and their precursors in human vascular tissue. *J Hypertens*. 1992; 10: 1379-1386.
9. Firth JD, Ratcliffe PJ. Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest*. 1992; 90: 1023-1031.
10. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med*. 1995; 333: 356-363.
11. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004; 61: 227-237.
12. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990; 323: 27-36.
13. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta; inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest*. 1990; 85: 587-590.
14. Prins BA, Hu RM, Nazario B. Prostaglandin E2 and prostacyclin inhibit the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells. *J Biol Chem*. 1994; 269: 11938-11944.
15. Morawietz H, Talanow R, Szibor M. Regulation of the endothelin system by shear stress in human endothelial cells. *J Physiol*. 2000; 525: 761-770.
16. Balakrishnan SM, Wang HD, Gopalakrishnan V, Wilson TW, McNeill JR. Effect of an endothelin antagonist on hemodynamic responses to angiotensin II. *Hypertension*. 1996; 28: 806-809.
17. Pérez del Villar C, García ACJ, Feldstein CA, Juncos LA, Romero JC. Role of endothelin in the pathogenesis of hypertension. *Clin Proc Mayo*. 2005; 80: 84-96.
18. Ergul A. Endothelin-I and endothelin receptor antagonist as potential cardiovascular therapeutic agents. *Pharmacotherapy*. 2002; 221: 54-65.
19. Dupuis J, Jasmin JF, Prie S, Cernacek P. Importance of local production of endothelin-I and of the ET(B) receptor in the regulation of pulmonary vascular tone. *Pulm Pharmacol Ther*. 2000; 13: 135-140.
20. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, Heublein DM, Sanberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991; 325: 997-1001.
21. Sutsch G, Kiowski W. Endothelin and endothelin receptor antagonism in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 35: S69-S73.
22. Cardillo C, Kilcoyne C, Cannon RIII, Panza JA. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels *in vivo*. *Hypertension*. 2000; 35: 1237-1242.
23. Fennesy FM, Moneley DS, Wang JH, Kelly CJ, Bouchier-Hayes DJ. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation*. 2003; 107: 410-415.
24. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair KW, Katz A, Quon MJ. Insulin simulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation*. 1999; 100: 820-825.
25. Gomezgarre D, Ruizortega M, Ortego M, Largo R, Lopezarmada MJ, Plaza JJ. Effects and interactions of endothelin-I and angiotensin II on matrix protein expression and mesangial cell growth. *Hypertension*. 1996; 27: 885-892.
26. Josko J, Gwozdz B, Hendryk S, Jedrzejska-Szypulka H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in rat brain

- after subarachnoid haemorrhage and endothelin receptor blockade with BQ-123. *Folia Neuropathol.* 2001; 39: 243-251.
27. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir Res.* 2001; 2: 90-101.
 28. Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular response to endothelin in the rat kidney. *J Clin Invest.* 1989; 83: 336-342.
 29. Marfin PY, Schriver RW. Sodium and Water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl.* 1997; 59: 57-61.
 30. Baltazares LM, Rodríguez CH, Ortega MJ, Sotves VA, Baltazares EM. Sistema endotelina. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2005; 18: 308-320.
 31. Férrez SAM, Lupi HE. *El comportamiento del miocardio en la isquemia y en la reperfusión.* Madrid Elsevier, Edición Conmemorativa 60 Aniversario 2004; p 450.

Correspondencia:
Dr. Luis Carbajal Rodríguez
Departamento de Medicina Interna
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur Núm. 3700-C,
04530, México, D.F.
Tel: 1084-5518 y 1084-0900, ext. 1357.