



Revista Med
ISSN: 0121-5256
revista.med@umng.edu.co
Universidad Militar Nueva Granada
Colombia

Melgarejo Rojas, Enrique
EL ENDOTELIO: 25 AÑOS DESPUÉS
Revista Med, vol. 13, núm. 1, julio, 2005, pp. 45-61
Universidad Militar Nueva Granada
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91001305>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

EL ENDOTELIO: 25 AÑOS DESPUÉS

ENRIQUE MELGAREJO ROJAS*
UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Resumen

El endotelio tiene el privilegio (o la misión?) de estar estratégicamente ubicado entre la sangre y los tejidos, y como tal, forma una barrera dinámica y funcional. Además, tapiza el sistema cardiovascular de los vertebrados. La célula endotelial es reguladora de proteínas plasmáticas. Tiene función de órgano endocrino, paracrino y autocrino. Constituye un órgano eminentemente vascular. El endotelio está implicado en la angiogénesis. Se involucra potencialmente en la patobiología de muchas enfermedades humanas, incluyendo aterosclerosis, hipertensión arterial, atero-trombosis, estados de hipercoagulabilidad, insuficiencia cardíaca, artritis y crecimiento de tumores sólidos. Además, influencia la inflamación, la homeostasis y la transferencia de información genética. Como (nuevo) órgano vascular, es ubicuo, omnímodo y con funciones disímiles y muchas veces antagónicas. De esta manera cumple el principio del ying y el yang (iguales y opuestos). En estado de normofunción o de integridad, cumple funciones de resistencia plaquetaria, anticoagulación, profibrinólisis, inhibición de factores de crecimiento, resistencia leucocitaria; promueve el estado de quiescencia, ejerce funciones vasodilatadoras y cumple funciones de permeabilidad selectiva. Pero el endotelio disfuncionante, se torna en todo lo contrario para lo cual fue diseñado y deja de ser un órgano protector, pasando a ser un órgano agresor y potencialmente letal. Se describe la fisiología de las sustancias vasoactivas y los diferentes mecanismos mediante los cuales el endotelio lleva a la enfermedad hipertensiva, al proceso aterogénico y aterotrombótico y su papel en la angiogénesis mediante las células progenitoras endoteliales

Palabras claves: endotelio, óxido nítrico, sustancias vasoactivas, aterogénesis, hipertensión arterial, angiogénesis

ENDOTHELIUM: 25 YEARS LATER

Abstract

Endothelium has the privilege (or the mission?) to be strategically located between the blood and the tissues, and like so, it forms a dynamic and functional barrier. In addition, it upholsters the cardiovascular system of vertebrates. The endothelial cell is a regulator of plasmatic proteins. It has functions of endocrine, paracrine and autocrine organ. It constitutes an eminently vascular organ. Endothelium is implied in the angiogenesis; it is involved potentially in the patobiology of many human diseases, including atherosclerosis, arterial hypertension, athero-thrombosis, states of hipercoagulability, cardiac insufficiency, arthritis and growth of solids tumors. In addition,

* Dirección electrónica: emelgarejo@supercabletv.com.co
Facultad de Medicina, UMNG. Trv. 3 #49-00. Bogotá, Colombia.

Recibido: Febrero 4 de 2005. Aceptado: abril 20 de 2005

it influences the inflammation, the homeostasis and the transference of genetic information. Like a (new) vascular organ, it is ubiquitous and with dissimilar functions and often antagonistic. This way it fulfills the principle of ying and yang (equal and opposed). In normofunción state, it acts with properties of platelets resistance, anticoagulation, profibrinolysis, inhibition of growth factors, and leucyte resistance. Also it promotes the state of quiescence, exerts vasodilator functions and acts as a selective and permeable barrier. But dysfunctionant endothelium, turns to the opposite for which it was designed and stops its function as a protective organ, and happens to be an attacking and potentially lethal organ. In this chapter we describe the physiology of the vasoactive substances and the different mechanisms by which endothelial cells take place in the hypertensive disease, the atherogenic process and atherothrombosis and its paper in the angiogenesis by means of the endothelial progenitors cells.

Key words: endothelium, nitric oxide, vasoactive substances, atherogenesis, arterial hypertension, angiogenesis.

Hace exactamente 25 años fue redescubierto –accidentalmente– el endotelio por Furchgott y su Técnico Zawadsky, (1). Durante este lapso, mucho se ha aprendido acerca de las múltiples funciones que desempeña este nuevo órgano, siendo su papel más trascendental el relacionado con la integridad vascular. En otras palabras, de la homeostasis o de la integridad de las células endoteliales, dependerá el tono y la función normal, además de mantener la sangre en un estado antitrombótico, pro-fibrinolítico y anti-oxidativo y a la vasculatura, en estado de quiescencia (antiproliferativo), tanto en el circuito mayor como en el menor.

El endotelio tiene el privilegio (o la misión?) de estar estratégicamente ubicado entre la sangre y los tejidos y como tal, forma una barrera dinámica y funcional. Además, tapiza el sistema cardiovascular de los vertebrados. La célula endotelial es reguladora

de proteínas plasmáticas. Tiene función de órgano endocrino, paracrino y autocrino. Constituye un órgano eminentemente vascular. El endotelio está implicado en la angiogénesis. Se involucra potencialmente en la patobiología de muchas enfermedades humanas, incluyendo aterosclerosis, hipertensión arterial, atherotrombosis, estados de



Pared vascular.

hipercoagulabilidad, insuficiencia cardíaca, artritis y crecimiento de tumores sólidos. Además, influye en la inflamación, la homeostasis y la transferencia de información genética y desempeña un importante papel en la memoria (2).

Como “nuevo” órgano vascular, es ubicuo, omnímodo y con funciones disímiles y muchas veces antagónicas. De esta manera cumple el principio del “ying” y el “yang” (iguales y opuestos). En estado de normofunción o de integridad, cumple funciones de resistencia plaquetaria, anticoagulación, profibrinolisis, inhibición de factores de crecimiento, resistencia leucocitaria; promueve el estado de quiescencia, ejerce funciones vasodilatadoras y cumple funciones de permeabilidad selectiva. Pero el endotelio disfuncionante, se torna en todo lo contrario para lo cual fue diseñado y deja de ser un órgano protector, para pasar a ser un órgano agresor y potencialmente letal (3).

Como órgano ubicuo, está presente en todo el organismo, donde quiera que exista vasculatura. De esta manera, quizás en la única parte en donde no hay endotelio sea en el pelo y las uñas. Está presente en los cuerpos cavernosos, facilitando el comienzo de la vida mediante el proceso de la erección-fecundación. Posteriormente, otro endotelio especializado en la mujer, el endometrio, cumple el papel de anidación y crecimiento. Una vez diferenciado el endotelio embrionario, se inicia el proceso de la vasculogénesis (formación) y de la angiogénesis (neoformación). Posteriormente, en la vida extrau-

terina, la integridad endotelial se traduce en integridad vascular. Y cuando el endotelio es agredido por los llamados factores de riesgo, se convierte en cómplice o culpable de las entidades más homicidas actuales de la humanidad: la aterosclerosis, la sepsis y el cáncer. Pero además, el simple e inexorable proceso de la senescencia, ocasiona daño y disfunción endotelial, involucrando hasta la muerte y determinando el proceso de finitud en la especie humana. Vemos entonces como el endotelio está ligado a todo el proceso de la vida y la muerte, en la salud y en la enfermedad (4).

Es pues crucial conocer la función endotelial, para entender su disfunción y sus consecuencias, traducidas en disfunción o disrupción de la integridad endotelial.

Se expondrá el papel del endotelio en el proceso de la enfermedad hipertensiva y en la aterogénesis.

Endotelio como sensor-mediador

El endotelio expresa receptores que sensan moléculas, actividades de células –especialmente activadas– tales como polimorfonucleares, monocitos y plaquetas y fuerzas mecánicas, tales como la fuerza de rozamiento y presión intravascular (5). También es sensible a sustancias vasoactivas como la trombina, péptidos, kininas, aminas, nucleótidos y metabolitos del ácido araquidónico.

Una vez detectadas y sensadas, el endotelio produce una respuesta de transducción y modulación, que mediante factores derivados del endotelio, puede producir una respuesta de vasodilatación, o de vasoconstricción y/o proliferación sobre el músculo liso.

Endotelio y músculo liso

El músculo liso es prácticamente el órgano blanco abluminal del endotelio, pues es aquí donde se ejercen las acciones de vasodilatación, vasoconstricción y/o proliferación (6).

El tono vascular es la resultante dinámica y cambiante de la acción que ejercen las diferentes sustancias tanto vasodilatadoras como vasoconstrictoras sobre el músculo liso.

Constantemente el endotelio produce óxido nítrico (NO), junto con otras moléculas vasodilatadoras, tales como prostaciclina (PGI₂) y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, en contraposición a otras sustancias vasoconstrictoras, tales como angiotensina II a través del sistema ECA tisular, la endotelina I y el factor de constricción derivado del endotelio (EDCF).

Si por algún motivo el endotelio es agredido y se torna disfuncionante, la primera respuesta que se produce es la inhibición de la producción del NO, resultando por consiguiente un aumento del tono vascular por predominio, o falta de oposición a las sustancias vasoconstrictoras, lo cual puede traducirse clínicamente en hipertensión arterial.

En contraparte, en algunas circunstancias puede producirse anormalmente el NO mediante la expresión de la NO sintasa inducible (iNOS), diferente de la constitutiva, como sucede específicamente en el choque séptico, en donde hay una producción desbordada de NO, ocasionando una vasodilatación exagerada, o incluso una verdadera plejía vascular, tornándose el choque en fase de irreversible.

Fisiopatología del endotelio

Substancias vasoactivas

Estas sustancias están involucradas en el tono vascular, además de mantener la permeabilidad de la luz del sistema vascular y la fluidez de la sangre.

El endotelio sintetiza muchas sustancias vasoactivas, incluyendo moléculas grandes como la fibronectina, el sulfato de heparán, la interleucina I, el activador del plasminógeno tisular (tPA) y varios promotores del crecimiento; sintetiza también moléculas pequeñas como el óxido nítrico, la prostaciclina (PGI₂), el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), el factor activador de las plaquetas (PAF) y la endotelina I (7).

Sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio

Furchgott demostró experimentalmente que el endotelio era necesario para que la acetilcolina

produjese vasodilatación y que su ausencia produciría un efecto contrario (vasoconstricción). Se infirió que necesariamente este endotelio tendría que producir una sustancia vasodilatadora no identificada, a la cual se le acuñó el nombre de factor de relajación derivado del endotelio (EDRF). Posteriormente, Ignarro determinó que ese factor era el mismo óxido nítrico y Palmer y Moncada describieron la vía de síntesis del NO a partir de la L-arginina, por acción de la iNOS (8).

1) Óxido Nítrico

El óxido nítrico es un radical libre, afortunadamente hipo-reactivo como tal, altamente difusible y con una vida media ultracorta, desde 5 hasta 40 segundos.

Logra su acción a través del guanosín-monofosfato cíclico (GMPc) soluble y se forma en el endotelio a partir de un aminoácido, la arginina, mediante la activación de la NO sintasa constitutiva, cNOS (8).

A pesar de ser un radical libre (posee un electrón no apareado), su acción es bloqueada por los radicales libres (superóxido), o por la hemoglobina y puede ser protegido por barredores de radicales libres intrínsecos (scavengers), como la superóxido dismutasa, e incluso por sustancias antioxidantes como la vitamina E (9).

El NO es secretado tanto abluminalmente como en forma intraluminal, en donde interactúa con células sanguíneas y proteínas.

A nivel plaquetario se tiene que el aumento del GMPc está asociado a una disminución de la adhesión y agregación plaquetaria y que las plaquetas producen sustancias como la adenosina difosfato (ADP), la adenosina trifosfato (ATP) y la serotonina, las cuales liberan óxido nítrico y prostaciclina a partir del endotelio. Por otra parte, la trombina, la mayor enzima de la cascada de la coagulación, estimula la liberación de NO por el endotelio, en un útil efecto vasodilatador que trata de contrarrestar el daño ocasionado por el trombo. De esta manera cuando las plaquetas, o la cascada de coagulación son activadas, las células endoteliales intactas liberan inmediatamente NO, ocasionando vasodilatación e inhibición plaquetaria. De ahí, que el endotelio sea una superficie trombo-resistente.

Enzimas óxido nítrico sintasas inducible y constitutiva

La enzima catalizadora óxido nítrico sintasa (no sintetasa, pues no requiere ATP), es constitutivamente expresada y existen varias isoformas de ella en las células endoteliales, macrófagos, plaquetas, células de músculo liso y cerebro. En las células endoteliales, la expresión del gen NO sintasa –aunque constitutivamente activado– es supra-regulado por la fuerza de rozamiento y por los estrógenos. La hiperemia inducida por el ejercicio –a través de la fuerza de rozamiento–, ocasiona aumento en la liberación del NO. De ahí el por qué, de uno de los efectos benéficos del ejercicio (10, 11).

Como ya se dijo, el endotelio posee normalmente la enzima óxido nítrico sintasa constitutiva (cNOS), pero ese mismo endotelio y otras células como macrófagos activados, músculo liso, etc., pueden expresar bajo el estímulo de algunas citocinas, o de endotoxinas bacterianas, la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), la cual produce NO en altas concentraciones y durante tiempo prolongado, con efectos deletéreos como una vasodilatación exagerada (12,13).

Podemos resumir diciendo que existe normalmente un NO “bueno” y otro “malo”, este último generado cuando se expresa la iNOS, activada por ciertas toxas (14)

Otro hecho de vital importancia es el que el endotelio arterial, a diferencia del venoso, produce constantemente NO. Y más interesante aún, que la arteria mamaria interna y la gastroepilipoica, producen intrínsecamente, mayores cantidades de NO. De ahí que sean resistentes al proceso aterosclerótico y que hoy día se utilicen en primera instancia en la revascularización quirúrgica coronaria (15).

Oxido nítrico y músculo liso

El NO como gas, es altamente difusible y al mismo tiempo muy liposoluble, no requiriendo de esta manera un receptor específico para su acción.

El músculo liso subyacente actúa como un sistema blanco específico, ocasionando su relajación mediante el GMPc, el cual finalmente va a disminuir la acción del Ca⁺⁺ a nivel de la pared vascular (16).

2) Prostaciclina (PGI₂)

Es el mayor miembro de la familia de las prostaglandinas producida por el endotelio (17). Se trata de una sustancia vasodilatadora, no tan potente como el NO, pero que también inhibe la agregación plaquetaria mediante la activación de la adenilciclasa; además, es rápidamente degradada en el plasma.

Síntesis y liberación

Estímulos mecánicos o químicos a nivel de la membrana ocasionan liberación de prostaglandinas, incluyendo prostaciclina, las cuales no son almacenadas. De esta manera en el endotelio, el flujo pulsátil, además de algunos mediadores endógenos (bradiquinina, trombina, serotonina, factor de crecimiento derivado de la plaqueta, interleucina 1), y la hipoxia, estimulan la producción de prostaciclina. Esta producción se inicia con la activación de la fosfolipasa A₂, la cual libera ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana. Posteriormente la ciclo-oxigenasa lo convierte en endoperóxidos de prostaglandina (prostaciclina H₂) y finalmente la prostaciclina sintetasa, la convierte a prostaciclina, que se une a su receptor de membrana, activando la adenil-ciclasa y aumentando subsecuentemente los niveles de AMPc.

Las plaquetas son muy sensibles al aumento del AMPc, el cual inhibe la activación pero no la adhesión plaquetaria. Esto se traduce en que la PGI₂ tiene como mayor papel biológico, la prevención de la activación de las plaquetas y la formación de trombos.

La síntesis de PGI₂ puede ser estimulada por ATP, catecolaminas, kininas, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora y nitrovasodilatadores.

Acciones

Fisiológicamente la prostaciclina es una hormona local o paracrina. Causa relajación del músculo liso subyacente y en el lumen previene la agregación plaquetaria, siendo esta como ya se dijo, su principal acción. Al mismo tiempo que se produce prostaciclina, se produce tromboxano A₂, el cual tiene propiedades pro-agregantes y de vasoconstricción. En caso de disrupción endotelial, predomina la acción del tromboxano A₂.

Otro hecho interesante es que el endotelio arterial produce 5 a 10 veces más prostaciclina que el venoso. Esto muy seguramente explique la mayor tasa de fracaso de los puentes aorto-coronarios venosos que los de arteria mamaria interna.

3) Factor hiperpolarizante derivado del endotelio

En ciertos lechos vasculares, especialmente a nivel coronario, parte de la vasodilatación mediada por el endotelio puede ser atribuido a un mecanismo distinto al NO, un prostanoide. Este tercer tipo de factor relajante dependiente del endotelio, se asocia con un aumento de la conductancia del K⁺ y con hiperpolarización secundaria del músculo liso subyacente, mediante un efecto final que consiste en disminución del calcio intracelular (18).

4) Otras sustancias vasodilatadoras dependientes del endotelio

La bradiquinina, la trombina, la sustancia P, la histamina, la acetilcolina, a través de receptores muscarínicos M₁-, el ADP y el roce tangencial de la sangre sobre el endotelio, son factores que están íntimamente relacionados –aunque en menor potencia– con la vasodilatación mediada por el endotelio.

Cobran importancia en estados patológicos cuando existe hiperproducción y magnificación de la vasodilatación secundaria (19).

Sustancias vasoconstrictoras derivadas del endotelio

1) Las endotelinas

La endotelina (ET) fue descubierta por Yanagisawa en 1988 y hasta la fecha es el vasoconstrictor más potente que se conoce (10 veces más que la Angiotensina II); hasta el momento hay tipificadas 4 isoformas (20).

Desde el punto de vista de investigación en humanos, la más importante es la isoforma I (ET-I), llamada también la endotelina humana-porcina y que es producida exclusivamente en el endotelio. Su estructura es muy similar a la sarafotoxina (el ve-

veno del áspid, con el cual se suicidó Cleopatra), ocasionando espasmo coronario, infarto y fibrilación ventricular. Es decir, "Cleopatra murió de una sobredosis de endotelina".

Biosíntesis

Normalmente existe como un precursor llamado pre-pro-endotelina, el cual se convierte a pro-endotelina mediante una endopeptidasa y luego a endotelina "madura" o ET-I, por acción de la enzima convertidora de endotelina.

La expresión del gen de pre-pro-endotelina está regulado positivamente por diferentes factores:

- 1) Sustancias químicas incluyendo el factor de crecimiento epidermal (EGF), la interleucina 1, el factor de crecimiento transformante β , la vasopresina o la hiperglicemia.
- 2) Estrés de rozamiento y en algunos casos, por inhibición de la síntesis de proteínas que lleva a la superinducción del RNA mensajero pre-pro-endotelina.

Acciones de la ET-I

Tiene también una vida media muy corta (hasta 77 segundos), es secretada en forma continua y su medición o cuantificación es bastante difícil. Se comporta como un elemento autocrino y regula tanto el tono, como la estructura vascular.

El efecto vasoconstrictor de este polipéptido es independiente del sistema alfadrenérgico, histaminérgico, colinérgico y serotoninérgico y no está mediado por vasopresina ni por angiotensina. Posee además un efecto inotrópico importante, lo que dio luz sobre su mecanismo de acción: está dado simplemente por aumento del Ca^{++} en el citosol, ejerciendo este efecto de una manera dosis dependiente. Conстриe todo el sistema vascular, incluyendo linfáticos, siendo más sensibles las venas. Y a nivel coronario, más el lecho subendocárdico que el epicárdico, lo cual sugiere que regula el flujo coronario.

Cuando se infunde ET-I se produce inicialmente una respuesta vasodilatadora ocasionada por la liberación de óxido nítrico, a través de un receptor específico, (ver más adelante). Su acción no se li-

mita al músculo liso vascular, pues también produce contracción del músculo liso bronquial, el íleo y el útero. Ocasiona además proliferación de músculo liso, del mesangio y de los fibroblastos.

Mecanismo de acción

Como ya se anunció, su efecto vasoconstrictor e inotrópico positivo se logra a través de una vía final común: aumento del Ca^{++} en el citosol. Para este efecto, la ET-I se une a su receptor específico en el sarcolema, activando la fosfolipasa C, lo cual induce hidrólisis de los lípidos de inositol localizados en la membrana (IP), liberándose IP3 y diacilglicerol. El IP3 libera Ca^{++} del retículo sarcoplasmático al citosol (21). Vale la pena mencionar que este es un paso cafeína sensible, que permite entender el efecto deletéreo del exceso de cafeína en hipertensos.

Por otro lado, la vía del diacil-glicerol activa la proteína-quinasa C, la cual, entre otras funciones, activa la compuerta Na^+/H^+ , aumentando finalmente la entrada de Ca^{++} a la célula del músculo liso. Uno de los mecanismos por el cual se puede bloquear de manera muy específica la acción de la ET-I, es mediante el empleo de calcioantagonistas (22). Por otro lado, el NO, la PGI2 y el péptido natriurético atrial (ANP), inhiben la producción de ET-I.

Otras acciones

La ET-I tiene además un efecto arritmogénico directo, disminuyendo el umbral de fibrilación y un efecto mitogénico importante, produciendo hipertrofia, remodelamiento y apoptosis (23).

Otro aspecto crucial de la ET-I es que cuando se produce en exceso, ocasiona daño endotelial directo, el cual facilita la infiltración de monocitos y macrófagos, la infiltración lipídica y propicia la formación de la célula espumosa, para llegar finalmente a la conformación de la placa aterosclerótica; es decir, es aterogénica.

Por otro lado, facilita la proliferación y migración del músculo liso (efecto mitógeno), al igual que la secreción de elastina, colágeno y glucosaminoglicanos, que van a ser parte constitutiva de la placa.

En conclusión, la ET-I, además de su potente efecto vasoconstrictor y mitógeno, tiene un efecto aterogénico directo y facilitador. Esto probablemente explique, por qué la aterosclerosis es más frecuente y precoz en hipertensos.

Otro aspecto de inusitado interés es que la hipoxia, especialmente la de las grandes altitudes, aumenta los niveles de ET-I, lo cual se correlaciona con aumentos de la presión pulmonar. Precisamente los calcioantagonistas (nifedipina) en algunos voluntarios montañistas, redujo la hipertensión pulmonar, lo cual corrobora su efecto mediado por el Ca^{++} .

Receptores de endotelina-I

Se han identificado 2 tipos de receptores para la ET-I: los ETA y ETB.

Las células endoteliales expresan los de tipo ETB, que promueven la formación de NO y de PGI₂, explicando la vasodilatación inicial y transitoria cuando se infunde ET-I (el mismo endotelio se protege contra la ET-I).

El músculo liso expresa principalmente el subtipo ETA, los cuales median vasoconstricción y proliferación. La unión de la ET-I a sus receptores es muy poderosa, haciendo que una vez infundida, su efecto sea muy duradero (24).

2) El sistema de enzima convertidora

El endotelio también posee su propio sistema de enzima convertidora de angiotensina, que resulta ser la misma quininasa II (25,26). La angiotensina I en consecuencia, puede ser sintetizada en el endotelio. Se liga a los subtipos de receptores específicos AT-I y AT-II. El AT-I predomina en músculo liso y el AT-II se expresa también en células endoteliales. Cada uno de estos receptores tiene propiedades y efectos prácticamente antagónicos (ver más adelante).

La enzima convertidora es una carboxipeptidasa, que no solamente convierte angiotensina I en II, sino que también inactiva a la bradiquinina (o quininasa II), la cual promueve la liberación de NO, PGI₂ y el EDHF.

Es así como la inhibición con fármacos de la enzima convertidora, además de bloquear la acción directa de angiotensina II, potencializa la bradiquinina (y todo su efecto benéfico), contrarrestando la vasoconstricción y restaurando en parte, la disfunción endotelial. La bradiquinina es además responsable de la tos que se produce en un porcentaje significativo de los enfermos que reciben IECAs (27).

Papel de la angiotensina II en la pared vascular

El sistema renina-angiotensina (SRA) influye profundamente en una gran variedad de alteraciones bioquímicas, estructurales y funcionales asociadas con la hipertensión arterial (28).

La angiotensina es un potente vasoconstrictor (pero menos que la ET-I), que no solo aumenta la presión arterial, sino que también es mediadora de cambios vasculares patológicos. Además de participar en cada regulación del Na⁺, K⁺ y el equilibrio hidrolítico, el tono de los vasos sanguíneos y el sistema nervioso simpático (libera norpinefrina en las terminaciones nerviosas-), la angiotensina II estimula también la liberación de factores de crecimiento y agentes vasoconstrictores. Desempeña un papel capital en las interacciones del endotelio y las células musculares lisas de la pared vascular, actividades todas que intervienen en el proceso de adaptación vascular.

Según la concepción tradicional, el sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema circulante. En una cascada bioquímica, la renina –secretada por los riñones– convierte el angiotensinógeno –secretado por el hígado– en angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina o quininasa II, convierte a la angiotensina en su forma activa, la angiotensina II, hecho este que se sucede en la superficie de las células endoteliales del pulmón, actuando luego sobre sus receptores específicos de diversos órganos.

Actualmente se sabe que hay otro SRA en los tejidos (SRA hístico o tisular), más específicamente en la pared vascular, el corazón, los riñones, el sistema nervioso central, las glándulas suprarrenales, los órganos reproductores y uno muy importante, en el tejido adiposo humano, que desarrolla

su papel en el síndrome metabólico, aportando su cuota para el síndrome metabólico y la inflamación vascular (29).

Así pues, el SRA circulante controla los efectos inmediatos (homeostasis circulante aguda), mientras que el SRA histórico regula las funciones orgánicas a largo plazo y es responsable de los cambios patológicos estructurales.

Mecanismo de acción

A groso modo, el mecanismo de acción de la angiotensina II es muy similar al de la endotelina I, esto es, logra su acción mediante aumento final del Ca^{++} en el citosol por la vía de la fosfolipasa C y de la proteína quinasa, pero con una propiedad muy deletérea: activa proto-oncogenes; de ahí su efecto nocivo a nivel estructural a largo plazo. Lo anterior permite concluir que la angiotensina II es un mitógeno, disfrazado de vasoconstrictor.

La angiotensina II normalmente se liga al receptor tipo AT-1, pero cuando este receptor es bloqueado –empleando fármacos tipo “sartanes”–, se re-expresan los receptores AT-2 los cuales son muy activos en la vida embrionaria, en el proceso de diferenciación y de vasculogénesis. Paradójicamente, la angiotensina II ligada este receptor, convierte su respuesta en “benéfica”, esto es, se vuelve vasodilatadora, antimitógena y antiproliferativa. Estos receptores también estimulan la producción del NO.

En resumen, la angiotensina II puede ser malévola o benéfica, según el receptor que maneje. Se han encontrado 2 receptores más, que todavía no están suficientemente estudiados o dilucidados (30).

3) Otros factores constrictores

Tromboxano A2

El tromboxano A2 es el mayor vasoconstrictor producto de la ciclo-oxigenasa; su formación a partir de endoperóxidos es catalizada por la enzima tromboxano sintetasa, es un mediador del proceso de vasoconstricción, tiene una acción agregante plaquetaria muy importante y su vida media es muy corta (31).

Prostaglandina H2

La prostaglandina H2 puede formarse directamen-

te, tanto por la vía del ácido araquidónico, como a partir del ácido 20 hidroxieicosatetraenoico (20-HETE), un subproducto dependiente del citocromo P-450 del ácido araquidónico, vía ciclo-oxigenasa.

La activación de la ciclo-oxigenasa no solo lleva a la producción de prostaglandinas, sino que además genera radicales libres superóxido, los cuales producen vasoconstricción, al anular la acción del NO (32).

Disfunción endotelial y patología cardiovascular

Como ya se mencionó, el endotelio disfuncionante se convierte en el eje fundamental de muchas patobiologías cardiovasculares: aterosclerosis, hipertensión arterial, disfunción microcirculatoria, vasoespasmo, síndrome isquemia-reperfusión y aturdimiento miocárdico, proliferación de músculo liso e hiperplasia de la íntima. Es cómplice además del proceso de inflamación vascular, coagulopatías, ICC, síndrome metabólico y diabetes.

Disfunción endotelial e hipertensión arterial (HTA): Más allá de las cifras tensionales

Como es sabido, la HTA es la entidad cardiovascular más frecuente en la población adulta (25%). Las cifras tensionales en sí, ocasionan daño de órganos blanco; este daño a órganos blanco es mediado través de una vía final común: **la disfunción endotelial**.

Este aparente complejo problema, se resume en el hecho de que en la HTA está demostrada una disminución (causa o efecto?) en la producción de NO. Como consecuencia de lo anterior, hay aumento del tono vascular y se pierden las propiedades “benéficas” del NO, como lo es su efecto antiplaquetario y más importante, la pérdida de la inhibición de las acciones antiproliferativas y antimitógenas (33).

En sujetos hipertensos, se demuestra una respuesta vasoconstrictora –paradójica– a la infusión de acetilcolina en arterias coronarias epicárdicas y en el territorio de la microcirculación coronaria, especialmente si existe hipertrofia asociada. También

se ha demostrado experimentalmente, un efecto paradójico a nivel de las arterias braquiales, confirmando que la disfunción endotelial es un evento sistémico (34).

Es posible que la disfunción endotelial sea una manifestación precoz de la HTA y contribuya además a su progresión clínica y a otras complicaciones, incluyendo aterosclerosis, infarto, hipertrofia, daño glomerular (mesangio) etc.

Alteraciones vasculares en la HTA

Acaba de ser re-definida la HTA como un síndrome cardiovascular progresivo con muchas causas, que conduce a daños tanto funcionales, como estructurales del corazón y del sistema vascular (Congreso Americano Hipertensión Arterial San Francisco (EEUU), Mayo 2005).

La HTA es la resultante de la confluencia de genes, de factores del medio ambiente y de factores humorales y hemodinámicos a nivel de la vasculatura. Estas fuerzas ocasionan disfunción endotelial con cambios en su morfología e inciden también en aumento de síntesis de la matriz extracelular, ocasionando rarefacción y repercusión en el proceso de angiogénesis y cambiando la morfología, crecimiento y disposición de las células del músculo liso (35).

La adaptación de la estructura vascular, caracterizada por aumento del cociente media/luz (cociente entre el grosor de la capa media vascular y el diámetro de la luz vascular), se inicia en una fase muy temprana de la HTA esencial. Al principio, los cambios funcionan bien localmente y consiguen mantener la integridad funcional de la vasculatura. Con el paso del tiempo, sin embargo, se vuelven patológicos, causando anomalías funcionales de los vasos, disminución de la reserva vascular, isquemia y favoreciendo las lesiones de los órganos blanco. La naturaleza de estas alteraciones varía de acuerdo con la localización vascular.

En las arterias de gran calibre, la hipertensión genera hipertrofia de la túnica media, por crecimiento de las células musculares lisas y por los cambios inducidos en la composición y en la configuración de la matriz extracelular de esta capa arterial; el

resultado, es la expansión de la media hacia la luz del vaso. Esta hipertrofia tiene como consecuencia especial, una pérdida de la distensibilidad ("compliance"), es decir, de la capacidad de las grandes arterias para amortiguar las oscilaciones de la presión intravascular, debidas a la eyección ventricular intermitente y cíclica. A estos cambios sigue una elevación de la tensión arterial y al mismo tiempo se genera sobrecarga cardíaca, conducentes a su vez al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (36).

En las arterias pequeñas o de resistencia, el aumento del cociente media/luz como respuesta a la hipertensión, se debe sobre todo a un proceso de reestructuración o remodelamiento vascular. Este proceso implica la reorganización activa de los componentes celulares y no celulares de la media al rededor de la luz vascular estenosada. Las células pueden acortarse y perder la capacidad de extenderse hasta su longitud inicial durante la relajación, lo cual reduce la dilatación máxima potencial. Como consecuencia principal de estos cambios adaptativos, aumenta la resistencia vascular y desciende el flujo sanguíneo regional.

En las arterias coronarias de pequeño tamaño, el remodelamiento hipertensivo se caracteriza por una reducción del flujo sanguíneo máximo, lo cual significa que la reserva coronaria disminuye. Esta reserva es vital para asegurar un aporte adecuado de oxígeno al miocardio durante las situaciones de estrés o esfuerzo físico; su disminución puede originar isquemia miocárdica y a la postre, infarto agudo del miocardio e incluso muerte súbita, sin evidencia de daño obstructivo de los vasos coronarios. Esto es: "infarto con coronarias sanas". Vale la pena agregar que desde el punto de vista de angiografía coronaria, hay que aclarar "coronarias epicárdicas sanas". Esto es lo que ha constituido el Síndrome X cardiológico.

Hoy en día se ha demostrado que el mayor impacto no lo ejerce solamente el componente hemodinámico de la HTA, pues aunque este ocasiona aumento de la presión arterial y estiramiento con las consecuencias a nivel del citoesqueleto, el componente no hemodinámico activa y expresa factores de crecimiento, que promueven proliferación en una escala mucho mayor que el proceso de apoptosis, conllevando esto último a un

desequilibrio, cuyo mayor efecto se manifiesta sobre el músculo liso, magnificándose la hipertrofia e hiperplasia y alterando incluso su fenotipo.

Efectos de la HTA sobre la morfología del endotelio

Además de la disminución en la producción del ON (disfunción endotelial), la ET-I puede estar aumentada o normal. Se ha encontrado elevada en hipertensos renovasculares y en HTA asociada a aterosclerosis. Sigue la polémica, pues debido a su secreción abluminal, es muy difícil su cuantificación y posiblemente solo pueda detectarse cuando está muy elevada. Independiente de lo anterior, se está trabajando en buscar fármacos anti-endotelina y fármacos antienzima convertidora de endotelina, pero parece ser que ejercen acción más hipotensora que anti-hipertensiva.

La HTA ocasiona aumento de la permeabilidad para sustancias de alto peso molecular y además conlleva a daño estructural de la pared vascular, las cuales se resumen a continuación:

- Ocasiona aumento de la permeabilidad para sustancias mitogénicas y vasoactivas.
- Aumenta el tamaño y el volumen de la célula endotelial.
- Aumenta el número de las “tight junctions” homocelulares.
- Ocasiona disrupción de las “junction gaps”.
- Aumenta la tasa de replicación endotelial.

Endotelina-I e hipertensión arterial

En las etapas iniciales de HTA esencial, hay un aumento del tono simpático y del gasto cardíaco; posteriormente hay aumento de la presión, de la resistencia periférica, hipertrofia vascular e hipertrofia cardíaca. La ET-I produce exactamente los efectos anteriormente enunciados y aunado a ello, la ET-I aumenta el tono venoso, aumentando la precarga e indirectamente (ley Frank Starling) aumentando el gasto cardíaco.

En todos los pacientes hipertensos, hay hipersensibilidad al efecto vasoconstrictor de la ET-1, independientemente de sus niveles.

El sistema eca e y disfunción endotelial: papel de la bradiquinina

Desde 1960 Ferreira postuló que los IECAs eran potencializadores de la bradiquinina, pero para ese entonces, el concepto no fue muy aceptado y se simplificó a que lo que hacían era disminuir la angiotensina II (37). La bradiquinina ejerce efectos benéficos a niveles bioquímicos, biológicos y clínicos o preventivos.

Disfunción endotelial y otras entidades vasculares

En la ICC, en el choque séptico y en la inflamación involucrada en diferentes entidades nosológicas, la disfunción endotelial incide de manera directa y amplificadora del daño vascular o tisular. En el choque séptico, endotoxinas, lipopolisacáridos o citocinas, inducen la expresión de iNOS, haciendo que se produzca, de manera sostenida, en elevadas cantidades (de concentraciones picomolares normales, a nanomoles) y llevando a una fase de vasodilatación irreversible o terminal. In la ICC, también hay un aumento del ON, vía iNOS.

En la inflamación, cualquiera que sea su causa, también hay una relación y reacción compleja con el sistema inmune, involucrando la expresión de las moléculas de adhesión.

En coagulopatías, especialmente en estados tromboticos, existe una disfunción de la homeostasis endotelial.

Finalmente en el cáncer, el endotelio permite la neovascularización (angiogénesis), necesaria para la supervivencia del tumor y facilita el proceso metastásico.

Disfunción endotelial y aterogénesis

El endotelio está íntimamente ligado al proceso aterogénico en humanos.

Aterogénesis

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo occidental y para el 2020

será la primera causa en todo el planeta (38). Solo en EEUU, ésta ocasiona la muerte cada año, más que todos los norteamericanos que murieron en las 4 grandes guerras del siglo pasado (39,40).

Muchas de estas muertes se presentan incluso antes de que el individuo pueda llegar a un hospital y de todas las causas cardiovasculares, la enfermedad coronaria ocupa el primer lugar, presentándose hasta en un 60% en gente que tiene hipercolesterolemia.

Múltiples estudios estratificados y de meta-análisis han mostrado que la disminución de las cifras de colesterol conlleva una significativa reducción de la tasa de mortalidad no solo en pacientes que han sufrido un ataque cardíaco, sino también en gente que aun no ha sufrido un evento isquémico agudo(41). Tanto *in vivo* como clínicamente, se ha demostrado que la hiperlipidemia ocasiona disfunción endotelial directa, demostrada por una acción vasoconstrictora (paradójica) a la acetil colina. Este efecto se presenta incluso antes de existir una placa evidente, ya que el endotelio se convierte en un pivote en la cadena del proceso aterogénico.

Factores metabólicos y aterosclerosis (42)

La distribución de la grasa en el organismo implica un comportamiento metabólico y aterogénico diferente. La distribución de la grasa central (en manzana o androide, o concentrada más en el abdomen) es más aterogénica, en parte, debido a la asociación con resistencia a la insulina y a niveles más elevados de lipoproteínas. Por ejemplo, hombres y mujeres con obesidad concentrada en el abdomen, tienen mayores niveles de glucosa e insulina después de un examen de tolerancia a la glucosa y hoy día se sabe que en la grasa abdominal predominan los adipocitos hipertróficos, los cuales son células que demuestran resistencia a la insulina, que son metabólicamente activas liberando ácidos grasos libres (FFA) a partir de la lipólisis, los cuales interfieren con la depuración de la insulina y exacerban la hipertrigliceridemia. Además, no solo se comportan como una célula inflamatoria, sino que también alteran el mecanismo de la saciedad a través de la liponectina (43).

La mejor manera de establecer esta anomalía es tomando la relación abdomen/cadera o sim-

plemente el perímetro abdominal, el cual se correlaciona mejor para enfermedad coronaria que con el índice de masa corporal, especialmente en mujeres menopáusicas (normal: hasta 88cm en mujeres y 102 cm en hombres).

Proceso de la aterogénesis

La aterogénesis es la resultante de una disfunción endotelial y la consecuencia de la pérdida de la integridad vascular. La disfunción endotelial puede ser causada por efectos genéticos, bioquímicos y hemodinámicos, influenciados por los conocidos factores de riesgo, además de los llamados emergentes: Aumento de la PCR ultrasensible, fibrinógeno, hostilidad y síndrome metabólico entre otros.

La fracción del colesterol LDL es uno de los mecanismos desencadenantes más frecuente. Se produce una alteración en la arquitectura del endotelio simplemente por someter modelos animales a dietas ricas en colesterol. Se ocasiona además un cambio en el fenotipo del endotelio, cambiando su estructura "lisa" por una estructura "pegajosa", facilitando la adhesión del monocito

La enfermedad aterosclerótica

Las lesiones ateroscleróticas están constituidas por dos estadios definidos: la estría grasa, que puede estar presente desde la niñez e incluso desde la vida fetal (hijos homocigotos de madres dislipidémicas) y que está constituida por el acumulo de colesterol (esteryl de colesterol), macrófagos, linfocitos T y células de músculo liso, junto a complejos lipoproteína-proteoglicano ingeridos por las células espumosas y la placa aterosclerótica, que está constituida por un núcleo lipídico rodeado de una capa fibrosa formada a partir de la síntesis de colágeno, elastina y proteoglicanos, sintetizados por células del músculo liso y macrófagos que han migrado a la íntima (44).

Proceso de inicio de la estría grasa

El simple aumento de la fracción LDL del colesterol (lipoproteína de baja densidad), ocasiona daño directo sobre el endotelio, el cual pierde sus propie-

dades de “portero”, facilitando así el paso del LDL hacia el espacio subendotelial, en donde se inicia su oxidación (45). El LDL, inicialmente medianamente oxidado, expresa moléculas de adhesión como VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecula) y quemoquinas como MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) y MCSF (Monocyte Colony-Stimulating Factor). Como consecuencia de esto, el endotelio cambia su fenotipo y se torna en una superficie rugosa y pegajosa, haciendo que el monocito se adhiera a su superficie, facilitando que migre a la subíntima (46).

El monocito se transforma en macrófago activado, siendo de crucial importancia su capacidad oxidar el LDL. Este LDL oxidado ya no se une a su receptor específico o nativo para la formación de algunas hormonas, sino que lo hace a otro tipo de receptor llamado basuriego o carroñero (“scavenger”), el cual tiene la propiedad de no sufrir infrarregulación. Esto es, no cierra su compuerta y una vez saturado no se borra, sino que por el contrario, sigue incorporando colesterol LDL, de tal manera que se hincha y se origina de este modo la célula espumosa, que no es otra cosa que un macrófago henchido de grasa (47).

Por otro lado, el macrófago libera citocinas como la interleucina 1 (IL-1) la cual causa mayor proliferación de macrófagos y estimula al músculo liso para que prolifere y produzca factores de crecimiento, que van finalmente a aumentar o estimular la proliferación y migración de estas células. Los linfocitos T también se acumulan en la lesión grasa y contribuyen de esta manera al proceso inflamatorio crónico de la aterosclerosis (48).

Consecuencias aterogénicas de la disfunción endotelial

Una vez instaurada la disfunción endotelial se produce una cadena de eventos, casi en forma de efecto “dominó”, hasta llevar a un estado de vasculatura alterada y propensa a eventos isquémicos agudos (50).

- Hiperproducción de radicales libres
- Pérdida del control del tono vascular
- Aumento de la adhesión plaquetaria

- Aumento de adherencia para el leucocito-monocito
- Reducción en la producción del NO
- Reducción en la producción de otros inhibidores de crecimiento (PGI2)
- Aumento en la producción de estimuladores de factores de crecimiento
- Aumento en el depósito de lípidos

Formación de la placa aterosclerótica

La formación de la estría grasa es un proceso dinámico y el hecho de que progresa a mayor velocidad en el tiempo depende de factores de riesgo asociados, del tiempo de exposición a los mismos y de la carga genética. Las moléculas biológicamente activas involucradas en la aterogénesis participan en la activación y proliferación de la placa aterosclerótica, en la cual intervienen el endotelio, las plaquetas, el músculo liso, los monocitos-macrófagos, las citocinas y diferentes factores de crecimiento y moléculas de adhesión.

El núcleo lipídico se constituye una vez que las células espumosas “estallan” y dejan libre su alto contenido de grasa. A su vez, la proliferación y migración de células del músculo liso al espacio subendotelial van a constituir la capa fibrosa que trata de “cubrir” este núcleo lipídico. La suma del núcleo lipídico y la capa fibrosa constituye la placa aterosclerótica, que no es otra cosa que la resultante del proceso de aterosis (grasa) y esclerosis (fibrosis). Esta placa aterosclerótica puede presentar un amplio espectro, variando desde una placa lipídica blanda, a una placa fibro-calcinada, y por ende, dura. En la placa lipídica blanda, la subíntima contiene macrófagos henchidos de grasa (células espumosas), depósitos de lípidos extracelulares y escasas células de músculo liso (51).

A medida que la placa progresa, puede contener un núcleo necrótico con desechos, depósitos de colesterol y el desarrollo de trombos que pueden organizarse dentro de la placa. Sobre este trombo organizado se produce un depósito de matriz que a su vez estimula la proliferación celular, haciendo que la placa progresa de una manera cíclica hasta producir oclusión, o en caso de fisura o ruptura, un trombo mayor, desencadenando así eventos isquémicos agudos, manifestados en forma de

muerte súbita, infarto agudo o angina inestable. En este proceso de microtrombosis o de microhemorragia en la placa, la plaqueta es la gran responsable, permitiendo que paulatinamente vaya creciendo esta placa, hasta ocluir significativamente la luz del vaso, o que se produzca un trombo masivo.

Por otro lado, la resolución del trombo o su lisis puede ser responsable de la “regresión” de la placa, tal como se puede observar en seguimiento angiográfico, dando la falsa imagen de “regresión de la enfermedad”.

Conversión de la placa a una lesión compleja

Este proceso involucra los mecanismos de trombosis oclusiva, ruptura de la placa y vasoespasmos.

Las placas ateroscleróticas complejas llegan a ser calcificadas y están constituidas por una matriz de tejido conectivo con necrosis del núcleo lipídico. La progresión del proceso trombótico y la fisura o ruptura de la placa es la responsable de los eventos isquémicos agudos. Actualmente mediante el TAC multi corte o el “angioTAC, se puede evaluar el “score” de calcio como un medidor de la severidad del proceso aterosclerótico.

Músculo liso y placa aterosclerótica

El músculo liso tiene un papel crucial en este proceso. Normalmente el músculo liso tiene un fenotipo contráctil, el cual es responsable de las respuestas tanto vasodilatadoras como vasoconstrictoras. Las células de músculo liso que han migrado de la media al espacio subendotelial, cambian su fenotipo a un fenotipo sintético (fetal). Estas células sintéticas proliferan, captan la fracción LDL del colesterol y sintetizan cantidades enormes y anormales de colágeno, elastinas y proteoglicanos. De esta manera, las células del músculo liso que son contráctiles en la media, llegan a ser fenotípicamente diferentes cuando migran a la íntima. Las poliaminas tales como la putrescina, la espermidina y la espemina, están involucradas en la migración y transición hacia un fenotipo sintético (52).

Este proceso se hace más complejo por la interacción de una serie de mitógenos y de factores de crecimiento, siendo uno de los más importantes el PDGF (factor de crecimiento derivado de la plaqueta), el cual interactúa en diferentes receptores y ocasiona una rápida y transitoria entrada de calcio intracelular, que conlleva a un aumento en la síntesis de DNA a nivel del músculo liso, facilitando la proliferación y migración del músculo liso, además de vasoconstricción. El PDGF interactúa también con otros factores de crecimiento, como el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina), que promueve su migración y proliferación.

La placa complicada

Por estímulos reológicos, físicos, humorales o de estrés, la placa (especialmente si su núcleo lipídico es muy blando o inmaduro, o si su capa fibrosa es muy débil), puede fracturarse, exponiendo el material del núcleo, el colágeno y en general, los constituyentes de la neointima al torrente sanguíneo, activando el proceso de coagulación y propendiéndose por la formación del trombo, el cual puede ocluir totalmente la luz del vaso, pudiendo ocasionar muerte súbita (arrítmica), o infarto agudo. Si la luz se ocluye parcialmente, se va a producir la asociación de trombo-vasoespasmos, manifestada clínicamente como angina inestable (53).

Aterotrombosis

A la luz de los conocimientos actuales, el proceso aterosclerótico desempeña un importantísimo papel en la morbi-mortalidad cardiovascular y como factor desencadenante y amplificador de la disfunción endotelial. Sin embargo, el ser humano vive con aterosclerosis y lo que lo mata es la aterotrombosis.

Como ya se mencionó, durante el proceso de aterotrombosis se involucran múltiples mecanismos interactuantes, tales como genes, endotelio, monocito-macrófago, plaquetas, músculo liso, radicales libres, citocinas (dentro de ellas el interferón gamma), LDL-LDL oxidado, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, deficiencia estrógenica, diabetes mellitus, envejecimiento, LP(a), fuerza rozamiento, catecolaminas, moléculas de adhesión,

factor tisular, fibrinógeno, proteína C reactiva (inflamación, virus, bacterias), factor Von Willebrand, homocisteína, PAI-1, resistencia a la insulina y receptores PPARs gamma, entre otros (54).

El material expuesto por la placa aterosclerótica es el material más trombogénico hasta la fecha conocido y es precisamente esta exposición del material del núcleo de la placa, la que origina la trombosis (aterotrombosis), responsable de la fisiopatología de los eventos isquémicos agudos (55).

Lo que hace que una placa estable se convierta en inestable en un momento dado -y sin previo aviso- es la interacción no lineal de cuatro factores: el grosor de la capa fibrosa, el tamaño del núcleo lipídico, el grado de inflamación de la capa fibrosa y el estado redox circundante. La apoptosis de la célula muscular lisa, es uno de los mecanismos que probablemente conducen a degradación de la capa fibrosa de la placa. También puede deberse a la expresión de diferentes metaloproteinasas por parte del macrófago activado, que llevarían a la degradación del colágeno tipo III de dicha capa (56,57,58,59).

Por otra parte, el endotelio disfuncionante y las plaquetas, expresan moléculas de adhesión VCAM, ICAM y P-selectina, las cuales activan el monocito-macrófago para que produzca metaloproteinasas y factor tisular y citocinas que mediante la cadena inflamatoria, magnifican el proceso aterotrombótico.

Una placa estable puede, dependiendo del grado de disrupción, generar la formación de un trombo masivo, o autodetener el proceso, bien sea por saturación de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) por parte del fibrinógeno, o por hiperactividad del sistema fibrinolítico, abortándose en ambos casos el proceso aterotrombótico.

Pero qué puede hacer que una placa estable, en algunos casos microscópica, se desestabilice? A la luz de la evidencia actual, el estado redox de la zona de la placa (radicales libres), puede iniciar el proceso apoptótico del músculo liso, con disminución crítica del componente fibrótico. Además, fuerzas mecánicas e inflamatorias se involucran interactivamente en este proceso.

Celularidad de la placa inestable

Se ha demostrado que la placa inestable es rica en ésteres de colesterol, en linfocitos T y en macrófagos y es pobre en células de músculo liso. Y aunque obviamente hay metaloproteinasas que degradan la capa fibrosa, el macrófago activado expresa factor tisular (60), el principal desencadenante de la vía extrínseca de la coagulación y también del proceso trombogénico, en presencia de un endotelio disfuncionante y/o de una placa compleja (61,62).

La inflamación como causa y marcadora del daño vascular

Como se mencionó anteriormente, la inflamación sistémica (como la observada en enfermedades del colágeno, enfermedad periodontal, etc) facilita la complicación de una placa aterosclerótica en un momento dado (63).

Es así como los reportes de Framingham han demostrado que enfermos con las patologías antes mencionadas, hacen más infartos o anginas inestables, que anginas crónicas estables (64). Es de gran importancia la celularidad en las placas complicadas, en donde los macrófagos y los linfocitos T actúan y desempeñan un papel pro-inflamatorio adicional.

La proteína C reactiva (PCR) medida en forma ultrasensible (us), es un reactante y un marcador de inflamación de la pared vascular. Se ha establecido, en diferentes estudios, el valor pronóstico del la PCRus para predecir mayor riesgo de desenlaces, e incluso de recurrencia de infarto en enfermos que abandonan el hospital con altos rangos de PCRus. De igual forma, en un estudio en población femenina, el mayor predictor de morbi-mortalidad cardiovascular estuvo dado por fracción HDL del colesterol bajo y PCRus elevada (65). Se postula que uno de los mecanismos mediante los cuales las estatinas tienen gran impacto en prevenir desenlaces, independiente de las cifras del colesterol, es a través de sus efectos pliotrópicos, en este caso, logrando una disminución de la PCR (66,67,68).

Ahora bien, la pregunta clave es: se debe solicitar de forma generalizada la PCRus para predecir riesgos? Ante la evidencia y el consenso actual, la res-

puesta sería que solamente debe solicitarse a sujetos con riesgo intermedio, para estratificar mejor dicho riesgo, es decir, cuando la PCRus está alta, la persona pasaría a nivel de riesgo alto. Cuando la PCRus está dentro del rango normal, al individuo se lo maneja como riesgo intermedio, de acuerdo con las metas actualizadas del ATP III (Julio 2004).

También se ha reportado, en una serie de estudios, que algunas infecciones crónicas, como las causadas por *Helicobacter pilory*, *Clamidia pneumonie* y *Cytomegalovirus*, entre otros, se asocian a procesos ateroscleróticos y se ha planteado incluso, la conveniencia del uso de antibióticos como terapia coadyuvante en enfermos con aterosclerosis (69,70,71,72,73,74).

Células progenitoras endoteliales

Estudios recientes han identificado una población especial de células denominadas células progenitoras endoteliales, que se pueden aislar a partir de monocucleares circulantes y de médula ósea (75, 76,77,78). La evidencia obtenida en el laboratorio sugiere que estas células expresan un número de marcadores de superficie específicos de células endoteliales y muestran también, las características propias de estas células (75, 77). Cuando estas células se inyectan a animales con enfermedad isquémica, se incorporan rápidamente en los sitios en los que hay daño endotelial, iniciando un proceso de neovascularización o angiogénesis (79,80, 81,82,83,84,85).

Conclusiones

La endotelología ha hecho cambiar la concepción de la medicina vascular, al encontrar que el endotelio no era simplemente un conjunto de células “tapizadoras cual celofán”.

El descubrimiento de la biología del endotelio (definitivamente, estratégicamente situado), ha permitido comprender y entender que la biología molecular confluye en y hacia un punto, el cual encierra los principios y misterios de salud y enfermedad, muerte y vida. Que el equilibrio y/o la integridad del endotelio, es sinónimo de preservación de cantidad y calidad de vida y de preservación de

la especie. Que la prevención primaria debe ser el objetivo para impedir un endotelio disfuncionante, cómplice o culpable de las entidades más homicidas, que un medio ambiente, libre en lo posible de polución, permitirá que la especie humana continúe sus pasos por la tierra (independientemente de la violencia) y que los médicos podemos ofrecerle a nuestros pacientes con estos conocimientos y con una farmacología adecuada, una mayor cantidad y calidad de vida, aplicando la ciencia en su dimensión perfecta, la cual deberá ser el bienestar del hombre.

El endotelio nos muestra que aun hay una luz al final del túnel.

Referencias

1. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxations of the arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 286:373-376, 1980.
2. Lüscher TF, Vanhoutte PM: The Endothelium: Modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL (USA), CRC Inc, 1990.
3. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implication. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
4. Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM.. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis. *Eur Cytokine Netw* 1998;9:697-8.
5. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995;75:519-60.
6. AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 1983;49:327-33. [Medline].
7. Gryglewsky RJ, Botting RM, Vane JR: Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension* 12:530-548, 1988.
8. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327: 524-526.
9. Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *J R Soc Med* 1996;89:667-673.
10. Ando J, Tsuboi H, Korenaga R, Takada Y, Toyama-Sorimachi N, Miyasaka M, et al. Shear stress inhibits adhesion of cultured endothelial cells to lymphocytes by downregulating VCAM-1 expression. *Am J Physiol* 1994;267: C679-87. [Medline].
11. Dimmeler S, Haendeler J, Rippmann V, Nehls M, Zeiher AM.. Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells. *FEBS Letters* 1996;
12. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 20. 2000;190: 244-254 .
13. Hobbs, AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of Nitric Oxide Synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:191-220. 339:71-4.
14. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-1206.

15. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R, et al: Difference between endothelium –dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 319:462-467, 1988.
16. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, et al: Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Ann Rev Physiol* 48:307-320, 1986
17. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263:663-665, 1976.
18. Vanhoutte P. The other endothelial derived vasoactive factors. *Circulation* 1993, 87 (suppl V): V9-V17.
19. Ferreira SH. History of the development of inhibitors of angiotensin I conversion. *Drugs* 1985;30 (suppl 1):1-5.
20. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial.
21. Lüscher T, Seo B, Bühler F. The role of endothelin in hypertension. Affirmative part of the controversy. *Hypertension* 1993, 21: 252-257, cells. *Nature* 332:411-415, 1998.
22. Vanhoutte P. Vascular endothelium and Ca²⁺ antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988, 12 (suppl 6): S21-S28.
23. Lüscher T, Boulanger C, Dohi Y, et al. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1991, 19:117-121.
24. Dohi Y, Hahn A, Boulanger C, Bühler F, et al. Endothelin stimulated by angiotensin II augments vascular contractility of hypertensive resistance arteries. *Hypertension* 1992, 19:131-137.
25. Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme. *Circ Res* 1975;36:247-54.
26. Campbell DJ. Tissue renin-angiotensin-system: sites of angiotensin formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(suppl 7):1-8.
27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [published errata appear in *N Engl J Med* 2000;342:748 and 2000; 342:1376]. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
28. Vanhoutte P. The endothelium modulator of vascular smooth-muscle tone. *N Engl J Med* 1988, 319:512-513.
29. Mizuno K, Tani M, Niimura S, et al. Direct evidence for local generation and release of angiotensin II in human vascular tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165:457-63.
30. De Gasparo M, Rogg H, Brink M, et al. Angiotensin II receptor subtypes and cardiac function. *Eur Heart J* 1994;15 (Suppl ID):98-103.
31. Moncada S, Vane J. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin, endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978, 30: 293-331.]
32. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
33. Li J, Zhao S, Li X, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997, 61:165-169.
34. Vanhoutte P, Boulanger C. Endotheliumdependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995,18:87-98.
35. Bondjers G, Gluckhova M, Hamsson GK, Postour YV, Reidy MA, Schwatz SM. Hypertension and atherosclerosis: cause and effect, or two effects with one unknown cause. *Circulation* 1991;84 (suppl VI):V12-16.
36. Panza J, Garcia C, Kilcoyne C, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1995,91: 1732-1738.
37. A bradykynin potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrop jararaca*. *Br J Pharmacol* 1965;24: 163-9.
38. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998;97:596-601.
39. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000;102:3137-3147.
40. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, et al. Recent trends in acute coronary heart disease–mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:884-890.
41. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339: 1349–1357.
42. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
43. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
44. Boyle JJ, Bennett MR, Proudfoot D, et al. Human monocyte/macrophages induce human smooth muscle cell apoptosis in culture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 (in press).
45. Rangaswamy S, Penn MS, Saidel GM, Chisolm GM. Exogenous oxidized low-density lipoprotein injures and alters the barrier function of endothelium in rats in vivo. *Circ Res* 1997;80:37-44.
46. Zhao B, Ehringer WD, Dierichs R, Miller FN. Oxidized low-density lipoprotein increases endothelial intracellular calcium and alters cytoskeletal f-actin distribution. *Eur J Clin Invest* 1997;27:48-54.
47. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91: 2488-2496.
48. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973;180:1332-1339.
49. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-24.

50. Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele B. Human atherosclerosis. I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol* 1984;114:79-93.
51. Essler M, Retzer M, Bauer M, Heemskerk JW, Aepfelbacher M, Siess W. 11. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:218-31.
52. Rosenfeld ME, Pestel E. Cellularity of atherosclerotic lesions. *Co Art Dis* 1994;5:189-97.
53. H Drexler: Endothelial Dysfunction. Clinical Implications. *Progress Cardiovasc Dis.* 1997;39: 285-387.
54. P Libby The interface of atherosclerosis and thrombosis: basic mechanisms *Vascular Medicine* 1998; 3:225.
55. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90:2126-46.
56. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
57. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:251-266.
58. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
59. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94: 2493-2503.
60. Moreno PR Bernardi VH. López-Cuellar. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
61. Badimón L, Martínez-González J, Royo T. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. En: Betriu E, editor.
62. Grabowski EF, Lam FP. Endothelial cell function, including tissue factor expression, under flow conditions. *Thromb Haemost* 1995;74:123-8. Síndromes coronarios agudos. Madrid: Ed. Ergon S.A. 1999; p. 3-52.
63. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103: 1813-1818.
64. Dessein, P.H.; Joffe, B.I.; Singh, S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis *Arthritis Research & Therapy* 7(3):R634-R643, 5/1/2005.
65. N Curzen. Inflammation and outcome in unstable angina. *Eur.Heart J* 1999; 20:554.
66. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839-844.
67. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103: 1933-1935.
68. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-933.
69. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98:300-307.
70. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998;97: 633-636.
71. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321:208-213.
72. Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study. *BMJ* 2000;321:204-207.
73. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.
74. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:115-121.
75. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative endothelial progenitor cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-967.
76. Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Heibel RP. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest* 2000;105:71-77.
77. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000;95:952-958.
78. Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker PH, Verfaillie CM. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest* 2002;109:337-346.
79. Murohara T, Ikeda H, Duan J, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial progenitor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000;105:1527-1536.
80. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999;5:434-438.
81. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization.
82. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221-228.
83. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-436.
84. Grant MB, May WS, Caballero S, et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. *Nat Med* 2002;8:607-612.
85. Lutun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12:88-96.