

## Disfunción endotelial: Repercusiones clínicas y perspectivas terapéuticas

A. J. Cantero Valenzuela

**H**asta hace aproximadamente tres lustros no se había considerado el peso específico que desde el punto de vista funcional desempeña el endotelio vascular que, al contrario de lo que se argumentaba hasta entonces, no constituye simplemente una barrera inerte que recubre la pared interna del vaso, sino que está constituido por una monocapa de células endoteliales continuas y planas que desarrollan una intensa actividad con múltiples funciones biológicas.

Las primeras observaciones que hicieron cambiar este concepto se iniciaron en la década de los sesenta, cuando varios científicos demuestran, al cultivar células endoteliales, la intensa actividad biológica que se desarrolla en éstas, aunque por entonces aún no estaba clara la multiplicidad de funciones biológicas que hoy son objeto de innumerables líneas de investigación.

Fue en el año 1980 cuando FURCHGOTT y ZAWADZKI observaron que la célula endotelial (C.E.) era capaz de liberar, bajo la acción de la acetilcolina un agente vasodilatador que denominaron «factor relajante derivado del endotelio» (E.D.R.F.), cuya naturaleza química era totalmente desconocida por entonces pero no su potente acción vasodilatadora, importante tanto sobre el flujo local sanguíneo como sobre la resistencia vascular periférica. Esta sustancia, químicamente inestable, de semivida corta (escasos segundos), podía ser inhibida por radicales superóxido y por la hemoglobina. Cinco años después, son el propio FURCHGOTT e IGNARRO, los que proponen la posibilidad de que el E.D.R.F. sea óxido nítrico (N.O.); y son PALMER et al., los que dos años después demuestran que el E.D.R.F. y el N.O. tienen idénticas propiedades farmacológicas y que la C.E. libera N.O. en cultivo. Posteriormente, MON-

CADA et al., demuestran que la C.E. cultivada libera N.O., máximo responsable de la actividad biológica del E.D.R.F.

En los últimos años se ha reconocido y contrastado en las innumerables líneas de trabajo abiertas al respecto, que la C.E. desempeña un importantísimo papel en el control local del tono muscular liso de la pared vascular, en la hemostasia y en el inicio de diversas enfermedades cardiovasculares como la arteriosclerosis, la hipertensión y la diabetes (MONCADA y VANE, 1979; SCHWARTZ y STANDAERT, 1981; CHORANIAN et al., 1986; VAUHOUTTE et al., 1986...).

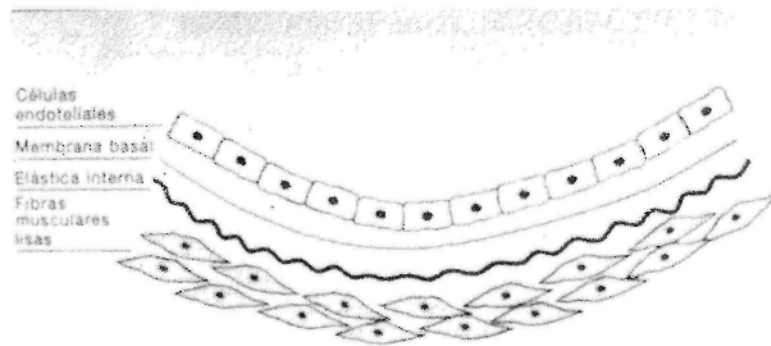
La exhaustiva investigación de su función ha demostrado que el endotelio, además de regular el tono vascular es un órgano fuente y diana para sistemas hormonales diversos, que actúa como barrera permeable y selectiva, capaz de secretar citocinas y de regular el crecimiento de las células musculares lisas.

La masa total del endotelio en un adulto oscila alrededor de 1.500 gr, similar a la del hígado, con una superficie aproximada a 1.000 m.<sup>2</sup> (HUTTLER y GABBANI, 1983).

En un corte transversal de un segmento de pared arterial observaremos que la monocapa de células endoteliales continuas que recubre la cara interna del vaso está limitada externamente por una membrana basal y ésta a su vez por la capa de fibras musculares lisas interponiéndose entre ambas la elástica interna (fig. 1).

La enfermedad vascular es una respuesta del vaso a diversos tipos de lesión histopatológica inducida por múltiples mecanismos, aunque en el primer estadio el endotelio puede sufrir múltiples agresiones que deparen daño fisiológico o funcional. De esta forma se producirían alteraciones de la permeabilidad sobre todo a nivel de capilares sin objetivarse aún lesión

Figura 1.—Esquema de un corte transversal de la pared arterial.



histopatológica; ésta sería la injuria vascular Tipo I.

Por el torrente sanguíneo circulan lipoproteínas de baja densidad (L.D.L.) y monocitos con capacidad de fagocitar a éstas y convertirse en macrófagos que pueden atravesar la barrera endotelial. También los monocitos son capaces de liberar factores de crecimiento que inducirían la proliferación de las células musculares lisas y sustancias tóxicas capaces de dañar la C.E. de modo irreversible; ésta sería la denominada injuria vascular Tipo II, donde se constataría histopatológicamente daño endotelial con afectación de elementos estructurales subendoteliales siempre desde la cara interna del vaso hacia el exterior.

Las plaquetas que circulan por el torrente circulatorio reconocen el daño endotelial y se adhieren, liberando factor de crecimiento insulinoide que estimularía la proliferación de células musculares lisas. La llegada de calcio junto a la proliferación de tejido conectivo conformaría la denominada «placa de ateroma». Esta placa podría ulteriormente sufrir procesos de ulceración, necrosis o aumentar progresivamente de tamaño dando lugar a pseudoobstrucción o estenosis completa intraluminal, o bien desprenderse y actuar como un auténtico émbolo.

Ésta sería la denominada Injuria vascular Tipo III (fig. 2).

De las múltiples funciones biológicas atribuidas a la C.E. la acción vasoactiva sobre el control local del tono muscular liso de la pared vascular y la que ejerce sobre la resistencia vascular periférica son determinantes en la aparición de

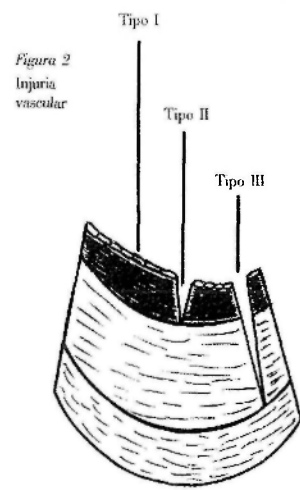


Figura 2  
Injuria vascular

diversas enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, la arteriosclerosis, el infarto de miocardio y la vasculopatía periférica, de ahí la importancia y trascendencia de su disfunción. En la regulación del tono vascular intervienen diversas sustancias que libera la C.E. Por un lado, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que activa la angiotensina I a angiotensina II degradando la bradiquinina a productos inactivos. La monoaminoxidasa que inactiva monoaminas como la noradrenalina y la serotonina. Las prostaglandinas (PGS), ácidos grasos monocarboxílicos insaturados cuyos precursores son ácidos grasos poliinsaturados (linoléico, linolénico...) que se hallan esterificados formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular, y que se encuentran distribuidos por todo el organismo interviniendo en numerosos procesos fisiológicos como moduladores de las funciones de otros factores u hormonas.

Las acciones de las PGS sobre la presión arterial (PA) y la función renal no son uniformes. La PGE2 y la PGI2 tienen una acción vasodilatadora y antiagregante con acción natriurética por parte de ambas.

La PGE2 participa más activamente en la regulación de la excreción de sodio mientras que la PGI2 tiene una acción más vasoactiva.

En tejidos normales sanos, el NO es liberado por las células endoteliales y por el músculo liso en respuesta a numerosos factores tanto físicos como de tipo humoral, difundándose incluso al lumen. Entre los primeros, el propio rozamiento de la sangre sobre la pared vascular para interactuar con plaquetas y neutrófilos; entre los segundos la acetilcolina, la bradiquinina, la adenosina trifosfato (ATP), la serotonina, la sustancia P, el ácido araquidónico, la histamina, las catecolaminas, la vasopresina, la trombina, los ionóforos de calcio A 23187..., etc. Por parte de algunos autores se ha sugerido la posibilidad de que el NO actúe como mediador local de los llamados vasodilatadores endotelio-dependientes como la acetilcolina y la bradiquinina, o bien, como mediador de la acción vasodilatadora producida en procesos como el inflamatorio en res-

puesta a la histamina o la bradiquinina. A nivel vascular, el NO puede causar diversas patologías, sobre todo hipotensión severa asociada a shock endotóxico o sepsis, a través de citoquinas o ciertas interleuquinas que inducirían grandes cantidades de NO en las células del músculo liso vascular dando lugar a una importante vasodilatación e hipotensión.

En tejido vascular dañado o en hipertensión arterial esencial, el déficit productivo de NO puede conducir a hipertensión e infarto. Se le atribuye un importante papel en la prevención de un crecimiento excesivo de músculo liso, lo que podría explicar por qué un endotelio puede desembocar en una hiperplasia intima. También se le atribuye al NO una acción antiaterogénica mediante la inhibición de la actividad plaquetaria, de la liberación de mitógenos y de la proliferación de las células del músculo liso.

Debido a su acción antiagregante, el NO participa junto con la PGI2 en el mantenimiento de la permeabilidad vascular modulando la agregabilidad plaquetaria. Por ello, productos derivados de los procesos de la coagulación y la agregación plaquetaria, como el ADP, la trombina, la serotonina y el PAF producen liberación de NO, explicando por qué la presencia de endotelio vascular supone una protección contra la agregación y la formación de trombos. Las acciones del NO sobre la presión arterial han sido demostradas tanto «in vitro» como «in vivo», tras la infusión de un inhibidor de la síntesis de EDRF, la L-NMMA, induciendo una elevación dosis-dependiente de la presión arterial e inhibiendo parcialmente la acción hipotensora de la acetilcolina sin afectar a la de la nitroglicerina.

El NO no sólo participa en la respuesta renal a vasodilatadores endotelio-dependientes, sino que juega un importante papel en la regulación de la función renal en condiciones basales. El aumento de la presión de perfusión renal produce un aumento del rozamiento de la sangre sobre las células endoteliales y, por tanto, una mayor liberación de NO, el cual, a su vez, reduciría la liberación de renina. Esto explicaría la hipótesis de que las células endoteliales ac-

tían como un barorreceptor que detecta cambios en la presión de perfusión y los traduce en cambios de la liberación de renina.

Varios autores han apuntado muy recientemente la posibilidad de que el NO liberado por el endocardio auricular o por las células endoteliales de las arterias coronarias puedan modular la liberación del péptido natriurético atrial (ANP).

Dentro del sistema cardiovascular el NO cumple dos importantes funciones; por un lado, como vasodilatador incrementando el flujo sanguíneo en gran cantidad de lechos vasculares y, por otro, como agente antitrombótico inhibiendo la adhesión plaquetaria y de neutrófilos a la superficie vascular interna y la agregación plaquetaria.

El NO también es capaz de actuar como mediador en la destrucción de células diana. Tanto los macrófagos activados por citoquinas como los hepatocitos generan grandes cantidades de NO que vierten contra células diana que pueden ser tumorales, bacterianas, virales o la propia célula huésped interactuando químicamente con enzimas contenedores de hierro y proteínas retardando su crecimiento o induciendo su lisis.

La producción de NO en humanos puede ser modulada mediante un número limitado de agentes químicos que se verá ampliado en los próximos años (prof. IGNARRO, Pamplona, 1995).

Desde el punto de vista terapéutico se han utilizado experimentalmente los inhibidores de la síntesis de NO para reducir la hipotensión severa asociada a shock endotóxico. Actualmente, están en marcha múltiples ensayos clínicos con diferentes inhibidores de la síntesis de NO, siendo los resultados prometedores; sin embargo, se ha observado algún efecto secundario peligroso al inhibirse la producción vascular de NO, lo que podría inducir el desarrollo de hipertensión arterial, infarto de miocardio y shock cardiogénico.

En otras líneas de investigación se están considerando otros grupos de fármacos que limiten o inactiven las concentraciones excesivas de NO, entre los que se incluyen los derivados oxi-

hemoglobínicos. Observaciones «in vitro» ponen de manifiesto que la administración de ciertos aminoácidos como la arginina y posiblemente la citrulina pueden ser útiles para incrementar los niveles de NO en situaciones de déficit.

Desde el punto de vista genético, hay patologías relacionadas con los niveles de producción de NO, por lo que es probable su terapia génica (prof. IGNARRO). Una génesis excesiva de NO puede ocasionar inflamación aguda, crónica o artritis mientras que una producción inadecuada induce hipertensión arterial, enfermedad trombotica e impotencia.

La CE también produce endotelina, polipéptido con propiedades vasoconstrictoras sobre arterias sistémicas, coronarias o renales y mitogénicas «in vitro». La endotelina se eleva en situaciones de daño endotelial, aunque no hay correlación con sus niveles ni con la edad del sujeto y podría considerarse un marcador de disfunción. Estudios «in vitro» muestran que la hipoxia aumenta la síntesis de RNA mensajero para la endotelina y su secreción en plasma. Otra importante función biológica de la CE es la plaquetaria, controlando la adhesividad, agregabilidad y vida media de las plaquetas y modulando los niveles de tromboxano y la concentración de fibrinógeno.

La CE, además de constituir una barrera que impide el contacto entre las plaquetas y factores subendoteliales que promueven su adhesión, produce sustancias con actividad procoagulante y, simultáneamente, sustancias que inhiben la agregación plaquetaria. Tienen un receptor de trombomodulina que, en presencia de Trombina activa la proteína C, potente anticoagulante que inactiva los factores VIII y V y secreta un cofactor de la proteína C, llamado proteína S.

La CE es capaz de regular la fibrinólisis por tener sitios de unión específica para plasminógeno y sus activadores y, simultáneamente, secretar el correspondiente inhibidor del activador del plasminógeno.

Es extraordinariamente importante la perspectiva científica abierta en los últimos años en el nuevo enfoque dado a los aspectos fisiopatoló-

gicos del vaso y su función como un órgano, considerando su biología celular y molecular, sus repercusiones clínicas y las perspectivas terapéuticas.

En conclusión, se puede afirmar que la actividad biológica de la CE es prodigiosa; que su disfunción genera múltiples patologías con importante repercusión clínica; que la terapéutica está en relación con la disfunción biológica

generada y que el daño de la CE es el punto de partida de enfermedades metabólicas degenerativas y cardiovasculares. ◀

---

A. J. Cantero Valenzuela, Jefe del Servicio de Medicina Interna. H.G.B. «San Juan de la Cruz». Ubeda (Jaén).

---

---

#### Bibliografía

1. *Diario de Congresos Médicos*. I Simposio sobre Biología y Medicina Vascul. Pamplona, 6 y 7 de abril de 1995.
2. *Sustancias Vasoactivas en las Enfermedades Cardiovasculares*. Thomas F. Luscher, 1988.
3. *Hipertensión*. Volumen 10, suplemento 1. Enero 1993.
4. *NO. La Conexión entre EDRF y Nitratos*. Thomas Luscher, 1994.
5. *Cardiopatía Isquémica*. Dr. Fuster, 1991.
6. *Clínicas Españolas en Medicina Interna. Factores de Riesgo Vascular*. Profesor J. Merino, 1993.
7. FURCHGOTT, R. F.: *Studies on Relaxin of Rabbit Aorta by Sodium Nitrite*. (Raven Press, New York, 1988). 401-14.
8. IGNARRO, L. J.; BYRNS, R. E.; WOO, K. S.: *Biochemical and Pharmacological Properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical*. (Raven Press, New York, 1988). 427.
9. PALMER, R. M. J.; FERRIGE, A. G.; MONCADA, S.: «Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor». *Nature*, 327, 524-6/1987.
10. MONCADA, S., et al.: «Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology». *Pharmacol. Rev.*, 43, 109-42/1991.
11. PETROS, A.; BENNET, D.; VALLANCE, P.: «Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock». *Lancet*, 338, 1557/1991.
12. LUSCHER, T. F.; TANNER, F. C.; TSCHUDI, M. R.; NOLL, G.: «Endothelial dysfunction in coronary artery disease». *Ann. Rev. Med.*, 44, 395-418/1992.
13. TSCHUDI, M.; RICHARD, V.; BUEHLER, F. R.; LUSCHER, T. F.: «Importance of endothelium derived nitric oxide in intramyocardial porcine coronary arteries». *Am. J. Physiol.*, 260, H113-H120/1991.
14. MEYER, P.; FLAMMER, J.; LUSCHER, T. F.: «Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eyes. Role of nitric oxide and endothelins». *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992 (in revision).