

Aumento selectivo del óxido nítrico intrahepático en el tratamiento de la hipertensión portal

AGUSTÍN ALBILLOS

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Unidad I+D Asociada al CSIC. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

Puntos clave

● El aumento de la resistencia vascular intrahepática en la cirrosis posee un componente funcional por aumento del tono vascular, que en su mayor parte se debe a déficit en la producción hepática de óxido nítrico.

● Incrementar la producción intrahepática de óxido nítrico puede hacerse farmacológicamente o mediante transferencia de genes que aumenten la actividad de la óxido nítrico sintetasa, pero si estas estrategias carecen de selectividad hepática también potencian la síntesis de óxido nítrico en la circulación sistémica y la vasodilatación periférica.

● Un donador hepático de óxido nítrico altamente selectivo podría utilizarse como fármaco único a dosis suficientemente altas para reducir la presión portal, sin necesidad de combinarlo con otros fármacos y sin causar hipotensión arterial.

● El NCX-1000 es el primer donador de óxido nítrico con selectividad por la circulación hepática que se ha diseñado: se compone de una molécula de ácido ursodeoxicólico que sirve de vehículo a una molécula de óxido nítrico. En estudios preclínicos incrementa la concentración hepática de derivados del óxido nítrico, atenúa la hiperreactividad del hígado cirrótico al estímulo alfaadrenérgico y aumenta su capacidad vasodilatadora y de adaptación a incrementos del flujo sanguíneo.

● Las estatinas potencian la producción endotelial de óxido nítrico y se ha constatado que una dosis única reduce la resistencia vascular hepática en pacientes con cirrosis.

Un aumento del tono vascular hepático contribuye al incremento de la resistencia vascular intrahepática (RVI) en la cirrosis. El principal factor causante es un defecto en la producción de óxido nítrico (ON) por las células del endotelio sinusoidal hepático. La corrección de este déficit reduciría la RVI y la presión portal, e incrementaría la capacidad del hígado cirrótico para acomodar aumentos del flujo sanguíneo, como los que ocurren después de la ingesta. No obstante, cualquier estrategia encaminada a incrementar el ON en la circulación hepática debe evitar su aumento en la circulación esplácnica y sistémica, pues de otro modo se potenciaría la vasodilatación periférica y la retención hidrosalina que se producen en la cirrosis. En este artículo revisaremos las bases fisiopatológicas en las que se fundamenta el uso de fármacos que aumentan la producción intrahepática de ON y su potencial utilidad en el tratamiento de la hipertensión portal.

TONO VASCULAR DEL HÍGADO CIRRÓTICO Y PRODUCCIÓN DE ON

La hipertensión portal se inicia en la cirrosis con el aumento de la resistencia que ofrecen los sinusoides hepáticos al flujo sanguíneo portal. La hiperemia esplácnica, que se desarrolla posteriormente, mantiene y agrava la hipertensión portal establecida. El aumento en la RVI se debe, sobre todo pero no exclusivamente, a los cambios estructurales de la microcirculación hepática en la cirrosis, como son: fibrosis, regeneración nodular y trombosis vascular (fig. 1). Estudios en hígado perfundido de rata cirrótica demostraron que el aumento de la RVI también se debe a un componente dinámico, secundario al aumento del tono vascular¹. Se cree que este aumento del tono vascular es secundario al desequilibrio que existe en el hígado cirrótico entre un déficit en la producción de vasodilatadores (como el óxido nítrico) y un incremento en la producción

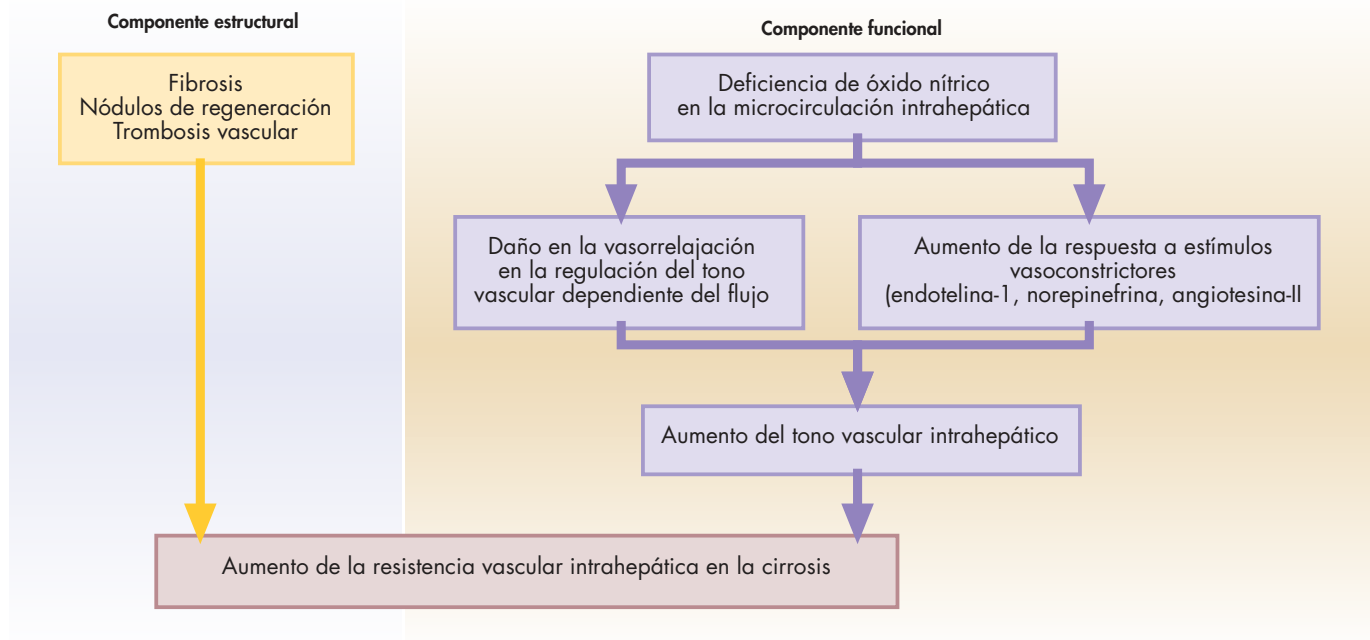


Figura 1. Mecanismos involucrados en el aumento de la resistencia vascular intrahepática en la cirrosis.

y/o en la respuesta a vasoconstrictores (como la endotelina-1, la angiotensina II, la norepinefrina o los prostanoides). El resultado neto de este desequilibrio es la contracción activa de los miofibroblastos, las células estrelladas activadas y las células musculares lisas de las venas intrahepáticas. El carácter funcional del componente dinámico de la RVI se demuestra por su susceptibilidad a ser modulado por fármacos (como los nitratos orgánicos, los adrenolíticos y los bloqueadores del calcio) o por los factores endógenos mencionados, lo que constituye la base fisiopatológica para el empleo de vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión portal.

El vasodilatador ideal debería de ser capaz de relajar selectivamente los vasos intrahepáticos, con lo que además de reducir la presión portal aumentaría el flujo sanguíneo y mejoraría la función hepática. En la práctica, esta estrategia ha fracasado por la ausencia de selectividad por la microcirculación hepática de los vasodilatadores que se han empleado, lo que potencia la vasodilatación sistémica y la retención hidrosalina². Disponemos de dos estrategias para reducir la RVI en la cirrosis: incrementar la producción intrahepática de ON, objeto de este artículo, o bloquear la actividad de los vasoconstrictores.

El principal mecanismo causante del aumento del tono vascular del hígado cirrótico es un déficit en la liberación de ON por las células endoteliales de los sinusoides. En condiciones normales estas células sintetizan ON, basalmente y sobre todo en respuesta al estrés secundario al aumento del flujo, por la acción de la ON sintetasa endotelial (ONSe)^{3,4}. En la cirrosis disminuye la actividad de la ONSe y la producción intrahepática de ON, lo que se traduce en un aumento del tono vascular hepático y en una reducción de la respuesta vasodilatadora del hígado para adaptarse a incrementos repentinos del flujo sanguíneo, como los que ocurren en el período posprandial^{5,6}. Se cree que la reducción de la actividad de la ONSe se debe a afectación postraslacional en alguna de las modificaciones que

presenta esta enzima, como son una mayor unión a la caveolina-1 (proteína que inhibe la actividad de la eNOS)⁶ o menor actividad de la proteincinasa B (Akt) (enzima que fosforila y aumenta la actividad de la eNOS)⁷. El lecho vascular del hígado cirrótico no sólo es deficitario en producir ON, sino que además responde menos al efecto vasodilatador del propio ON, lo que se ha atribuido a su inactivación por un exceso de productos del estrés oxidativo, como el anión superóxido⁸. Considerando la relevancia patogénica que posee el déficit de ON en el aumento del tono y de la resistencia vascular del hígado cirrótico, los fármacos que liberen ON en la microcirculación intrahepática pueden ser útiles en el tratamiento de la presión portal.

NITRATOS ORGÁNICOS: DONADORES NO SELECTIVOS DE ON

Los nitrovasodilatadores, y específicamente los nitratos orgánicos, como el 5-mononitrato de isosorbida (MIS), se han utilizado para reducir la presión portal desde antes de descubrirse el ON (tabla 1). Los nitratos orgánicos son profármacos de los que el ON se libera enzimáticamente⁹. Estos fármacos reducen la presión portal relajando los vasos intrahepáticos, induciendo vasoconstricción arteriolar esplácnica refleja a la hipotensión arterial que causan, reduciendo la resistencia de los vasos colaterales o, probablemente, por combinación de estos mecanismos¹⁰. De modo semejante a lo que ocurre con otros vasodilatadores, el principal problema de los nitratos orgánicos es su falta de selectividad por los vasos intrahepáticos, pues también aumentan el ON en la circulación periférica. De hecho, el MIS causa hipotensión arterial incluso a la dosis mínima necesaria para reducir la presión portal¹¹. Tres son los factores en los que

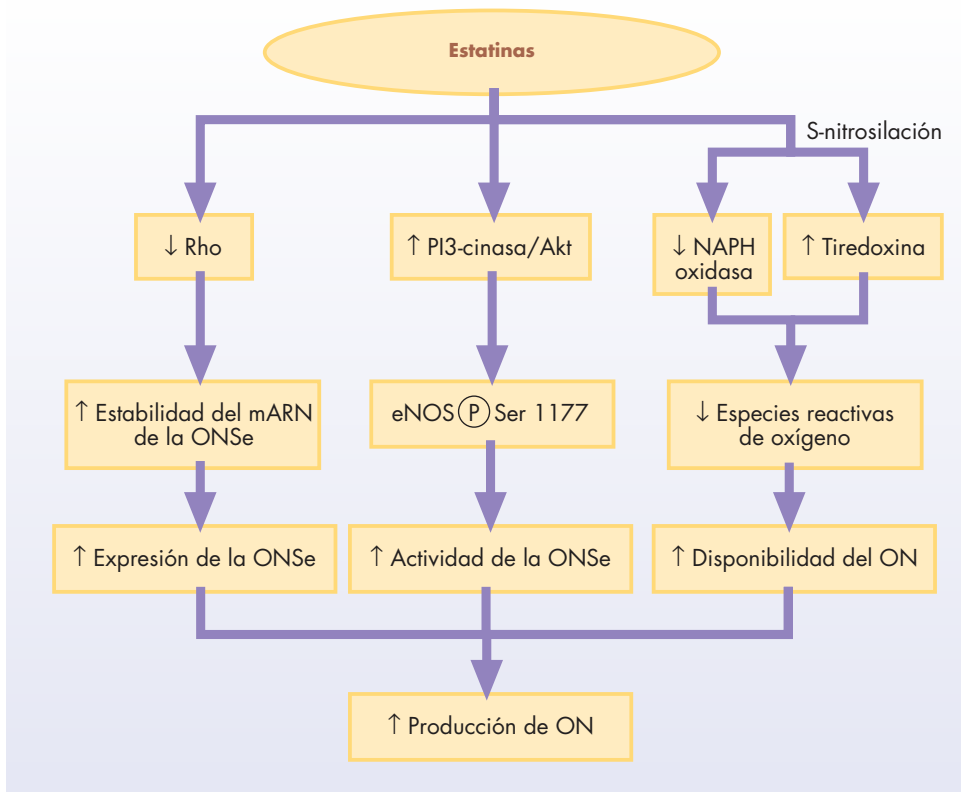


Figura 2. Mecanismos de aumento de la producción endotelial de óxido nítrico por estatinas. Las estatinas regulan la reactividad vascular aumentando la producción y biodisponibilidad del óxido nítrico (ON). Las estatinas aumentan la estabilidad de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe) inhibiendo la actividad de la Rho/Rho-quinasa. Estimulan, además, la activación de la ONSe, mediante su fosforilación en el residuo de serina 1177 por estimulación de la ruta P3cinasa/Akt. Las estatinas reducen las especies reactivas del oxígeno, como el anión superóxido, estimulando la presencia de tioredoxina o inhibiendo a la NADPH oxidasa.

subyace la mayor sensibilidad de los vasos sistémicos en comparación con los intrahepáticos al efecto dilatador de los nitratos orgánicos en: *a)* la afectación del hígado cirrótico para metabolizar los nitratos y liberar ON; *b)* el escape a la circulación sistémica por las colaterales portosistémicas de los nitratos administrados por vía oral, y más importante, *c)* el aumento de la actividad de la ONSe en la circulación esplácnica y sistémica^{8,12}. La hipotensión arterial es el principal factor que limita alcanzar dosis de MIS suficientemente altas para reducir eficazmente la presión portal.

AUMENTO SELECTIVO DE LA PRODUCCIÓN INTRAHEPÁTICA DE ON EN LA CIRROSIS

La ausencia de selectividad por la circulación intrahepática de los nitratos orgánicos hace que no sean el tratamiento idóneo de la hipertensión portal. Con el fin de incrementar su eficacia en reducir la presión portal y atenuar sus efectos adversos, el MIS se combina en la práctica clínica con los bloqueadores betaadrenérgicos^{13,14}. Las investigaciones recientes se encaminan al desarrollo de estrategias y de agentes terapéuticos que liberen selectivamente ON en el hígado cirrótico, supliendo su insuficiente producción a ese nivel, sin incrementar su presencia en las circulaciones esplácnica y sistémica. Teóricamente, un donador hepático de ON altamente selectivo podría utilizarse como fármaco único a dosis lo suficientemente altas para reducir la presión portal, sin necesidad de combinarlo con otros fármacos y sin que causase hipotensión arterial. En la actualidad, estas estrategias aún se encuentran en una fase preclínica (tabla 1).

Fármacos donadores de ON con selectividad hepática

El primer donador selectivo de ON que se ha diseñado es el NCX-1000, un compuesto estable obtenido por la unión de dos moléculas activas, ácido ursodeoxicólico (UDCA) y ON. Tras su absorción oral, se metaboliza rápida y completamente en el hígado, incluso en situaciones de afectación hepática, conjugándose la fracción UDCA a ácido tauro-ursodeoxicólico y liberándose el ON^{15,16}.

El NCX-1000 se ha evaluado en varios modelos experimentales de cirrosis. En el primero, su administración concomitante con tetracloruro de carbono redujo la fibrogénesis hepática y la RVI, ésta última probablemente como resultado de la acción antifibrótica del ON, que más que favorecer la regresión de la cirrosis previno su desarrollo¹⁵. Posteriormente, se han evaluado los efectos hemodinámicos del NCX-1000 en dos modelos de cirrosis experimentales, tetracloruro de carbono y ligadura de colédoco, en los que su administración se inició una vez que la cirrosis ya estaba establecida^{16,17}. En estos trabajos, el NCX-1000 aumentó la concentración hepática de nitritos/nitratos y de GMPC, así como la biliar de ácidos biliares totales y de ácido tauro-ursodeoxicólico, lo que indica que las células del hígado utilizan eficazmente el ON liberado tras la metabolización hepática del NCX-1000. El NCX-1000 no modificó la presión arterial, lo que demostró la selectividad de su efecto por la circulación hepática. Además, este fármaco atenuó la hiperrespuesta del hígado cirrótico al estímulo alfa-adrenérgico y aumentó la capacidad hepática para acomodar incrementos del volumen sanguíneo. Estos resultados sugieren que el NCX-1000 puede relajar el hígado cirrótico y puede ser útil para prevenir aumentos de la presión portal secundarios a incrementos del flujo sanguíneo portal, como los que tienen lugar en el período posprandial. El punto de mayor controversia en estos estudios es el que concierne a la presión portal ba-

sal, que descendió en el estudio que utilizó ratas con cirrosis por ligadura de colédoco y no en el de cirrosis por tetracloruro de carbono. Investigaciones futuras han de aclarar si esta discrepancia obedece al diferente modelo utilizado o a problemas metodológicos. La cuestión no es irrelevante, pues el NCX-1000 ha de reducir la presión portal basal para ser útil clínicamente y no quedar relegado a un papel como adyuvante de otros fármacos.

Activación de la ruta Akt de fosforilación de la ONSe

El aumento en la actividad de la ONSe por activación de la ruta Akt de fosforilación puede llevarse a cabo farmacológicamente mediante estatinas o por transferencia génica. La transfección de adenovirus con Akt constitutivamente activada a ratas cirróticas incrementó la fosforilación y la actividad hepática de la ONSe y la síntesis de ON y redujo la presión portal, estrategia limitada hoy por hoy sólo al ámbito experimental⁷. El empleo de estatinas sí podría tener una aplicabilidad terapéutica más inmediata. Además de sus efectos como hipolipemiantes, las estatinas mejoran la función endotelial, poseen propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias y reducen el estrés oxidativo y la inflamación en la pared vascular¹⁸. En su mayoría, estos efectos ocurren precozmente, incluso en las primeras 24 h, y son, por tanto, independientes del efecto del fármaco en el colesterol plasmático. En relación con sus efectos sobre las células endoteliales, las estatinas potencian la producción de ON incrementando la expresión y actividad de la ONSe y la biodisponibilidad del ON (fig. 2). El efecto más inme-

diato de las estatinas es aumentar la actividad de ONSe al potenciar la ruta Akt de fosforilación. Más lentamente, las estatinas modifican la ONSe postraslacional reduciendo la expresión de la proteína inhibitoria caveolina-1 e incrementando su interacción con la proteína estimuladora Hsp90, entre otros. Por estos mecanismos, las estatinas podrían reducir el elevado tono y la resistencia vascular del hígado cirrótico y la presión portal.

Por el momento sólo un estudio ha evaluado los efectos hemodinámicos de las estatinas en pacientes con cirrosis¹⁹. En este trabajo una dosis única de simvastatina (40 mg) redujo en un 14% la RVI y aumentó el flujo sanguíneo hepático, sin modificar la presión portal. Además de relajar los vasos intrahepáticos, incrementó la capacidad del hígado para acomodar el aumento del flujo sanguíneo provocado por la ingesta de una comida estándar. La simvastatina aumentó la concentración de metabolitos de ON en la vena hepática, basalmente y después de la ingesta, lo que sugiere que su efecto como vasodilatador hepático fue mediado por un aumento en la producción de ON. Es importante mencionar que en estos pacientes la simvastatina no modificó la presión arterial. Esta aparente selectividad de las estatinas por la microcirculación hepática podría deberse a que estos medicamentos sólo incrementan la producción de ON en los endotelios disfuncionantes, como el del hígado cirrótico, pero no en los normales. De hecho, las estatinas sólo reducen la presión arterial en ratas con disfunción endotelial e hipertensión arterial, pero no en animales sanos²⁰. En la actualidad se están llevando a cabo estudios para constatar si estos efectos beneficiosos en la hemodinámica y producción hepática de ON de una dosis única de simvastatina se confirman tras su administración continuada. Es importante resaltar que el riesgo de hepatotoxicidad por estatinas, de por sí muy bajo, no está incrementado en pacientes con enfermedad hepática previa²¹.

Tabla 1. Fármacos y estrategias para reducir la elevada resistencia vascular del hígado cirrótico

Fármacos donadores de óxido nítrico

Sin selectividad hepática: 5-mononitrato de isosorbida

Con selectividad hepática: NCX-1000

Aumento de la actividad de la óxido nítrico sintetasa hepática

Activación de la ruta Akt de fosforilación de la ONS endotelial

Mediante transfección viral de la Akt constitutivamente activada

Mediante estatinas: simvastatina

Transferencia del gen de la óxido nítrico sintetasa

Bloqueadores de los receptores alfa-1-adrenérgicos

Sin actividad bloqueadora de los receptores betaadrenérgicos: prazosín

Con actividad bloqueadora de los receptores betaadrenérgicos: carvedilol

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina

Bloqueadores del receptor tipo I de la angiotensina II: losartán, ibersartán

Bloqueadores del receptor de endotelina

Bloqueadores de los receptores ETA y ETB: bosentán, RO48-5695

Bloqueadores selectivos del receptor ETA: W135252, FR13931

Transferencia del gen de la ON-sintetasa

La transferencia a las células hepáticas del gen de las isoformas endotelial y neuronal de la ONS aumentó la expresión de esta enzima y la síntesis de ON y redujo la presión portal en dos modelos diferentes de cirrosis experimental²²⁻²⁴. Sin embargo, en la actualidad esta terapia sólo puede considerarse experimental.

BIBLIOGRAFÍA



- Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol.* 1985;1:325-37.
- Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology.* 1995;109:1257-65.
- Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Hepatology.* 1998;28:926-31.
- Shah V, Haddad F, García-Cardena G, Frangos J, Mennone A, Groszmann R, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest.* 1997;100:2923-30.
- Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology.* 1998;114:344-51.

6. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117:1222-8.
7. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernández-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, et al. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 2003;125:522-31.
8. Dudenhofer AA, Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Gupta T, Groszmann RJ. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2002;36:381-5.
9. Harrison D, Bates J. The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. *Circulation*. 1993;87:1461-7.
10. Albillos A. Therapeutic tools in portal hypertension. En: *Portal hypertension*. Groszmann RJ, Bosch J, editors. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 175-84.
11. Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:378-84.
12. Groszmann R. Beta-adrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: The good, the bad, the ugly. *Gastroenterology*. 1997;113:1794-7.
13. García-Pagan JC, Feu F, Bosch J, Rodés J. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Intern Med*. 1991;114:869-73.
14. Albillos A, García-Pagan JC, Iborra J, Bandi JC, Cacho G, Pérez-Páramo M, et al. Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension. *Gastroenterology*. 1998;115:116-23.
15. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, et al. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:8897-902.
16. Fiorucci S, Antonelli E, Brancalione V, Sanpaolo L, Orlandi S, Distrutti E, et al. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol*. 2003;39:932-9.
17. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Iwakiri Y, Groszmann RJ. A liverspecific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and methoxamine in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2003;39:940-6.
18. Walter DH, Zeiher AM, Dimmeler S. Effects of statins on endothelium and their contribution to neovascularization by mobilization of endothelial progenitor cells. *Coronary Artery Disease*. 2004;15:235-42.
19. Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;126:749-55.
20. Susic D, Vagaric, Ahn J, Slama M, Frohlich ED. Beneficial pleiotropic effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1091-7.
21. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126:1287-92.
22. Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest*. 2000;105:741-8.
23. Van de Castele M, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, et al. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetized carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut*. 2002;51:440-5.
24. Van de CM, Van Pelt JF, Nevens F, Fevery J, Reichen J. Low NO bioavailability in CCl4 cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis combined with decreased superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: a comparison of two portal hypertensive rat models with healthy controls. *Comp Hepatol*. 2003;2:2.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology*. 2002;35:478-91.

Exhaustiva revisión sobre la biología del óxido nítrico en la cirrosis, en la que se explica la paradoja de esta enfermedad en la que existe un déficit de su síntesis en la circulación hepática y un exceso en la circulación sistémica.

Shah V, Haddad F, Garcia-Cardena G, Frangos J, Mennone A, Groszmann R, Sessa W. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*. 1997;100:2923-30.

Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117:1222-8.

Estudios que establecen la importancia del óxido nítrico en la regulación del tono vascular del hígado normal y cirrótico.

Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, García-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;126:749-55.

Estudio en el que se demuestra que la simvastatina incrementa la producción de óxido nítrico del hígado cirrótico, reduce su elevada resistencia vascular e incrementa su capacidad para acomodar incrementos en el volumen sanguíneo.