

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

ÓXIDO NÍTRICO Y SU RELACIÓN CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Dra. Lizette Elena Leiva Suero, Dra. Haydeé Aurora del Pozo Jeréz y Dr. Delfín Pérez Caballero

RESUMEN

Se ha considerado que la hipertensión arterial es el trastorno de salud más extendido en el mundo. Estudios recientes sugieren que la producción corporal total de óxido nítrico está disminuida en pacientes con hipertensión esencial. Se hizo una revisión exhaustiva de la génesis de este compuesto desde su descripción original en 1980 hasta nuestros días, así como las evidencias que sustentan su participación como causa o efecto de las cifras elevadas de tensión arterial y consideraciones terapéuticas al respecto.

Descriptor DeCS: HIPERTENSION/etiología; HIPERTENSION/fisiopatología, HIPERTENSION/quimioterapia; OXIDO NITRICO.

La hipertensión arterial (HTA) se ha considerado el trastorno de salud más extendido en el mundo. Se identifica como factor de riesgo mayor para diversas enfermedades cardíacas y vasculares; por lo que la búsqueda de una causa responsable de su génesis permite acercarnos a un tratamiento más racional si no curativo. Estudios recientes sugieren que la producción total de óxido nítrico (ON) está disminuida en pacientes con HTA esencial.¹ El ON es el producto endógeno de la oxidación de la L arginina, descrito originalmente en 1980 por *Furchgott* y *Zawadzki*² quienes evidenciaron el efecto vasodilatador de lo que llamaron factor relajante derivado del endotelio (EDRF), aunque, según *Loscalzo*,³ no fue hasta el 1987 cuando *Ignarro* y *Palmer* identificaron dicho fac-

tor como el gas inorgánico ON; el cual ha sido implicado en diversos procesos fisiológicos incluyendo: relajación del músculo liso, inhibición de la agregación plaquetaria, neurotransmisión, regulación inmune y erección del pene.^{4,5}

FISIOLOGÍA DEL ON

El ON es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) que pertenece a la familia de las óxido reductasas, las cuales son homólogas de la reductasa citocromo P₄₅₀. La enzima ONS, a través de un proceso de oxidación durante la conversión de la L arginina a L citrulina, genera ON.^{4,6-9} Tres isoformas mayores de ONS han sido identificadas, clonadas y las

locaciones cromosomales de sus genes humanos han sido determinados. Las 3 producen ON a través de la vía común de la L-arginina. Las isoformas son: isoforma endotelial (eNOS), la neuronal (nNOS) y la inducible (iNOS).^{4,6,7} Se ha considerado que la última no es afectada por la concentración intracelular de calcio, es sintetizada de novo en diferentes tipos de células expuestas a la acción de citocinas inflamatorias y es más activa que las otras 2, las cuales responden a agonistas físicos y bioquímicos que elevan la concentración intracelular de calcio.^{4,6-10} El ON tiene capacidad de modular la actividad de proteínas a través de reacciones reversibles.^{4,11} La activación de la guanilato ciclasa por la unión del ON a su grupo hem origina determinadas respuestas en las células dianas o efectoras: vasodilatación, inhibición plaquetaria y aumento del GMPc.

La reacción del ON con thiol de la superficie celular se ha relacionado con efectos antimicrobianos y con alteraciones en la función de la célula muscular lisa.¹¹

El efecto vasodilatador de esta molécula es estimulado por diferentes factores entre los que se encuentran: la hipoxia, el flujo sanguíneo, la tensión de estiramiento, la histamina, la noradrenalina, la bradiquinina, la trombina, ácidos grasos insaturados y la PGI₂; es inhibido a su vez por las endotelinas.^{8,12,13}

Se han identificado además inhibidores de la síntesis de ON entre los cuales se destacan: la hemoglobina, el azul de metileno y la N-monometil-L-arginina (L-NMMA).^{8,9,12-14}

Es bien conocido que la vida media biológica *in vitro* del EDRF no sobrepasa los 6 s y es destruido por los aniones superóxidos, pero los radicales libres escindidores de la superóxido dismutasa prolongan su vida media.¹² El EDRF aumenta la concentración de GMPc en las

células musculares lisas a través de la activación de la enzima guanilato ciclasa citoplasmática e inhibe la entrada de calcio y la liberación intracelular del mismo a las células musculares lisas, por lo cual se produce una disminución del calcio citosólico libre (antagonista del calcio endógeno),¹² además, el aumento del GMPc activa proteínas quinasas, las cuales a través de fosforilaciones de proteínas producen por ambas vías relajación muscular y vasodilatación.

El ON es liberado continuamente en condiciones basales, pero el endotelio incrementa su liberación en respuesta al estímulo de sustancias como acetilcolina, bradikina, difosfato de adenosina, histamina, angiotensina II, 5 hidroxitriptamina y serotonina;^{8,15-17} pero es importante recordar que en condiciones fisiológicas el estímulo más importante para su liberación lo constituye el efecto de cizalla sobre las células endoteliales debido a un incremento en el flujo de sangre.¹⁷

RELACIÓN ENTRE EL ON Y LA HTA

Los últimos años atesoran evidencias indirectas acerca del defecto en la producción de ON como causa de alteraciones en la función vascular que caracteriza a muchas enfermedades vasculares incluyendo la hipertensión experimental en animales y en humanos;^{1,18,19} todo lo cual permite plantear que en algunos casos de HTA esencial, el problema radica en una insuficiente vasodilatación más que en una excesiva vasoconstricción.⁹

Se ha evidenciado que el efecto vasoconstrictor de la L-NMMA está reducido en vasos de ratas hipertensas¹⁴ y en seres humanos, en vasos braquiales de sujetos hipertensos comparados con controles.²⁰ Schilling en 1994 encontró una

disminución en la cantidad de ON endógeno del aire exhalado por pacientes hipertensos comparados con controles.²¹

Cockcroft sugirió que la producción basal más que la estimulada de ON es anormal en la HTA esencial.²² En 1997, *Pablo Forte*¹ realizó estudios para estimar más directamente la producción de ON en pacientes con HTA esencial no tratada a través de la medición de la síntesis de nitrato inorgánico, que es el producto final de la oxidación del ON en seres humanos; al finalizar, los datos obtenidos sugirieron que la producción corporal total de ON en pacientes con HTA esencial está disminuida por debajo de la basal, una posibilidad a analizar como causa de la disminución en la síntesis fue la unión de inhibidores endógenos de la ONS (metil arginina) a ella.^{1,22} Una concentración suficiente de estos análogos de la arginina pueden unirse a la ONS y la L-arginina será limitada. Independientemente de la naturaleza exacta del defecto en la vía de la L-arginina-ON, esta anomalía puede ocupar un destacado lugar al abordar la fisiopatología de la HTA esencial. La reducción en la síntesis de ON puede contribuir al incremento en la adhesión y agregación plaquetaria, en la quimiotaxis de monocitos y su adhesión endotelial, en las respuestas vasoconstrictoras, así como, en la migración y proliferación de células del músculo liso vascular. Estos efectos relacionan estrechamente la HTA esencial con la aparición de hipertrofia vascular y enfermedad vascular oclusiva.¹

Otras investigaciones señalan que la disminución de la vasodilatación inducida por acetilcolina persiste en pacientes hipertensos después del tratamiento con drogas hipotensoras destinadas a normalizar la tensión arterial, lo cual indica que el trastorno en la relajación endotelio dependiente puede ser la causa más que el efecto del aumento de la tensión arterial.^{1,23,24} Sin embargo, otros estudios señalan que

la sensibilidad de las arterias braquiales a L-NMMA en pacientes diagnosticados recientemente como hipertensos esenciales retorna al rango normal una vez que se ha logrado normalizar la presión arterial con medicamentos hipotensores con diferentes modos de acción. Por tal razón no existe un consenso establecido en cuanto a si el defecto en la síntesis del ON es primario o secundario.^{1,25-27}

En 1998, *Cardillo* y otros²⁸ concluyeron en su investigación que los pacientes hipertensos tenían insuficiente vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a la acetilcolina, pero preservaban la actividad del ON en respuesta a la estimulación beta-adrenérgica, lo cual apoya la hipótesis de que en la HTA esencial existe una anomalía selectiva en la síntesis de ON, probablemente relacionada con un defecto en la vía del fosfatidilinositol. Hay evidencias de que el ON endógeno determina la sensibilidad a los efectos presores del ión sodio.¹⁵

Es conocido que el ON ejerce importantes efectos en muchos determinantes fisiológicos de la presión arterial incluyendo la regulación central simpática del flujo y la regulación renal del balance de sodio en respuesta a perturbaciones de la tensión arterial o del volumen de fluido extracelular.¹⁹

La Universidad de Kyoto publicó en 1998²⁸ un artículo donde demostraron que la variación Glu298Asp en el gen de eNOS estaba significativamente asociada con la HTA esencial en la población japonesa y que podía constituir un factor de susceptibilidad genética para la HTA esencial.¹⁰

CONSIDERACIONES EN LA TERAPÉUTICA

El papel del ON va más allá de simples teorías patogénicas pues resalta los

efectos beneficiosos farmacológicos de los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA) los cuales al elevar los niveles de bradikinina estimulan la liberación endotelial de ON provocando un potente efecto vasodilatador, dichos fármacos son capaces de mejorar la vasodilatación flujo dependiente mediada por el endotelio lo cual fundamenta su empleo en la insuficiencia cardíaca y en la enfermedad de arterias coronarias por mejoría de la función endotelial.^{17,29}

La identificación de esta singular molécula ON ha contribuido a esclarecer la acción de agentes vasodilatadores como el gliceriltrinitrato y el nitroprusiato de sodio, metabolizados primero a ON antes de ejercer su acción farmacológica; por tal motivo han sido denominados "donadores directos de ON" con probado efecto hipotensor.⁹

En el mes de febrero de 1999, el doctor *Sears* de la Universidad de Oxford, publicó un artículo acerca de que el exceso de ON exacerba la disminución de la frecuencia cardíaca ocasionada por la estimulación nerviosa vagal;³⁰ así como el Instituto de Genética Molecular de Austria destacó que la producción simultánea de radicales superóxido/ON facilita la formación de peroxinitritos, los cuales son causa de aterosclerosis por oxidación de las LDL, esto puede ser inhibido eficazmente por salicilatos, según estos investigadores.³¹

Se ha caracterizado bien una familia de compuestos inhibidores de la ONS los cuales son potencialmente beneficiosos en

el tratamiento de condiciones asociadas a sobreproducción de ON, incluyendo *shock* séptico, trastornos neurovegetativos e inflamación.⁶

También en el presente año, *Sharma* sugirió el mecanismo por el cual se inhibe la proliferación de células del músculo liso vascular a través del ON: la inhibición del factor de crecimiento derivado de plaquetas estimula la expresión de ciclinas A y E, las cuales actúan como reguladores positivos de la proliferación celular en dicho músculo. El antígeno celular para la proliferación celular (PCNA) es el sitio de acción del ON, lo cual explica, al menos en parte, la inhibición mediada por el ON de la proliferación celular en la musculatura vascular lisa.³²

Los IECA, como expresamos anteriormente, a través del incremento de los niveles de bradikinina estimulan la liberación endotelial de ON, ejerciendo un potente efecto vasodilatador. Los resultados del recién concluido estudio "The Captopril Prevention Project (CAPPP)"²⁹ donde se comparó el tratamiento hipotensor usando captopril con el tratamiento convencional con diuréticos y betabloqueadores arrojaron que dicho fármaco es eficaz en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, lo cual nos permite considerarlo útil como medicamento de primera línea para el tratamiento de la HTA esencial, al igual que los diuréticos y betabloqueadores de eficacia ya probada y con un costo total del tratamiento similar.^{33,34}

En fin, el ON se ha ganado un merecido lugar en la fisiopatología de la HTA esencial y abre camino hacia novedosa terapéutica medicamentosa.

SUMMARY

Hypertension is considered at present as the most widely spread health disorder in the world. Recent studies suggest that the total body production of nitric oxide is diminished in patients with essential hypertension. An

exhaustive review of the genesis of this compound since its original description in 1980 up to now was made. The evidences supporting its participation as cause and effect of the raised levels of arterial blood pressure as well as some therapeutic considerations on this regard were analyzed, too.

Subject headings: HYPERTENSION/etiology; HYPERTENSION/physiopathology; HYPERTENSION/drug therapy; NITRIC OXIDE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forte P, Copland M, Smith L, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
3. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995;333:251-3.
4. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox- activated forms. *Science* 1992;258:1898-1901.
5. Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:191-220.
6. Murray RK. Muscle. En: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell V. *Harper's Biochemistry*. 24 ed. Stamford: Prentice Hall International, 1996;286:87.
7. Metabolism and Bioenergetics. En: Robert HH, Moran LA, Ochs R, Gray Scimgeour KG. *Principles of Biochemistry*. 2 ed. Stamford: Prentice Hall International, 1996:529-30.
8. Levesque H, Cailleux N, Courtois H. Peptide vasoactif d'origine endothéliale. Perspectives thérapeutiques. *Presse Med* 1994;23:1172-7.
9. Moncada S (interview). Getting to NO you Odyssey. 1997;3:47-51.
10. Kato N, Sugiyama T, Morita H, Nabika T, Kurihara H, Yamori Y, et al. Lack of evidence for association between the endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension. *Hypertension* 1999;33(4):933-6.
11. Marletta MA, Tayeh MA, Hevel JM. Unraveling the biological significance of nitric oxide. *Biofactors* 1990;2:219.
12. Yamasigawa M, Kurihara H. Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;40:1-12.
13. Alfonso JP, Pérez MD, Cordiés L, Pozo HA del. Nuevas teorías fisiopatogénicas en hipertensión arterial. *Acta Méd* 1997;7(1):36.
14. Winquist RJ, Buting PB, Baskin EP, Wallace AA. Decreased endothelium-dependent relaxation in New Zealand genetic hypertensive rats. *J Hypertens* 1984;2:541-5.
15. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995;333(4):251-3.
16. Chowienczyk PJ, Cockcroft JR, Ritter JM. Differential inhibition by N-mono-methyl-L-arginine of vasodilator effects of acetylcholine and metacholine in human forearm vasculature. *Br J Pharmacol* 1993;110:736-8.
17. Harning B, Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans. *Drugs* 1997;54(Suppl 15):42-7.
18. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989;2:997-1000.
19. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intraarterial N-mono-methyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992;10:1025-31.
20. Umans JG. Less nitric oxide, more pressure, or the converse? *Lancet* 1997;349:816-7.
21. Schilling J, Kolzer P, Guggenbach M, Gyurech D, Maralhia K, Geroulanos S. Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *Eur Respir J* 1994;7:467-71.
22. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Preserved endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1036-40.
23. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl 12):s60-62.
24. Panza JA, Quymi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1145-51.
25. Creager MA, Roddy MA, Coleman SM, Dzau VJ. The effect of ACE inhibition on endothelium-dependent vasodilation in hypertension. *J Vasc Res* 1992;29:97[abstr].

26. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intraarterial NG-mono-methyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992;10:1025-31.
27. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on local intraarterial NG-mono-methyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994;12:1047-52.
28. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Canon RO, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;97(9):851-6.
29. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *Lancet* 1999;353:611.
30. Sears CE, Choate JK, Patterson DJ. NO-cGMP pathway accentuates the decrease in heart rate caused by cardiac vagal nerve stimulation. *J Appl Physiol* 1999;86(2):510-6.
31. Hermann M, Kapiotis S, Hofbauer R, Exner M, Seelos C, Held I, Gmeiner B. Salicylate inhibits LDL oxidation initiated by superoxide/nitric oxide radicals. *FEBS Lett* 1999;445(1):212-4.
32. Sharma RV, Tan E, Fang S, Gurjar MV, Bhalla RC. NOS gene transfer inhibits expression of cell cycle regulatory molecules in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276(5Pt 2):H 1450-9.
33. Hilleman DE, Nohiuddin SM, Lucas BD Jr. Cost-minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild to moderate essential diastolic hypertension. *Clin Ther* 1994;16:88-102.
34. Elliot WJ. Costs associated with changing antihypertensive drug monotherapy: "preferred" vs "alternative" therapy. *Am J Hypertens* 1995;8:80A[abstr F11].

Recibido: 4 de octubre de 1999. Aprobado: 5 de enero de 2000.

Dra. *Lizette Elena Leiva Suero*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.