

Endotelina: ¿una nueva frontera en Hipertensión Arterial?

Roberto Coloccini

Instituto de Cardiología Sanatorio Británico,
Rosario, Santa Fe, Argentina.

Introducción

El endotelio es la capa celular que está situada estratégicamente en los vasos sanguíneos y el corazón entre la sangre y el resto de los tejidos. Considerada hasta hace unos años una simple barrera, hoy se la conoce como una verdadera glándula endocrina (la más grande y extensa del organismo) donde se producen y liberan numerosas sustancias activas que actúan como mensajeros u hormonas locales y en menor magnitud sistémicas, a las que se les asignan algún papel en el control de la presión arterial, función renal y el metabolismo de los lípidos y glucosa entre otras funciones. Actúa como un transductor entre la sangre y los tejidos respondiendo al estímulo de sustancias químicas, estímulos mecánicos como los cambios de la presión arterial y distensión de las paredes y controla el paso de los solutos y algunas células sanguíneas. Del equilibrio de estas funciones resulta un estado de normalidad entre la vasodilatación y la vasoconstricción, la permeabilidad de los vasos, la trombosis y la fibrinólisis y el espesor parietal.

Fisiología del Endotelio

Repasemos brevemente las principales funciones que tienen lugar en el endotelio.

Tono vascular. El endotelio detecta los cambios de presión y de tensión de la pared así también como los estímulos que provocan las sustancias vasoactivas circulantes liberadas por las plaquetas y leucocitos y el shear stress respondiendo con la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que mantienen un permanente equilibrio del tono vascular por mecanismos de feedback asegurando un normal flujo a través de los vasos.

Entre las principales sustancias vasodilatadoras se encuentra el Óxido Nítrico (ON) al que se le reconocen además propiedades antiagregantes y antiproliferativas [1]. La Prostaciclina, de menor poder vasodilatador, se produce fundamentalmente en respuesta al shear stress. El Factor Hiperpolarizante derivado del Endotelio (EDHF) a través de cambios en la polarización de la membrana también provoca dilatación. La Bradicinina tiene además de un efecto vasodilatador directo, propiedades antiagregantes y antiproliferativas [2].

Las sustancias vasoconstrictoras más conocidas son la Angiotensina II (A II) de acción constrictora directa e indirecta a través del estímulo para la liberación de la Endotelina (ET-1), ésta última es la más potente sustancia vasoconstrictora conocida, el Tromboxano A2 que es un metabolito del ácido araquidónico, también constrictor, y la Prostaglandina H2 [2].

Crecimiento vascular. Tanto la A II como la ET-1 tienen efectos estimuladores de la proliferación de la pared de los vasos; los radicales libres de superóxido aumentan el efecto de la A II y se oponen a los del ON [3].

Inflamación. En los procesos inflamatorios se produce la adhesión leucocitaria a las células del endotelio favoreciendo la permeabilidad vascular para que se produzca la migración de proteínas y células. El ión superóxido favorece estos procesos que son inhibidos por el ON [4].

Trombosis /Trombolisis. En el endotelio se producen tanto el activador tisular del plasminógeno (t-PA) así como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1) que se mantienen en equilibrio con acciones antagónicas entre sí. La Trombomodulina actuando con la trombina tiene propiedades anticoagulantes [5]. (Tabla 1)

Tabla 1

FACTORES LIBERADOS POR EL ENDOTELIO	
MODULADORES DEL TONO VASOMOTOR	
VASODILADORES	VASOCONSTRICTORES
Oxido Nítrico	Endotelina
EDHF	Angiotensina II
Prostaciclina	Tromboxano A ₂
Péptido natriurético tipo C	Prostaglandina H ₂
MODULADORES DEL CRECIMIENTO	
FACILITADORES	INHIBIDORES
Endotelina	Oxido nítrico
Angiotensina II	Prostaciclina
Radicales superóxido	Péptido natriurético tipo C
MODULADORES INFLAMATORIOS	
FACILITADORES	INHIBIDORES
Radicales Superóxido	Oxido nítrico
Factor de necrosis tumoral	
MODULADORES DE TROMBOSIS/TROMBOLISIS	
PROTROMBOTICOS	ANTITROMBOTICOS
PAI 1	t-PA
Factor de von Willebrand	Trombomodulina

Disfuncion Endotelial

Este delicado equilibrio que acabamos de resumir se logra en un estado de normalidad, pero la presencia de noxas o de factores de riesgo provocan lesión o enfermedad del endotelio alterando sus funciones, pasando a un estado de vasoconstricción, proliferación celular parietal, proagregante y pro inflamatorio. Los principales factores de riesgo y enfermedades con que se la asocia a la disfunción endotelial se resumen aparte (Tabla 2).

Tabla 2

FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES A DISFUNCION ENDOTELIAL
ATEROESCLEROSIS INSUFICIENCIA CARDIACA HIPERTENSION ARTERIAL TABAQUISMO RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES NEFROPATIAS HIPERHOMOCISTINURIA FAMILIAR

En la Aterosclerosis hay disminución de la liberación del ON y menor estado de vasodilatación, con proliferación de las células musculares lisas, neoformación intimal y mayor adhesividad leucocitaria y plaquetaria [6].

En la Insuficiencia Cardíaca hay disminución de los niveles de ON y un importante aumento de los de ET-1 a los que se los relacionó con la vasoconstricción que acompaña a estos cuadros [7].

En la Hipertensión Arterial la acción de la AII y de la ET-1 y de otras sustancias vasoactivas provocan, crecimiento de la pared, alteración de la estructura y disminución de los niveles de ON alterando la relajación dependiente del endotelio [8].

En el Tabaquismo se encuentran alteradas las propiedades vasodilatadores del endotelio aunque el mecanismo no es del todo claro aún [9].

En la Resistencia a la Insulina y en la Diabetes se asocia una mayor prevalencia de enfermedad coronaria que se correlacionaría con daño endotelial [10].

En la Nefropatía con Proteinuria se encuentran niveles de ET-1 mas elevados que lo normal por lo que se la trata de asociar a enfermedad del endotelio vascular, glomerular, así también como el tubular [11]. ([Tabla 2](#))

Endotelinas

El gen de la Endotelina humana se encuentra en el cromosoma 6 y codifica para la Preproendotelina de 203 aminoácidos que bajo la acción de una endopeptidasa la transforma en Big endotelina de 39 aminoácidos. Esta última es una pro hormona que es secretada y liberada a la circulación; la enzima convertidora de endotelina la transforma en Endotelina-1 de 21 aminoácidos [12]. Se han aislado tres tipos distintos dentro de esta familia de péptidos: Endotelina-1 (ET-1), Endotelina-2 (ET-2) y Endotelina-3 (ET-3) que son producidas en una diversa variedad de tejidos donde tienen acción sobre la regulación del tono vasomotor y la proliferación celular. La ET-1 es el único miembro de esta familia que es producido en las células del endotelio vascular sintetizándose además en las células musculares lisas de los vasos (CML). La ET-1 no es almacenada en forma de gránulos dentro de la célula sino que ante un estímulo (hipoxia, isquemia, bajo shear stress) el RNA mensajero induce la síntesis (en minutos) de ET-1. El 75 % aproximadamente de la ET-1 se libera hacia las células musculares adyacentes al endotelio donde se une a receptores específicos (Figura 1). Por lo tanto la ET-1 debería considerarse como una hormona paracrina mas que endocrina aunque también tiene liberación al torrente sanguíneo y los niveles plasmáticos han sido correlacionados con la severidad de algunos estados patológicos tales como en la insuficiencia cardíaca congestiva y podría tener algún valor pronóstico. La vida media plasmática es de 4 a 7 minutos y se degrada en un 80 a 90 % en el primer pasaje por los pulmones y riñones. Es producida además por células del sistema nervioso central (neuronas, astrocitos), células endometriales, hepatocitos, células mesangiales del riñón y por las células de Sertoli. La ET-2 es producida predominantemente en el intestino y riñones y en menor cantidad en el miocardio, placenta y útero.

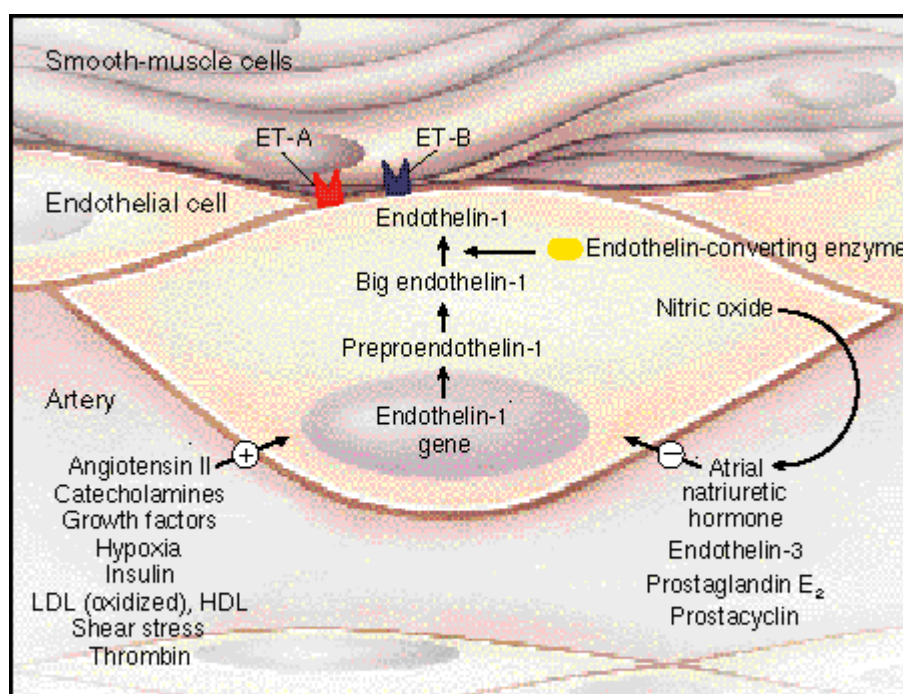


Fig. 1 *N Engl J Med.* 1995; 333:356-363

La ET-3 ha sido encontrada en altas concentraciones en el cerebro y se la ha descrito también a lo largo del tracto gastrointestinal, pulmones y riñones [13].

Receptores de Endotelinas

Los tres tipos de endotelinas descritas actúan sobre dos tipos de receptores: A y B. Los receptores Tipo A (ET-A) tienen 10 veces más afinidad por la ET-1 que por la ET-3 y se hallan mayormente en las CML y en los miocardiocitos. La estimulación de estos receptores por la ET-1 activa la fosfolipasa C que por una serie de pasos lleva a un aumento de la concentración intracelular de calcio determinando la contracción de la CML (Figura 2). Los receptores Tipo B (ET-B) se encuentran predominantemente en las células endoteliales y en mucha menor medida en las CML y tienen similar afinidad tanto para la ET-1 como para la ET-3. La estimulación de los ET-B produce tanto vasoconstricción como vasodilatación, esta última mediada por el incremento de la producción de ON y prostacilinas. Los dos tipos de receptores están ubicados en distintas cantidades en un mismo tejido determinando las diferentes acciones de las tres endotelinas además de una distinta distribución como por ejemplo en el riñón donde los ET-A están ubicados preferentemente en los vasos rectos y en las arterias arcuatas mientras que los ET-B se hallan fundamentalmente en los tubos colectores sugiriendo esto diferentes roles en la modulación de la reabsorción de agua y sal [13].

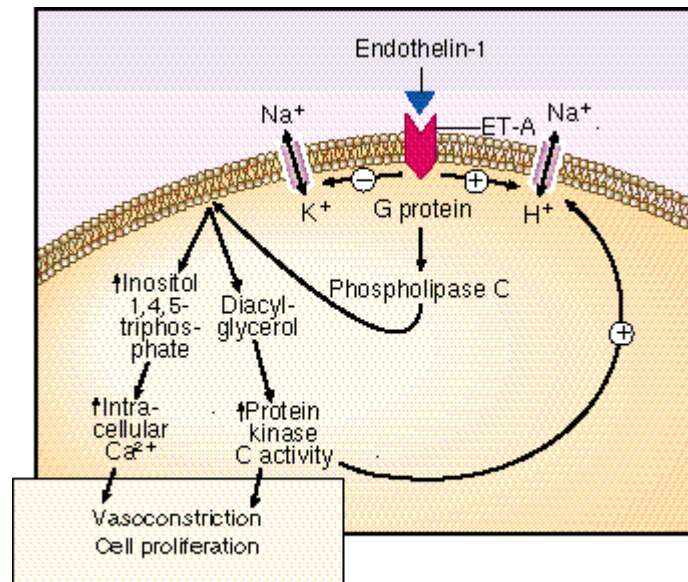


Fig. 2 *N Engl J Med.* 1995; 333:356-363

Interacción de las Endotelinas con otras Sustancias Vasoactivas

La producción de endotelinas es regulada por una variedad de hormonas, sustancias vasoactivas y el shear stress bajo [14]. La A II, la vasopresina, las catecolaminas, la trombina, las lipoproteínas de alta y baja densidad, la insulina y algunos factores de crecimiento estimulan la producción de la ET-1. La estimulación de la ET-1 podría mediar el efecto de varias sustancias vasoactivas y factores de crecimiento. Así, la ET-1 podría estimular la conversión de angiotensina I en angiotensina II y la interacción entre estas dos hormonas sería potencialmente importante [15]. El ON, la prostaciclina, el péptido atrial natriurético y la ET-3 entre otros inhiben la producción de la ET-1. La ET-1 tendría un rol en el mantenimiento del tono basal vasomotor principalmente por la estimulación de los ET-A de las CML aunque la estimulación de los ET-B de las CML de las arterias coronarias también induciría vasoconstricción. Señalemos en este punto que la ET-1 es la sustancia de mayor poder constrictor aislada hasta el momento (es 100 veces más potente vasoconstrictor que la norepinefrina). Las concentraciones de ET-1 están incrementadas luego de un IAM y experimentalmente su infusión reduce en un 90% el flujo coronario lo que sugeriría un rol en la fisiopatología en estos eventos [16]. La ET-1 demuestra un efecto inotrópico positivo pero no se ha podido establecer que importancia tiene in vivo. A nivel renal tiene efecto vasoconstrictor sobre la arteriola eferente, disminuye el filtrado glomerular, tiene acción antinatriurética y antiidiurética y participa en la regulación de la excreción de aldosterona. En el SNC aumenta la presión arterial a través de la estimulación del sistema simpático central y estimula la secreción de las hormonas del crecimiento, tirotrófina, y luteinizante, aunque se desconoce la importancia fisiológica que tienen estas acciones. Estas interacciones de la ET-1 se resumen aparte (Figura 3).

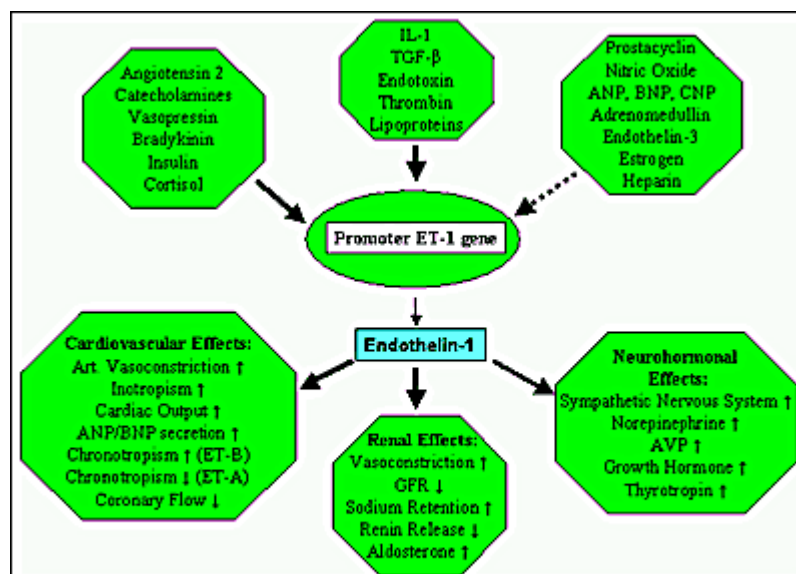


Fig. 3 Rainer U. Pliquett. *Hormones of the cardiovascular system.* Chapter 24. 2002

Endotelina e Insuficiencia Cardíaca

La ET-1 está aumentada el doble al cuádruple en los casos de insuficiencia cardíaca congestiva moderada a severa sugiriendo una potencial contribución en la sintomatología. A través de los receptores en las CML de los bronquios induce broncoespasmo y podría además inducir la secreción de aldosterona, contribuyendo a la disfunción respiratoria y a la retención de sodio y agua que acompaña a estos cuadros [17,18]. En los estadios iniciales de la insuficiencia cardíaca están estimulados el eje renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático y se liberan vasopresina y ET-1 que mantienen la vasoconstricción y la retención de sodio y agua. Paralelamente se libera péptido atrial natriurético que mediante acción vasodilatadora intenta mantener un equilibrio del tono vascular que posteriormente se pierde cuando la enfermedad progresa predominando la vasoconstricción y la retención de sodio y agua con niveles muy elevados de ET-1 [19]. Las propiedades vasoconstrictoras, antinatriuréticas y mitogénicas de la ET-1 sugirió la posibilidad de que bloqueando los receptores de ET-1 tendría un efecto beneficioso en la insuficiencia cardíaca sumado al tratamiento clásico con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueantes y digoxina.

Varios estudios de investigación en animales de experimentación demostraron que tanto el bloqueo no selectivo de los ET-A y ET-B como el selectivo de los ET-A podrían tener un rol importante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca [20,21]. Un antagonista no selectivo de los ET-A y ET-B, Bosentan, en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca demostró actuar como una droga vasodilatadora y bloqueadora del sistema neurohumoral, mejorando la contractilidad ventricular izquierda y la funcionalidad renal, revirtiendo la hipertensión pulmonar y disminuyendo el remodelamiento ventricular [22,23].

Estos resultados positivos no han podido ser trasladados en su totalidad a los ensayos con pacientes, quizás debido a las altas dosis usadas en modelos experimentales.

El estudio REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) fue presentado en la American Heart Association en 1998. Fue un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado en el cual se comparó Bosentan contra placebo en 370 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (clase IIIb y IV de la NYHA) y FE < 35% que estaban sintomáticos a pesar de recibir terapia clásica (diuréticos, IECA, con o sin bloqueantes y/o digoxina). El estudio debió ser detenido por la alta incidencia de alteraciones hepáticas (elevación de las enzimas). En la etapa inicial del estudio se registró un empeoramiento de los síntomas y tan solo el 50% completó el seguimiento a 6 meses; los que pudieron prolongar la terapia hasta el final mostraron una moderada mejoría en la evolución de la insuficiencia cardíaca [24].

El estudio ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) fue presentado en el American College of Cardiology en 2002. Fueron randomizados 1613 pacientes con insuficiencia cardíaca severa para recibir dosis bajas de Bosentan o placebo en un seguimiento a 18 meses, en 151 centros en América del Norte (ENABLE 2) y en Europa y Australia (ENABLE 1). A pesar de haber usado dosis más bajas que en el REACH-1 para evitar los efectos adversos, el estudio mostró que la terapia con Bosentan pareció conferir un riesgo temprano de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca aumentando la necesidad de internaciones por edemas, aumento de peso, disminución del hematocrito y elevación de las enzimas hepáticas. Se sugirió que la principal razón para que la terapia con Bosentan no haya modificado la mortalidad ni la necesidad de hospitalizaciones es la retención hidrosalina. Se postula que menores dosis de Bosentan y terapia más agresiva con diuréticos podrían mejorar estos resultados adversos. Hay recientes evidencias que sugieren que los receptores B actuarían realizando el clearance de la ET-1 y por lo tanto el bloqueo no selectivo de ET-A y ET-B anularía esta ruta de eliminación de endotelinas [25]. Serán necesarios más y nuevos aportes para establecer el verdadero rol que les cabe a este tipo de antagonistas.

Endotelina e Hipertensión Pulmonar

La ET-1 es producida en altas concentraciones en todo el parénquima pulmonar sobre todo en las pequeñas arterias y en las arteriolas, encontrándose también en las CML bronquiales. Los dos tipos de receptores se encuentran en distintas proporciones siendo predominante el ET-A, con alta afinidad por la ET-1, en las arteriolas y el ET-B en los capilares. La ET-1 estimulando los ET-A provoca vasoconstricción posiblemente por la liberación de tromboxano y también lo hace por la estimulación de los ET-B; sobre estos últimos actuando a bajas concentraciones tendría un suave efecto vasodilatador a través de la liberación de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y el NO. También en los pulmones se realiza el clearance de la ET-1; el incremento en la producción de ET-1 y la disminución del clearance jugarían un rol importante en la patogenia de los distintos procesos de hipertensión pulmonar perpetuando los efectos vasoconstrictores, proliferativo de las CML y profibrótico de la ET-1 [26].

En la hipertensión pulmonar primaria se encuentran concentraciones de ET-1 hasta 6 veces los valores normales y se la correlaciona con el grado de severidad de la hipertensión. [27] Los niveles de ET-1 se encuentran elevados en la hipertensión pulmonar de otras etiologías como en el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y las cardiopatías congénitas [28,29].

Como una lógica consecuencia de estos conocimientos se condujo las investigaciones a partir de los años 90, para determinar el potencial que tendría el desarrollo de antagonistas de los receptores de endotelina. Hasta hace pocos años la terapia clásica de la hipertensión arterial pulmonar incluía bloqueantes cálcicos, anticoagulantes, diuréticos, digoxina y oxígeno. Uno de los antagonistas de ET-1 más estudiados en modelos animales y en ensayos humanos es el Bosentan, antagonista no selectivo de administración oral.

El BREATHE -1 (Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hipertensión), estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego contra placebo enroló a 213 pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria severa (disnea de reposo) asociada o no a enfermedades del colágeno para demostrar si la terapéutica con Bosentan mejoraba la capacidad para el ejercicio (punto final primario) y si provocaba cambios en el índice de disnea de Borg o en la clase funcional de la clasificación de la OMS (punto final secundario). Luego de 16 semanas se demostró la eficacia de Bosentan en mejorar significativamente la capacidad para el ejercicio, la disnea, cambio en la clase funcional y postergó el tiempo de aparición de signos de desmejoramiento. Entre los efectos adversos más severos se encontraron la elevación de las transaminasas hepáticas cuando se duplicó la dosis de 125 mg a 250 mg. La relevancia clínica de este estudio es la demostración de los signos de mejoría que fueron estadísticamente significativos, aunque tuvo la limitación de que no fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo o demostrar mejoramiento de la supervivencia [30].

Más recientemente se comenzaron a ensayar otros antagonistas como Sitaxsentan [31] y Ambisentan con diferentes efectos colaterales. A estos se suman estudios clínicos con inhibidores de tromboxano como el Terbogrel, análogos de la prostaciclina como el Trepstinil, Beraprost e Iloprost que en total abarcan más de 1.100 pacientes cursando distintas fases de investigación [32].

Es de esperar que la disponibilidad de estos compuestos, tal vez en un futuro no muy lejano, nos permita eventualmente tratar más adecuadamente a estos pacientes pero a la fecha siguen faltando estudios a largo plazo que evalúen mortalidad como punto final primario.

Endotelina E Hipertension Arterial

Como ya fue expuesto, la ET-1 tiene un poderoso efecto vasoconstrictor además de acciones antinatriuréticas y mitogénicas ejerciendo estos efectos biológicos a través de la activación de receptores específicos. Tanto por su poder vasoconstrictor como por su capacidad para inducir hipertrofia podría participar en la patogénesis de la elevación de la presión arterial y/o en el mantenimiento de la misma como se postula en modelos animales experimentales y en hipertensión esencial en humanos. Gran cantidad de trabajos experimentales han sido publicados sobre todo en animales, y existen evidencias a favor y en contra del compromiso de la ET-1 en la hipertensión arterial (HTA).

La ET-1 está presente en cantidades apreciables en la circulación de individuos en condiciones normales y diferentes publicaciones han comunicado encontrar niveles plasmáticos muy pobremente aumentados o incluso normales en diferentes modelos animales de hipertensión y en HTA en humanos. La explicación estaría dada si entendemos a la ET-1 como una hormona de acción fundamentalmente paracrina más que endocrina ya que la mayor parte de la secreción se libera hacia las CML subyacentes en la pared vascular, de manera que las concentraciones encontradas en la circulación serían el sobrellenado del sistema y pueden no reflejar la producción vascular en la HTA [33].

Se sabe que la prevalencia de HTA en los norteamericanos de raza negra es mayor que en los blancos y se han intentado encontrar razones fisiopatológicas para explicar este hecho. Por ejemplo, negros hipertensos presentan HTA más sensible con bajos niveles de renina, por lo que se propuso diferencias en la fisiología renal además de otros, como factores económicos por ejemplo, y cursan además con una resistencia periférica vascular aumentada como respuesta a una anormal hiperactividad hemodinámica. Ambas características podrían estar mediadas por la liberación de sustancias vasoactivas en el endotelio tales como la ET-1 que mantendría este estado por su poder vasopresor y de retención de sodio y agua a nivel renal. Siguiendo esta línea se han encontrado niveles plasmáticos significativamente más altos de ET-1 en los hipertensos negros que en los hipertensos de raza blanca, por lo que el sistema de las endotelinas podría ser de importancia en el desarrollo y/o en el mantenimiento de la HTA en esta población [34].

Se han publicado otras situaciones en que se encontraron también niveles plasmáticos elevados de ET-1. En la preeclampsia se han reportado niveles elevados de ET-1 por lo que se propuso que podría estar involucrada en el desarrollo de la HTA. Estos niveles vuelven a la normalidad luego de la extracción de la placenta [35]. Se ha encontrado expresado el gen de la ET-1 en el feocromocitoma [36], concentraciones elevadas de ET-1 en pacientes transplantados que reciben Ciclosporina [37], en pacientes con insuficiencia renal que se dializan y reciben Eritropoyetina como parte del tratamiento de la anemia [38] y en hemangioendotelomas donde luego de la extirpación del tumor se normalizaron los niveles de ET-1 y las cifras de presión arterial, sugiriendo una importante participación de la ET-1 en el desarrollo de la

sintomatología [39].

Algunos de los estudios experimentales iniciales estaban orientados a bloquear el efecto de la ET-1 inhibiendo la acción de la enzima de conversión de endotelina (Fosforamidon) [40], pero la falta de especificidad hizo que se centrara el interés en la investigación del bloqueo de los receptores de ET-1. Lo interesante de los resultados con antagonistas de receptores en modelos experimentales con animales es que los modelos con baja renina, que tienen alta sensibilidad a la sal e HTA severa, son los que demostraron tener mejor respuesta a los antagonistas de receptores (Tabla 3). Estos modelos que se comportan como endotelino-dependientes (ratas DOCA-Salt, DAHL Salt Sensitive, infusión de A II) son los que tuvieron correlación en distintos estudios respecto a la respuesta a la administración de antagonistas de receptores. Pero donde se vieron resultados controversiales fue en los modelos que se comportan como endotelino-independientes, como en la HTA renovascular (2 riñones -1 clip de Goldblatt).

El bloqueo específico de los ET-A con un antagonista selectivo (BQ -123, Sitaxsentan) administrado vía oral en forma crónica en modelos sal sensibles, destinado a observar el efecto sobre las alteraciones estructurales y funcionales de los vasos en pequeñas arterias, sugirió que el bloqueo crónico de los ET-A podría ser útil para bajar la presión arterial y para prevenir la disfunción endotelial y el remodelamiento de las arterias de resistencia en estos modelos de HTA. [41] Otro antagonista selectivo de los ET-A (FR139317), comparado con un antagonista no selectivo de ET-A/B no pudo inhibir la respuesta contráctil a la infusión de ET-1 confirmando la similar afinidad de los ET-B por la ET-1 y la ET-3 y la respuesta presora que en algunas condiciones se obtiene por la estimulación de estos receptores. En esta misma investigación, el antagonista ET-A/B fue más eficaz en inhibir la contracción en arterias de resistencia [42].

Tabla 3
Forms of Experimental Hypertension That Have an Endothelin-Dependent Component

Endothelin-Dependent Component	Endothelin-Independent
DOCA-salt hypertensive rat	SHR
DOCA salt-treated SHR	2-kidney 1-clip Goldblatt hypertensive rat
1-kidney 1-clip Goldblatt hypertensive rat?	Long-term L-NAME-induced hypertension
Dahl salt-sensitive rat	L-NAME-treated SHR
Stroke-prone SHR	
Angiotensin II-infused hypertensive rat	
Fructose-fed hypertensive rat	

Hypertension 1999;34:876-881

La mayor cantidad de trabajos publicados fue realizada con Bosentan, antagonista no selectivo de los receptores ET-A/B. La administración de antagonistas de ET-1 ha disminuido la presión arterial y reducido el daño de órgano blanco en algunos modelos animales. La administración conjunta de A II y ET-1 produce efecto hipertenso sinérgico y por el contrario, la administración conjunta de IECA y antagonistas de receptores de ET-1 tiene como resultado un efecto hipotensor sinérgico por disminución de la resistencia periférica y aumentando consiguientemente el gasto cardíaco [43].

La interacción entre el sistema renina angiotensina (SRA) y el sistema de las endotelinas se trató de demostrar en muchas experiencias con modelos animales. La infusión crónica de dosis subpresoras de A II incrementa gradualmente la presión arterial. Este hecho, conocido como respuesta presora lenta de la A II ocurre incluso con niveles plasmáticos bajos de A II, lo que sugiere que el incremento de la presión arterial se debería a otros mecanismos que el efecto vasoconstrictor directo. En la hipótesis de que la respuesta hipertensiva sea debida al aumento del stress oxidativo (con la consiguiente generación de isoprostanos) y de ET-1, el grupo de Ortiz investigó el resultado de la infusión de A II en modelos animales tratados con Bosentan comparados con otro grupo tratado con Losartan. Concluyeron que los resultados sugieren que las bajas dosis de A II incrementan la liberación de isoprostanos vía los receptores tipo I de la A II y causan hipertensión ET-1 dependiente, [44] y es prevenida por el bloqueo de los ET-A/B. [45] Balakrishnan en modelos animales demostró que Bosentan inhibe la respuesta presora y la caída del gasto cardíaco (como respuesta a la disminución de la resistencia periférica) a la infusión de A II. [46] La relación entre los sistemas renina-angiotensina y endotelinas es compleja y falta aclarar su participación en la fisiopatología de la HTA. Ambos sistemas podrían estar en paralelo y no en serie y si esto se llegara a demostrar podría tener implicancias terapéuticas de verdadera importancia por la probable asociación de drogas (IECA y antagonistas ET-1) que eventualmente redundaría en un mejor control de la HTA [47].

Los estudios en humanos investigaron las distintas propiedades atribuibles a las endotelinas. La interacción entre el ON y la ET-1 y el posible rol en el mantenimiento del tono vascular en arterias de resistencia despertó especial atención. Cardillo investigando en sujetos sanos el efecto de la inhibición de la sintetasa del ON en grupos tratados previamente con antagonistas selectivos y no selectivos de los receptores de ET-1 concluyó que la ET-1 contribuye a la regulación del tono vascular estimulando la actividad del ON y este

efecto estaría mediado a través de los receptores ET-B que podría ser de relevancia en condiciones asociadas con disfunción endotelial [8]. Moreau, por el contrario, en modelos animales endotelino-dependientes con inhibición crónica de la síntesis de ON tratados con Bosentan, no encontró modificaciones en las alteraciones estructurales (hipertrofia) de las arterias de resistencia inducidas por la inhibición crónica de la síntesis ni mejoría en la relajación de la aorta y reporta una modesta reducción de la presión arterial con los antagonistas [48].

Pocos trabajos se ensayaron con lotes de pacientes hipertensos para demostrar reducción de la presión arterial con antagonistas de receptores de ET-1.

Krum, presentó en 1998 los resultados de un estudio en pacientes hipertensos esenciales tratados con Bosentan. Fueron enrolados 293 pacientes con hipertensión esencial leve a moderada, randomizados a recibir 1 de 4 dosis de Bosentan (100, 500 o 1000 mg una vez al día o 1000 mg dos veces al día), placebo o enalapril 20 mg una vez al día durante 4 semanas. Se obtuvo una reducción absoluta de 5.7 mm Hg en la presión arterial diastólica con dosis diarias de 500 o 1000 mg que fue similar a la obtenida con enalapril (5.8 mm Hg). La reducción absoluta en la presión arterial sistólica fue de 10.3 mm Hg y también se mostró similar a la obtenida en el grupo enalapril. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca con Bosentan y no se mostraron signos de activación del sistema nervioso simpático (medidos por los niveles plasmáticos de norepinefrina) ni del SRA (medidos por los niveles de actividad de renina plasmática y de A II). No se comunicaron alteraciones severas en la función hepática y la elevación enzimática se normalizó al suspender la medicación una vez finalizado el estudio [49]. El autor concluye que el estudio demuestra que Bosentan reduce significativamente la presión arterial en pacientes con HTA esencial leve a moderada comparada con placebo y que la ET-1 contribuye a la elevación de la presión arterial en tales pacientes pero no puede inferir en cuánto contribuye la ET-1 en la presión arterial en personas normotensas.

Nakov, en 2002 publicó los resultados de un estudio multicéntrico, doble ciego, en 392 pacientes hipertensos (promedio de presión arterial diastólica 103.49 y sistólica 168.27), randomizado con Darusentan, un antagonista selectivo de los ET-A, a dosis de 10 mg, 30 mg, 100 mg y placebo en 4 grupos, con un período de seguimiento de 6 semanas. Encontró una reducción significativa de la presión arterial diastólica (3.7 mm Hg con 10 mg, 4.9 mm Hg con 30 mg y 8.3 mm Hg con 100 mg) y de la presión arterial sistólica (6.0 mm Hg con 10 mg, 7.3 mm Hg con 30 mg y 11.3 mm Hg con 100 mg) en el grupo Darusentan comparado con placebo. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca. El efecto indeseable mayor comunicado fue la cefalea [50]. Concluye el autor que la terapéutica con el antagonista selectivo Darusentan es beneficiosa en la HTA en humanos.

Se deberán esperar trabajos con diferentes antagonistas como los ya ensayados o los que están en desarrollo, en estudios a largo plazo, tal vez con poblaciones seleccionadas (sal sensibles, raza negra, etc.), para evaluar con más propiedad los resultados y las ventajas de estas opciones terapéuticas. Los nuevos agentes deberían superar los resultados obtenidos hasta ahora con Bosentan y quedará por dilucidar si son más efectivos los antagonistas selectivos ET-A o los no selectivos ET-A/B. Algunas evidencias hablarían a favor del bloqueo selectivo de los ET-A porque dejaría libre la vía para la estimulación de los ET-B y la liberación del ON con un consiguiente mayor poder de vasodilatación, pero esto deberá ser demostrado en el futuro.

Endotelina y Riñón

Los efectos renales de la ET-1 involucran una disminución del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal fundamentalmente a través de la contracción de las CML vasculares y mesangiales por estimulación de los receptores ET-A, y retiene sodio en el túbulo colector donde a su vez se encuentran los receptores ET-B cuya estimulación tendría efecto natriurético [51].

El sistema endotelina renal ha sido mostrado como mediador de la injuria renal en modelos experimentales de enfermedad renal progresiva.[52] La ET-1 participa en la progresión de la fibrosis vascular renal y glomerular durante la HTA vía activación de la síntesis del gen del colágeno I. En modelos experimentales con ratas Bosentan logró disminuir las lesiones escleróticas renales en hipertensión inducida por inhibición de la síntesis de ON y demostró mejorar la supervivencia. Por lo tanto, mientras la inhibición crónica de la síntesis de ON se acompaña de fibrosis renal vascular, la administración de un antagonista de receptores de ET-1 es acompañada de prevención de fibrosis e hipertrofia vascular renal en los modelos animales endotelino-dependientes. [53] Estos hallazgos sugerirían que el balance entre el ON y la ET-1 es un factor clave en el control de la expresión del gen del colágeno. Cuando es inhibido el ON endógeno se incrementa la síntesis de ET-1 localmente en los vasos renales y ésta jugaría un importante papel en la activación de la expresión del gen del colágeno y el desarrollo de fibrosis vascular.

En la hipertensión maligna en modelos animales, el tratamiento con antagonistas de ET-1 demostró tener

efecto protector renal y mejoró la función renal en la insuficiencia renal aguda y crónica [54].

Herizi, en modelos animales con infusión crónica de A II demostró que Bosentan abolió la vasoconstricción renal y el incremento de la albuminuria asociada con A II pero curiosamente no pudo abolir el efecto dipsógeno de la A II sugiriendo que o bien el antagonista no cruza la barrera hematoencefálica o el sistema endotelina no participa en el mecanismo dipsógeno de la A II [55].

El interés que despiertan los interrogantes que todavía existen en la fisiología y la fisiopatología del sistema endotelina a nivel renal hace esperar la publicación de todos los estudios que hay en marcha y que seguramente dilucidarán muchas de las incógnitas actuales.

Endotelina y SNC

En el cerebro se encuentran tanto ET-1 como ET-3 aunque esta última en mayor cantidad. Ambos péptidos son liberados por neuronas y astrocitos desde estadios muy tempranos en el feto lo que sugiere que tendría importancia en el desarrollo cerebral. Los ET-B están predominantemente en los astrocitos donde podrían ser estimulados por las endotelinas para la síntesis de DNA e inhibir la generación de segundos mensajeros para neurotransmisores [56]. La ET-1 y la ET-3 son los únicos péptidos descritos con actividad en la función de transporte Na-K en las células endoteliales de los capilares cerebrales lo que le asignaría un importante papel en la conducción de los impulsos neuronales. La ET-1 tiene una acción antidipsógena y es liberada en la privación de agua [57]. La ET-1 estimula la liberación de vasopresina, hormona del crecimiento, tirotrófina, luteinizante y folículo estimulante e inhibe la de prolactina, aunque no se sabe que importancia fisiológica tienen estas acciones.

Un área de interés representa el hecho de que se encuentren concentraciones elevadas de ET-1 en la isquemia post infarto cerebral [58], sugiriendo que podría contribuir a la hipoxia del endotelio de los vasos cerebrales luego de una trombosis o infarto comprometiendo al parénquima cerebral. También se describe que la ET-1 contribuye al vasoespasmo asociado a la hemorragia subaracnoidea [59]. Estos hallazgos cobrarían importancia porque la extensión del daño cerebral después de una hemorragia subaracnoidea se correlaciona fuertemente con el grado de vasoespasmo.

Conclusiones

Desde que fuera aislada la endotelina por primera vez en 1988 [60] mucho es lo que se ha investigado y lo que se conoce sobre este sistema y sus relaciones con otros componentes del endotelio y hormonas sistémicas, pero existen todavía muchos puntos controversiales que deberán ser investigados para que ocupen su lugar definitivo.

La ubicación estratégica en el endotelio a lo largo de los vasos y su liberación en respuesta a estímulos químicos y mecánicos le asigna un lugar de privilegio en todos los sistemas por su poder vasoconstrictor y estimulante del crecimiento celular que jugaría un rol en el mantenimiento del tono vascular y la resistencia periférica en personas sanas pero este punto permanece no claro todavía. Este rol adquiriría importancia en poblaciones especiales de hipertensión arterial en modelos animales y en humanos sensibles así también como en la raza negra con hipertensión arterial en las formas moderadas y graves. Hay evidencias que indican que la ET-1 contribuiría a la fisiopatología de la vasoconstricción en situaciones como en la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar y al mantenimiento del vasoespasmo en la isquemia post hemorragia subaracnoidea. Las altas concentraciones de ET-1 encontradas en el miocardio post infarto sugieren un importante papel en el mantenimiento de la isquemia. Las acciones a nivel renal de la ET-1 sobre el flujo plasmático y el filtrado glomerular le asignarían un importante papel en el desarrollo y el mantenimiento de la injuria e hipertensión renal.

La terapéutica con los antagonistas ha demostrado su beneficio en la hipertensión pulmonar. Pero en situaciones como en la insuficiencia cardíaca y en la hipertensión arterial se deberán esperar nuevos ensayos a largo plazo que dejen más claridad sobre su utilidad para considerarlas dentro del arsenal terapéutico. Tal vez les quepa un rol a los antagonistas de endotelina en el futuro acompañando a otras drogas como los IECA o los antagonistas AT1 de la A II, quizás más que como drogas hipotensoras como agentes que prevengan el desarrollo de daño de órgano blanco, como la insuficiencia renal, las complicaciones cardíacas y la enfermedad vascular.

Bibliografía

1. Vane J R, Ånggård E E, Botting R M. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med. 1990;323:27-36
2. Schiffrin EL. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2001 Nov;38 Suppl 2:S3-6
3. Chua BHL, Krebs CJ, Chua CC, Diglio CA. Endothelin stimulates protein synthesis in smooth muscle cells. Am J Physiol. 1992;262:E412-E416

4. Libb P., Sukhova G, Lee R T., Galis Z S. Cytokines regulate vascular functions related to stability of atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(Suppl 2):S9-S12
5. Delerive P., Martin-Nizard F., Chinetti G., Trottein F., Fruchart J C., Najib J., Duriez P., Staels B. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Activators Inhibit Thrombin-Induced Endothelin-1 Production in Human Vascular Endothelial Cells by Inhibiting the Activator Protein-1 Signaling Pathway. *Circulation Research* 1999;85:394-402
6. Lerman A, Edwards B S, Hallet J W, Heublein D M, Sanberg S M, and Burnett J C. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991;325:997-1001.
7. Sutsch G, Kiowski W. Endothelin and endothelin receptor antagonism in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35 (4 Suppl 2) :S69-73
8. Carmine Cardillo; Crescence M. Kilcoyne; Richard O. Cannon, III; Julio Panza. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. *Hypertension* 2000;35:1237
9. Fennesy F M, Moneley D S, Wang J H, Kelly C J, Bouchier-Hayes D J. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers. *Circulation* 2003;107:410-415.
10. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne C M, Choucair K W, Katz A, Quon, M J, Panza J. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-825
11. Gomezgarre D, Ruizortega M, Ortego M, Largo R, Lopezarmada M J, Plaza J J, Gonz ález E, Eggido J. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expresión and s íntesis and mesangial cell growth. *Hypertensión* .1996;27: 885-892
12. Lee M E, Bloch K D, Clifford J A, Quertermous T. Functional analysis of the endothelin-1 gene promoter: evidence for an endothelial cell-specific cis-acting sequence. *J Biol Chem* 1990;265:10446-10450.
13. Levin E R. Mechanisms of Disease: Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-363, Aug 10, 1995.
14. Morawietz H., Talanow R., Szibor M., Rueckschloss U., Schubert A., Bartling B., Darmer D., Holtz J. Regulation of the endothelin system by shear stress in human endothelial cells. *J Physiol (Lond)* 2000;525:761-770
15. Balakrishnan Suchitra M., Wang H D., Gopalakrishnan V., Wilson T., McNeil J R. Effect of an Endothelin Antagonist on Hemodynamic Responses to Angiotensin II. *Hypertension* 1996;28:806-809
16. Omeland T, Lie R T, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1573-1579
17. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, et al. Plasma big endothelin -1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71:12931299
18. Wei C M, Lerman A, Rodeheffer R J, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-1586
19. Martin P Y, Schrier R W. Sodium and water retention in heart failure: pathogenesis and treatment. *Kidney Int Suppl* 1997;59:S57-61
20. Doggrell S A. The therapeutic potential of endothelin-1 receptor antagonists and endothelin- converting enzyme inhibitors on the cardiovascular system. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(11):1537-1552
21. Borgeson D, Grantham J, Williamson E, Luchner A, Redfield M, Opgenorth T, Burnett Jr. Chronic oral endothelin type A receptor antagonism in experimental heart failure. *Hypertension* 1998;31:766-770
22. Roux S, Breu V, Ertel S I, Clozel M. Endothelin antagonism with Bosentan: a review of potential applications. *J Mol Med* 1999;77:364-376
23. Piuhola J, Szokodi I, Kinnunen P, Ilves M, deChatel R, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Endothelin-1 contributes to the Frank-Starling response in hypertrophy rat hearts. *Hypertension* 2003;41(1):93-98
24. Mylona P, Cleland J G. Update of REARCH-1 and MERIT -HF clinical trials in heart failure. *Eur J Hear Fail* 1999;1:197-200
25. Kalra P R, Moon J C, Coats A J. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure. *Int J Cardiol* 2002;85:195-197
26. Dupuis J, Stewart D J, Cernacek P, et al. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation*.1996;94:1578-1584
27. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739
28. Shen J Y, Chen S L, Wu Y X, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*.1999;18:147-151
29. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin -1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med*. 1995;99:255-260
30. Lewis J. Rubin, M.D., David B. Badesch, M. D., Robyn J. Barst, M. D., Nazzareno Galiè, M. D., Carol M. Black, M. D., Anne Keogh, M. D., Tomas Pulido, M. D., Adaani Frost, M. D., Sébastien Roux, M. D., Isabelle Leconte, Ph. D., Michael Landzberg, M. D., Gérard Simonneau, M. D., for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2002;346:896-903
31. Barst R J, Rich S, Horn E M, et al. Efficacy and safety of chronic treatment with the oral selective endothelin-A receptor blocker sitaxsentan in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2000;102:II-427
32. Galie N, Manes A, Branzi A. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:213-224
33. Schiffrin E L. Endothelin: Potential Role in Hypertension and Vascular Hypertrophy. *Hypertension*.1995;25:1135-1143
34. Adviyé Ergul. Hypertension in Black Patients. An Emerging Role of the Endothelin System in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*.2000;36:62
35. Wang M X, Brown M A, Buddle M L, Carlton M A, Cario G M, Whitworth J A. Endothelin excretion in hypertensive pregnancy: relationship to glomerular filtration rate, blood pressure and sodium excretion. *Am J Hypertens* 1994;7:308-313
36. Oishi S, Sasaki M, Sato T. Elevated immunoreactive endothelin in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens*. 1994;7:308-313
37. Brunchman T E, Brookshire C A. Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991;88:310-314
38. Takahashi K, Totsune K, Imai Y, Sone M, Nozaki M, Murakami O, Sekino H, Mouri T. Plasma concentrations of immunoreactive- endothelin in patients with chronic renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Sci*. 1993;84:47-50
39. Yokokawa K, Tahara H, Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, Nakagawa K, Hamada T, Otani S, Yanagisawa M, Takeda T. Hypertension associated with endothelin-secreting malignant emangioendothelioma. *Ann Intern Med*. 1991;114:213-215
40. Chen L, McNeill JR, Wilson T W, Gopalakrishnan . Differential effects of phosphoramidon on contractile responses to angiotensin II in rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 1995;114:1599-1604
41. d'Uscio L V, Barthom M, Shaw S, Moreau P, Lüscher T F. Structure and Function of small arteries in salt-induced hypertension. Effects of chronic endothelin-subtype-A -receptor blockade. *Hypertension* 1997;30:905-911
42. Thorin E, Cernacek P, Dupuis J. Endothelin -1 regulates tone of isolated small arteries in the rat. Effect of hyperendothelinemia. *Hypertension*. 1998;31:1035-1041
43. Brunner H R. Endothelin inhibition as a biologic target for treating hypertension. *Am J Hypertens*. 1998; 11(4 Pt 3): 103S-109S
44. Ortiz M C, Sanabria E, Manriquez M, Romero J C, Juncos L. Role of endothelin and isoprostanes in slow pressor responses to Angiotensin II. *Hypertension* 2001; 37: 505
45. Ortiz M C, Manriquez M, Romero J C, Juncos L.. Antioxidants block Angiotensin II-induced increases in blood pressure and endothelin. *Hypertension*. 2001;38:655
46. Balakrishnan S M, Wang H D, Gopalakrishnan V, Wilson T W, McNeill J R. Effect of an endothelin antagonist on hemodynamic response to Angiotensin II. *Hypertension* 1996; 28:806-809

47. Schiffrin E L. Role of endothelin-1 in hypertension. Hypertension. 1999;34:876-881
48. Moreau P, Takase H, Kung C F, Shaw S, Luscher T. Blood pressure and vascular effects of endothelin blockade in chronic nitric oxide-deficient hypertension. Hypertension. 1997;29:763-769
49. Krum H, Viskoper R J, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of and endothelin -receptor antagonist, Bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. N Engl J Med. 1998;;338: 784-791
50. Nakov R, Pfarr E, Eberle S. Darusentan: an effective endothelin-A receptor antagonist for treatment of hypertension. Am J Hypertens 2002;15(7 Pt 1):583-589
51. Badr K F, Murray J J, Breyer M D, Takahashi K, Inagami T, Harris R C. Mesangial cell, glomerular and renal vascular response to endothelin in the rat kidney. J Clin Invest. 1989; 83: 336-342
52. Bruzzi I, Benigni A., Endothelini is a key modulator of progressive renal injury: experimental data and novel therapeutic strategies. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996;23: 349-353
53. Boffa J J, Tharaux P L, Dussault J C, Chantziantoniou C. Regression of renal vascular fibrosis by endothelin receptor antagonism. Hypertension. 2001; 37: 490
54. Li J S, Schürch W, Schiffrin E L. Renal and vascular effects of chronic endothelin receptor antagonism in malignant hypertensive rats. Am J Hypertens. 1996; 9: 803-811
55. Herizi A, Jover B, Bouriquet N, Mimran A. Prevention of the cardiovascular and renal effects of angiotensin II by endothelin blockade. Hypertension.1998 ,3110-14
56. Levin E R, Frank H J L , Pedran A.. Endothelin receptors on cultured fetal rat diencephalic glia. J Neurochem 1992; 58: 659-666
57. Samson W K, Murphy T C. Antidipsogenic actions of endothelins are exerted via the endothelin-A receptor in the brain. Am J Physiol. 1993; 265: R1212-R1215
58. Ziv I, Fleminger G, Djaldetti R, Achiron A, Melamed E, Sokolovsky M. Increased plasma endothelin -1 in acute ischemic stroke. Stroke. 1992;23: 1014-1016
59. Suzuki R, Masahoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1992;77:96 -100
60. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaky Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332: 411-415

Preguntas, aportes y comentarios serán respondidos por el conferencista
o por expertos en el tema a través de la lista de Hipertensión Arterial.
Llene los campos del formulario y oprima el botón "Enviar"

Preguntas, aportes o
comentarios:

Nombre y apellido:

País:

Dirección de E-Mail:

Enviar

Borrar

Dr. Domingo Pozzer
Presidente
Comité Científico

arritmias@funcacorr.org.ar

Dr. Armando Pacher
Presidente
Comité Técnico Organizador

apacher@fac.org.ar

Copyright FAC - CETIFAC
Bioingeniería UNER
cetifac@fac.org.ar



Tope

Actualización: 03 -Oct-2003