

El endotelio como órgano diana en la fisiopatología y la terapéutica de la hipertensión arterial

The endothelium as a target organ in pathophysiology and therapy of arterial hypertension

Roger Rodríguez-Guzmán^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1430-1272>

Ela María Céspedes Miranda² <https://orcid.org/0000-0002-9204-0995>

Niurelkis Suárez Castillo² <https://orcid.org/0000-0002-8675-9477>

Pilar Guzmán- Díaz³ <https://orcid.org/0000-0002-5691-5643>

¹Policlínico Docente “1ro de Enero”. La Habana, Cuba.

²Facultad de Ciencias Médicas “Gral. Calixto García”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³Policlínico Principal de Urgencias “Antonio Guiteras Holmes”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: doctorhabana@gmail.com

Recibido: 24/09/2020

Aprobado: 10/10/2020

Hemos leído con gran atención el artículo de los autores *González Rey* y otros titulado: “Disfunción endotelial en una etapa precoz del diagnóstico de hipertensión arterial”. Resulta muy interesante el tratamiento de un tema básico de gran interés en la clínica a través del uso de biomarcadores casi siempre a la disposición de nuestros profesionales de la salud en los diferentes niveles de atención como resulta ser el caso de la microalbuminuria.⁽¹⁾

El endotelio resulta cada vez de mayor interés para investigadores y médicos de asistencia, pues es el punto de confluencia de las enfermedades vasculares, metabólicas y neurodegenerativas, y es el primer eslabón en el desarrollo de la aterosclerosis. Se conoce que los diferentes factores involucrados en la activación y daño endotelial como las altas concentraciones de ácido úrico,⁽²⁾ los niveles elevados de ácidos grasos,⁽³⁾ el envejecimiento⁽⁴⁾ y la hiperglicemia,⁽⁵⁾ son los mismos que contribuyen “*a posteriori*” con el desarrollo y las complicaciones de la placa de ateroma.

Vale destacar el aporte de los autores a la literatura con la realización de la prueba de vasodilatación mediada por flujo a casos y controles que permite un resultado tan significativo como el hallazgo de disfunción endotelial en pacientes no hipertensos. Algo similar se notifica a nivel internacional sin que se haya podido clarificar la relación causal entre ambos elementos.^(6,7)

Se ha planteado que si bien el daño endotelial y la placa de ateroma pudieran ser la causa del aumento de la presión arterial debido al incremento de la resistencia periférica, la disminución del diámetro vascular y el consiguiente aumento del gasto cardíaco en un intento de conservar el flujo sanguíneo, se reporta que la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) causa disturbios en el flujo sanguíneo debido a las altas presiones lo que se acompaña de fuerzas de cizallamiento (*shear stress*, en inglés) que provocarían de manera mecánica la lesión endotelial. A esto se debería considerar el efecto sobre el endotelio de las altas concentraciones de ácido úrico una vez que la excreción de este disminuye luego de que el SRAA (*Renin-angiotensin-Aldosterone System*) induzca vasoconstricción renal.^(8,9)

Todo lo anterior guarda estrecha relación con lo que serían las estrategias terapéuticas por considerar cuando se trate la hipertensión arterial (HTA). Se sabe que los medicamentos que modifican el curso de la HTA y logran evitar sus complicaciones son aquellos que revierten la disfunción endotelial (DE). Estos medicamentos serían los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), los antagonistas de la Aldosterona y el nebivolol (un novedoso betabloqueador, único en su grupo farmacológico debido a que estimula la producción de óxido nítrico). Otros medicamentos como los betabloqueadores, los diuréticos tiazídicos o los bloqueadores de los canales de calcio, que a diferencia de los primeros solo actúan sobre las variables hemodinámicas y no sobre las humorales, no serían útiles para revertir o tratar la DE, por lo cual tampoco lo serían para la prevención y control de riesgo cardiovascular y sus complicaciones.⁽⁹⁾

Sería importante señalar que, aunque el diseño metodológico del estudio es interesante en cuanto a las variables estudiadas, este se pudiera fortalecerse en cuanto a la proporción de los pacientes de los grupos de casos y controles. Para ello, quizás se deba tener en cuenta el criterio de Soto y otros de que es posible incrementar la eficiencia estadística aumentando los controles hasta un número de 4 por cada caso. Este error metodológico y estadístico pudiera haber influido en los resultados.⁽¹⁰⁾

Igualmente consideramos que, teniendo en cuenta la relación entre la DE y los trastornos del metabolismo lipídico, hubiera constituido un aspecto interesante la evaluación de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En el diseño metodológico los autores declaran haber estudiado las variables colesterol total (Col T), triglicéridos (TAG) y lipoproteínas de alta densidad (*High lipoprotein density*, según sus siglas en inglés); sin embargo, no se comenta nada de las LDLc.

Se reconoce que las LDLc oxidadas desempeñan un papel fundamental en la DE y en la fisiopatología de la placa aterosclerótica (formación, progresión y desestabilización). Estas acciones se logran induciendo la activación endotelial y posteriormente, a través de sus receptores barreneros (CD-36 y LOX-1 o *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1*, según sus siglas en inglés),

promover la formación de las células espumosas secundariamente a la atracción de macrófagos en respuesta a la interacción de los monocitos con las moléculas de adhesión.^(11,12) En el caso de que la ausencia del análisis de las LDLc hubiese estado ocasionada por la carencia de reactivos, hubiese bastado aplicar la fórmula de Friedewald a cada caso:

$$\text{LDL} = \text{Col T} - (\text{HDL} + 1/5 \text{ TAG})$$

Dicha fórmula es un método indirecto que permite conocer la fracción LDLc si se conoce el Col T, la HDL y los TAG. El dato de LDLc obtenido con esta fórmula demuestra ser tres veces más sensible que el obtenido al determinarse únicamente a partir del Col T aunque hoy en día su especificidad y precisión se ponen en duda si las cifras de TAG superan los 400 mg/dL. De todas formas, el uso de la fórmula de Friedewald sigue siendo la opción a los costes y la poca accesibilidad de los métodos directos (ultracentrifugación y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y ha resultado la fórmula más acertada.⁽¹³⁾

Por último, se recomienda continuar con el estudio una vez mejorado el diseño y evaluar los resultados de la suplementación con polivitaminas a la vez que se brinda tratamiento antihipertensivo pues *Scioli* y otros, en estudios experimentales, han notificado la potencial reversibilidad de la DE con la administración de antioxidantes.⁽¹⁴⁾ Quizás dicha intervención clínica a tipo caso-control pueda brindar elementos para mejorar el compromiso vascular y el pronóstico en pacientes hipertensos.

Hubiera sido interesante evaluar el componente epigenético en los grupos A (pacientes hipertensos con DE) y B (pacientes no hipertensos con DE) para analizar la susceptibilidad genética a la ED, habiéndose reconocido numerosos microRNA que participan del daño endotelial.⁽¹⁵⁾ Ello se completaría con el análisis por grupo de edades de los pacientes no hipertensos e hipertensos con diagnóstico de DE para evaluar el papel de la senescencia endotelial en ausencia de otro mecanismo o elemento causante de ED.

Referencias bibliográficas

1. González Rey T, Savon Martin LM, Travieso Pérez SM, Maurisset Cintero Y. Disfunción endotelial en una etapa precoz del diagnóstico de hipertensión arterial. Rev Cubana Med. 2020[acceso: 22/09/2020];59(2). Disponible en: <http://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1363>
2. Céspedes Miranda EM, Rodríguez Guzmán R, Suárez Castillo N. Ácido úrico y estrés oxidativo contribuyen a la enfermedad cardiovascular a través de la disfunción endotelial y la insulinoresistencia. Rev. Cuban Invest. Bioméd. 2019[acceso: 24/12/2019];38(4). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/241>

3. Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):50. <https://doi.org//10.1186/s12929-017-0357-5>
4. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *Journal of Internal Medicine*, 2017,281:471-82. <https://doi.org//10.1111/joim.12605>
5. Zhu W, Yuan Y, Liao G. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy. *Cell Death Dis.* 2018[acceso: 24/12/2019];837:9. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0861-x>
6. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular Endothelial functions and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):448-55. <https://doi.org//10.1007/511906-010-0150-2>
7. Hadi ARH, Carr CS, Swaidi JA. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular health and Risk Management.* 2005;1(3):183-198.
8. Muñoz- Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González- Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE. Role of the Renin- Angiotensin-Aldosterone System Beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;17:797. <https://doi.org/10.3390/ijms17070797>
9. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touzy M. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by Angiotensin Receptor Antagonist Losartan. *Circulation.* 2000:1653-56. <https://doi.org/10.1161/01cr.101.14.1653>
10. Soto A, Cvetkovic Vega A. Estudios de casos y controles. *Rev. Fac. Med. Hum.* 2020[acceso: 24/12/2019];20(1):138-43.
11. Chong Chen, Damir B. Khismatullin Oxidized Low-Density Lipoprotein Contributes to Atherogenesis via Co-activation of Macrophages and Mast Cells. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0123088. <https://doi.org//10.1371/journal.pone.0123088>
12. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2016 Sep;84:1-7. <https://doi.org//10.1016/j.vph.2016.05.013>
13. Molavi F, Namazi N, Asadi M, Sanjari M, Motlag ME, Shafii G, *et al.* Comparison common equations for LDL-C calculation with direct assay and developing a novel formula in Iranian children and adolescents: the CASPIAN study. *Lipids Health Disease.* 2020;19(129).
14. Scioli MG, D'Amico F, Rodríguez R, Céspedes EM, Orlandi A. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction Contributes To Cardiovascular Disease. *Rev Cubana Inv Bioméd.* 2019[acceso: 22/09/2020];38(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/168>

15. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, Rodríguez R, Centofanti F, Doldo E, *et al.* Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* 2020;9(6):1995. PMID: 32630452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355625/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Roger Rodríguez Guzmán: Conceptualización, supervisión y redacción-borrador original.

Roger Rodríguez Guzmán, Ela María Céspedes Miranda, Niurelkis Suárez Castillo, Pilar Guzmán Díaz. Investigación y redacción, revisión y edición.