

### **Endotelina-1 y tono vascular en sujetos con factores de riesgo aterogénico**

La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor que aumenta el tono vascular de los vasos de resistencia en sujetos con hipertensión arterial. No está bien aclarado si la ET-1 endógena afecta de igual forma a los vasos de resistencia de pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular. La vasoconstricción producida por la ET-1 es

tá mediada principalmente por su unión al receptor de tipo A (ET<sub>A</sub>) situado en la célula muscular lisa vascular. En este estudio se administró un antagonista específico de este receptor ET<sub>A</sub>, el BQ-123, para evaluar si la ET-1 endógena aumenta la resistencia vascular de forma selectiva en los pacientes hipertensos en comparación con la presencia de otros factores de riesgo.

Dicho antagonista fue infundido directamente en la arteria braquial de 10 pacientes hipertensos (presión arterial media:  $106 \pm 5$  mmHg), 12 sujetos hipercolesterolémicos (colesterol total:  $7,1 \pm 0,2$  mmol/l), 10 fumadores activos (consumo promedio:  $42 \pm 11$  cajetillas/año) y 11 sujetos sanos de similar edad. El flujo sanguíneo antebrachial (FSA) fue cuantificado mediante pletismografía de oclusión venosa. El BQ-123 produjo una dilatación de las arteriolas de resistencia en los pacientes hipertensos, con un incremento del FSA del  $46 \pm 7\%$  respecto al inicial ( $p < 0,001$ ). Dicho aumento fue menor aunque significativo en los pacientes hipercolesterolémicos ( $24 \pm 5\%$ ;  $p < 0,001$ ) y en sujetos sanos ( $20 \pm 8\%$ ;  $p = 0,007$ ), no observándose cambios significativos en los fumadores ( $10 \pm 8\%$ ;  $p = 0,185$ ). La respuesta vasodilatadora en los hipertensos fue significativamente mayor que en los sujetos sanos ( $p = 0,012$ ), hecho no observado en los hipercolesterolémicos ni en los fumadores.

Estos resultados muestran que la ET-1 desempeña un papel más determinante en la fisiopatología de la hipertensión que en la de otros factores de riesgo en pacientes sin aterosclerosis franca.

Nohria A, Garrett L, Johnson W, Kinlay S, Ganz P, Creager MA. Endothelin-1 and vascular tone in subjects with atherogenic risk factors. *Hypertension* 2003;42:43-8.

elevados de ET-1

El mecanismo implicado en la alteración del tono vasomotor por la ET-1 en pacientes con hipertensión arterial esencial no es bien conocido. Es posible que una expresión aumentada de la ET-1 endotelial se acompañe de un incremento del tono por activación de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> de la célula muscular lisa vascular. Por otra parte, cabe hipotetizar que exista un desbalance entre los efectos opuestos de factores vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio. Si estos últimos están reducidos, la vasoconstricción dependiente de endotelio podría aumentarse de forma relativa. Esta posibilidad viene reforzada por el hecho de la vasoconstricción relacionada con un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa, la L-N<sup>G</sup>-monometil-arginina (L-NMMA), es reducida de forma significativa en pacientes hipertensos, en comparación con sujetos controles, y el grado de vasodilatación en presencia de un bloqueante de endotelina es inversamente proporcional al grado de vasoconstricción con L-NMMA.

En cualquier caso, los resultados de este trabajo muestran que la ET-1 desempeña un papel clave en la fisiopatología de la hipertensión arterial, más relevante que en otros factores de riesgo cardiovascular, en sujetos sin aterosclerosis clínica. El uso de bloqueantes de la ET-1 podría aportar beneficios en pacientes con hipertensión en fases iniciales al interferir con un mediador endógeno de aumento del tono vasomotor. Sin embargo, esta afirmación debe ser probada mediante la realización de ensayos clínicos dirigidos a largo plazo.

J Segura

## Comentario

La ET-1 es liberada a la luz vascular a partir de las células endoteliales y ejerce su acción a través de la unión a sus receptores A y B. El receptor ET<sub>A</sub> está presente en la célula muscular lisa vascular, mientras que el ET<sub>B</sub> se localiza de forma predominante en las células endoteliales. La activación del receptor ET<sub>A</sub> se acompaña de vasoconstricción y proliferación del músculo liso. Por su parte, al activar el receptor ET<sub>B</sub> se estimula la síntesis de óxido nítrico, con el consiguiente efecto vasodilatador. Los receptores ET<sub>B</sub> también están presentes en la célula muscular lisa vascular y median en la vasoconstricción.

Los niveles de ET-1 están aumentados en pacientes con aterosclerosis. De hecho, las lesiones coronarias ateroscleróticas muestran un aumento del tono vascular mediado por ET-1. Los factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis también se relacionan con unos niveles plasmáticos