



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Fisiología del endotelio vascular

Alumno: Mauri Carrasco, Alejandro



Fisiología del endotelio vascular

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica

Alumno: Mauri Carrasco, Alejandro

Tutor: Mate Barrero, Alfonso

Cotutora: Vázquez Cueto, María del Carmen

Departamento de Fisiología. Universidad de Sevilla

Promoción 2014-2019

Agradecimientos:

A mis tutores, Alfonso Mate y Carmen Vázquez, por su ayuda, constancia y compromiso durante el presente año académico.

RESUMEN

El endotelio es una monocapa de células situada en los vasos sanguíneos que separa la sangre de otros tejidos y cuya función principal es la regulación y la perfusión sanguínea por todo el organismo a través de cambios del tono vascular, pero también juega un papel fundamental en la homeostasis y en la inflamación. El tejido consta de una gran variedad de células endoteliales con características diferentes, es por ello que se considera un tejido heterogéneo, lo que le permite ejercer funciones diferentes en el organismo.

Durante la disfunción endotelial se produce una pérdida del balance entre vasodilatación y vasoconstricción, de manera que el estado vasoconstrictor pasa a ser dominante, conllevando cambios fisiopatológicos progresivos que expresan estados de proinflamación, prooxidación, procoagulación y adhesión celular. Uno de los factores de riesgo más importantes en el desencadenamiento de la disfunción endotelial es el estrés oxidativo, clave en el desarrollo de múltiples enfermedades cardiovasculares como obesidad, hipertensión o aterosclerosis. El aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) favorece la liberación de factores inflamatorios y disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), factor vasodilatador esencial en la regulación vascular. De este modo, mantener la funcionalidad del endotelio es esencial, pudiendo contribuir a evitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

La función endotelial puede ser medida mediante su capacidad para ejecutar varias funciones como la expresión de moléculas de adhesión, el mantenimiento de un ambiente antitrombótico o la regulación del tono vascular, para la cual se hace una valoración de la vasodilatación dependiente de endotelio usando distintos agonistas de la liberación de NO.

ABREVIATURAS

- AGEs: Productos de la Glicosilación Avanzada
- ATP: Adenosín Trifosfato
- BH₄: tetrahidrobiopterina
- CAM: Moléculas de Adhesión Celular
- DM-1: Diabetes mellitus de tipo 1
- DM-2: Diabetes mellitus de tipo 2
- EDHF: Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio
- EET: Ácido Epoxieicosatrienoico
- eNOS: Enzima Óxido Nítrico Sintetasa Endotelial
- EPCR: Receptor Endotelial de la Proteína C
- ET-1: Endotelina 1
- FMN: Flavin Mononucleótido
- GLUT1: Transportador de Glucosa Tipo 1
- GMPc: Guanosín Monofosfato cíclico
- HLP: Heparina Sulfato Proteglicano
- ICAM: Moléculas de Adhesión Intracelular
- iNOS: Enzima Óxido Nítrico Sintetasa inducible
- JAM: Molécula de adhesión celular
- LDL: Lipoproteína de Baja Densidad
- NADPH: Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato
- nF-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas
- nNOS: Enzima Óxido Nítrico Sintetasa neuronal
- NO: Óxido Nítrico
- PAR: Receptores Activados por proteasas
- PE-CAM: Moléculas de Adhesión Plaquetas-célula Endotelial
- ROS: Especies Reactivas de Oxígeno
- SGLT: Transportador Sodio/Glucosa
- TFPI: Inhibidor de la vía del Factor Tisular
- TNF-alfa: Factor de Necrosis Tumoral alfa
- VCAM: Moléculas de Adhesión de Células Vasculares
- VE-cadherina: Cadherina del Endotelio Vascular

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 3 |
| ABREVIATURAS | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 7 |
| OBJETIVOS | 8 |
| MÉTODO | 8 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 9 |
| 1) Qué es el endotelio vascular..... | 9 |
| 2) Marco histórico..... | 10 |
| 3) Estructura del endotelio..... | 10 |
| 4) Funciones del endotelio..... | 14 |
| 4.1- Función vasomotora..... | 15 |
| 4.2- Función anticoagulante..... | 19 |
| 4.3- Barrera selectiva y permeable..... | 19 |
| 5) Disfunciones del endotelio vascular..... | 20 |
| 5.1- Disfunción endotelial e hipertensión arterial..... | 22 |
| 5.2- Disfunción endotelial y diabetes..... | 23 |
| 5.3- Disfunción endotelial y aterosclerosis..... | 23 |
| 5.4- Disfunción endotelial y tabaquismo..... | 24 |
| 5.5- Importancia del estrés oxidativo en la disfunción endotelial..... | 24 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| BIBLIOGRAFÍA | 26 |

INTRODUCCIÓN

El endotelio está formado por una monocapa de células endoteliales que se encuentra en la capa más interna de la pared de los vasos sanguíneos (Figura 1). Esta capa simple tiene un espesor de entre 10-50 μm y conforma el tejido endotelial, que es el órgano más extenso y uno de los más importantes del organismo (Carvajal, 2017).

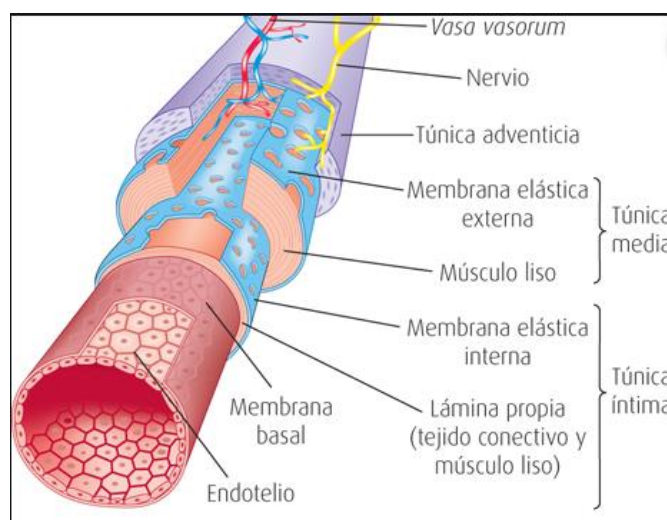


Figura 1. Esquema de las diferentes capas de un vaso sanguíneo. Fuente: Julio Sepúlveda Saavedra. Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular, 2e. [Consultado en diciembre de 2019]. Disponible en: www.accesomedicina.com

Las células endoteliales realizan una serie de funciones que son fundamentales para la biología vascular como la homeostasis, que es la capacidad del organismo para mantener y regular sus condiciones internas, tales como temperatura, presión sanguínea o frecuencia respiratoria, entre otros (Widlansky, 2011).

Sin embargo, cuando el endotelio se altera, tiene lugar un desequilibrio en el balance vasoconstricción-vasodilatación, de manera que la vasoconstricción llega a ser dominante y da lugar a cambios fisiopatológicos con el tiempo (Rajendran et al, 2013). Estas alteraciones generan una respuesta en las células endoteliales que se conocen como activación o disfunción endotelial. En general, todas estas alteraciones dan como consecuencia estados de proinflamación, procoagulación o adhesión de leucocitos (M.Mudau et al, 2012), y precisamente existen investigaciones que vinculan estos procesos con un aumento del riesgo cardiovascular (Steyers Curtis, 2014), entre otros factores de riesgo como puede ser la reacción autoinmune del organismo (Xavier Castellón et al, 2015).

OBJETIVOS

El propósito de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la fisiología del tejido endotelial, su función y las posibles enfermedades causadas por una disfunción endotelial. Por otro lado, se describen diferentes técnicas y marcadores para identificar y detallar la función endotelial.

MÉTODO

La elaboración del presente trabajo se ha realizado por medio de una búsqueda de artículos a través de PubMed, motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos de revistas científicas, así como la base de datos de recursos electrónicos de la biblioteca de la Universidad de Sevilla. Estas bases de datos se componen de referencias bibliográficas sobre artículos de investigación científicos, publicados en revistas de impacto en el área. Además, se han revisado artículos citados en aquellas revisiones seleccionadas de las búsquedas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1) Qué es el endotelio vascular

El endotelio está compuesto por millones de células que recubren el interior de venas, arterias y capilares. Si pudiera extenderse cubriría una superficie de hasta 7000 metros cuadrados, y su peso es de alrededor de un kilogramo, casi como nuestro cerebro.

Las células endoteliales se caracterizan por tener una morfología alargada (unos 30 μm de largo, 12 de ancho y 0,3 de alto) y una polaridad apical-basal que se traduce en una variedad de funciones según su localización en el endotelio, ello les permite por ejemplo secretar distintas proteínas y mediadores químicos hacia la matriz extracelular (exterior de los vasos) pero también hacia el torrente sanguíneo (interior de los vasos).

La energía metabólica de estas células se obtiene principalmente mediante proceso glucolítico, en condiciones aerobias se degrada prácticamente toda la glucosa a lactato (tan sólo un 0,4% se transforma en ácido tricarbóxico) y se produce energía mediante el ciclo de Krebs (Culic et al. 1997). Cuando las células sufren hipoxia se intensifica el transporte de glucosa, de forma que también es posible aumentar la actividad de la glucólisis para mantener los niveles de adenosín trifosfato (ATP) cerca del rango adecuado en dicha situación. Una vez la glucosa entra a la célula, se da el proceso de fosforilación mediante la enzima hexoquinasa y entonces entra en diferentes vías, bien glucólisis o bien la ruta de las pentosas fosfato, aunque incluso pueden hacer la gluconeogénesis. Los transportadores de los que depende la energía de las células endoteliales son fundamentalmente el transportador de glucosa Tipo 1 (GLUT1), que permite la entrada intracelular de glucosa, aunque también existen cotransportadores como el de sodio/glucosa (SGLT) (Goveia et al, 2014).

A pesar de que están adaptadas a periodos de hipoxia y a bajadas de niveles de ATP, siempre suele haber cambios en la morfología interna de la célula. Realmente no se conocen con certeza cuáles son las reacciones que consumen ATP en las células endoteliales, pero sí que la bomba sodio potasio (Na^+/K^+ -ATPasa) consume alrededor de un 5%.

2) Marco histórico

El endotelio fue descrito en 1865 por el anatomista Wilhelm His, quien diferenció el revestimiento interno de los vasos. Definió como endotelio las células internas de los vasos sanguíneos, linfáticos y cavidades mesoteliales (superficie de recubrimiento en cavidades corporales tales como pericardio o pleura). Esta definición fue modificada con el tiempo, incluyéndose sólo la estructura de las células que revisten los vasos sanguíneos, linfáticos y las cavidades cardíacas internas (que es conocido como endocardio). De hecho, el endotelio es considerado como una capa monocelular que separa todos los tejidos de la circulación sanguínea (Favero et al, 2014).

3) Estructura del endotelio

El tejido endotelial está formado por una gran variedad de células endoteliales desde el punto de vista metabólico, es por eso que se considera una población heterogénea (Yauh et al, 2012), y a día de hoy aún no se conocen muchos de los mecanismos de regulación y coordinación en el organismo (Augustin et al, 1994).

La histología de este tejido, formada por una única capa de células mesenquimales, tiene en general un aspecto plano y su espesor se suele medir teniendo en cuenta la superficie del lumen, que es la parte más dinámica del tejido. Sin embargo, las células también pueden ser más gruesas y con aspecto cúbico en zonas de vénulas superiores. Así también, el espesor de estas células puede variar desde 0,1 μm en capilares y venas hasta 1 μm en la arteria aorta (Favero et al, 2014).

Las células endoteliales tienen características citológicas peculiares, como son la presencia de cuerpos de Weibel-Palade (Figura 2) (Lacolley et al, 2012). Estas estructuras son unos gránulos de almacenamiento cuya función consiste principalmente en almacenar y liberar dos moléculas, el factor Von Willebrand y la P-selectina. El factor Von Willebrand es una glucoproteína presente en la sangre que se encarga de facilitar la adhesión plaquetaria a la superficie del vaso roto, participando por tanto en el comienzo de la hemostasia; la P-selectina por su parte, es un receptor de membrana que participa en el proceso de rodamiento de los leucocitos por lo que actúan de forma activa en la hemostasia y la inflamación.



Figura 2. Observación al microscopio de cuerpos de Weibel-Palade. Fuente: Valentijn et al, 2011

Por otro lado, el endotelio puede ser continuo o discontinuo. A su vez el endotelio continuo puede ser fenestrado o no fenestrado. El continuo no fenestrado se caracteriza porque no tiene perforaciones transcelulares, mientras que el fenestrado está compuesto por poros transcelulares de aproximadamente 70 nm de diámetro que ocupan todo el espesor de las células, y la cantidad de poros varía en función del lecho vascular ya que por ejemplo en el endotelio capilar, puede ser de tipo continuo fenestrado o bien de tipo discontinuo, según las necesidades del tejido. El endotelio discontinuo es parecido al anterior, pero este último tiene un diámetro superior (aparentemente se observan unos poros más grandes). Otras diferencias pueden ser el diafragma (hendidura intercelular) y la definición de la membrana basal. En la figura 3 se observan diferentes diagramas de la morfología de estos tres tipos de endotelio (Favero et al, 2014).

El endotelio fenestrado está presente en zonas activas en filtración y con transporte entre endotelios, como el glomérulo renal o la mucosa intestinal. El endotelio no fenestrado se encuentra en arterias y venas fundamentalmente. Por último, el tejido discontinuo está en lechos vasculares sinusoidales, presentes en el hígado, el bazo o la médula ósea (Aird, 2012).

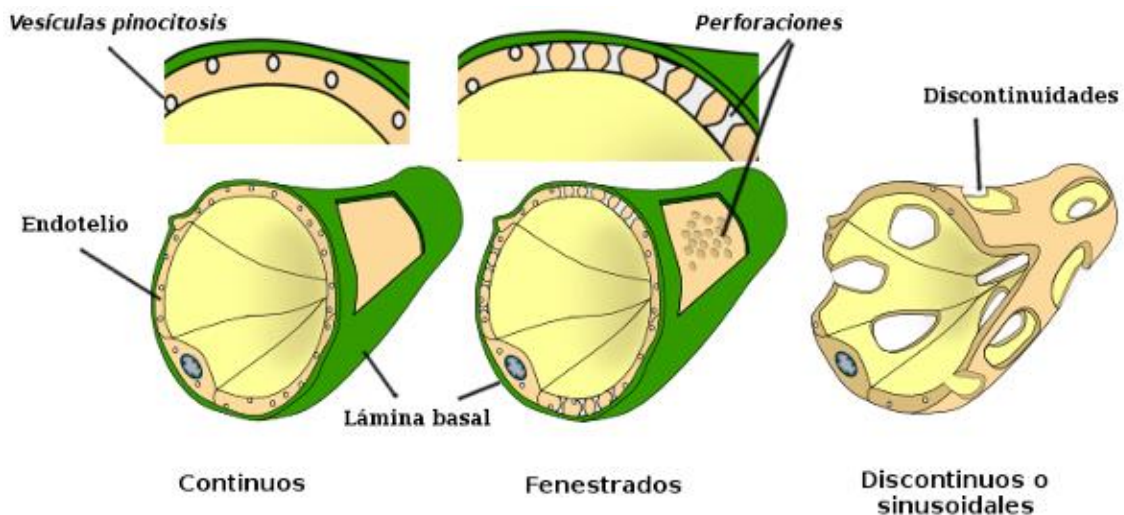


Figura 3. Variaciones morfológicas del endotelio, en función de su lugar en el organismo. Fuente: <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/endotelial.php> [Consultado en diciembre de 2019]

La permeabilidad de la barrera vascular se puede dar gracias a las uniones intercelulares, y son de dos tipos fundamentalmente: uniones apretadas o estrechas, y uniones adherentes. Las primeras se suelen encontrar en el área del endotelio que está en contacto con la luz del tubo y es la responsable en el control de la permeabilidad entre solutos de células adyacentes, las otras se encuentran regulando la difusión de proteínas de la membrana plasmática y no suelen estar presentes en zonas con poco tránsito sanguíneo, como las vénulas.

Otra gran diferencia entre las uniones apretadas y las adherentes es que las primeras tienen proteínas del tipo claudinas, ocludinas y proteínas de adhesión molecular (denominadas "JAM" en inglés); mientras que las adherentes solo tienen como proteína de membrana la cadherina del endotelio vascular (VE-cadherina) (Rajendran et al, 2013), que tiene un único dominio transmembrana que interactúa únicamente con otras moléculas VE-cadherina (Figura 4). La VE-cadherina está relacionada con procesos de angiogénesis, en los que se exige un contacto intercelular de células endoteliales (Lacolley et al, 2012).

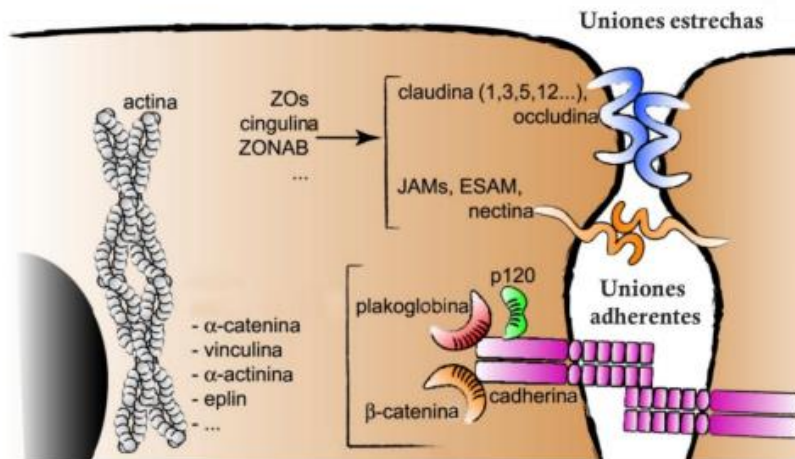


Figura 4. Esquema de uniones adherentes, uniones apretadas y sus componentes. Fuente: Dejana et al, 2009.

Las moléculas de adhesión celular (CAM) se dividen en 4 subgrupos diferentes: inmunoglobulinas, integrinas, selectinas y cadherinas.

Dentro de las inmunoglobulinas tenemos las moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1 y ICAM-2), moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM) y moléculas de adhesión plaquetas-célula endotelial (PE-CAM). Estas moléculas participan en la activación y migración de leucocitos a los tejidos, aunque solo los receptores ICAM-2 y PE-CAM se manifiestan de manera constitutiva, el resto lo hacen por citoquinas (Rajendran et al, 2013).

Las integrinas tienen dos subunidades: alfa y beta, y están presentes entre las células endoteliales. En este grupo está por ejemplo la glicoproteína IIb-IIIa (receptor del fibrinógeno).

Las selectinas son moléculas que interactúan con leucocitos o con oligosacáridos. Existen varios tipos según su lugar: Selectina E (células endoteliales); selectina P (plaquetas y células endoteliales) y selectina L (en leucocitos). La selectina E solo interviene cuando las citoquinas inflamatorias están activadas, tomando protagonismo en el rodamiento de los leucocitos (Figura 5).

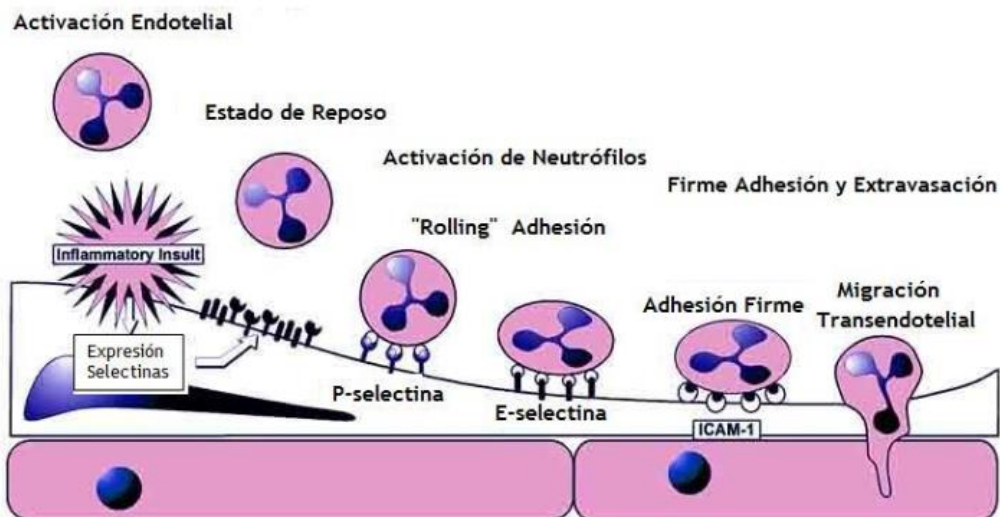


Figura 5. Proceso de activación endotelial mediado por diferentes moléculas vasoactivas. Fuente: Rajendran et al, 2013

Las cadherinas por su parte pueden facilitar la unión entre las células (un ejemplo de ella puede ser la proteína JAM) o bien pueden actuar en la extravasación de leucocitos (como es el caso de la CD99 y la CD99L) (Pober y Cotrán, 1990).

En condiciones fisiológicas, la barrera del endotelio arterial actúa de manera selectiva permitiendo una permeabilidad adecuada, pero cuando existen patologías como la aterosclerosis, la proinflamación altera la morfología de las células endoteliales y esto desestabiliza la barrera, teniendo repercusión por tanto en la permeabilidad.

4) Funciones del endotelio

Las células endoteliales tienen la capacidad de sintetizar y liberar una serie de sustancias, las cuales presentan cualidades vasoactivas, y ello se emplea en múltiples acciones importantes a nivel fisiológico, entre ellas: regulación del tono vascular, presión sanguínea, y optimización del flujo sanguíneo en zonas cercanas a cada una de estas células endoteliales.

Estas sustancias vasoactivas participan en procesos de coagulación, fibrinólisis, reacciones inflamatorias e inmunológicas. También están presentes especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno que tienen un papel en la oxidación y nitrosilación de proteínas y lípidos, respectivamente o incluso los factores de crecimiento que estimulan el crecimiento celular. Un desequilibrio en la síntesis o liberación de estas sustancias

puede acarrear un impacto negativo en la función normal del endotelio, como puede ser la pérdida de selectividad en sus membranas o incluso una disfunción endotelial (Bo et al, 2015). En la tabla 1 podemos observar una clasificación de las diferentes sustancias generadas por el endotelio.

Sustancias vasoactivas:

Vasodilatadores

Adrenalina
 Kininas
 Óxido nítrico
 Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
 Prostaciclina

Vasoconstrictores

Angiotensina II
 Prostanoides vasoconstrictores

Coagulación y fibrinólisis:

Coagulación

Factor V
 Heparán Sulfato
 Proteína Cy5
 Trombomodulina
 Factor tisular
 Factor de Von Willebrand

Fibrinólisis

Inhibidor del activador del plasminógeno
 Activador tisular del plasminógeno
 Urokinasa

Factores de crecimiento:

Factor básico de crecimiento de fibroblastos
 Factor de crecimiento similar a insulina
 Factor de crecimiento transformante

Mediadores inmunológicos e inflamatorios:

Citoquinas

Interleuquinas
 Proteína quimioatrayente de monocitos 1
 Factor de necrosis tumoral

Moléculas de adhesión:

Moléculas de adhesión intercelular
 Moléculas de adhesión célula endotelial-plaqueta
 Selectinas
 Moléculas de adhesión de células vasculares

Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno:

Especies reactivas de oxígeno

Peróxido de hidrógeno
 Hiperóxido
 Superóxido

Especies reactivas del nitrógeno

Nitrito
 Dióxido de nitrógeno
 Peroxinitrito
 Cloruro de nitrilo

Tabla 1. Sustancias sintetizadas por el endotelio vascular. Adaptado de: Bo J. et al, 2015.

Por todo ello, comprender el papel del endotelio nos permite, no solo adentrarnos en el terreno de la fisiopatología en este contexto, sino también detectar con antelación una disfunción del tejido o un factor de riesgo cardiovascular (Park et al, 2012).

4.1- Función vasomotora

Como bien hemos recordado anteriormente, la función más importante del endotelio es el control del flujo sanguíneo del organismo, así como la correcta perfusión sanguínea de todos los tejidos.

La acción se consigue a través de la regulación del tono vascular, variando el diámetro de la luz del tubo mediante un equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción. La vasodilatación está controlada por óxido nítrico, prostaciclina y factor hiperpolarizante

derivado del endotelio (EDHF), mientras que la vasoconstricción se produce gracias a la endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A2, aunque también participan las células musculares cercanas (Mikhed, et al. 2015).

La sustancia vasoactiva más importante generada por el endotelio es el NO, y dado que es de naturaleza gaseosa, puede acceder fácilmente a todas las células y tejidos. Su síntesis comienza en la L-arginina, un aminoácido que mediante la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) da lugar a citrulina y NO. Esta reacción además requiere de la presencia de oxígeno y de cofactores como NADPH (nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato), BH₄ (tetrahidrobiopterina) y FMN (flavin mononucleótido), entre otros (Hamilton y Watts, 2013).

El óxido nítrico obtenido difunde hacia las células musculares adyacentes estimulando la enzima guanilato ciclasa, la cual aumenta a su vez los niveles de GMPc (guanosín monofosfato cíclico), que es un segundo mensajero, produciendo finalmente la relajación del músculo liso (Figura 6) (Cines et al, 1998).

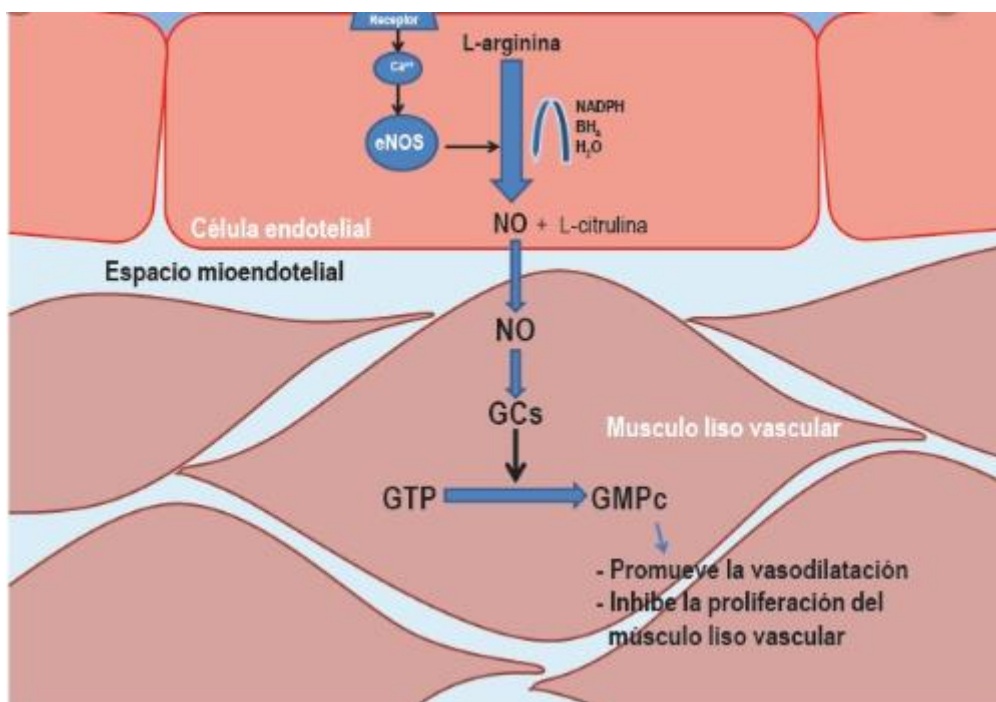


Figura 6. Esquema de la síntesis de óxido nítrico en la que participan: eNOS (enzima óxido nítrico sintetasa endotelial), GC (guanilato ciclasa), GTP (guanosín trifosfato) y GMPc (guanosín monofosfato cíclico). Adaptado de: Förstermann y Sessa, 2012.

La eNOS se encarga de transferir electrones de manera que se reduce el O₂ y se oxida la citrulina y el NO. Existen varias isoformas de la eNOS: nNOS (neuronal); iNOS (inducible) y eNOS (endotelial) (Förstermann y Sessa, 2012). En la Figura 7 se pueden observar algunos procesos en los que se encuentran inmersas dichas isoformas. La nNOS se encuentra en neuronas específicas del sistema nervioso central; la iNOS se caracteriza por regular procesos inmunes no específicos y la eNOS se relaciona con procesos de vasoconstricción y vasodilatación, así como el control de genes implicados en la aterogénesis.

Las tres isoformas están presentes en el corazón, pero tanto la nNOS como la eNOS son enzimas calciodependientes y en concreto la eNOS se encarga de mantener la función cardiaca; sin embargo, producen poca cantidad de NO. Esta enzima tiene una actividad basal de manera continua, pero es cierto que hay factores como la hipoxia o la acción de trombina, histamina, vasopresina, etc. que estimulan aún más su actividad, debido a que también aumentan la concentración de calcio intracitoplasmático.

Por otro lado, la iNOS es dependiente de la inducción tanto de citocinas (por ejemplo, el factor de necrosis tumoral, TNF- α) como de otros estímulos fisiopatológicos, produciendo grandes cantidades de NO (1000 veces más que las demás isoformas) (Strijdom et al, 2009).

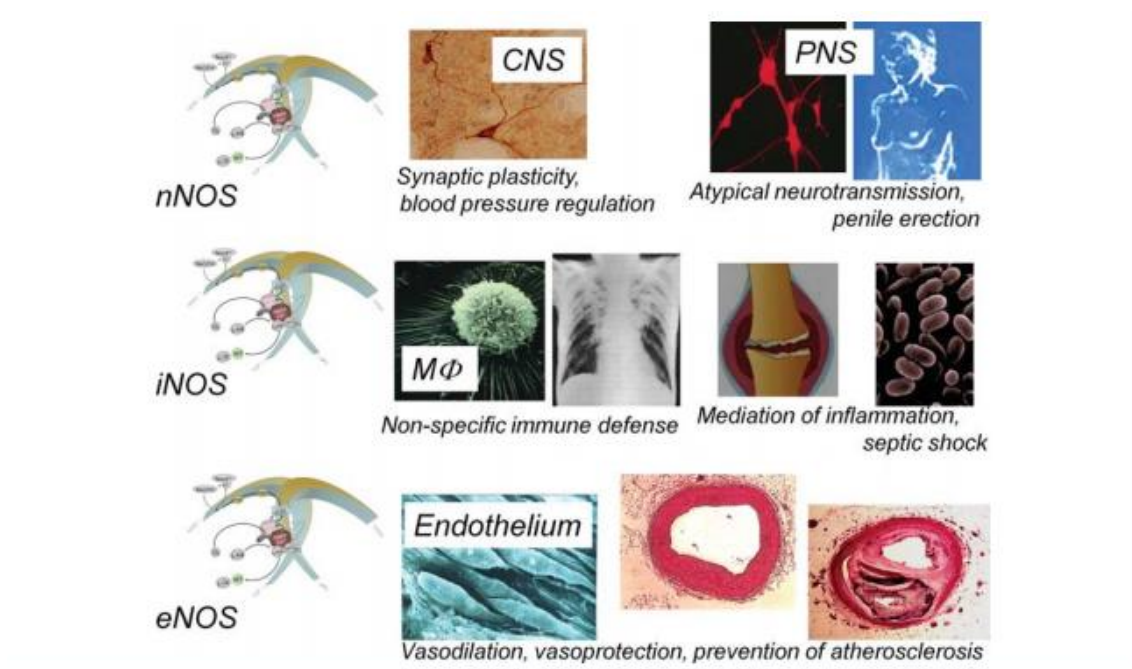


Fig. 7 Funciones destacables de las diferentes isoformas de la NOS. Fuente: Förstermann y Sessa, 2012. -
“nNOS”- enzima óxido nítrico sintetasa neuronal , -“iNOS”- enzima óxido nítrico sintetasa inducible, -
“eNOS”- enzima óxido nítrico endotelial , -“CNS”- sistema nervioso central, -“PNS”- sistema nervioso
parasimpático.

Además del óxido nítrico, existen otras sustancias que completan la función vasomotora del endotelio, como son las prostaglandinas, unos metabolitos del ácido araquidónico sintetizados gracias a la enzima ciclooxigenasa. En este caso no se producen en el endotelio y se liberan en condiciones de “shear stress” que es un proceso en el cual existe una tensión tangencial por parte de la columna de sangre sobre la estructura del endotelio, provocando una alteración tanto estructural como funcional de éste y generando en un futuro posibles disfunciones (Collins y Tzima, 2011). Las prostaglandinas tienen un papel similar al NO, pero en este caso el efecto se produce gracias a la interacción con receptores específicos de la membrana del vaso, generando un aumento del AMPc (adenosín monofosfato cíclico) que es otro segundo mensajero y provocando relajación muscular al bajar la concentración de calcio intracelular.

Para cerrar el grupo de sustancias vasodilatadoras hablamos del Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio. En este caso su origen proviene del ácido eicosatrienoico, que mediante la acción de la enzima P450 epoxigenasa da lugar a un metabolito, el ácido epoxieicosatrienoico (EETs). Su mecanismo se basa en la apertura de canales de potasio dependiente de calcio en las células musculares, de manera que al hiperpolarizarse la membrana se produce la relajación de los vasos.

En cuanto a las moléculas con carácter vasoconstrictor destacan las endotelinas, unas sustancias vasoactivas producidas por el endotelio en respuesta a una serie de factores como la angiotensina II, la hipoxia y la elevación severa de la presión. Se caracteriza por ser proinflamatoria, profibrótica, además de tener acción mitógena, y su mecanismo se regula a través de dos receptores: ET-A y ET-B.

Se han descrito hasta el momento 3 isoformas de la endotelina: ET-1, ET-2 y ET-3. La ET-1 ejerce una acción vasoconstrictora y proliferativa sobre las células de músculo liso vascular, promueve la producción de fibroblastos, afecta la permeabilidad vascular, interviene en la inflamación y es estimulante del sistema nervioso simpático. La ET-2 es sintetizada sobre todo en el riñón y en el intestino, pero también por la placenta, útero

y miocardio. La ET-3 es la de menor efecto vasoconstrictor y se produce en cerebro, vías digestivas, pulmones y riñón.

A pesar de su potente carácter vasoconstrictor, un incremento de la concentración en sangre puede resultar eventualmente en vasodilatación, debido a que las células endoteliales intentan compensar este efecto con una gran producción de NO, de manera que disminuye la liberación de ET-1.

4.2- Función anticoagulante

El endotelio es capaz de controlar la fluidez de la sangre y la coagulación gracias a la síntesis de factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico (Heiss et al, 2015).

En condiciones fisiológicas el endotelio previene la trombosis evitando la unión de células y proteínas coagulantes. La coagulación se regula de muchas formas, pero una de las principales es mediante la activación de las proteínas PAR (receptores activados por proteasas). Estas proteínas se manifiestan a través de varias isoformas: PAR-1; PAR-2; PAR-3 y PAR-4 y se expresan en células endoteliales de arterias y venas fundamentalmente.

Durante una acción endotelial correcta, lo normal es que se expresen proteínas anticoagulantes tales como: TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), trombosmodulina, EPCR (receptor endotelial de la proteína C) y HLP (proteoglicanos similares a la heparina) (Yau et al, 2012).

4.3- Barrera selectiva y permeable

Para comprender este apartado, hay que hacer referencia al capítulo “estructura del endotelio”, en el que hablamos del paso de sustancias a través del endotelio gracias a las uniones entre las células endoteliales.

Aunque parte de estos componentes pasan a través de un transporte transcelular, la mayoría se hace gracias a un transporte paracelular, es decir, entre las uniones celulares (Rigor et al, 2012). La transferencia de material a través de células endoteliales, denominado transcitosis, se efectúa mediante vesículas, los cuales pueden moverse

desde la zona basal hasta la zona más cerca del lumen. Su densidad en general es alta en los vasos tipo arterias, venas e incluso capilares, pero tiene algunas excepciones como la zona alrededor del cerebro (Lacolley et al, 2012).

Esta función es posible también por el glicocálix, una superficie que se extiende por todo el endotelio y que está compuesto sobre todo por glicoproteínas y proteoglicanos. Esta estructura permite que se filtren sustancias en función de su carga y tamaño, regulando por tanto la permeabilidad vascular y ayudando tanto a que se produzca de manera adecuada la homeostasis como también a disminuir la adhesión de partículas al endotelio (Kolka y Bergman, 2012).

Por último, es destacable comentar que debido a la permeabilidad del endotelio se pueden dar procesos de reclutamiento y extravasación de leucocitos en situación de daño tisular, así como la adhesión de citoquinas (Fels et al, 2014).

5) Disfunciones del endotelio vascular

La disfunción endotelial es una combinación de cambios fisiopatológicos en la estructura y función de las células endoteliales. En condiciones normales existe un equilibrio entre sustancias vasodilatadoras, antitrombóticas, antiproliferativas con sustancias vasoconstrictoras, protrombóticas y proliferativas, respectivamente, pero en la disfunción este balance se rompe (Saurabh et al, 2012).

Gran parte de las funciones del tejido endotelial en condiciones normales son debidas al NO, que contribuye a la homeostasia mediante numerosas acciones que compensan a la inflamación y a la trombosis, e incluso evita la apoptosis de las células de músculo liso vascular (Mudau et al, 2012). En el caso de su papel contra la inflamación, el mecanismo consiste en reducir el protagonismo y la actividad de mediadores y citocinas inflamatorias, así como la adhesión de moléculas en la superficie del endotelio. Todo ello evita un aumento del estrés oxidativo, que como veremos más adelante tiene especial importancia en la disfunción del endotelio (Hadi et al, 2005).

El motivo de la patología del endotelio es la expresión de un fenotipo endotelial alterado y que normalmente se evidencia con una concentración de NO reducida, lo que conduce

a un aumento del estrés oxidativo y a una elevada cantidad de factores proinflamatorios y protrombóticos (Ranganath et al, 2013). Todo esto da lugar a una vasoconstricción acompañada de una activación endotelial caracterizada por oxidación, inflamación y trombosis. La activación endotelial se define como la capacidad de la célula endotelial de adquirir nuevas funciones sin evidencia de daño o división celular.

Durante el estado de disfunción endotelial se expresa el factor tisular (tromboplastina, factor III) que es necesario para la generación de la trombina a través de la activación del factor VII. También se manifiestan muchos receptores y sustancias (como el Factor Von Willebrand) que estimulan aún más la adhesión plaquetaria en el lugar dañado (Yau et al, 2012). Existen numerosos factores de riesgo que pueden relacionarse con la disfunción endotelial. Entre ellos estos factores encontramos la dislipemia, hipertensión, el tabaquismo, hiperglicemia, “shear stress” o antecedentes de aterosclerosis (Symons y Dale, 2013).

La activación endotelial favorece el estado de aterosclerosis (Liao, 2013) ya que existe un aumento de la permeabilidad de las membranas de las células endoteliales, lo que permite el paso de LDL (lipoproteína de baja densidad) hasta la capa íntima del vaso sanguíneo, una vez dentro de esta capa las lipoproteínas sufren una modificación y acaban oxidándose, por lo que manifiestan unas características proinflamatorias, generando finalmente una mayor adhesión de leucocitos y de otras moléculas sobre la superficie endotelial, dando con ello la aterosclerosis (Figura 8) (Symons y Dales, 2013).

Entre los mediadores de la activación endotelial se encuentran citocinas inflamatorias como TNF-alfa, interleucinas, así como LDL oxidadas, angiotensinas, “shear stress” o fibrinógeno. También se altera la liberación de los cuerpos de Weibel-Palade (Figura 2), presentando P selectina y factor Von Willebrand en la superficie endotelial. El factor nuclear kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) tiene también un papel fundamental, ya que es el responsable de la activación del estado de inflamación y que además dará paso a la siguiente fase, donde se expresan sustancias inflamatorias como ICAM, VCAM y distintas citocinas (Funk et al, 2011).

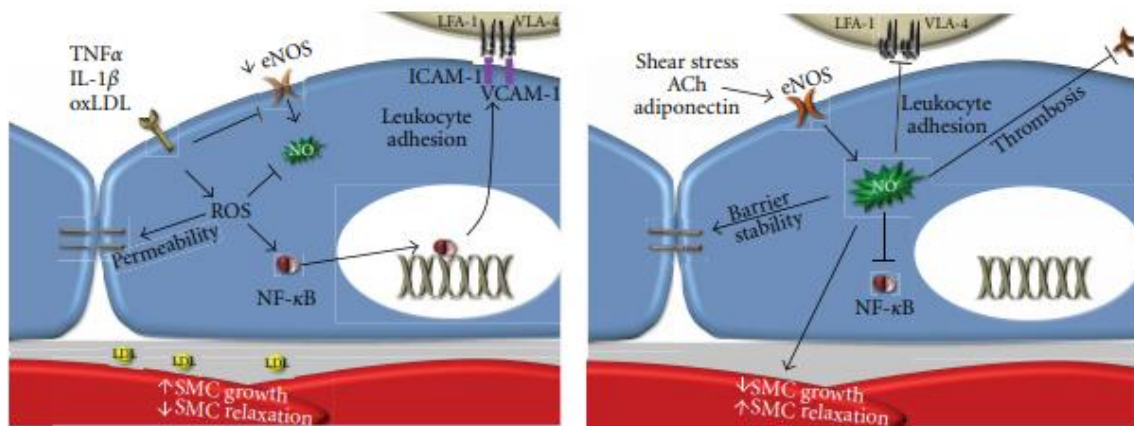


Figura 8. Alteraciones en los mecanismos de la célula endotelial a causa de la disfunción del endotelio. A la izquierda las LDL oxidadas (oxLDL) y citocinas aumentan la permeabilidad endotelial; los ROS (especies reactivas de oxígeno) actúan promoviendo la permeabilidad y además la inflamación. A la derecha, se observa el papel del NO, estabilizando la barrera endotelial, limitando la inflamación y la agregación plaquetaria entre otros, pero el “shear stress” y factores como la acetilcolina (ACh) reducen su concentración, perdiéndose estas propiedades protectoras. “TNF- α ”: factor de necrosis tumoral alfa; “IL”: interleucina; “ICAM” y “VCAM”: moléculas de adhesión intercelulares y vasculares, respectivamente. Fuente: Funk et al, 2011.

5.1- Disfunción endotelial e hipertensión arterial

La disfunción endotelial va asociada a una baja disponibilidad de NO, debido a los desequilibrios que se producen durante las alteraciones del endotelio. Se mide mediante la valoración de la vasodilatación dependiente de endotelio, con respuesta a agonistas de la liberación de NO, o tras hiperemia reactiva.

Dado que en hipertensos se da una menor respuesta a agentes vasodilatadores dependientes de endotelio con respecto a pacientes normotensos, se intuye que en estas condiciones hay una menor disponibilidad de NO. Esto indica que hay una alteración en la producción de NO tanto basal como estimulada.

En pacientes con hipertensión esencial (una hipertensión que surge sin causa específica) la vasodilatación inducida por agentes agonistas de la liberación de NO no es proporcional a los niveles de presión arterial que se obtienen, y además la normalización posterior de dicha presión arterial no siempre mejora la respuesta vasodilatadora del endotelio, por lo que se cree que la disfunción endotelial es una consecuencia del mantenimiento de una presión arterial elevada en el tiempo, generando un deterioro progresivo del endotelio (Figura 9) (Lahera et al, 2003).

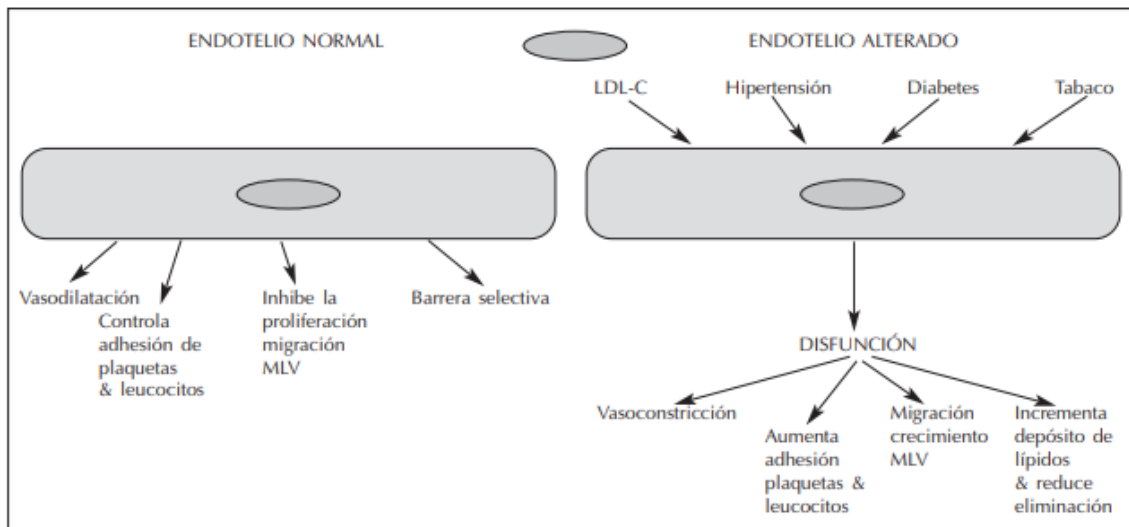


Figura 9. Acciones normales y alteradas de las células endoteliales. - “LDL-c” - proteínas de baja densidad de colesterol, - “MLV” - células de músculo liso vascular. Fuente: Lahera et al, 2003

5.2- Disfunción endotelial y diabetes

La hiperglucemia crónica se asocia a un aumento en la formación de productos de la glicosilación avanzada (AGEs), así como una hiperactividad del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C, dando por mecanismos complejos un aumento del estrés oxidativo (que como se indicó anteriormente está íntimamente ligado a la disfunción del endotelio)

En el caso de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM-1) se ha encontrado dicha enfermedad asociada a la disfunción endotelial y micro o macroalbuminuria. Existen además múltiples factores que determinan la disfunción como son una disminución de la respuesta vasodilatadora de la ACh y la elevación de marcadores de inflamación. No obstante, la disfunción es un evento tardío en el transcurso de la DM1 (Aschner, 1998).

En la diabetes mellitus 2 (DM2) sin embargo, la disfunción es un estado temprano, habiendo evidencias de que los marcadores de la disfunción están elevados hasta 2 años antes de que la enfermedad se manifieste. En este caso, participan en la disfunción otros factores como la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante (Costacou et al, 2005).

5.3- Disfunción endotelial y aterosclerosis

La disfunción endotelial es considerada como el estado inicial de la aterogénesis, ya que ocasiona un incremento de expresión de moléculas de adhesión a la superficie

endotelial, tales como VCAM-1, ICAM-1 y Selectina E. Esto promueve un mayor reclutamiento y unión de leucocitos a la superficie endotelial, hasta alcanzar el interior de la capa íntima. La activación endotelial también ocasiona una mayor permeabilidad endotelial que provoca el paso y la deposición de partículas de LDL en la íntima, donde ocurre la modificación de estas lipoproteínas, generando LDL oxidadas, que presentan propiedades proinflamatorias aumentando la expresión de las moléculas de adhesión y posibilitando un mayor paso de leucocitos. Así que el paso de las partículas de LDL, y de otras lipoproteínas como la apo-B100 y de leucocitos hacia la capa íntima de los vasos promueve el mecanismo de aterosclerosis (Hulsmans et al, 2012).

5.4- Disfunción endotelial y tabaquismo

El hábito de fumar está relacionado con niveles altos de triglicéridos, colesterol, así como un perfil lipídico más aterogénico. Por otro lado, la nicotina, uno de los principales componentes del tabaco, aumenta la actividad del sistema nervioso simpático favoreciendo la aparición de LDL oxidadas que son el prelude de una posterior aterogénesis. Éste estado de inflamación crónica se genera por células T, macrófagos y otras células del endotelio, pero el daño inicial de las células endoteliales es causado por el estrés oxidativo.

El consumo de tabaco induce una menor síntesis de NO y de prostaciclina dando lugar a una mayor vasoconstricción (generada por endotelina-1) y dando por tanto la disfunción endotelial (Benowitz y Gourlay, 1997).

5.5- Importancia del estrés oxidativo en la disfunción endotelial

Las especies reactivas de oxígeno, son moléculas que se generan en lugares inflamados o dañados. A bajas concentraciones actúan como moléculas de señalización que participan en procesos de crecimiento celular o en respuestas celulares adaptativas. Por otro lado, a altas concentraciones puede provocar un daño severo o incluso la muerte, esto se explica porque el endotelio tiene como función la regulación de macromoléculas desde la sangre hasta los tejidos, y es el sitio de acción ideal para los radicales oxidativos. Algunas de las alteraciones más frecuentes son el incremento de la permeabilidad del endotelio, adhesión leucocitaria, así como alteraciones de las señales de transducción del endotelio (Hadi et al, 2005).

CONCLUSIONES

El endotelio es clave en numerosas enfermedades cardiovasculares, tales como diabetes, obesidad, hipertensión y aterosclerosis. En la revisión se muestra el papel relevante que tienen la inflamación y el estrés oxidativo en la biodisponibilidad del NO cuya disminución es causa principal de la disfunción endotelial.

Junto con la disminución de factores vasodilatadores se encuentra un aumento de factores vasoconstrictores entre los que destaca la ET-1, pero también un aumento de la permeabilidad del endotelio que determina un estado de adhesión celular por encima de lo normal, generando estados de procoagulación e inflamación con la consiguiente enfermedad cardiovascular. Por todo ello es importante comprender tanto la estructura como los distintos mecanismos del endotelio vascular para así poder tener la oportunidad de prevenir y tratar las alteraciones en la fisiología del tejido que a la larga puedan desembocar en patologías severas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carvajal C. *Revisión el endotelio: estructura, función y disfunción endotelial*. 2017; 34(2).
- 2 Widlansky M, Gutterman D. Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species. *antioxidants and redox signaling*. 2011; vol. 15, pp. 1517–1530.
- 3 Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9.
- 4 Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular journal of africa*. 2012; 23(4), 222–231.
- 5 Steyers C.M, Miller F. J. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15, 11324–11
- 6 Seals D. R, Jablonski K. L, Donato A. J. Aging and vascular endothelial function in humans. 2012.
- 7 Castellon, X, Bogdanova, V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. 2014.
- 8 Augustin H. G, Kozian D. H, Johnson R. C. Differentiation of endothelial cells: Analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *BioEssays*. 1994; 16(12), 901–906.
- 9 Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Fabrizio Rodella L, Rezzani R. *Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention*. 2014.
- 10 Culic O, Gruwel M. L. H, Schrader J. Schrader J. *Energy turnover of vascular endothelial cells*. 1997.
- 11 Aird W. C. Endothelial Cell Heterogeneity. 2012.
- 12 Rodrigues S. F, Granger. *Blood cells and endothelial barrier function*. 2015.
- 13 Patrick L, Lehoux S, Gros R., Bobryshev Y. V, Chistiakov D. A, Orekhov A. N. Endothelial Barrier and Its Abnormalities in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Physiology*. 2015; Vol. 6, 365.

- 14 Widlansky M. E, Gutterman, D. D. Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2011; Vol. 15, pp. 1517–1530.
- 15 Goveia J. Stapor P, Carmeliet P. Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO Mol Med*. 2014; 6, 1105–1120.
- 16 Bo J, Jin S, Su B, Su J. B. *Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment*. 2015.
- 17 Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA*. 2012; 23(4), 222–231.
- 18 Yau J. W, Teoh H, Verma S. *Clinical outcomes after treatment of multiple lesions with zotarolimus-eluting versus sirolimus-eluting coronary stents*. 2012.
- 19 Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2015; 16, 15918-15953
- 20 Hamilton S, Watts G. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Review of Diabetic Studies*. 2013; 10, 133-156
- 21 Förstermann U, Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart J*. 2012; 33, 829-837.
- 22 Strijdom H, Chamane N, Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovasc J Afr*. 2009; 20, 303–310.
- 23 Muniyappa R, Sowers J. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14, 1, 5-12.
- 24 Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014; 25(8), 713-724.
- 25 Hadi H, Carr C, Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management*. 2005; 1(3), 183-198
- 26 Heiss C, Rodríguez-Mateos A. Kelm M. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015; 22(14), 1230-1242.

- 27 Rigor R. R, Shen Q, Pivetti C. D, Wu M. H, Yuan S. Y. *Myosin Light Chain Kinase Signaling in Endothelial Barrier Dysfunction*. 2012.
- 28 Kolka C. M, Bergman R. N. The Barrier Within: Endothelial Transport of Hormones HHS Public Access. *Physiology (Bethesda)*. 2012; 27(4), 237–247.
- 29 Fels J, Jeggle P, Liashkovich I, Peters W, Oberleithner H. *Nanomechanics of vascular endothelium*. 2013.
- 30 Cines D, Pollak E, Buck C, Loscalzo J, Zim-merman G, McEver R et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998; 91 (10):3527-3561.
- 31 Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev*. 1990; 70:427-51.
- 32 Muniyappa R, Sowers J. R. *Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction*. 2013.
- 33 Thosar S. S, Johnson B. D, Johnston J. D, Wallace J. P. *Sitting and endothelial dysfunction: The role of shear stress RA173*. 2012.
- 34 Symons J. D, Dale Abel E. *Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: a focus on the contribution from ceramide*. 2013.
- 35 Collins C, Tzima E. Hemodynamic forces in Endothelial Dysfunction and Vascular Aging. *Exp Gerontol*. 2011; 46(3), 185–188.
- 36 Liao J. K. Hindsight Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013.
- 37 Funk S. D, Yurdagul A, Orr A. W. Hyperglycemia and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis: Lessons from Type 1 Diabetes. *International Journal of Vascular Medicine*, 2012.
- 38 Lahera S. R, Lahera V, Sanz-rosa D. *hipertensión*. 2003.
- 39 Costacou T, Lopes-Virella MF, Zgibor JC, Virella G, Otvos J, Walsh H, et al. Markers of endothelial dysfunction in the prediction of coronary artery disease in type 1 diabetes. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes. Complications Study. *Diabetes Complications*. 2005;19(4):183-93.
- 40 Aschner P. Disfunción endotelial en diabetes mellitus. *Rev Colomb Cardiol*. 1998;6(5):287-92.

- 41 Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Jun;14(3):264-76.
- 42 Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jun;29(7):1422-31.
- 43 Valentijn K. M, Sadler J. E, Valentijn J. A, Voorberg J, Eikenboom J. Functional architecture of Weibel-Palade bodies. *Blood.* 2011; 117(19), 5033–5043.
- 44 Dejana E, Tournier-Lasserre E, Weinstein B. M. *The Control of Vascular Integrity by Endothelial Cell Junctions: Molecular Basis and Pathological Implications.* 2009.
- 45 Funk S. D, Yurdagul A, Orr A. W. Hyperglycemia and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis: Lessons from Type 1 Diabetes. *International Journal of Vascular Medicine,* 2012.
- 46 Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World journal of cardiology.* 2015; 7(11), 719–741.

