

¿Cuál es el rol de los receptores de mineralocorticoides en la disfunción vascular?

Victorio JA, Clerici SP, Palacios R, Alonso MJ, Vassallo PV, Jaffe IZ, et al. Spironolactone prevents endothelial nitric oxide synthase uncoupling and vascular dysfunction induced by β -adrenergic overstimulation: Role of perivascular adipose tissue. *Hypertension* 2016;68:726-35. <http://doi.org/bskr>

La hiperactividad simpática con aumento de los niveles de catecolaminas y de la expresión de receptores adrenérgicos es una característica común de muchos trastornos cardiovasculares, como la hipertensión arterial, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva. Aunque la importancia de la sobreestimulación β -adrenérgica (β -AR) en la patogénesis de la disfunción ventricular izquierda se ha estudiado ampliamente, se conoce menos cuál es su efecto sobre la función vascular.

La estimulación β -AR genera una respuesta vasoconstrictora anormal en las arterias aorta, coronarias y cerebral, con incremento de la respuesta vasoconstrictora al isoproterenol y mayor generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Así, es claro que la hiperestimulación β -AR conduce a una disfunción vascular; sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen a esta alteración aún no se han dilucidado.

En este estudio, Victorio y colaboradores se plantearon investigar el posible rol de los receptores AT1 de angiotensina (AT1R), de los receptores de mineralocorticoides (MR) y del tejido adiposo perivascular (TAPV) en la disfunción vascular inducida por la administración *in vivo* de isoproterenol. Estos autores plantearon la hipótesis de que la activación de los MR induce desacoplamiento de la enzima eNOS, aumento del estrés oxidativo y reduce el efecto anticontráctil del TAPV luego de la hiperestimulación β -AR.

Para probar esta hipótesis utilizaron anillos de arteria aorta de ratas tratadas con isoproterenol durante 7 días, en los cuales observaron un incremento de la contractilidad cuando se incubaron con fenilefrina. Este efecto contráctil no se alteró con el tratamiento con losartán, mientras que se previno cuando los animales se trataron con espironolactona. Además, la relajación vascular estimulada con acetilcolina o nitroprusiato de sodio no se modificó con ninguno de los dos tratamientos. Luego, los autores evaluaron el efecto de la inhibición de la enzima eNOS sobre la respuesta contráctil a fenilefrina y el tratamiento antioxidante con

superóxido dismutasa, demostrando que la activación de los MR es responsable del aumento de la producción de anión superóxido y de la menor producción de NO asociada con sobreestimulación β -AR.

Las funciones de los MR se llevan a cabo por translocación al núcleo para regular la transcripción de genes (mecanismos genómicos) o mediante la activación de vías de señalización citoplasmáticas (mecanismos no genómicos). El tratamiento con isoproterenol aumentó la relación nuclear/citoplasmática de los MR en la aorta e incrementó la expresión génica del gen diana para los MR en células del músculo liso. Dado que los MR pueden ser activados por aldosterona y también por algunos corticosteroides, los autores investigaron si el isoproterenol activa los MR mediante la modulación de los niveles de ligandos endógenos. En consecuencia, se midieron los niveles plasmáticos y en TAPV de aldosterona y corticosterona. Los niveles en plasma y en TAPV de aldosterona se incrementaron con el tratamiento con espironolactona, consistente con un mecanismo de retroalimentación asociado con el bloqueo de los MR. Ninguno de los tratamientos (isoproterenol y espironolactona) afectó los niveles de corticosterona en plasma. Sin embargo, el contenido de corticosterona aumentó en TAPV después del tratamiento isoproterenol, mientras que la espironolactona no alteró este efecto.

Este estudio demostró que la espironolactona, un antagonista de los MR, pero no el losartán (bloqueante AT1), abolió el aumento de la respuesta vasoconstrictora a la fenilefrina inducida por sobreestimulación β -AR. El efecto vascular de la espironolactona se asoció con una mayor dimerización de la enzima eNOS, expresión de HSP90 y producción de NO. Además, redujo la producción de superóxido derivada de la eNOS e inhibió las vías genómicas y no genómicas de los MR. Los autores han encontrado también niveles elevados de corticosterona en TAPV después de la estimulación β -AR. Estos resultados apoyan un modelo en el cual la estimulación β -AR crónica promueve la activación de los MR vasculares, lo que da por resultado un desacoplamiento de la eNOS y aumento del estrés oxidativo.

Este estudio sugiere una nueva relación entre la señalización de los receptores β -adrenérgicos y la activación de los MR vasculares como mecanismo de disfunción vascular. De esta manera, este modelo proporciona un nuevo mecanismo por el cual los antagonistas de los MR pueden ejercer efectos protectores en pacientes con enfermedad cardiovascular, mediante la prevención de la disfunción vascular asociada con un estado hiperadrenérgico, como la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio y la hipertensión arterial esencial.