

SECCIÓN III

CAPÍTULO 19:

FARMACOLOGÍA DEL ENDOTELIO VASCULAR:

- FACTOR DE RELAJACIÓN ENDOTELIAL (EDRF)
- ENDOTELINAS
- ATRIOPEPTIDOS
- KININAS

Macín-Valsecia

REGULACIÓN ENDOTELIAL DEL TONO VASCULAR

1-FACTOR DE RELAJACIÓN DEL ENDOTELIO (EDRF): ÓXIDO NÍTRICO

Introducción:

En los últimos años a habido un cambio enorme en el conocimiento sobre el papel que desempeña el endotelio vascular en la regulación cardiovascular. Antiguamente se creía que el endotelio era meramente una barrera mecánica entre la sangre y la pared del vaso. Hoy sabemos que el endotelio es un tejido paracrino muy activo. Ejerce numerosas funciones sobre el sistema circulatorio, las cuales veremos brevemente:

1- En la hemostasis:

Cuando hay una injuria vascular se expone la matriz colágena, se expone el factor de Von Willebrand, activado por trombina y facilita la adhesión y agregación plaquetaria. Además se activa el factor VII estimulando el sistema extrínseco de la coagulación y luego el factor XII y la cascada intrínseca de la coagulación.

2-En la contractilidad:

El endotelio sano regula la contractilidad y promueve la relajación vascular a través de sustancias vasodilatadoras como el factor de relajación del endotelio (EDRF) y las prostaciclina o vasoconstrictoras como endotelinas y tromboxano A₂, como veremos luego.

3-Proliferación celular:

La injuria endotelial puede iniciar el desarrollo de aterosclerosis. Factores de crecimiento liberados por plaquetas, células endoteliales y macrófagos promueven la proliferación y migración de la célula muscular lisa hacia la íntima.

4-Inmunidad e inflamación:

El endotelio es sensible a numerosas citoquinas como el interferón, factor de necrosis tumoral, interleuquinas 1 y 6 . La superficie del endotelio también puede adherir leucocitos polimorfonucleares, monocitos y linfocitos.

5-Transferir distintas sustancias metabólicas desde la sangre a los tejidos.

6-Función metabólica:

Como la de fijar enzimas por ejemplo lipoproteinlipasa (sintetizada por macrófagos y células endoteliales lisas) que hidroliza el di tri acilglicerol , componentes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones . Además tiene receptores de lipoproteínas de baja y alta densidad. Por otro lado las células endoteliales pueden modificar el colesterol LDL haciendo moléculas más fáciles de digerir por los macrófagos. Tienen además receptores para insulina , al igual que otras células.

7-Las células endoteliales tienen en su superficie la enzima convertidora de angiotensina.

8-Inactivan bradiquininas.

El descubrimiento en 1987 de la síntesis del óxido nítrico, por parte de las células

endoteliales posibilitó aclarar la hipótesis puesta en juego desde el 80 sobre la relajación del músculo liso vascular mediada por acetilcolina. Es un potente vasodilatador, modula el diámetro de la pared vascular ante las diferentes alternativas fisiológicas. El EDRF es liberado por diferentes sustancias denominadas vasodilatadores dependientes del endotelio:

- Acetilcolina
- Histamina
- Bradiquininas
- Serotonina
- Sustancia P
- Adenosindifosfato(ADP)
- Adenosintrifosfato(ATP)
- Ionoforo 23187 de calcio
- Factor activador de plaquetas
- Trombina
- Plaquetas
- Fuerza cortante aumentada
- Flujo sanguíneo
- Ejercicio

En presencia de disfunción endotelial, como aterosclerosis, es posible que estos estímulos causen vasoconstricción paradójica. Además de estos efectos vasodilatadores, el EDRF parece inhibir la adherencia de las plaquetas al endotelio.

Origen y química

El EDRF ha sido identificado químicamente como óxido nítrico. Se produce por las células endoteliales y se libera por acción de diferentes mediadores endógenos difundiendo al músculo liso vascular e induciendo vasodilatación

Se libera a partir del aminoácido L-arginina mediante la presencia de una enzima, la óxido nítrico sintetasa. Existe una óxido nítrico sintetasa denominada "constitutiva" porque está continuamente presente en el endotelio, y para actuar requiere calcio y calmodulina. Y una segunda forma de óxido nítrico sintetasa llamada "inducida". Esta enzima aparece en ciertas células cuando son activadas, por ejemplo por una endotoxina. Sus cofactores son diferentes, ya que no necesitan calcio ni calmodulina para generar óxido nítrico y es inhibida por los glucocorticoides. Se cree que se originaría en los macrófagos cuando se activan

por estímulo inmunológico, por ejemplo por bacterias. Su hiperproducción sería la responsable de la hipotensión del shock endotóxico.

La producción de óxido nítrico por cualquiera de estas enzimas puede ser inhibida mediante análogos de la L-arginina.

La vida media es corta, de 5 a 7 segundos, es muy inestable. Es inhibido por el anión superóxido. Las catecolaminas al oxidarse generan superóxido (O₂) que contribuyen a la inhibición del EDRF. La hemoglobina es otro inhibidor de este factor y por tanto de la relajación vascular por inhibición de guanil ciclasa. El azul de metileno es otro inhibidor del EDRF, ya que tiene la propiedad de captar radicales libres como óxido nítrico, y además puede inactivar la guanilciclasa.

Mecanismo de acción

El EDRF induce relajación vascular a través de la generación de GMP cíclico, ligándose al grupo Hem de esta enzima. Las drogas nitrovasodilatadoras actúan liberando óxido nítrico. Algunos nitritos como la nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide deben ser metabolizados primero por la célula muscular lisa antes de generar óxido nítrico. Este paso previo requiere dadores de grupos sulfidrilos que al agotarse rápidamente, generan tolerancia. Por el contrario el nitroprusiato de sodio y el Sin-1, que es el metabolito activo de la molsidomina, pueden generar óxido nítrico directamente, sin paso metabólico previo, lo que probablemente explique porque no se observa con ellos la tolerancia que se produce con los ritratos orgánicos.

Acciones farmacológicas e implicancias clínicas

El EDRF desempeña importantes acciones en patologías que afectan los vasos sanguíneos, principalmente arterias. La disfunción del endotelio en lo referente a la producción de este factor puede determinar hipertensión, aterosclerosis, vasoespasmo coronario, interviene además en enfermedades endócrinas (diabetes), alteraciones renales, pulmonares y endotoxemia.

Ateroesclerosis y enfermedad coronaria:

Podemos decir que la enfermedad aterosclerótica vascular es una reacción de la arteria a 3 tipos de daño :

1-Daño tipo I: Que solamente afecta al endotelio. Morfológicamente es normal pero funcionalmente no lo es.

2-Daño tipo II: cuando el endotelio desaparece y el daño es mas profundo y atrae plaquetas que se adhieren al endotelio.

3-Injuria tipo III: Se refiere a una rotura de placa aterosclerótica.

El daño tipo I probablemente ocurre en ciertos lugares en que, geoméricamente hay una gran turbulencia. El endotelio morfológicamente es normal pero funcionalmente no lo es. Las lipoproteínas de baja densidad reconocen a ese endotelio que tiene injuria tipo I, entran y se oxidan . La oxidación de las lipoproteínas da lugar a los siguientes procesos:

-Tres procesos beneficiosos para la arteria:

-Las LDL oxidadas ponen en marcha la síntesis de una proteína del endotelio que atrae monocitos.

-Del endotelio se libera otra proteína, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1), que ejerce efecto quimiotáctico a éstas células.

-Factor de maduración de monocitos, los monocitos atraen a las LDL oxidadas y se transforman en macrófagos.

-Y tres efectos nocivos para la arteria:

-La oxidación de las lipoproteínas produce tendencia a la vasoconstricción (por disminución de la liberación del EDRF y sobreproducción de endotelina 1).

-Cuando los macrófagos liberan estos productos oxidados y los radicales libres, producen un daño desde dentro, y

aquí tenemos daño tipo II, que tiende a atraer plaquetas.

-El endotelio dañado, los monocitos en actividad, las plaquetas adhiriéndose al tejido colágeno hacen que se liberen factores de crecimiento lo que produce el inicio de una placa aterosclerótica que es la hiperplasia de la íntima que ha sido precedida por una acumulación de grasa.

Podemos resumir diciendo que en los síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio y angina inestable) y en la angina crónica estable es muy importante la participación del tono vasomotor que en arterias coronarias normales produce vasodilatación y en arterias ateroscleróticas produce una respuesta vasoconstrictora paradójica ya sea por disminución de la liberación de sustancias vasodiladoras (EDRF y prostaciclina), o por predominio de sustancias vasoconstrictoras (endotelina y tromboxano A2)

Hipertensión arterial:

La respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y a otros agentes relajantes dependientes del endotelio se encuentra reducida. Se ha observado que no existe un único mecanismo fisiopatológico para explicar el deterioro de ésta respuesta. Así en la hipertensión inducida por sal el mecanismo propuesto incluye 2 factores: uno debido a una liberación disminuida de EDRF y otro debido a una menor sensibilidad del músculo liso vascular al efecto de éste factor. Otra teoría postulada es que en presencia de un endotelio dañado existiría una respuesta paradójica a la liberación de sustancias vasodiladoras como acetilcolina.

Insuficiencia cardíaca:

Se ha sugerido que en ésta entidad existiría una alteración en la liberación o síntesis del EDRF.

Angioplastia y EDRF:

El procedimiento de angioplastia de cualquier arteria afecta la fisiología de la pared por actuar sobre un endotelio que ya estaba alterado por la aterosclerosis. Además luego del desinflado del balón en

la zona obstruida se producen fenómenos de reendotelización luego de la remoción de la íntima arterial hay una disfunción que podría estar involucrada en los fenómenos tardíos de vasoespasmo y reestenosis. Existiendo una depresión crónica de las respuestas de relajación de músculo liso de la pared arterial.

Diabetes mellitus:

El mecanismo de desarrollo de la enfermedad vascular en la diabetes es pobremente conocido. Uno de los mecanismos involucrados es el impedimento de la función de relajación normal del endotelio. Se ha responsabilizado a :

-Aldolasa reductasa: Bajo condiciones de hiperglucemia más de un tercio del metabolismo de la glucosa es desviado a otra vía :sorbitol y luego fructuosa. La conversión del sorbitol es limitada por una enzima la aldolasa reductasa, la cual está presente en alta cantidad en las células endoteliales . Habría en pacientes diabéticos inhibición de ésta enzima necesaria para un normal funcionamiento de la célula endotelial.

-Proteinquinasa C , Na⁺ , K⁺ ATPasa. El endotelio normal es estimulado por ésta enzima, un impedimento en la célula endotelial explica su actividad reducida en los diabéticos

-Glucosilación avanzada de productos finales, han mostrado inactivación del óxido nítrico in vivo.

Enfermedades pulmonares:

La circulación pulmonar se caracteriza por tener normalmente descenso del tono vascular y ser reactiva a la hipoxia. Pacientes con EPOC frecuentemente desarrollan hipertensión pulmonar secundaria. La hipoxia alveolar prolongada es el mayor determinante del incremento en el tono vascular pulmonar. Recientes ensayos han sugerido que la disfunción endotelial probablemente juegue un rol importante como causante de hipertensión pulmonar crónica.

Riñón:

El óxido nítrico parece tener un rol importante en la fisiología y fisiopatología renal. Bajo condiciones fisiológicas el óxido

nítrico participa en la regulación de la microcirculación glomerular por modulación del tono de la arteriola aferente y relajación del mesangio. También puede contribuir en la regulación de la excreción renal de sodio (natriuresis) y liberación de renina. Una variedad de injurias a ese nivel pueden disminuir la síntesis de óxido nítrico, predominando las sustancias vasodilatadoras como angiotensina II y endotelina. En la sepsis a Gram negativos es estimulada la síntesis de la óxido nítrico sintetasa aumentando la producción de ON quien protege la circulación glomerular manteniendo la perfusión renal y previniendo la trombosis glomerular.

Endotoxemia:

Se ha demostrado que la exposición de varios tipos de células a productos bacterianos conteniendo lipopolisacáridos determina inducción de la L-arginina dependiente de óxido nítrico.

Los lipopolisacáridos inducen a la óxido nítrico sintetasa, llamada inducible , que como dijimos no necesita calcio ni calmodulina para generar óxido nítrico, induciendo la producción de óxido nítrico e hiporreactividad a la noradrenalina. Su hiperproducción sería responsable de la hipotensión del shock endotóxico. Estudios preliminares en pacientes con shock séptico han demostrado que la inhibición de la L-arginina-ON puede restaurar la resistencia periférica a la normalidad.

ENDOTELINAS

Introducción:

Las endotelinas son péptidos vasoconstrictores potentes. Originalmente aislado de células endoteliales de aorta porcina. De un análisis posterior surgió que existen 3 isoformas designadas como endotelina 1, 2 y 3. Estas 3 isoformas son distribuidas ampliamente en numerosos tejidos en diferentes proporciones. Cumplen funciones tales como vasoconstricción, vasodilatación, proliferación de células y acción diurética, entre otras.

Origen y química:

La endotelina esta compuesta por 21 aminoácidos incluyendo 4 residuos de

cisteína formando 2 puentes disulfuro entre ellos. Las 3 isoformas de endotelinas son codificadas por genes diferentes, siendo reemplazados 2 y 6 amino ácidos de endotelina 1 en la 2 y 3 respectivamente. No hay especies diferentes entre isoformas humana, porcina, bovina, de ratas o perros. La estructura de la sarafotoxina de las serpientes venenosas es muy similar a las endotelinas.

Endotelina es producida no solo en células endoteliales sino en otros tejidos como músculo liso, neuronas, mesangio, melanocitos, paratiroides, células amnióticas, pulmón, hígado, bazo, intestino.

Su producción es estimulada por plaquetas, endotoxinas, trombina, ionóforo de calcio, angiotensina, vasopresina, adrenalina, factores de crecimiento (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidermal), interleukina 1, factor de necrosis tumoral, insulina, hipoxia y stress.

Receptores

Las endotelinas actúan a través de receptores. Hay 2 subtipos de receptores: ETa y ETb.

El receptor ETa demostró alta afinidad por endotelina 1 y 2 y baja afinidad por endotelina 3.

El ETb muestra igual afinidad por las 3 isoformas de endotelinas.

En las células del músculo liso vascular predominan los receptores ETa, mediando una respuesta vasoconstrictora, existen también, en menor cantidad receptores ETb, cuya estimulación genera vasodilatación.

Mecanismo de acción:

La activación de los receptores ETa y ETb estimula a la fosfolipasa C, ésta a la proteína G, lo que genera inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 moviliza gran cantidad de calcio intracelular, generando vasoconstricción.

Endotelina también induce la apertura de canales de calcio operados por voltaje.

Recientemente se demostró además que ET1 estimula canales de cloro de la membrana celular, lo que estimula el IP3, aumentando la concentración de calcio intracelular, lo que induce vasoconstricción importante.

Son también activados varios tipos de canales de potasio.

Endotelina 1 estimula la acumulación de AMP cíclico. La activación del receptor ETa incrementa los niveles de AMPc, mientras el ETb lo disminuye.

También activa a la fosfolipasa A2, resultando en la producción de prostaglandina E2, prostaciclina, tromboxano A2, dependiendo de las células.

Metabolismo:

La endotelina 1 es estable en la corriente sanguínea pero es eliminada rápidamente de la circulación, su vida media es de 7 minutos. Sin embargo luego de la administración intravenosa se observa un efecto vasoconstrictor sostenido, lo que podría deberse a la baja disociación de este polipéptido cuando interactúa con su receptor. Es eliminada por pulmones y riñón.

Acciones farmacológicas e implicancias clínicas:

1-Sistema circulatorio:

Rol de endotelinas en la hipertensión y el vasoespasmo:

-La concentración de endotelina en pacientes hipertensos tiende a incrementarse pero no hay un aumento significativo comparado con sujetos normales. Se observó que los niveles de la misma están aumentados en pacientes con hemodiálisis crónica existiendo una correlación significativa con las cifras de tensión arterial.

-Los niveles de endotelina 1 en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y secundaria son altos, sugiriendo que la producción local de la misma puede con-

tribuir a las anomalías vasculares asociadas a éste desorden.

-Endotelina 1 puede ser responsable del espasmo coronario generando angina de pecho en sujetos con arterias coronarias normales.

-Podría jugar un papel importante en el fenómeno de vasoespasmo cerebral siguiendo a una hemorragia subaracnoidea. Las arterias cerebrales son muy sensibles a los efectos de endotelina.

Rol de las endotelinas en la insuficiencia cardíaca:

Como mecanismo de compensación en la insuficiencia cardíaca existe vasoconstricción periférica. Se ha involucrado a la endotelina como uno de los vasoconstrictores responsables de tal acción, los mecanismos por los cuales los niveles de la misma aumentan se deberían a la estimulación por factores hemodinámicos y neurohumorales y a la disminución del clearance y/o metabolismo.

La estimulación crónica por endotelinas puede contribuir al deterioro de la función cardíaca, ya sea por hipertrofia miocárdica o pérdida de miocitos.

Rol de endotelinas en el tejido vascular:

-Se han encontrado niveles aumentados de endotelina 1 en el fenómeno de Raynaud y en la esclerosis sistémica.

-Aterosclerosis, es iniciada por disfunción de las células endoteliales, con un incremento de la permeabilidad al colesterol LDL, con disminución de la síntesis de EDRF y aumento marcado de endotelina 1 (ver Factor de relajación del endotelio), además endotelina 1 podría participar en la proliferación del músculo liso vascular.

2-Sistema endócrino

Rol de endotelinas en el sistema reproductor:

-Niveles de endotelina 1 se hallan aumentados durante el embarazo llegando al nivel máximo durante el parto y disminuyendo a los pocos días después.

-En el útero ocitocina y vasopresina estimulan la liberación de endotelina por el endometrio.

-También es producida por las células del líquido amniótico, así como en la vena y arteria umbilical sugiriendo que intervendría en el cierre de las mismas

-Podría regular el flujo sanguíneo útero placentario, mientras que en la pre-eclampsia es probable que cumpla un efecto contrario.

Rol de endotelinas en el sistema neurohipofisario:

La secreción de hormonas neurohipofisarias es regulada por el sistema nervioso central y glándulas endócrinas periféricas. Además de éstos 2 sistemas el funcionamiento de la hipófisis depende de un sistema neurohumoral autocrino : endotelinas, ya que es importante el número de receptores a ese nivel, modulando la secreción de prolactina, gonadotropinas, tirotrófina, así como un rol en el balance de agua mediando la secreción de hormona antidiurética.

Rol de las endotelinas en otros órganos endócrinos:

-Endotelina es un potente estimulante de la secreción de péptido natriurético atrial por los miocitos cardíacos.

-En las glándulas adrenales se demostró la existencia de endotelinas, actuando en la zona medular estimulan la liberación de catecolaminas y en la zona glomerular la liberación de aldosterona (por efecto directo o indirectamente estimulando a la angiotensina II).

- Se han hallado en los folículos de la glándula tiroidea, pudiendo intervenir en la síntesis hormonal así como en la regulación del flujo sanguíneo local.

-En la glándula paratiroides existen receptores ETa y ETb , pudiendo actuar como modulador de las células de ésta glándula.

3-Aparato respiratorio:

Endotelina 1 es sintetizada en las células musculares lisas del tracto bronquial, siendo uno de los factores responsables del broncoespasmo observado en pacientes asmáticos, ya que se encontró niveles muy elevados en exudados bronquiales después de un episodio agudo de asma.

PEPTIDOS NATRIURETICOS

INTRODUCCIÓN

En 1984 se descubrió el **factor natriurético auricular** (FNA), atriopeptina, péptido natriurético auricular (PNA) o cardionatrina, es una hormona peptídica, sintetizada en las células musculares de la aurícula del corazón y participa en la regulación de la homeostasis hidrosalina. El principal estímulo para su liberación es la distensión de la aurícula derecha por sobrecarga de volumen.

En 1988 fue descubierto el **péptido natriurético cerebral** (BNP) y en 1990 fue identificado el **péptido natriurético tipo C** (CNP), ambos originariamente fueron hallados en cerebro porcino, actualmente se sabe que concentraciones del péptido natriurético cerebral son mucho más altas en corazón que en cerebro. El nombre péptido natriurético "cerebral" es absurdo y habría una tendencia a recomendar el nombre de péptido natriurético tipo B.

En condiciones normales el péptido natriurético es producido por las aurículas, y muy pequeña cantidad por los ventrículos, mientras que el péptido natriurético cerebral es secretado por los ventrículos en una cantidad reducida. En pacientes con insuficiencia cardíaca las concentraciones de BNP se incrementan mucho más que las de ANP. Esta diferencia en la tasa de liberación de éstos péptidos muestra que el BNP es un indicador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el PNA.

Los efectos biológicos de PNA y BNP son muy similares. Ambos causan profunda vasodilatación renal, diuresis y natriuresis. Por lo tanto el corazón se comporta como un órgano endócrino, libera hormonas (PNA, BNP, CNP) cuyo órgano blanco primario es el riñón. Su

hallazgo fue un importante avance en la fisiología cardíaca y renal.

El péptido natriurético tipo C, también tiene efecto diurético, natriurético y vasodilatador, es menos potente que el AP y BNP. Sus concentraciones elevadas en el sistema nervioso central hacen pensar que pudiera actuar como neurotransmisor en la coordinación del balance hidrosalino y presión arterial.

BIOSÍNTESIS

La hormona específica llamada atriopeptina, cardionatrina, péptido natriurético auricular o factor natriurético auricular, se sintetiza en los cardiocitos o miocitos auriculares, se almacena en gránulos que contienen un polipéptido precursor (pre-hormona) de 151 aminoácidos (aa) en el hombre y de 152 aa en la rata o ratón, la preproatriopeptina. Por clivaje enzimático pierde una secuencia de 26 aa y genera la prohormona atriopeptinógeno de 126 aa. El atriopeptinógeno o proatriopeptina se libera a la circulación y en el corazón hay enzimas específicas que producen el clivaje y forman, por un lado, atriopeptina de 28 aa (AP-28) y son los 28 aa carboxiterminales de la prohormona, y por el otro, el péptido Nterminal de 98 aminoácidos (N-PNA). Ambos circulan en sangre, pero como el clearance del N-PNA se halla reducido, la concentración en sangre es de 10 a 30 veces mayor que las de AP-28. Mientras el AP-28 aumenta en pacientes con insuficiencia cardíaca clínica, el N-PNA se incrementa en forma importante en pacientes con insuficiencia cardíaca subclínica siendo esto un hallazgo de gran valor para detectar pacientes en esta etapa e iniciar tratamiento adecuado. En la actualidad se obtiene AP sintética en forma de péptido natriurético humano (-h-ANP) para estudiar las acciones fisiofarmacológicas de estas sustancias en el hombre.

Se hallaron sitios no cardíacos de síntesis de estas hormonas, como sistema nervioso central, médula adrenal. En el sistema nervioso central se ha postulado que el rol de éstos péptidos sería el control central de varias funciones cardiovasculares, regulando la actividad de vasopresina y angiotensina II por el hipotálamo.

mo y así mantener la homeostasis de los fluidos de la sangre. Pese a que las concentraciones de AP y BNP en el cerebro son mucho más bajas que a nivel cardíaco probablemente tengan un papel como neurotransmisores.

LIBERACIÓN

La estimulación para la liberación a la circulación se hace por incrementos de la presión en la aurícula derecha, como expansión aguda de volumen, inmersión en agua, aumento de la concentración extracelular de sodio, taquicardia o sustancias vasoconstrictoras. Endotelina es un potente estimulante de la síntesis y liberación de ANP por los miocitos cardíacos. La producción de AP por estimulación de endotelinas también es observada en las neuronas diencefálicas así como en el corazón fetal. La expansión aguda de volumen causa simultáneamente liberación de AP, natriuresis y diuresis. El mecanismo preciso que acopla los cambios mecánicos en el músculo auricular a la liberación de AP no se conoce, por analogía con otros sistemas secretorios, se ha postulado que un aumento del Ca^{++} intracelular y/o activación de fosfoinositoles estarían involucrados en la liberación de AP. El inositol trifosfato iniciaría la liberación de calcio de depósitos intracelulares y el diacilglicerol activaría la proteinkinasa C.

RECEPTORES

Los atrio péptidos actúan a través de receptores de superficie. Una vez liberada la AP interactúa con 3 tipos de receptores, 2 de ellos, el NPR-A y NPR-B (también llamados GC-A y GC-B), son proteínas intercaladas en la membrana celular, están acoplados a la enzima guanilciclase, que al interactuar la AP con los receptores activan la enzima y se estimula la síntesis de GMPc, que actúa como segundo mensajero en el mecanismo por el cual la AP relaja el músculo liso vascular, aunque existirían otros mecanismos adicionales que producirían las acciones renales y cardiovasculares que alteran el metabolismo del agua y sal; el otro receptor, llamado NPR-C, no es selectivo y enlaza AP na-

tural y fragmentos de AP, serviría para enlazar los excesos de AP circulante para su posterior inactivación, previniendo así descensos súbitos de tensión arterial. Este último receptor es bastante abundante en el tejido vascular y no actúa a través de GMP, sino a través de inhibición de adenilciclase o activación de fosfoinositoles que actuarían como segundos mensajeros.

Los receptores de NPR-A y NPR-B se acumulan densamente en el glomérulo renal, en los túbulos colectores medulares, en las células yuxtaglomerulares, en la vasa recta medular y en la papila, causando natriuresis-diuresis e inhibición de la liberación de renina.

También existen receptores en el SNC, en el área periventricular anteroventral del tercer ventrículo, en el núcleo del tracto solitario y el área postrema (regiones involucradas en la regulación de agua y volumen). También existen receptores en el músculo liso vascular.

No existen todavía antagonistas específicos del receptor de AP, se utilizan anticuerpos monoclonales y policlonales para los estudios de bloqueo de la natriuresis-diuresis producida por éstos agentes.

ALMACENAMIENTO Y CONTROL DE LA SECRECIÓN DE ATRIPÉPTINA

En el núcleo de los cardiocitos o miocitos auriculares se almacenan gránulos secretorios de AP, contienen en su mayor parte la hormona inactiva, para la activación se requiere el clivaje enzimático.

A través de distintas técnicas se pudo hallar AP en otros órganos no auriculares, en cantidades cientos de veces menores como por ejemplo: en ventrículos cardíacos, en hipófisis, en pulmón en aorta abdominal, en adrenales, en el cerebro (en corteza, núcleos del septum, hipotálamo, médula espinal, bulbo olfatorio), se hallaron cuerpos celulares y fibras inmunorreactivas a AP en cerebro medio sobre todo en las regiones involucradas en la regulación cardiovascular (hipotálamo y núcleo periventricular) anterolateral adyacente al tercer ventrículo). La biosín-

tesis y almacenamiento de AP en el SNC sugiere un rol neurotransmisor o neuromodulador central, además de sus acciones de hormona periférica reguladora del balance de líquidos y electrolitos.

La atriopeptina es una hormona auricular que fisiológicamente se libera en forma tónica y continua, sin embargo puede producirse una liberación brusca, con niveles plasmáticos elevados de atriopeptina por numerosos mecanismos, como: dilatación o estiramiento auricular, causado por expansión de volumen o aumento de la presión auricular, como puede ocurrir en la taquicardia auricular o en la insuficiencia cardíaca aguda. Se vio que la infusión intravenosa de solución salina o la inmersión en agua con la cabeza afuera, produce aumento del volumen intravascular e incremento 5-6 veces la presión en la aurícula derecha, produciendo un incremento similar en la liberación de AP. Algunos agentes humorales constrictores pueden también estimular la liberación de AP, como vasopresina o ADH, noradrenalina o angiotensina II, endotelina, probablemente por aumento de la presión auricular. La dieta hipersódica es otro factor que induce aumento de la liberación de AP.

Los mecanismos y factores expuestos producen un aumento de la liberación de AP, con elevación de los niveles plasmáticos, esto conduce a una respuesta natriurética y diurética sumamente importante para la homeostasis del volumen de líquido extracelular.

METABOLISMO

La AP-28 tiene una corta vida media plasmática, aproximadamente 30 segundos. Los riñones tienen una alta capacidad degradadora de péptidos, se observó que los atriopeptidos y sus productos de clivaje son degradados por endopeptidasas en el ribete en cepillo de los túbulos renales.

ACCIONES FISIOFARMACOLOGICAS

1-Acciones renales

Las acciones más importantes de los péptidos natriuréticos ocurren a nivel renal, donde producen un marcado au-

mento de la excreción de agua y sal. El mecanismo por el cual producen diuresis-natriuresis con escasa pérdida de potasio es poco conocido. Los atriopeptidos producen un transitorio incremento del flujo sanguíneo renal, con una prolongada redistribución del mismo hacia la parte media y superior de la corteza, desviando de ésta manera el flujo hacia zonas más pobres en sal.

La infusión de péptidos natriuréticos incrementa la tasa de filtración con una relativa constancia del flujo plasmático glomerular. Todos estos cambios son producidos por dilatación de la arteriola aferente del glomérulo y un leve incremento en el tono de la arteriola eferente. Esto produce un incremento de la presión hidráulica capilar glomerular con incremento del flujo urinario. El aumento del flujo urinario, aumenta la excreción de sodio y agua, con una neta excreción de sodio a nivel del túbulo colector. También se observó que en presencia de atriopeptidos la fuerza de la vasa recta papilar es insuficiente para captar el líquido papilar, produciendo acumulación de sodio en el intersticio, que es reciclado desde los vasos rectos hacia el túbulo colector papilar, aumentando así la concentración de sodio en la luz tubular y su excreción urinaria.

Como vimos existen receptores de AP en el glomérulo y en la papila, se observa un incremento de GMPc en el glomérulo y túbulo colector papilar cuando se administran atriopeptidos, sugiriendo que éstos sitios estarían involucrados en la regulación de volumen y electrolitos por éstos agentes. Fue demostrado que los atriopeptidos no afectan los sistemas de transporte de sodio, como por ejemplo la ATPasa Na-K, son lugares de acción diferentes a los de los diuréticos convencionales.

2-Efectos cardiovasculares:

Los péptidos natriuréticos tienen potente actividad vasodilatadora, pero selectiva para algunos lechos vasculares. Por ejemplo la arteria renal y la aorta son muy sensibles a las acciones relajadoras de AP, mientras que las arterias mesentéricas, coronarias, femoral, vertebral y carótida, responden poco, lo mismo que

las pequeñas arterias y venas. Estos agentes producen disminución de la presión arterial media por vasodilatación periférica selectiva sobre todo a nivel renal (arteriola aferente), ésto conduce a una disminución del gasto cardíaco y a una disminución de la presión arterial, ésto no es un argumento suficiente para su utilización como agentes antihipertensivos como inicialmente se pensó. Estos agentes antagonizan además a sustancias vasoactivas como vasopresina, angiotensina II y noradrenalina.

El efecto vasodilatador se debe a activación de guanilciclase y aumento de GMPc que actuaría como segundo mensajero para la relajación vascular.

Interacciones hormonales:

a) Inhibición de la biosíntesis y secreción de aldosterona :

La interacción mas importante de AP es la inhibición de la biosíntesis de aldosterona, ya sea estimulada por angiotensina II, potasio y ACTH. La inhibición crónica de aldosterona sería importante en la acción natriurética de éstos péptidos, sin embargo es dudoso que la supresión brusca de aldosterona tenga un rol importante en la respuesta natriurética aguda que produce la AP.

b) La AP inhibe la liberación de renina:

Pero solamente en situaciones de hiperreninemia, como ocurre en la anestesia general, en la hipertensión arterial renina dependiente, en la depleción de líquido extracelular o constricción de la vena cava inferior, a través del aumento del GMPc.

c) Regulación de la secreción de vasopresina:

La AP y vasopresina tienen efectos opuestos en la mayoría de los tejidos. La administración intracerebroventricular de AP tiene un efecto diurético, debido en parte a la inhibición de la secreción de vasopresina.

ATRIOPEPTIDOS EN EL HOMBRE:

Los niveles plasmáticos de atrio péptidos varían entre 10 y 70 pg/ml en el hombre y también en otra especie estudiadas. Los niveles plasmáticos aumentan mucho cuando ocurre expansión de volumen intravascular o por aumento de presión en la aurícula derecha, como por ejemplo el aumento del retorno venoso o la hipervolemia producida por infusión salina.

Se observó en niños con enfermedad terminal renal con sobrecarga de volumen que los niveles plasmáticos circulantes fueron el doble que los posdiálisis, sin embargo niños con la misma enfermedad terminal renal, pero normovolémicos, no presentan cambios en los niveles de AP.

En adultos con insuficiencia renal crónica también incrementan los niveles de AP.

En la insuficiencia cardíaca congestiva, están aumentados los niveles de BNP, y en menor proporción AP, y existe una correlación directa entre la severidad de la insuficiencia cardíaca y los niveles circulantes de éstos péptidos. El N-PNA se incrementa en forma significativa mucho tiempo antes de que aparezcan los signos clínicos de insuficiencia cardíaca, y tiende a contrarrestar la hipertrofia del miocardio y de las células del músculo liso vascular.

En la miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica se ha visto un incremento marcado del BNP como respuesta de los miocitos a la obstrucción y a la disfunción diastólica .

Como vimos anteriormente, la secreción auricular de atriopeptina se produce por aumento de la presión auricular o por aumento del volumen intravascular. Las taquiarritmias auriculares producen un aumento de la presión en la aurícula derecha y se asocian generalmente con poliuria. Los pacientes con taquicardia paroxística auricular tienen incremento de los niveles de AP circulante, que disminuyen bruscamente cuando cesa la taquicardia.

POTENCIALIDADES TERAPEUTICAS DE LOS ATRIOPEPTIDOS

Los péptidos natriuréticos son potentes diuréticos, natriuréticos y vasodilatadores, así como inhibidores de la secreción de aldosterona. Estas hormonas actúan principalmente sobre el glomérulo y podrían ser útiles en situaciones donde los diuréticos no son efectivos crónicamente, por ejemplo en la injuria renal isquémica. Estas hormonas no producen pérdida de potasio como ocurre con los diuréticos convencionales.

En la insuficiencia cardíaca congestiva es frecuente el compromiso de llenado cardíaco y de la función renal. La administración de éstos péptidos mejora la hemodinamia, al aumentar la tasa de filtración glomerular y disminuir la presión arterial media.

El manejo terapéutico de éstas hormonas en ensayos clínicos ha demostrado acciones benéficas sobre la excreción de agua y sal y la resistencia renal, esto sería útil en la terapéutica crónica de la hipertensión arterial, así como en numerosas enfermedades renales y cardiovasculares. Se investigan análogos de acción más prolongada, también se buscan inhibidores de las enzimas específicas que degrada la AP. También es necesario el descubrimiento del antagonista del receptor de AP, para poder producir estimulación y bloqueo del mismo y conocer más profundamente las acciones fisiofarmacológicas de éstas hormonas.

El descubrimiento de éste péptido con actividad biológica potente, claramente involucra al corazón como un órgano endócrino e identifica una comunicación química entre el corazón y el riñón.

KININAS

INTRODUCCIÓN

La historia de las kininas data desde 1909 en que Abelous y Bardier efectuaron una inyección endovenosa en perros de una fracción de orina humana causando caída de la tensión arterial. Y casi 20 años después Frey estableció que ésta sustancia era responsable de la acción vasodilatadora, era termolábil, no dializable y podría encontrarse además en saliva,

plasma y distintos tejidos. Estudios de Werle y Kraut mostraron una actividad similar en sangre y páncreas, así asumiendo en forma errónea que ésta sustancia era derivada del páncreas se la denominó kaliceína. En 1949 Rocha e Silva le dieron el nombre de bradiquininas debido a su acción similar a la tripsina o el veneno de ciertas serpientes como Bothros Jararaca.

En 1960 se aisló el nonapéptido bradiquinina, y poco después la calidina, deca péptido.

Estos péptidos son autacoides que actúan localmente produciendo dolor, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, y síntesis de prostaglandinas.

BIOSÍNTESIS

La bradiquinina es un nonapéptido, mientras que la calidina, deca péptido, tiene un residuo adicional en la posición amino terminal. Ambas derivan del quinínogeno, el cual es una globulina alfa₂, sintetizada en el hígado y que circula en plasma.

Existen 2 formas de quinínogeno el de alto peso molecular (APM) y el de bajo peso molecular (APM). A partir del **quinínogeno** que actúa como sustrato, por acción de proteasas, **las caliceínas** se libera **bradiquinina y calidina**.

Las caliceínas (kininogenasas) circulan en plasma en estado inactivo y deben ser activadas por otras proteasas. Dos caliceínas actúan sobre el quinínogeno: la caliceína plasmática y la tisular. La caliceína plasmática (proteína de 88.000 Daltons) es sintetizada en el hígado, y circula en sangre como un precursor inactivo, la precaliceína. La precaliceína es convertida en caliceína por acción del factor XII o de Hageman de la cascada de la coagulación, por contacto con superficies de carga negativa como el colágeno, la cual al actuar sobre el quinínogeno (APM) lo transforma en bradiquinina. La caliceína tisular es una proteína de 28.000 Daltons, sintetizada en varios tejidos (riñón glándulas, etc), también se halla en forma de su precursor la precaliceína tisular, regulada por varios factores como aldosterona, en riñón, glándulas salivales y andrógenos, en ciertas glándulas, entre otros. Actúa localmente,

dulas, entre otros. Actúa localmente, sobre el quinínogeno de APM y BPM y lo transforma en calidina.

METABOLISMO

La calidina es casi tan activa como bradiquinina y no necesita transformarse en ésta última para poder actuar. Las kininas son destruidas rápidamente. Su vida media es de 10 a 20 segundos. Es destruida en pulmón por la enzima dipeptidil-carboxipeptidasa o quininasa II o enzima convertidora de angiotensina II, es una enzima poco específica ya que también convierte la angiotensina I en II. En este caso remueve el dipéptido carboxilo terminal anulando la actividad de tipo quinina. Otra enzima que también inactiva a las kininas es la quininasa I o arginina-carboxipeptidasa, eliminando el residuo arginina carboxilo terminal.

RECEPTORES

Las kininas actúan a través de sus receptores, los hay de 3 tipos:

B1: Son mucho más sensibles a los metabolitos de bradiquinina y calidina (des-arg-bradiquinina y des-arg-lis-bradiquinina), produciendo contracción del músculo liso vascular.

B2: La mayoría del los efectos de las kininas son mediados por éstos receptores: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y dolor.

B3: sería una posibilidad de que existirían a nivel traqueal, ya que en este sitio no son bloqueados por los antagonistas de los receptores B1 ni B2.

Tanto los receptores B1 como los B2 son regulados por numerosos factores fisiológicos, entre ellos cationes como Mg⁺⁺, Zn, cobalto.

La estimulación de los receptores B1 activa a la fosfolipasa C, aumentando el Ca⁺⁺, mediando la vasoconstricción del músculo liso, mientras que las distintas actividades de los receptores B2 son mediadas por Activación de adenilciclasa que aumenta los niveles de AMPc, activación de la fosfolipasa C quien aumenta

el inositol difosfato, calcio citoplasmático y el diacilglicerol, y activación de fosfolipasa A2.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES

Antagonista de los receptores B1:

Los antagonistas mas selectivos y potentes son des-arg (leu) bradiquinina y des-arg, pudiendo inhibir la respuesta hipotensiva de los metabolitos de la kininas.

Antagonistas de los receptores B2:

Son bloqueados por varios compuestos derivados de la planta brasilera mandevilla velutina.

Inhibidores de caliceína:

Aprotinina. Utilizados en el tratamiento de la pancreatitis aguda y del síndrome carcinoide, actualmente dejado de lado.

ACCIONES FARMACOLOGICAS

Riñón:

Las kininas afectan la composición y el volumen de orina. Aumentan el transporte de cloruros en los conductos colectores. La aldosterona aumentaría los niveles de caliceína renal, sugiriendo de éste modo su papel en la regulación local de la función renal.

Sistema cardiovascular:

La inyección intravenosa causa vasodilatación periférica e hipotensión. Además dilata los vasos sanguíneos del músculo, riñón, vísceras, varias glándulas, al igual que vasos coronarios y cerebrales. También promueven la dilatación de las arterias pulmonares fetales, el cierre del conducto arterioso, y la constricción de los vasos umbilicales.

Shock:

Varios estudios han demostrado la activación del sistema de kininas asociado con shock séptico, anafilaxia y pancreatitis aguda.

Inflamación y dolor

Las kininas intervienen en el mecanismo de la inflamación, por cuanto aumentan la permeabilidad vascular, lo que sumado al aumento de la presión hidrostática produce edema. Además los receptores de bradiquininas en el SNC están ubicados en lugares implicados en la nocicepción, su estimulación genera dolor, por lo que éstas sustancias participan activamente en la respuesta inflamatoria siendo además potentes agentes algéscicos.

Aparato respiratorio

Es muy importante el rol de las kininas en enfermedades del árbol respiratorio, en estados alérgicos participan activamente como en rinitis, episodios de broncoespasmo, angioedema dado su rol en el fenómeno inflamatorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Endothelium as a regulator of vascular tone and growth. Supplement to Circulation 1993;87:V1-V81.
- 2-Nabel Elizabeth. Biology of the impaired endothelium. Am.J. of Cardiology 1991; 68: 6C-8C.
- 3-Forrester James. Growth factors in pathogenesis of coronary arterial re-stenosis. Am. J. Cardiology 1991; 68: 24C-33C
- 4-Fuster Valentín. Progresión y regresión de la aterosclerosis: bases moleculares, celulares y clínicas. Supplement to Circulation 1992; 86:III-1, III-117.
- 5-Takeshita Akira. Evidence of impaired endothelium dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. N.Eng.J.of Medicine 1993;328:1659-1664.
- 6-Epstein Stephen. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. Circulation 1992;86:1864-1871.
- 7-Takeda Tadanao. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. Am.J.of Medicine 1990;88:614-618.
- 8-Stephenson J. Autoradiographic localization of receptors in the cardiovascular system. TIPS 1987;8:272-276.
- 9-Hay Douglas. Airway epithelium derived inhibitory factor. TIPS 1990;11:67-69.

- 10-The endothelium: modulator of vascular smooth muscle tone. N. Eng. J. of Medicine. 1988; 319:512-513.
- 11-Nitric oxide as a neuronal messenger. TIPS 1991;12:125-127.
- 12-Flavahan N.A. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction. Circulation 1992; 85:1927-1938.
- 13-Ignarro Louis. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. N. Eng. J. of Medicine 1992;326:9094.
- 14-Sixma. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. Circulation 1992;85:2284-2290.
- 15-Masaki Tomoh. Endothelins: homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. 14;256-268.
- 16-Masaki Tomoh. Molecular and cellular mechanism of endothelium regulation. Implications for vascular function. Circulation 1991; 84:1457-1468.
- 17-Masaki Tomoh. Overview: reduced sensitivity of vascular response to endothelin. Circulation 1993;87(Suppl V)V-33—V-35.
- 18-Burnett John. Physiological significance of endothelin. Its role in congestive heart failure. Circulation 1993;87(Suppl V):V-45—V-50.
- 19-Stewart Duncan. Expression of endothelin 1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension.
- 20-Goldie Roy. Endothelin and the respiratory system. TIPS 1993;14:29-31.
- 21-Nakamoto, M; Shapiro J., et al. In vitro and in vivo protective effect of atriopeptin III on ischemic renal failure. J. Clin. Invest. 1987; 78: 698-705
- 22-Ballerman B. Kenneth B., Seidman J., and Brenner B. M. Atrial natriuretic peptide transcription, secretion, and glomerular receptor activity during mineralocorticoid escape in rat. J. Clin. Invest. 1986;78:840-43
- 23-Cody R.J., Atlas S.A., Laragh J.B. et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. J. Clin. Invest. 1986; 78:1362-74
- 24-Frujita T., Ito Y., Noda H., Sato Y. et al. Vasodilatory actions of human atrial peptide and High Ca⁺⁺ Effects in normal man. J. Clin. Invest. 1987;80:832-840

- 25-Cody R.J., Covit A. B., Shaer G.L. et al. Elevated plasma atrial natriuretic factor. *J.Clin. Invest.*1987;80:670-74
- 26-Genest J. and Cantin M. Regulation of body fluid volume: The atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. *News in Physiol. Scie.* 1986;1:3-5
- 27-Schwab T. R., Edward S. B., Zimmerman R.S., Burnett J.C., Atrial endocrine function in human with artificial hearts. *N.Engl.J. of Medicine* 1985;315:1398-1401
- 28-Ballerman B.J., Brenner B.M., Biologically active atrial peptides. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 2041-48
- 29-Zeidel Mark. Renal actions of atrial natriuretic peptide: regulation of collecting duct sodium and water transport. *Annu. Rev. Physiol.*1990;52:747-59
- 30-Needleman, P, Currie M.G., Geller D.M., Cole B.R., Adams S.P. Atriopeptins: potential mediators of an endocrine relationship between heart and kidney. *TIPS* 1984;5:506-9
- 31-Needlemen P., Blaine E., Greenwald J., Michener M., Saper C., Stockman P. and Tolunary E. The biochemical pharmacology of atrial peptides. *Ann. Rev. Pharm. Tox.* 1989; 29:23-54
- 32-Cody R. Atrial natriuretic factors in edematous disorders. *Annu. Rev. Med.* 1990; 41: 377- 88
- 33-Gary S. Francis. Neuroendocrine manifestations of congestive heart failure. *Am. J. Cardiology* 1988; 62: 9A -13A
- 34-Burnett John .Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341:1105-1109
- 35-Plasma concentrations of brain natriuretic peptide :will this new test reduce the need for cardiac investigations. *Br. Heart. Journal* 1993;70:397-398.
- 36-Goeddel David. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-1088.
- 37-Sasayama Shigetake. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;88:372-380.
- 38-Theo Thien. Possibility of downregulation of atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase in peripheral vascular beds of patients with chronic severe heart Failure. *Circulation* 1993;88:811-12.
- 39-Inagami Tadashi. Molecular forms of atrial natriuretic factor in normal and failing human myocardium. *Circulation* 1993;88:364-371.
- 40-Colman W.Robert. Structure and functions of human kininogens. *TIPS* 1991; 12:272-275
- Bathon Joan and Proud David. Bradykinin antagonists. *Rev. Pharmacol* 1991;31:129-155.