

Flujo sanguíneo y el óxido nítrico son factores que ejercen efectos sobre la hipertensión.

Lauro Figueroa-Valverde,¹ Montejano José Ramón,² Georgina Almaguer-Vargas,² Abelardo Camacho,² Angélica León-García.¹

¹ Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

² Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

ARTICULO DE REVISIÓN

Fecha de recibido:

2 de febrero de 2004.

Fecha de aprobado:

26 de febrero de 2004.

¹Universidad Juárez Autónoma del Estado de Tabasco.

²Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

DIRECCIÓN PARA RECIBIR CORRESPONDENCIA:

Dr. Lauro Figueroa Valverde. Centro de Investigación. División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. A. Gregorio Méndez Magaña 2838-A. C.p. 86150 Villahermosa, Tabasco, México. *lauro_1999@yahoo.com*

RESUMEN

Se efectuó una revisión de la literatura sobre la epidemiología de la hipertensión. Considerando necesario rescatar los conceptos básicos sobre la hipertensión y su epidemiología para entender mejor su relevancia y el desarrollo de la hipertensión. En este sentido, se analizaron algunas variables que podrían estar involucradas en el desarrollo de la HTA. En este contexto, se ha observado que el flujo sanguíneo modula el tono vascular, que es traducido por cambios en la presión de perfusión y la resistencia vascular, siendo dependiente del endotelio vascular y que actúa mediante dos fuerzas hemodinámicas; 1) una fuerza de fricción (shear-stress) que actúa en la interfase entre la sangre que fluye y las células endoteliales y 2) una fuerza de presión sobre los vasos sanguíneos que induce un estiramiento circunferencial del tejido. Se ha postulado que el endotelio es capaz de detectar cambios producidos por el flujo coronario y en consecuencia tiene la capacidad de responder a esos cambios liberando sustancias vasoactivas como es el caso del óxido nítrico. En conclusión todos estos cambios ejercen un efecto sobre el tono vascular. Es así, que la alteración de esos cambios puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de la hipertensión.

Palabras Clave. Hipertensión, Flujo, Óxido nítrico.

SUMMARY

We reviewed the literature on the epidemiology of hypertension. We consider it necessary to restate the basic concepts on hypertension and its epidemiology to understand better its relevance and impact on the development de la hypertension. In this sense, we analyzed the epidemiological variables that they could be involved in the development of the HTA. In this context, it has been observed that the blood flow modulate the vascular tone, that translated by changes in perfusion pressure and vascular resistance being dependent of vascular endothelium and that acts by means of two hemodynamics forces; 1) a force of friction (shear-stress) that it acts in the interphase between the blood flow and endothelial cells and 2) a force of pressure on the blood vessels that induces a circumferential stretching of the tissue. In this context, it has been postulated that endothelium is able to detect changes produced by the coronary flow and consequently it has the capacity to respond to those changes releasing vasoactive substances as it is the case of the nitric oxide. In conclusion all these changes exert an effect on the vascular tone. It is thus, that the alteration of those changes can play a very important role in the development of the hypertension.

Key words. Adenosine, Flow, Nitric oxide.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HTA), es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial (Hajjar y Kotchen, 2003), siendo uno de varios factores involucrados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Aram y Bakris, 2003).

La HTA es la enfermedad crónica más frecuente en nuestro medio, afecta a sujetos en las etapas más productivas de la vida. La importancia del padecimiento radica en su repercusión sobre la esperanza y calidad de vida de quien tiene este padecimiento porque no se diagnostica oportunamente y cursa asintomático hasta que aparecen una o varias complicaciones.

Es probable que muchos factores interrelacionados contribuyan al aumento de la presión arterial, sus roles relativos pueden diferir entre distintos individuos. Entre ellos se encuentran; la ingesta de sal, la obesidad el alcoholismo, el tabaquismo (González, 1997), la resistencia a la insulina (Rebolledo y Milesi, 1996).

Asimismo, se han evaluado otros factores tales como los genéticos (Balaguer, 1998) y la disfunción endotelial (Kawashima y Yokohama, 2004) entre otros. Aunado a esto, se ha observado que existe una gran cantidad de mecanismos fisiológicos (Huerta, 2001) que están involucrados en el mantenimiento de la presión arterial normal, la alteración de esos mecanismos puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de la hipertensión arterial esencial. En este sentido, la HTA, se puede producir por distintas vías que alteran el equilibrio de algunas sustancias que regulan el tono vascular (Vanhoutte, 1996), el cual esta condicionado por la relación que existe entre la vasodilatación y la vasoconstricción.

En el caso de la HTA, se altera la regulación del tono vascular con predominio de la vasoconstricción sobre la vasodilatación, lo que se traduce en un aumento de las resistencias periféricas (Risler y Miatello, 2002). Es importante señalar que varios factores (Intengan y Schiffrin, 2000) se encuentran involucrados en cambios en la resistencia vascular in vivo como son;

- Irregularidad del lumen de los vasos.
- Efectos de entrada en puntos de ramificación.
- La contracción de las arteriolas que poseen células musculares lisas y que están relacionados con un aumento de la concentración intracelular de calcio, trayendo como consecuencia posibles cambios estructurales con engrosamiento de las paredes vasculares de las arteriolas, llevando a un aumento irreversible en la resistencia periférica.

El resultado de ese incremento es la elevación arterial, trayendo como consecuencia un efecto directo sobre la pared de los vasos; alterando la función normal del endotelio y modificando la estructura de la pared vascular, fenómeno que se conoce con el nombre de remodelado vascular (Gibbson y Dzau, 1994). Esta doble alteración vascular unida a la sobrecarga tensional crónica compromete la perfusión, la estructura y la función de los distintos tejidos del organismo, siendo los más afectados el corazón, el riñón y el cerebro, por ello considerados órganos diana de la HTA (Beevers y Lip, 2001).

Sin embargo, los estudios realizados en diversos modelos, sugieren de alguna manera que estos factores iniciales no son suficientes

para explicar cuantitativamente el aumento en la resistencia vascular, por lo que han sido evaluado otros factores que están íntimamente relacionados:

- Propiedades del flujo sanguíneo
- Restricción del flujo por una capa macromolecular sobre la superficie endotelial (Touyz, 2000).

Por otro lado, existen evidencias que indican una contribución importante de comunicación entre estos dos factores a todos los niveles de la circulación sanguínea desde las grandes arterias hasta la terminación de las arteriolas, esto se caracteriza por cambios en la resistencia vascular periférica, lo cual ha sido propuesto por ser una consecuencia de cambios morfológicos y funcionales con la pared del lecho vascular. Todos estos cambios en la funcionalidad y en la morfología endotelial ejercidos por las propiedades del flujo sanguíneo traen también cambios en presión de perfusión. Ejemplo de esto, son los estudios realizados en corazón aislado, donde se ha observado que el aumento del flujo coronario trae como consecuencia incrementos presión de perfusión y subsecuentemente aumento en la carga de trabajo cardíaca. Aquí es importante mencionar que la relación que existe entre la presión de perfusión y el flujo coronario envuelve cambios en la resistencia vascular (Figuroa, Ceballos, Luna, Castillo y Muñoz, 2002).

Por otro lado, se ha observado que cuando el flujo se incrementa en las arterias y arteriolas, los vasos tienden a dilatarse, fenómeno descrito en 1933 por Schretzenmayr (Bevan,

1995) en arterias femorales de perro (*in situ*), y confirmado por otros estudios realizados posteriormente (Ingebritsen y Lenard, 1970). Esta dilatación arterial es independiente de los mecanismos α o β -adrenérgicos, colinérgicos o histaminérgicos (Lie y Sejersted, 1970). En este sentido, Bevan et al., propone un mecanismo para explicar el efecto que induce el flujo coronario sobre las células endoteliales, el modelo se basa en que el flujo coronario puede actuar por medio de fuerzas hemodinámicas, por un lado mediante una fuerza de roce o fricción (shear stress) la cual al incrementar el flujo coronario puede causar deformación de moléculas superficiales específicas en el glicocalix y/o matriz extracelular endotelial, así como en la pared vascular. Por otro lado el flujo produce una fuerza de tensión que induce estiramiento circunferencial en los vasos coronarios trayendo como consecuencia un incremento en la entrada y posiblemente en el intercambio de iones en células del músculo liso vascular (Figura 1). Por lo tanto cualquier distorsión mecánica o cambios en las concentraciones iónicas o en las propiedades de las células endoteliales y músculo liso, inducidos por el flujo pueden alterar el tono vascular y por ende la presión sanguínea.

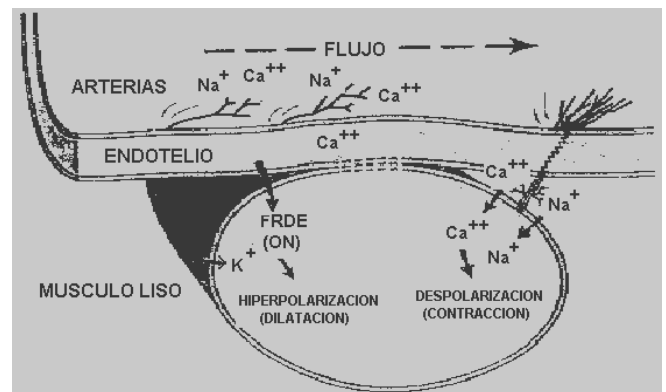


Figura 1. Mecanismo propuesto (Bevan, 1995) para explicar la influencia que ejerce el flujo sobre el endotelio.

Es importante mencionar, que existen evidencias que muestran que el tamaño de los vasos sanguíneos y el tono vascular son dependientes de la tensión producida por el flujo sobre la pared vascular, donde las células endoteliales juegan un papel muy importante mediando las respuestas de los vasos en condiciones variables (Steinhorn, 1993). Ejemplo de esto, es un estudio realizado donde se realiza la remoción del endotelio en arterias femorales de perro "in situ", suprimiendo la respuesta vasodilatadora inducida por el incremento del flujo (Hull y Kaiser, 1989). Esto demuestra que la vasodilatación es inducida por el flujo y que es dependiente de las células endoteliales, ya que la estructura y función de las cuales incluyendo su organización citoesqueletica, pueden alterarse en forma asociada con modificaciones en el flujo sanguíneo.

Estas observaciones sugieren que las células endoteliales tienen la capacidad y sensibilidad para detectar los cambios en la tensión asociados con modificaciones en el flujo y para traducir esos cambios en la modulación del tono del músculo liso vascular, fundamentalmente a través de la síntesis y liberación de mediadores vasoactivos (Luscher y Vanhoutte, 1990) (Figura 2). La lista de posibles mediadores metabólicos que participan en la modulación del tono coronario es muy amplia (Bassenge y Heush, 1990). Es así, que el endotelio de los vasos sanguíneos es una fuente destacada de sustancias contráctiles y vasorelajantes que pueden participar en la regulación del tono vascular en lo general y en lo particular en el lecho coronario (Shiokawa, Flavahan y vanhoutte, 1989). En este sentido, por acción de diversas sustancias vasoactivas e incluso de

estímulos físicos, las células endoteliales sintetizan un vasodilatador, de vida breve, denominado factor relajante derivado del endotelio (EDRF) que ha sido identificado como óxido nítrico (Hartmann, Lahoada y Matheis, 1995). Es importante mencionar, que los productos de inflamación y de la agregación plaquetaria como serotonina, histamina, bradicinina, purinas y trombina, ejercen la totalidad o una parte de su acción al estimular la formación de EDRF (Furchgott y Vanhoutte, 1990) (Figura 2). Esta sustancia se difunde con facilidad hacia el músculo liso subyacente, e induce relajación del músculo liso vascular al activar a la guanililciclase, que incrementa las concentraciones de cGMP (Hobbs e Ignarro, 1996). Hace tiempo se puso de manifiesto que las alteraciones en la síntesis ó la acción del óxido nítrico pueden tener importancia en diversas situaciones clínicas importantes, como la aterosclerosis (Worrall y Chang, 1996). El óxido nítrico se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina y del oxígeno molecular por acción de la sintasa del óxido nítrico, siendo tres isoformas de la enzima (Fleming y Busse, 1999; Hattler y Oddis, 1995).

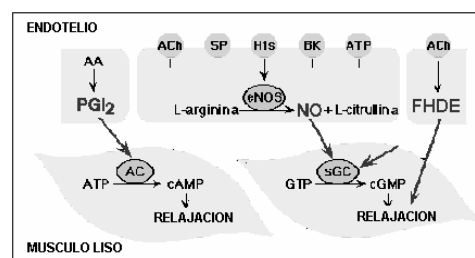


Figura 2. Mecanismo de acción de algunas sustancias vasoactivas que producen relajación (Hartmann, Lahoada y Matheis, 1995).

Se considera que dos son constitutivas, una de ellas reside en células endoteliales y sintetiza óxido nítrico durante periodos breves como respuesta a los incrementos de Ca^{++} celular mediados por el receptor (Govers y Rabelink, 2001; Martin y Xu, 1996; Moncada y higgs 1993) (Figura 3).

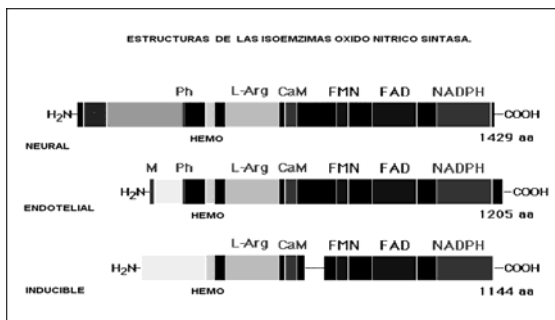


Figura 3. Sitios específicos de acoplamiento de la L-arginina (L-Arg), la Calmodulina (CAM) y otras coenzimas como son; Flavin-adenin-dinucleotido (FAD), Niacin-adenin difosfato reducido (NADPH).

Una segunda forma dependiente de Ca^{++} , es la causante de la síntesis de óxido nítrico, desde las neuronas (Arnal y Yamin, 1994; Alderton y Cooper 2001) como se muestra en la Figura 4.

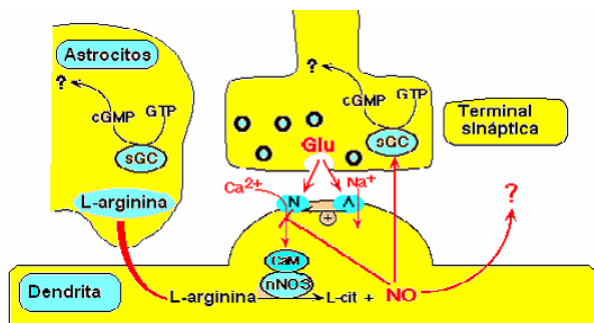


Figura 4. Producción de óxido nítrico en neuronas. La isoenzima que cataliza la reacción es dependiente de Ca^{++} .

La tercer forma de sintasa del óxido nítrico es inducida después de la activación de células por citocinas y endotoxinas bacterianas y, una vez expresada, sintetizan óxido nítrico durante periodos prolongados (Buchwalow y Schulze, 1997; Kinugawa y Shimizu, 1997; Taylor y Geller, 2000; Rao, 2000) (Figura 5 y 6).

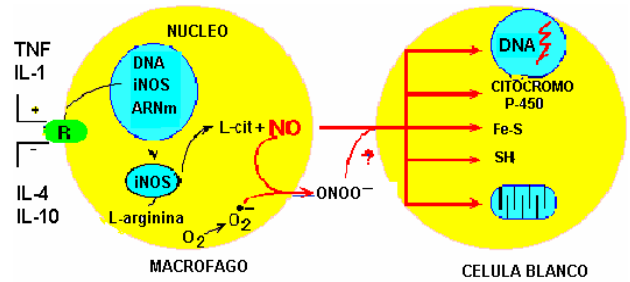


Figura 5. La óxido nítrico sintasa esta regulada por sustancias como; interleucina (IL), factor de necrosis tumoral (TNF), óxido nítrico sintasa (iNOS), ácido ribonucleotido (mRNA).

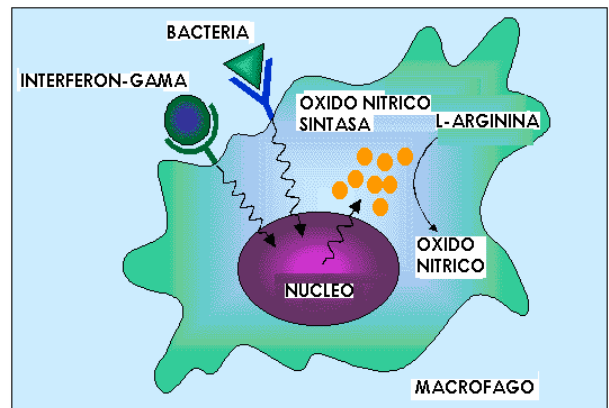


Figure 6. Activación de macrófagos por bacterias o por una respuesta inmune (interferon-gama) para producir óxido nítrico

Conclusiones.

La hipertensión esta modulada por diversos factores entre los que se encuentra el flujo coronario que influye directamente sobre la presión de perfusión y la resistencia vascular. Es importante mencionar que el flujo coronario es modulado por las fuerzas mecánicas que controlan a la presión de perfusión y que lo ejerce a través de 2 fuerzas hemodinámicas; la primera es una fuerza de roce o fricción y una fuerza de tensión que induce un estiramiento circunferencial de los vasos coronarios, afectando con estos cambios el funcionamiento de las células endoteliales. Las cuales son capaces de traducir ese tipo de señalización inducida por cambios en el flujo coronario e induciendo la formación de sustancias vasoactivas entre las que se encuentran el oxido nítrico, entre otras que estan involucradas en la relación vasodilatación:vasoconstricción. La enzima que esta involucrada en la formación de esta sustancia es la oxido nítrico sintasa: dos constitutivas dependientes de la concentración de Ca^{++} y una inducible que usan como sustrato a la L-arginina. Todos estos datos, tienen gran relevancia sobre la hipertensión, que trae como consecuencia una mayor comprensión de esta patología clínica.

Bibliografía.

- Alderton, W., Cooper, C., Knowles, R. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001;357:593-615.
- Aram, V., Bakris, G.R. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003;289:2560-2571.
- Arnal, J., Yamin, J. Regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA, protein and activity during cell growth. *Am. J. Physiol.* 1994;267:C1281- C1388.
- Balaguer, V. Estrategias en el control de los factores de riesgo coronario en la prevención primaria y secundaria. Departamento de Cardiología. Hospital Santa Creu Sant Pau. Barcelona. *Revista Española de Cardiología.* 1998;1: 30-35.
- Bassenge, E., Heusch, G. Endothelial and neurohumoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev. Physiol. Biochem. pharmacol.* 1990;116:79-163.
- Beevers, G., Lip, G. The pathophysiology of hypertension. *Brit. Med. J.* 2001;322:912-916 .
- Bevan, J.A., Kaley, G., Rubanyi, M. Flow-dependent regulation of vascular function. *Am. Physiol.* 1995;7:144-155.
- Buchwalow, I., Schulze, W. Intracellular localization of inducible nitric oxide synthase in neonatal rat cardiomyocytes in culture. *Acta Histochem.* 1997;99:231-240.
- Figuroa, L., Ceballos, G., Luna, H., Castillo, H., Muñoz O. Synthesis and evaluation of the cardiovascular effects of two, membrane impermeant, macromolecular complexes of dextran-testosterone. *Steroids,* 2002;67:611-619.
- Fleming, I., Busse, R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc. Res.* 1999;43:532-541.
- Furchgott, R., Vanhoutte, P. Endothelium-derived relaxing and contracting factor(s). *FASEB J.* 1990;3:2007-2017.
- Gibbons, G., Dzau, V. The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1431-1438.
- Gonzales, C. Clínica de la hipertensión. México, Ed. Médicas Actualizadas. 1997:119-162.
- Govers, R., Rabelink, T. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Renal Fluid Electrolyte Physiol.* 2001;280:F193-F206.
- Hajjar, I., Kotchen, T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA.* 2003; 290: 199–;206.
- Hartmann, A., Lahoda, T., Matheis, G. Endothelium-dependent and Endothelium-independent Flow Regulation in Coronary Vascular Regions Supplied by Arterial and Venous Bypass Grafts. 1995; 2:120-121
- Hattler, B., Oddis, D., Zeevi, A. Regulation of constitutive nitric oxide synthase activity by the human heart. *Am. J. Cardiol.* 1995;76:957-959.
- Hobbs, A., Ignarro, L. Nitric oxide cyclic GMP signal transduction system. *Methods Enzymol.* 1996;269:134-148.
- Huerta, B. Factores de riesgo para la hipertensión arterial, *Archivos de cardiología de México.* 2001;71:S208-S210.
- Hull, D., Kaiser, L. Endothelium dependent flow induced dilation in canine femoral and saphenus arteries. *Blood Vessels.* 1989;23:181-198.
- Ingebritsen, R., Lenard, S. Dilatation of a medium-sized artery immediately after local

- changes of blood pressure and flow as measured by ultrasonic technique. *Acta. Physiol. Scand.* 1970;79:552-558.
- Intengan, H., Schiffrin, E. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension.* 2000; 36: 312-318.
- Kawashima, S., Yokoyama M. Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24: 998 - 1005.
- Kinugawa, K., Shimizu, T., Yao, A. Transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circ. Res.* 1997;81:911-921.
- Lie, M., Sejersted, M. Local regulation of vascular cross section during changes in femoral arterial blood flow in dogs. *Circulation Research.* 1970;27:727-37.
- Luscher, T., Vanhoutte, P. The endothelium: Modulator of cardiovascular function. Boca Raton. FL (USA), CRC Inc, 1990.
- Martin, P., Xu, D. Upregulation of endothelial constitutive NOS: a major role in the increased NO production in cirrhotic rats. *Am. J. Physiol.* 1996;270:F494-F499.
- Moncada, S., Higgs, A. The L-arginine nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993;329: 2002- 2012.
- Rao, K. Molecular mechanisms regulating iNOS expression in various cell types. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2000;3:27-58.
- Rebolledo, A., Milesi, V., Rinaldi, G., Grassi, A. Insulina, Reactividad Vascular e hipertensión Arterial. *Rev. Medica de Argentina.* 1996. Vol. 56 No. 5.
- Risler, N., Miatello, M. Cruzado M, La pared vascular en la hipertensión arterial. *Rev. Fed. Arg. Cardiol.* 2002; 31: 315-320.
- Shimokawa, H., Flavahan, N., Vanhoutte, P. Prostacyclin releases endothelium-derived relaxin factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig. *Br. J. Pharmacol.* 1989;95:1197-1203.
- Steinhorn, R. Developmental differences in endothelium-dependent responses in isolated ovine pulmonary arteries and veins. *Am. J. Physiol.* 1993;264:H2162-H2167, 1993.
- Taylor, S., Geller, D. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock.* 2000;13:413-424.
- Touyz, R. Molecular and cellular mechanisms regulating vascular function and structure. Implications in the pathogenesis of hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2000;16: 1137-1146.
- Vanhoutte, M. Vascular endothelium. Vasoactive mediators; Progress in cardiovascular diseases. 1996 Vol XXXIX pp.229-238.
- Worrall, K., Chang, C. Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Prevents Myocardial and systemic Vascular Barrier Dysfunction During Early Cardiac Allograft Rejection. *Circulation* 1996;16:24-32.