

**Revista del Instituto Nacional de  
Enfermedades Respiratorias**

**Volumen** 18  
*Volume*

**Número** 4  
*Number*




**Octubre-Diciembre** 2005  
*October-December*

*Artículo:*




**Sistema endotelina**

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

# Sistema endotelina

MATILDE BALTAZARES LIPP\*  
 HILDA RODRÍGUEZ CRESPO†  
 JORGE ORTEGA MARTÍNEZ‡  
 AVELINA SOTRES-VEGA\*  
 MARIO ENRIQUE BALTAZARES LIPP§

\* Departamento de Cirugía Experimental, INER.

† Servicio de Hemodinamia y Ecocardiografía, INER.

‡ Jefe de Unidad de Atención e Investigación de Urgencias

Respiratorias y del Servicio de Hemodinamia y Ecocardiografía, INER.

Trabajo recibido: 17-VI-2005; aceptado: 29-IX-2005

## RESUMEN

La familia de las endotelinas (ET), está constituida por tres isoformas de 21 aminoácidos: endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 (ET-2) y endotelina-3 (ET-3).

Las ET son potentes agentes presores endógenos, secretadas por diferentes tejidos y células del organismo. De las tres isoformas, la ET-1 es sintetizada predominantemente por el endotelio vascular. La ET-1 induce vasoconstricción, es proinflamatoria, profibrosis y tiene acción potencialmente mitógena. Es un importante factor en la regulación del tono vascular y participa en la remodelación vascular. Estos efectos son mediados a través de dos tipos de receptores, ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Los receptores ET<sub>A</sub> están localizados principalmente en el músculo liso vascular y son responsables de inducir la proliferación celular y vasoconstricción. Los receptores ET<sub>B</sub> están presentes en las células endoteliales y son mediadores de la relajación vascular por activación de la producción de óxido nítrico y prostaciclina, además, intervienen en la depuración de la ET-1. El sistema endotelina está involucrado esencialmente con la hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, reestenosis coronaria, falla cardíaca, cardiomiopatías e insuficiencia renal.

308

### Palabras clave:

Endotelinas, receptores A endotelina, receptores B endotelina, células endoteliales, células de músculo liso, enzima convertidora de endotelina, óxido nítrico, RNA mensajero.

**Key words:** Endothelins, endothelin receptor-A, endothelin receptor-B, endothelial cell, smooth muscle cell, endothelin-converting enzyme, nitric oxide, messenger RNA.

## ABSTRACT

The endothelins (ET<sub>s</sub>) family consists of three 21 aminoacid isoforms: endothelin-1 (ET-1), endothelin-2 (ET-2) and endothelin-3 (ET-3). ET<sub>s</sub> are very potent endogenous pressor agents, secreted by various cells and tissues in the human body. Of the three, endothelin-1 is the predominant isoform produced by the vascular endothelium. ET-1 induces vasoconstriction, is proinflammatory, profibrosis, and has mitogenic potential; it is also an important factor in the regulation of vascular tone and arterial vascular remodeling. These effects are mediated via two receptor types, ET<sub>A</sub> and ET<sub>B</sub>. ET<sub>A</sub> receptor is located mainly on vascular smooth muscle and is responsible for mediating vasoconstriction and proliferation. The ET<sub>B</sub> receptor is present predominantly on endothelial cells and mediates vasorelaxation for NO and prostacyclin release and also ET-1 clearance. The ET system is activated in essential hypertension, pulmonary hypertension, atherosclerosis, coronary restenosis, heart failure, idiopathic cardiomyopathy and renal failure.

## INTRODUCCIÓN

En 1985, Hickey y colaboradores<sup>1</sup> detectaron un factor causante de la contracción de músculo liso secretado por el endotelio vascular. Tres años después, en 1988, Yanagisawa y colaboradores<sup>2</sup>, aislaron una sustancia de propiedades vasoactivas que identificaron como endotelina (ET), siendo los primeros en determinar la estructura molecular del péptido de 21 aminoácidos (ET) a partir del sobrenadante de cultivo de células endoteliales de aorta porcina. Posteriormente, se ha determinado que las endotelinas son una familia de péptidos de 21 aminoácidos integrada por ET-1, ET-2, ET-3, con una estructura peptídica muy similar<sup>3</sup>. Las ET están distribuidas en una variedad de células y tejidos, con diferentes niveles de expresión, donde actúan como moduladores del tono vasomotor, proliferación celular y de producción hormonal<sup>4,5</sup>. La ET-1 es sintetizada predominantemente por células del endotelio<sup>2</sup>, aunque también es sintetizada por células de músculo liso vascular<sup>6</sup>. ET-1 es la isoforma más predominante e importante de las tres estructuras peptídicas y es 10 veces más potente que la angiotensina-1. Se ha observado que la ET-1 también es sintetizada por células epiteliales, células mesangiales, células del glial neuronal y células del hígado<sup>7</sup>. La ET-2 es producida primariamente en el riñón y en el intestino por células aún no identificadas, asimismo, es producida por la placenta, útero y miocardio. La ET-3 es la de menor efecto vasoconstrictor y se produce en cerebro, vías digestivas y en menor proporción en pulmones y riñón. El precursor ácido ribonucleico mensajero (RNAm) de ET-1 se ha detectado en el sistema nervioso central (SNC) en pulmones, riñones, páncreas y en el bazo<sup>8,9</sup>.

La ET-1 ejerce una acción vasoconstrictora y proliferativa sobre las células de músculo liso vascular<sup>10</sup>. Promueve la producción de fibroblastos, modula la síntesis de la matriz extracelular, causa hipertrofia de las células de músculo liso vascular, afecta la permeabilidad vascular, interviene en la inflamación y es estimulante del sistema nervioso simpático.

Diversos autores han informado que la regulación anormal del sistema endotelina en lo referente a la producción y depuración de ET-1, tie-

ne un papel determinante en la fisiopatología de diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar y la insuficiencia cardíaca<sup>11</sup>.

## ESTRUCTURA

Las tres isoformas de endotelina (ET-1, ET-2, ET-3) están constituidas por 21 aminoácidos con cuatro residuos de cisteína, estableciendo dos puentes intramoleculares de disulfuro, formando una estructura semicónica inusual. Los puentes de disulfuro y el dominio carboxiterminal son cruciales, tanto para la unión de las endotelinas con su receptor específico como para conservar su actividad biológica<sup>3</sup> (Figura 1).

## BIOSÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE LAS ENDOTELINAS

Las ET son sintetizadas por diferentes tipos celulares: vasculares<sup>12</sup> de músculo liso, epitelio bronquial<sup>13</sup>, leucocitos<sup>14</sup>, macrófagos<sup>15</sup>, cardiomiocitos<sup>16,17</sup> y células mesangiales<sup>18,19</sup>. Cada uno de los péptidos (ET-1, ET-2, ET-3) es codificado por un gen independiente en un cromosoma determinado 6, 1 y 20, respectivamente<sup>3</sup>. Las tres endotelinas son sintetizadas como prohormonas y, posteriormente, procesadas a péptidos activos. La vía metabólica para la activación biológica es similar para las tres ET. El proceso de la biosíntesis de la ET-1 es el más caracterizado; este proceso se desarrolla en el citosol de las células endoteliales, el RNA mensajero (RNA<sub>m</sub>) de la ET-1 humana codifica a la preproendotelina de 212 aminoácidos que a través de la acción proteolítica de una endopeptidasa la transforma en Big-endotelina de 39 aminoácidos (Big-ET-1). Este fragmento posteriormente sufre la acción de la enzima convertidora de endotelinas (ECE-1), que es una metaloendoproteasa que rompe la unión en la posición triptófano 21 - valina 22 (Trp21-Val22) transformándola en endotelina-1 de 21 aminoácidos que es el péptido activo<sup>20,21</sup> (Figura 2).

Cabe señalar que se han identificado siete isoformas de ECE. La ECE-1 y ECE-2 son, aparentemente, las más importantes. La ECE-1 es una metaloendoproteasa de membrana, actúa tanto intra

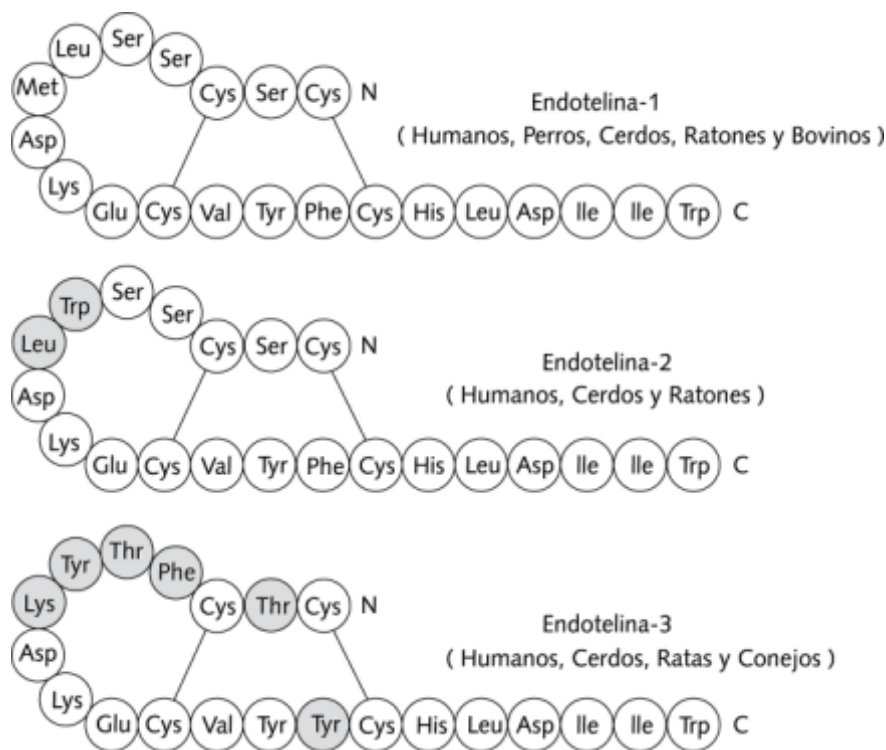


Figura 1. Estructura y homología de las endotelinas, cadenas peptídicas de 21 aminoácidos ET<sub>1</sub>, ET<sub>2</sub> y ET<sub>3</sub>.

310

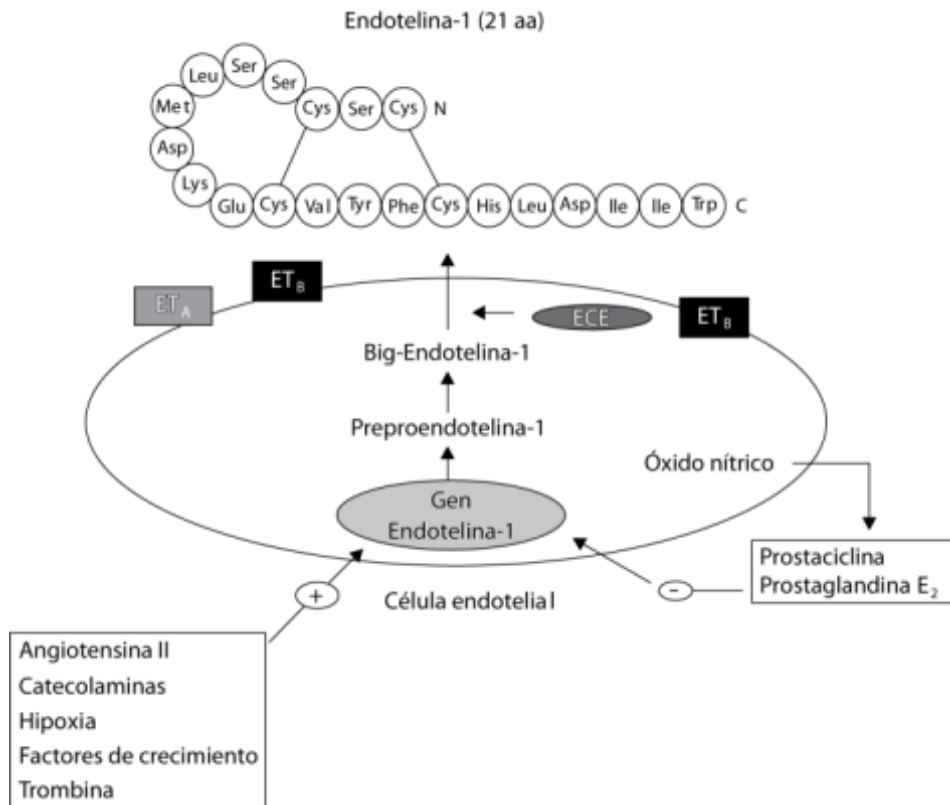
Modificado de Figura 1, referencia 30. Con autorización de Elsevier.

como extracelular sobre proendotelina (Big-ET-1). La ECE-2 actúa únicamente intracelular<sup>11,22</sup>. La ET-1 no es almacenada dentro de las células, sino que ante un estímulo (hipoxia, isquemia, lesión endotelial), el RNAm induce la síntesis de ET-1 en minutos y es secretada primariamente a través de una vía constitutiva, aunque evidencias recientes sugieren que en la misma célula existe una vía reguladora de gránulos secretores que pueden liberar endotelina. La vía de secreción involucra al retículo endoplásmico rugoso, el aparato de Golgi, vesículas de Golgi y pequeñas vesículas exocíticas directamente debajo de la membrana plasmática. Se han identificado cuatro diferentes mecanismos de regulación de las ET<sup>3</sup>.

- 1- Degradación por lisosomas
- 2- Regulación a través de la enzima convertidora de endotelina
- 3- Degradación por endopeptidasas neutrales
- 4- Recaptación de la endotelina circulante en el pulmón y riñón

El 75% de la ET-1 se libera hacia las células musculares adyacentes al endotelio, donde se une a receptores específicos actuando primariamente como una sustancia paracrina/autocrina y no como una hormona circulante. Sin embargo, es posible detectarla en plasma o suero, donde los niveles se correlacionan con la severidad de algunos estados patológicos, tales como en la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión arterial pulmonar. La concentración de endotelina en plasma en condiciones normales se ha informado en un rango de 1-2 pg/mL<sup>23</sup>. La vida media plasmática es de 4-7 minutos y se degrada en un 80-90% en el primer paso por los pulmones y riñones<sup>20</sup>.

La ET-1 es producida, además, por células del SNC (neuronas, astrocitos), células endometriales, hepatocitos. La ET-2 es sintetizada primordialmente en el intestino y riñones y en menor proporción en el miocardio, placenta y útero. La ET-3 ha sido encontrada en altas concentraciones en el cerebro y se le ha detecta-



Modificado de Figura 1, referencia 20. Con autorización de Elsevier.

**Figura 2.** Célula endotelial: Síntesis de la endotelina-1. Factores de estimulación e inhibición.

do también a lo largo del tracto gastrointestinal, pulmones y riñones<sup>20,24</sup>. La hipoxia y la isquemia son importantes estímulos fisiológicos para la producción de ET-1<sup>18</sup>. También es estimulada por una variedad de sustancias que incluyen catecolaminas y proteínas semejantes como trombina, angiotensina, lipoproteínas de alta y baja densidad, TGF $\beta$ , citocinas e iones de calcio. Varias sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (ON), el péptido natriurético, las prostaglandinas PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> inhiben la producción y secreción de ET-1<sup>25,26</sup>. La endotelina, a su vez, estimula la secreción de ON, péptido natriurético, aldosterona y prostaglandinas. A través de estas interacciones, las ET participan dinámicamente en el control hormonal, en el balance de líquidos y electrolitos y en el tono vascular<sup>26,27</sup>.

## RECEPTORES A ENDOTELINA

La respuesta inducida por endotelina puede ser dividida dentro de dos grandes grupos de acuerdo con el orden de la potencia farmacológica de los tres isopéptidos.

El primer grupo de respuesta incluye vasoconstricción, broncoconstricción, contracción de músculo liso uterino y secreción de aldosterona. El segundo grupo incluye vasorelajación e inhibición de agregación plaquetaria dependiente de endotelina. En el primer grupo, ET-1 y ET-2 actúan como el extremo agonista más potente que ET-3, y en el segundo grupo los tres isopéptidos tienen igual potencia. Estas observaciones sugieren que existen cuando menos dos distintos tipos de receptores a endotelina que median estos dos distintos grupos de respuesta farmacológica. Di-

ferentes reportes en la literatura de experimentos de reacción cruzada y estudios de unión con endotelinas marcadas en varios tejidos proveen la evidencia bioquímica de la existencia de dos diferentes tipos de receptores a ET<sup>28-30</sup>.

Se han caracterizado dos subtipos de receptores de alta afinidad que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, a través de los cuales se median los efectos de las ET, receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Los receptores tipo ET<sub>A</sub> tienen 10 veces más afinidad por la ET-1 y ET-2 que por la ET-3 y se encuentran predominantemente sobre las células de músculo liso vascular, y en los miocardiocitos, y son mediadores de va-

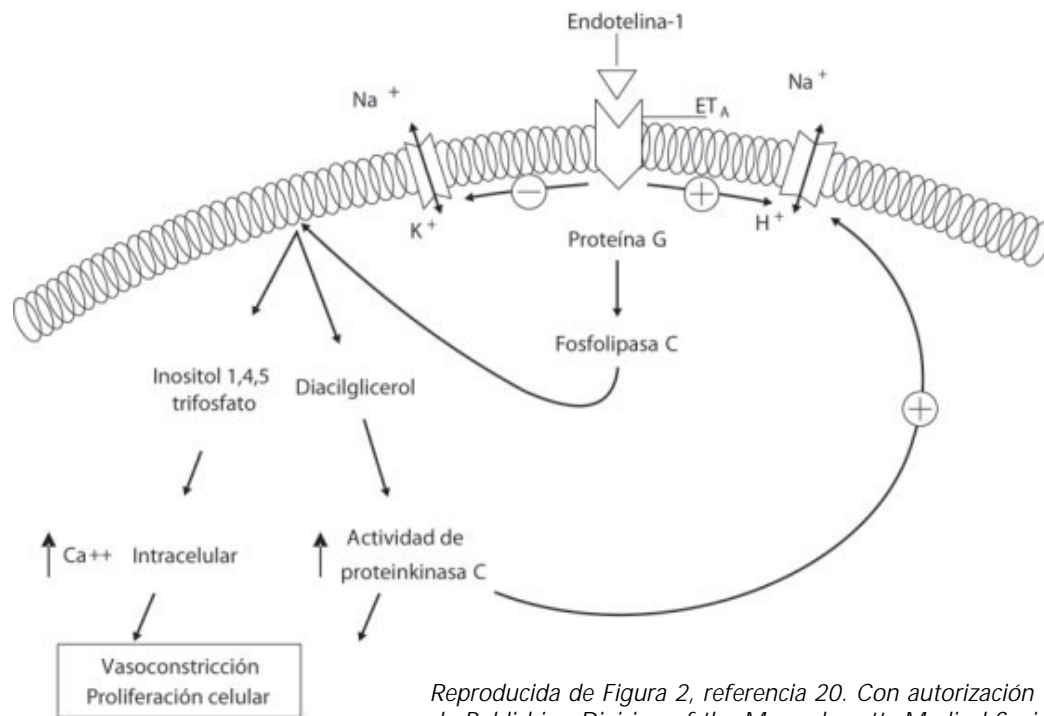
soconstricción (Tabla I). La estimulación de estos receptores por la ET-1 activa la fosfolipasa C, la cual induce un incremento de inositol trifosfato, diacilglicerol y del calcio intracelular que conduce a la contracción de las células de músculo liso (CML)<sup>11,19,20</sup>. El incremento del diacilglicerol y del calcio estimula también a la proteinkinasa C, la cual media la acción mitógena de la ET-1 (Figura 3).

Los receptores ET<sub>B</sub> se encuentran principalmente en las células endoteliales y en menor proporción en las células de músculo liso y tienen una afinidad comparable por todas las isoformas, también se han encontrado ampliamente distribuidos en el riñón, hígado y útero. Se han localizado, aunque en menor cantidad, en el cerebro y sobre los astrocitos. La estimulación de los receptores ET<sub>B</sub> produce, tanto vasoconstricción como vasodilatación, esta última mediada por el incremento de la producción de ON y prostaciclina (Tabla II).

La depuración de las ET-1 circulantes es efectuada mediante la captación de ET<sub>B</sub>, primero por

**Tabla I.** Subtipos de receptores a endotelina.

Subtipos	Orden de afinidad
ET <sub>A</sub>	ET-1 = ET-2 > ET-3
ET <sub>B</sub>	ET-1 = ET-2 = ET-3
ET <sub>C</sub>	ET-3 > ET-2 = ET = 3

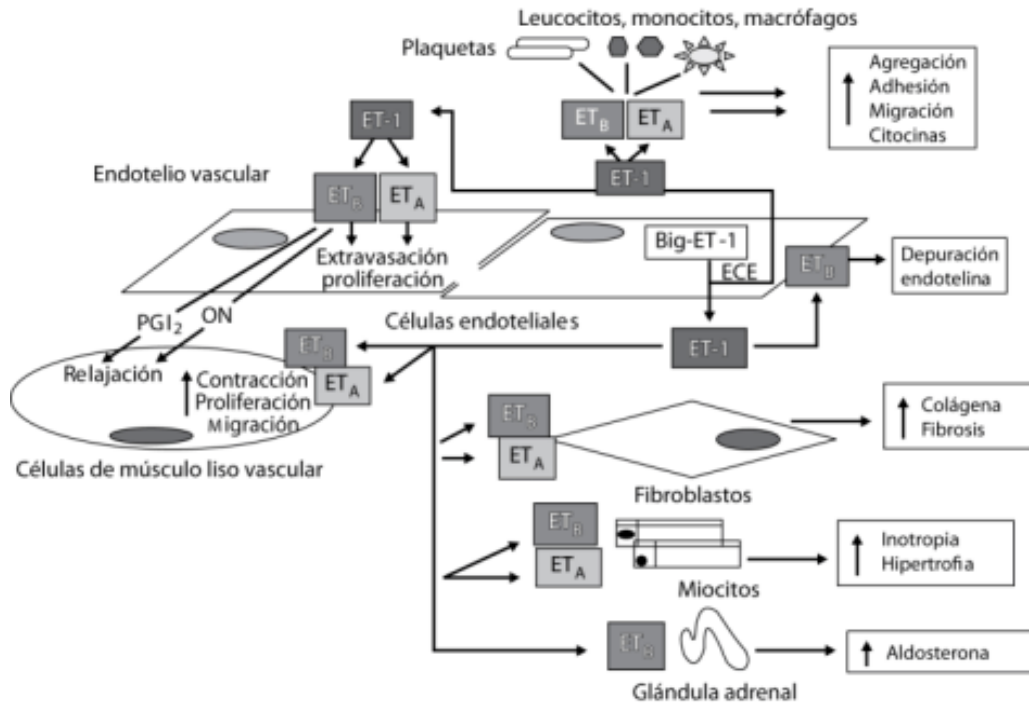


*Reproducida de Figura 2, referencia 20. Con autorización de Publishing Division of the Massachusetts Medical Society.*

**Figura 3.** Mecanismo de acción sobre receptores ET<sub>A</sub>.

**Tabla II.** Funciones mediadas por receptores a endotelina.

ET-A	Células de músculo liso y miocitos cardíacos	Vasoconstricción, acción mitógena, proliferación
ET-B	Células de músculo liso y células endoteliales	Producción de óxido nítrico y prostaciclina, prevención de apoptosis, previene la expresión de ECE-1 en células endoteliales y juegan un rol menor en la vasodilatación del endotelio



Modificado de Figura 2, referencia 30. Con autorización de European Society of Cardiology.

**Figura 4.** Esquema de los efectos biológicos de la endotelina-1 en diferentes tipos de células. ET-1 = Endotelina-1, ET<sub>A</sub> = Receptor-A a endotelina, ET<sub>B</sub> = Receptor-B a endotelina

el pulmón, contribuyendo también el riñón e hígado<sup>10,31-33</sup>. Los dos tipos de receptores están ubicados en distinta proporción en un mismo tejido, además de una distinta distribución; por ejemplo, en el riñón los ET<sub>A</sub> se ubican preferentemente en los vasos rectos y en las arterias arcuatas, mientras que los ET<sub>B</sub> se localizan en los tubos colectores, lo que sugiere diferentes papeles en la modulación de la reabsorción de agua y electrolitos<sup>20</sup> (Figura 4).

Recientemente se ha descrito un tercer tipo de receptor a endotelina, ET<sub>C</sub>, que ha sido aislado a

partir de la rana melanofores. Este receptor se une a ET-3 con 3 o veces mayor afinidad que a ET-1, y puede estar presente también sobre células endoteliales<sup>34</sup>.

### FACTORES DE REGULACIÓN DE LA ENDOTELINA

La síntesis de las endotelinas es regulada por factores fisicoquímicos, tensión pulsátil, lesión endotelial, pH; el ejercicio miocárdico sobrerregula la expresión de ET-1, sugiriendo un posible papel

en el mantenimiento de la función cardíaca; asimismo, la hipoxia es un fuerte estímulo para la síntesis de la ET-1 que puede ser importante en la isquemia<sup>27,35</sup>.

La biosíntesis de la ET-1 es estimulada por factores de riesgo cardiovascular, como un elevado nivel de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y glucosa, la deficiencia de estrógenos, obesidad, mediadores procoagulantes semejantes a trombina. Vasoconstrictores, factores de crecimiento, citocinas y moléculas de adhesión, también estimulan la producción de endotelinas<sup>36,37</sup>. En contraste, vasodilatadores como ON y prostaciclina inhiben la producción de endotelina-1 a través de mecanismos comunes que involucran la producción de guanoso monofosfato cíclico (GMFc). La hormona natriurética auricular inhibe la producción basal de endotelina (Tabla III). Estas mismas hormonas inhiben el efecto mitógeno y vasoconstrictor estimulado por la endotelina<sup>26,38</sup>.

### EFFECTOS BIOLÓGICOS: ENDOTELINA-1

En adultos sanos los niveles de endotelina en plasma son bajos (1-2 pg/mL). La ET-1 no es una hormona circulante, sino que actúa como

un factor autocrino/paracrino en múltiples sitios. La ET-1 y el receptor ET<sub>A</sub> probablemente, tienen un papel en el mantenimiento basal del tono vasomotor y de la presión sanguínea en los humanos<sup>39</sup>. Por otro lado, la ET-1 es un mitógeno directo de células de músculo liso que actúa por activación de ambos receptores (ET<sub>A</sub>-ET<sub>B</sub>) y estimula, a su vez, la producción de citocinas y factores de crecimiento<sup>21,40</sup>. También induce la formación de proteínas de la matriz extracelular y fibronectina, y potencia el efecto del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>40</sup>. El efecto en la producción de colágena es mediada por ambos receptores, ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, y en fibroblastos de piel. En cambio, en fibroblastos cardíacos el mediador son los receptores ET<sub>B</sub>. La ET-1 también posee una potente acción proinflamatoria<sup>41,42</sup>. Por otro lado, induce agregación plaquetaria y estimula la producción de aldosterona por un mecanismo mediado por receptores ET<sub>B</sub><sup>21,43</sup>.

Las concentraciones nanomolares de ET-1 tienen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo, y pueden inducir hipertrofia cardíaca por la estimulación de ambos receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub><sup>44</sup> (Tabla IV).

314

**Tabla III.** Factores moduladores de la síntesis de endotelina.

Factores que estimulan	Factores que inhiben
<i>Vasoconstrictores</i>	<i>Vasodilatadores</i>
Angiotensina II	Bradicinina
Vasopresina	Óxido nítrico
Norepinefrina	Prostaglandina E2 y I2
	Adrenomedulina
	Péptido natriurético auricular y cerebral
<i>Agentes trombogénicos</i>	<i>Anticoagulantes</i>
Trombina	Heparina
<i>Factores de crecimiento y citocinas</i>	
Interleucinas 1 y 3	
Factor de necrosis tumoral	
Factor de crecimiento transformante beta	
<i>Factores físico-químicos</i>	<i>Factores físico-químicos</i>
Hipoxia	Altos niveles de tensión o turbulencia
Presiones hemodinámicas altas	
<i>Otros factores</i>	<i>Otros factores</i>
Insulina, serotonina, ciclosporina, agregación plaquetaria	Nitratos
	Progesterona



## EFFECTO DE LA ENDOTELINA-1 SOBRE LOS VASOS SANGUÍNEOS SISTÉMICOS

La endotelina causa una marcada vasoconstricción, excediendo en valores molares las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina-II (Ang II) y de las catecolaminas<sup>45</sup>.

La administración intravenosa de la ET-1 causa un rápido y transitorio estado de vasodilatación seguido de un sustancial incremento de la presión sanguínea. Además del efecto directo vasoconstrictor, la ET-1 amplifica la respuesta contráctil de otros agentes vasoactivos, incluyendo la norepinefrina y la serotonina; a su vez, estos agentes pueden potenciar el efecto vasoconstrictor de la ET-1<sup>46</sup>. La ET-1 tiene un papel importante en la regulación de la actividad vascular. En individuos sanos, la administración de una mezcla de antagonistas de receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> causa mayor incremento en el flujo sanguíneo y una pequeña disminución en la presión sanguínea, proporcionando más evidencia de que la ET-1 está involucrada en la regulación del tono vascular<sup>47</sup>. Las ET, en conjunto con el ON, se encargan de la vasodilatación, donde este efecto es mediado por los receptores ET<sub>B1</sub> localizados en el endotelio vascular; por el contrario, los receptores subtipo ET<sub>A</sub> y ET<sub>B2</sub> localizados en la capa de músculo liso vascular, son los encargados de mediar la vasoconstricción. La endotelina afecta el flujo sanguíneo en varias regiones de la circulación. En la circulación mesentérica y cerebral reduce el flujo sanguíneo; por el contrario, en los vasos pulmonares causa un incremento en el flujo<sup>48</sup>.

## EFFECTO DE LA ENDOTELINA-1 EN LA PRESIÓN ARTERIAL SANGUÍNEA

La endotelina-1 y los receptores ET<sub>A</sub> probablemente desempeñan un papel en el mantenimiento del tono vasomotor basal. La infusión de BQ-123, un antagonista selectivo de receptores ET<sub>A</sub>, dentro de la arteria braquial de un sujeto normal causa vasodilatación progresiva y en el 64% de los casos hay un incremento de flujo sanguíneo después de una hora<sup>47</sup>. La endotelina causa un incremento dosis-dependiente en la presión arterial sanguínea. Sin embargo, se ha observado que en un inicio, después de la administración de endotelina, existe una disminución de la presión sanguínea; este efecto puede ser asociado con un incremento en la producción de ON y del péptido natriurético. En una segunda fase, se ve un marcado incremento en la presión sanguínea y a su vez, un incremento en la resistencia vascular, el cual persiste en las siguientes horas. El efecto presor de largo plazo característico de la endotelina, no es dependiente de los niveles en plasma, sino probablemente de la disociación lenta de los receptores<sup>49</sup>.

315

## EFFECTO DE LA ENDOTELINA-1 SOBRE EL CORAZÓN

Ishikawa y colaboradores, en 1988, fueron los primeros en describir un efecto inotrópico positivo de la ET-1 sobre la aurícula izquierda aislada de cerdo<sup>44</sup>. La infusión de endotelina incrementa la resistencia vascular coronaria y disminuye el gasto cardíaco y frecuencia cardíaca. Se ha reportado que los niveles de endotelina se incrementan

**Tabla IV.** Función de receptores a endotelina-1 en diferentes tipos de células del sistema cardiovascular.

Tipo celular	Receptores ET <sub>A</sub>	Receptores ET <sub>B</sub>
Células endoteliales		Vasodilatador a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina. Incremento en la expresión del gen ET-1
Células de músculo liso	Vasoconstricción y proliferación	Vasoconstricción
Fibroblastos cardíacos	Proliferación y fibrosis	Proliferación y fibrosis
Cardiomiocitos	Hipertrofia, inotropía positiva. Protección para apoptosis	Cronotropía positiva, hipertrofia

en falla cardíaca, participando de manera importante la hipertensión pulmonar y el daño orgánico, sugiriendo un posible papel de la ET en la enfermedad<sup>50,51</sup>. El sistema endotelina afecta la circulación coronaria y los miocitos cardíacos; la ET-1 produce una respuesta vasoconstrictora en la circulación coronaria humana y se cree que participan en la etiología del vasoespasmo coronario<sup>52</sup>. Por otro lado, la ET-1 está directamente relacionada con la agregación plaquetaria y formación de trombos, lo cual agrava padecimientos como la aterosclerosis e isquemia coronaria<sup>53,54</sup>. La ET-1, también es un potente mitógeno de los miocitos cardíacos, incrementando la producción de péptido natriurético, y esto tiene un efecto inotrópico positivo en el corazón. Por otra parte, se ha observado, en modelos animales, que el incremento súbito en la producción de la ET-1 vascular está asociada con la remodelación e hipertrofia en el corazón de rata<sup>55</sup>. Finalmente, cuando se administra dentro de las arterias coronarias en animales de experimentación, la ET-1 causa arritmias, incluyendo fibrilación ventricular, atribuida a la prolongación del potencial de acción y del desarrollo del potencial después de la despolarización<sup>27,40,56,57</sup>.

### EFFECTO DE LA ENDOTELINA-1 SOBRE LOS VASOS SANGUÍNEOS PULMONARES

Los pulmones representan el blanco primario de los efectos de la ET-1 y es el sitio especial para las vías metabólicas de la ET-1. Se han encontrado niveles de RNAm hasta cinco veces más altos en los pulmones que en ningún otro órgano estudiado<sup>58</sup>. Los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> tienen una distribución variable en vasos, bronquios y alvéolos. Los receptores ET<sub>A</sub> predominan a lo largo de la arteria pulmonar, en comparación de los receptores ET<sub>B</sub> que prevalecen en el músculo liso de la vía aérea, en los capilares y en el tejido de la pared alveolar.

La ET-1 también induce broncoconstricción *in vivo* a través de dos mecanismos: a) por estimulación en la producción de tromboxanos y la subsecuente activación de los receptores a tromboxanos que se encuentran en las células de músculo liso bronquial<sup>11</sup>, b) las células del epitelio bronquial secretan endotelina-1 y, el péptido puede unirse

nuevamente a células de músculo liso, actuando autocrinamente. Esta broncoconstricción puede contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar. También se ha reportado que pacientes con asma bronquial tienen elevada concentración de ET-1 en el lavado bronquial. En diversos artículos se menciona que existen altos niveles de RNAm-ET-1 y ET-1, tanto en pulmones de pacientes con alveolitis fibrosante criptogénica como en células endoteliales vasculares de pacientes con hipertensión pulmonar primaria<sup>58-60</sup>.

### EFFECTO DE LA ENDOTELINA-1 EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La definición estándar de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se basa en los registros de la presión de la arteria pulmonar por cateterismo cardíaco; existe HAP cuando la presión media de la arteria pulmonar en reposo se encuentra por arriba de 25 mmHg, y durante el ejercicio es mayor de 30 mmHg.

La patogénesis de la HAP involucra múltiples y complejos mecanismos que incluyen la disfunción endotelial en la circulación pulmonar, resultando una vasoconstricción pulmonar y remodelación vascular. Las células endoteliales modulan la actividad de las células de músculo liso produciendo vasodilatadores/antimitóticos, como prostaciclina y ON, y vasoconstrictores y mitógenos, como tromboxano A2 y ET-1.

La HAP presenta un horizonte patobiológico multifactorial. La vasoconstricción, la remodelación de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis, contribuyen al incremento de las resistencias vasculares pulmonares. El proceso de remodelación vascular involucra a todas las capas de la pared de los vasos, alteraciones que se complican por la heterogeneidad de la celularidad de cada compartimiento de la pared de los vasos.

La excesiva vasoconstricción se ha relacionado con la función y expresión anormal de los canales de potasio y de la disfunción endotelial. La disfunción endotelial determina y desarrolla un daño crónico en la producción de vasodilatadores, tales como ON y prostaciclina a través de la sobreexpresión de vasoconstrictores como ET-1.

La acción mitógena de la ET-1 sobre las células de músculo liso vascular pulmonar está indu-

cida por la estimulación de los receptores  $ET_A$  o a subtipos de receptores  $ET_B$ , dependiendo de la localización anatómica de las células.

Existe evidencia de que la ET-1 derivada de endotelio desempeña un papel relevante en el desequilibrio vasodilatador/vasoconstrictor en la HAP<sup>61-63</sup> (Tabla V).

### EFFECTO DE LA ENDOTELINA-1 EN EL RIÑÓN

Los riñones humanos no sólo tienen la capacidad de producir ET-1, sino que contienen una alta concentración de receptores a ET-1. Diferentes estudios han demostrado que la médula renal contiene la concentración más alta de receptores en el cuerpo, en donde los receptores  $ET_B$  constituyen el 70% de los receptores, tanto en la médula como en la corteza<sup>64,65</sup>.

La infusión sistémica con altas dosis de ET-1 causa un marcado incremento en la resistencia vascular renal, una disminución en el flujo sanguíneo renal y en el grado de filtración glomerular, que se refleja en un marcado decremento en la perfusión/filtración renal, acompañada por anti-diuresis y antinatriuresis<sup>27,66</sup>; la ET-1 participa de manera importante en la etiología de la falla renal causada por isquemia renovascular aguda<sup>67</sup>. En trabajos con trasplante de riñón, empleando

ciclosporina, se ha observado nefrotoxicidad probablemente por incremento en la producción de ET-1<sup>68</sup>. La inhibición de la ET-1 por el uso de antagonistas, parece ser que disminuye o protege de los efectos vasoconstrictores de la ciclosporina en arterias renales aisladas de ratas. Además, protege de una posible nefrotoxicidad inducida por la droga *in vivo*<sup>69</sup>. La falla renal experimental inducida por isquemia puede ser prevenida por pretratamiento con antagonistas a receptores a ET<sup>70</sup>.

### ANTAGONISTAS DE ENDOTELINA-1 COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

El sistema endotelina ha sido bloqueado a través de la inhibición de la enzima convertidora de endotelina (ECE) y por el uso de antagonistas de ET-1 que bloquean a los receptores. La inhibición de la ECE reduce la síntesis de ET-1<sup>71,72</sup>. La vía más eficiente para inhibir el sistema endotelina es el uso de antagonistas a receptores de ET que pueden bloquear únicamente a los receptores  $ET_A$ , o aquellos antagonistas que bloquean ambos receptores  $ET_A/ET_B$ . Actualmente se utilizan diferentes compuestos peptídicos y no peptídicos para bloquear a los receptores del sistema endotelina. Estos antagonistas han sido probados, tanto en modelos experimentales como en pacientes con HAP<sup>40,73</sup>.

**Tabla V.** Efecto de la endotelina en diferentes órganos

Órgano-Sistema	Efecto
Vasos sanguíneos	Potente sustancia vasoconstrictora Proliferación celular Remodelación celular y depósitos de colágena
Corazón	Estimulación de la producción de óxido nítrico y prostaciclina vía receptores $ET_B$ Acción positiva inotrópica y cronotrópica bajo condiciones fisiológicas Incremento del potencial de acción Hipertrofia
Pulmón	Disminución del gasto cardíaco <i>in vivo</i> Broncoconstricción
Riñón	Depuración de ET-1 Incremento en la resistencia vascular Disminución en el grado de filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal
Acción neuroendocrina	Natriuresis y diuresis vía receptores $ET_B$ tubular Estimulación de la secreción del péptido natriurético, renina, aldosterona y catecolaminas

## CONCLUSIONES

Yanagisawa, en 1988, aisló por primera vez la endotelina-1 y descubrió su efecto vasoconstrictor; desde entonces se han generado conocimientos básicos muy importantes. Se caracterizó la secuencia de aminoácidos de las tres isoformas (ET-1, ET-2, ET-3), determinándose que eran estructuras pépticas de 21 aminoácidos y que la ET-1 es el vasoconstrictor más potente conocido hasta la fecha. Se identificó la ECE y su capacidad reguladora en la síntesis de ET-1, así como los mecanismos de acción de la ET-1 a través de los receptores ET<sub>A</sub>, ET<sub>B</sub> y, más recientemente, ET<sub>C</sub>, además, la relación del sistema con otros componentes del endotelio y hormonas sistémicas.

Datos clínicos y experimentales acumulados en los últimos años son evidencia de que el sistema endotelina está activo en diferentes desórdenes cardiovasculares, pero también en otros sistemas del cuerpo, incluyendo los relacionados con riñón, vía aérea y funciones endocrinas. Los antagonistas a receptores de la ET-1 tienen un potencial terapéutico en HAP, falla cardíaca y aterosclerosis. Apoyando lo anterior, existen trabajos clínicos y experimentales que utilizan antagonistas como *bosentan* que bloquea ambos receptores; el fármaco ha sido probado con resultados alentadores, que se refleja en un mejoramiento de los parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos y de capacidad física en pacientes con HAP severa. El uso del antagonista específico a receptores A, *sitaxsentan*, también ha demostrado que contribuye al mejoramiento de las condiciones hemodinámicas y de capacidad física en pacientes con HAP.

Sin embargo, existen todavía muchos puntos controversiales que deberán ser investigados para que el sistema endotelina ocupe su lugar definitivo.

## REFERENCIAS\*

- Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1985;248(5 Pt 1):550-556.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415.
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2864-2867.
- Randall MD, Douglas S, Hiley CR. Vascular activities of endothelin-1 and some alanyl substituted analogues in resistance beds of the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 98:685-699.
- Giannessi D, del Ry S, Vitale RL. The role of endothelins and their receptors in heart failure. *Pharmacol Res* 2001;43:111-126.
- Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991;325:997-1001.
- Emori T, Hirata Y, Ohta K, et al. Cellular mechanism of endothelin-1 release by angiotensin and vasopressin. *Hypertension* 1991;18:165-170.
- Howard PG, Plumpton C, Davenport AP. Anatomical localization and pharmacological activity of mature endothelins and their precursors in human vascular tissue. *J Hypertens* 1992;10:1379-1386.
- Firth JD, Ratcliffe PJ. Organ distribution of the three rat endothelin messenger RNAs and the effects of ischemia on renal gene expression. *J Clin Invest* 1992;90:1023-1031.
- Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, Gosselin G. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation* 1996;94:1578-1584.
- Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994;46:325-415.
- Hahn AW, Resink TJ, Scott-Burden T, Powell J, Dohi Y, Buhler FR. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. *Cell Regul* 1990;1:649-659.
- Glassberg MK, Ergul A, Wanner A, Puett D. Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:316-321.
- Sessa WC, Kaw S, Hecker M, Vane JR. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;174: 613-618.
- Ehrenreich H, Anderson RW, Fox CH, et al. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med* 1990;172:1741-1748.
- Ito H, Hirata Y, Adachi S, et al. Endothelin-1 is an autocrine/ paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1993;92:398-403.
- Thomas PB, Liu EC, Webb ML, Mukherjee R, Hebbbar L, Spinale FG. Exogenous effects and endogenous production of endothelin in cardiac myocytes: potential significance in heart failure. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 2):2629-2637.
- Fukunaga M, Fujiwara Y, Ochi S, et al. Stimulatory effect of thrombin on endothelin-1 production in isolated glomeruli and cultured mesangial cells of rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17 Suppl 7:411-413.

19. Ergul A. *Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists as potential cardiovascular therapeutic agents*. Pharmacotherapy 2002;221:54-65.
20. Levin ER. *Endothelins*. N Engl J Med 1995;333:356-363.
21. Galie N, Manes A, Branzi A. *The endothelin system in pulmonary arterial hypertension*. Cardiovasc Res 2004;61:227-237.
22. Remuzzi G, Benigni A. *Endothelins in the control of cardiovascular and renal function*. Lancet 1993;342:589-593.
23. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. *Regulatory functions of the vascular endothelium*. N Engl J Med 1990;323:27-36.
24. Shinmi O, Kimura S, Sawamura T, et al. *Endothelin-3 is a novel neuropeptide: isolation and sequence determination of endothelin-1 and endothelin-3 in porcine brain*. Biochem Biophys Res Commun 1989;164:587-593.
25. Morawietz H, Talanow R, Szibor M, et al. *Regulation of the endothelin system by shear stress in human endothelial cells*. J Physiol 2000;525 Pt 3:761-770.
26. Balakrishnan SM, Wang HD, Gopalakrishnan V, Wilson TW, McNeill JR. *Effect of an endothelin antagonist on hemodynamic responses to angiotensin II*. Hypertension 1996;28:806-809.
27. Perez del Villar C, Garcia Alonso CJ, Feldstein CA, Juncos LA, Romero JC. *Role of endothelin in the pathogenesis of hypertension*. Mayo Clin Proc 2005;80:84-96.
28. Galron R, Bdoiah A, Kochva E, Wollberg Z, Kloog Y, Sokolovsky M. *Kinetic and cross-linking studies indicate different receptors for endothelins and sarafotoxins in the ileum and cerebellum*. FEBS Lett 1991;283:11-14.
29. Watanabe H, Miyazaki H, Kondoh M, et al. *Two distinct types of endothelin receptors are present on chick cardiac membranes*. Biochem Biophys Res Commun 1989;161:1252-1259.
30. Masaki T. *Historical review: Endothelin*. Trends Pharmacol Sci 2004;25:219-224.
31. Dupuis J, Jasmin JF, Prie S, Cernacek P. *Importance of local production of endothelin-1 and of the ET(B) receptor in the regulation of pulmonary vascular tone*. Pulm Pharmacol Ther 2000;13:135-140.
32. Abassi ZA, Tate JE, Golomb E, Keiser HR. *Role of neutral endopeptidase in the metabolism of endothelin*. Hypertension 1992;20:89-95.
33. Fagny C, Michel A, Nortier J, Deschodt-Lanckman M. *Enzymatic degradation of endothelin-1 by activated human polymorphonuclear neutrophils*. Regul Pept 1992;42:27-37.
34. Karne S, Jayawickreme CK, Lerner MR. *Cloning and characterization of an endothelin-3 specific receptor (ETC receptor) from Xenopus laevis dermal melanophores*. J Biol Chem 1993;268:19126-19133.
35. Morawietz H, Szibor M, Goettsch W, et al. *De-loading of the left ventricle by ventricular assist device normalizes increased expression of endothelin ET(A) receptors but not endothelin-converting enzyme-1 in patients with end-stage heart failure*. Circulation 2000;102 (19 Suppl 3):188-193.
36. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, et al. *Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro*. Circ Res 2002; 90:711-718.
37. Malek A, Izumo S. *Physiological fluid shear stress causes down regulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium*. Am J Physiol 1992;263(2 Pt 1):389-396.
38. Savoia C, Schiffrin EL. *Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin*. Med Clin North Am 2004;88:39-62.
39. Haynes WG, Ferro CE, Webb DJ. *Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans*. J Cardiovasc Pharmacol 1995;26 Suppl 3:183-185.
40. Luscher TF, Barton M. *Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs*. Circulation 2000;102:2434-2440.
41. Seccia TM, Belloni AS, Kreutz R, et al. *Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II*. J Am Coll Cardiol 2003;41:666-673.
42. Jozsef L, Khreiss T, Fournier A, Chan JS, Filep JG. *Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in endothelin-1-induced homotypic adhesion of human neutrophil granulocytes*. Br J Pharmacol 2002;135:1167-1174.
43. Belloni AS, Rossi GP, Andreis PG, et al. *Endothelin adrenocortical secretagogue effect is mediated by the B receptor in rats*. Hypertension 1996;27:1153-1159.
44. Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. *Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria*. Am J Physiol 1988;255(4 Pt 2): 970-973.
45. Yanagisawa M, Masaki T. *Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control*. Biochem Pharmacol 1989;38:1877-1883.
46. Yang Z, Bauer E, von Segesser L, Stulz P, Turina M, Luscher TF. *Different mobilization of calcium in endothelin-1-induced contractions in human arteries and veins: effect of calcium antagonists*. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16:654-660.
47. Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KP, Somerville D, Lomax CC, Webb DJ. *Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in human*. Circulation 1996;93:1860-1870.
48. Josko J, Gwozdz B, Hendryk S, Jedrzejowska-Szypulka H, Slowinski J, Jochem J. *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in rat brain after subarachnoid haemorrhage and endothelin receptor blockade with BQ-123*. Folia Neuropathol 2001;39:243-251.
49. Mortensen LH, Fink GD. *Salt-dependency of endothelin-induced chronic hypertension in conscious rats*. Hypertension 1992;19(6 Pt 1):549-554.
50. Lerman A, Hildebrand FL Jr, Margulies KB, et al. *Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide*. Mayo Clin Proc 1990;65:1441-1455.
51. Goraca A. *New views on the role of endothelin*. Endocr Regul 2002;36:161-167.

52. Lerman A, Holmes DR Jr, Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JC Jr. *Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans*. Circulation 1995;92:2426-2431.
53. Best PJ, Lerman LO, Romero JC, Richardson D, Holmes DR Jr, Lerman A. *Coronary endothelial function is preserved with chronic endothelin receptor antagonism in experimental hypercholesterolemia in vitro*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2769-2775.
54. Mathew V, Hasdai D, Lerman A. *The role of endothelin in coronary atherosclerosis*. Mayo Clin Proc 1996;71:769-777.
55. Piuhola J, Szokodi I, Kinnunen P, et al. *Endothelin-1 contributes to the Frank-Starling response in hypertrophic rat hearts*. Hypertension 2003;41:93-98.
56. Geller L, Merkely B, Szokodi I, et al. *Electrophysiological effects of intrapericardial infusion of endothelin-1*. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21(1 Pt 2):151-156.
57. Luscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. *Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the heart failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT)*. Circulation 2002;106:2666-2672.
58. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. *Role of endothelin-1 in lung disease*. Respir Res 2001;2:90-101.
59. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q. *Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis*. Lancet 1993;341:1550-1554.
60. Balakrishnan S, Pandhi P. *Endothelins: a brief review*. Indian J Pharmacol 1997;29:281-288.
- \* **Nota:** Para consultar las demás referencias, 73 en total, favor de solicitarlas al Dr. Baltazares al correo electrónico: balmlipp@yahoo.com.mx

**Correspondencia:**

Dr. Mario Enrique Baltazares Lipp.  
Jefe de la Unidad de Atención e Investigación de Urgencias Respiratorias y del Servicio de Hemodinamia y Ecocardiografía. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan Núm. 4502, colonia Sección XVI. México, DF., 14080.  
Teléfono. 56 65 30 83.  
e-mail: balmlipp@yahoo.com.mx

