

LA CÉLULA ENDOTELIAL, PROTAGONISTA RELEVANTE

Ismael Said Criado

Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal

El endotelio ha dejado de considerarse como una mera barrera de separación entre el torrente sanguíneo y los demás tejidos. De hecho, se ha erigido como protagonista central de la fisiología cardiovascular y pieza fundamental

de la homeostasis vascular, encargada de numerosas funciones necesarias para el mantenimiento del equilibrio endógeno. Incluso hay quienes lo consideran como el mayor órgano endocrino del cuerpo humano.

En el interior de la célula endotelial se encuentra un aparato contráctil análogo a la célula muscular lisa, compuesto de actina, miosina, tropomiosina y alfa-actinina. Está organizada en 3 estructuras diferentes: membrana cortical, sistema de filamentos de actinas relacionadas con la unión (FAU) y fibras de tensión estriadas tipo miofibrillas. Estos componentes son los responsables de la forma y la elasticidad de la célula endotelial.

Su disfunción se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y es uno de los componentes de la tríada responsable del inicio de la aterosclerosis: disfunción endotelial, estado proinflamatorio y estado protrombótico. Los cambios en el fenotipo endotelial derivados de la acción de diferentes factores ambientales, propician una disfunción en la homeostasis normal.

Así, la disfunción endotelial interviene directamente en la aterosclerosis, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la dislipemia adquirida (obesidad), la diabetes y/o resistencia insulínica, la repercusión coronaria tras trasplante,



las enfermedades hereditarias (hiperhomocisteinemia, hipercolesterolemia familiar), el tabaquismo (activo o pasivo) y la pérdida de estrógenos (prematura o posmenopáusica).

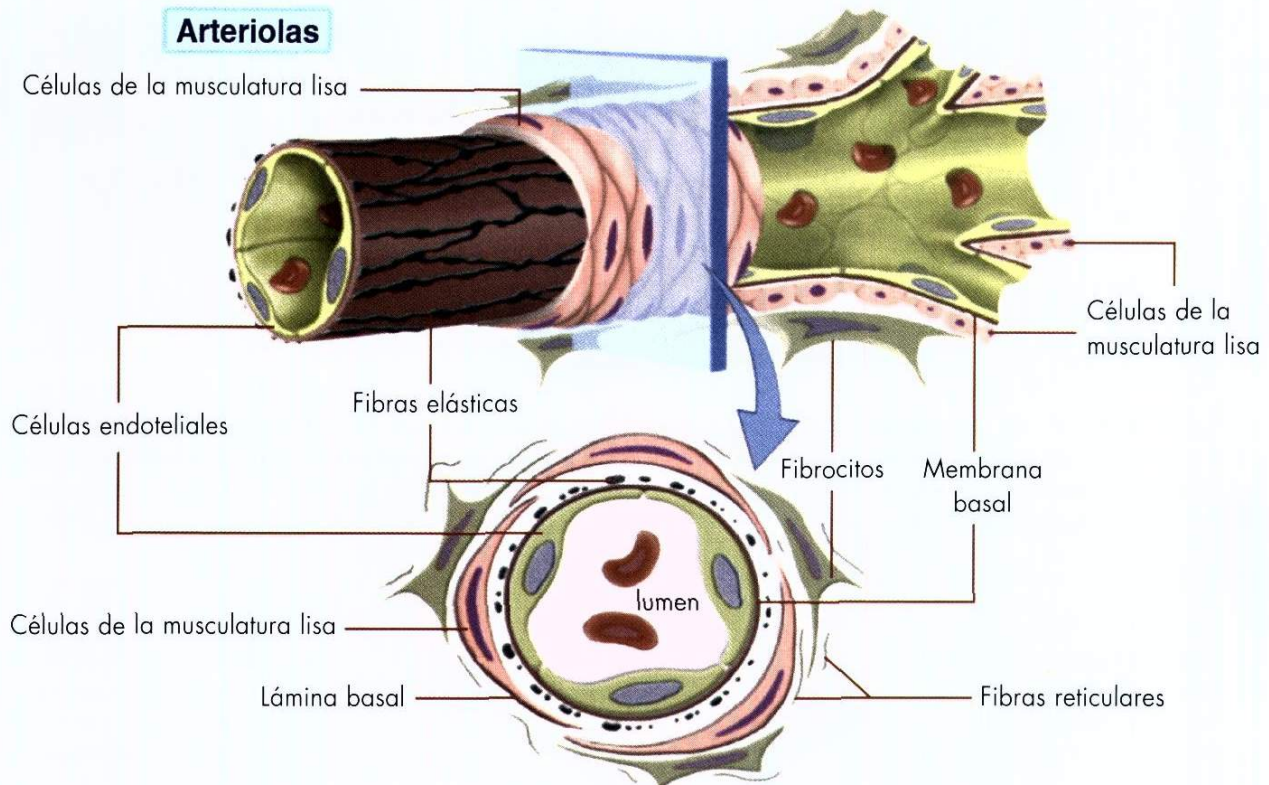
FUNCIÓN ENDOTELIAL NORMAL

A la célula endotelial se le atribuyen 5 funciones principales: vasodilatación y vasoconstricción (tono vascular); remodelado vascular (neangiogénesis); regulación de la permeabilidad vascular (función de barrera); interacción entre las plaquetas y la pared de los vasos (hemostasia); y regulación de la adherencia de leucocitos (inflamación).

El endotelio libera **óxido nítrico (ON)** que, en pequeñas cantidades, mantiene el tono basal de la pared vascular. El ON es generado desde la **L-arginina** por la acción de la ON sintasa (eNOS) en presencia del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4). Este gas difunde a la célula muscular lisa subyacente y activa la guanidil-ciclase, que produce **GMPC** responsable de la vasodilatación.



La célula endotelial, protagonista relevante



Las fuerzas mecánicas sanguíneas activan la **eNOS**, lo cual adapta la perfusión tisular a los cambios en el gasto cardíaco. Otras sustancias pueden activar la eNOS, tales como la bradiquinina, la adenosina, el factor de crecimiento vascular del endotelio (en respuesta a la hipoxia) y la serotonina (liberada durante la agregación plaquetaria).

Por otro lado, la **prostaciclina**, derivada de la acción de la ciclooxigenasa (COX), también produce vasodilatación, aunque de menor importancia.

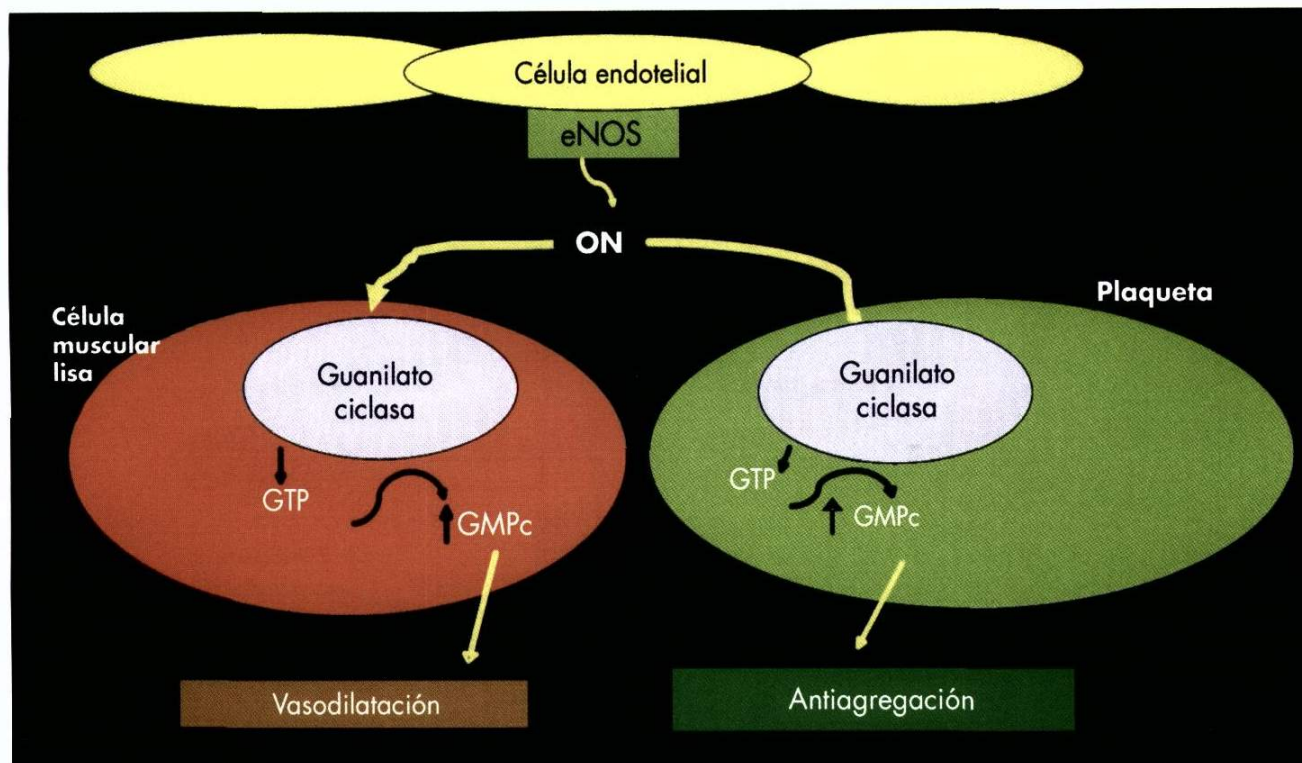
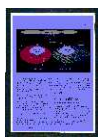
El endotelio no modula el grado de dilatación vascular sólo con factores vasodilatadores, sino también con vasoconstrictores, tales como la endotelina-1, la prostaglandina H₂, el tromboxano A₂ (ambos prostanoides) y la angiotensina II (All). Esta última produce contracción muscular directa, pero también libera el vasoconstrictor más potente conocido, la **endotelina-1**.

En la célula muscular lisa, existen **receptores de la endotelina tipo A (ET_A)**, responsables de la contracción, y en la superficie luminal de la célula endotelial se encuentran los receptores de la endotelina tipo B (ET_B). Un 20% de la endotelina pasa a la luz vascular, se une a estos receptores tipo B y estimula la liberación del ON. Es así como se forma un mecanismo de retroalimentación que mantiene el tono vascular predominantemente dilatado.

La disfunción endotelial interviene directamente en la aterosclerosis, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la dislipemia adquirida (obesidad), la diabetes y/o resistencia insulínica, la repercusión coronaria tras trasplante

Cuando el endotelio está lesionado o enfermo, el equilibrio se pierde favoreciendo la vasoconstricción, mantenida por la All, la endotelina y los prostanoides.

La angiotensina II, además, estimula directamente la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), lo que conlleva el crecimiento del músculo liso y proliferación de la pared de los vasos.



Los mecanismos de reparación se basan en células endoteliales maduras **adyacentes** que pueden replicarse localmente y reemplazar las células dañadas o perdidas. Existen además células progenitoras del endotelio **circulantes** en sangre periférica, reclutadas desde la médula ósea que pueden diferenciarse a células maduras con características de endotelio, función que puede estar alterada en pacientes con factores de riesgo vascular.

Esas mismas células progenitoras son también capaces de diferenciarse en macrófagos o células dendríticas cuando se exponen a distintos perfiles de citoquinas inflamatorias.

El endotelio tiene la particular capacidad de producir al mismo tiempo t-PA (activador del plasminógeno tisular) y su inhibidor, el PAI-1. Tanto el óxido nítrico como la prostaciclina, segregados por el endotelio de forma sinérgica, tienen la capacidad de inhibir la activación, la adherencia y la agregación de las plaquetas. Cuando no existe daño endotelial, se mantiene un delicado equilibrio entre trombosis y fibrinólisis.

Por último, la activación fisiológica del endotelio en la inflamación conlleva la expresión/secreción de citoquinas, como la interleucina 1 (IL-1), los PDGF, FGF y otros factores quimiotácticos y la exposición de moléculas de adhesión

(CAM), receptores específicos de leucocitos circulantes. Como consecuencia de esta activación endotelial se produce la adherencia de leucocitos al endotelio pasando por varias fases, tales como el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su trans migración. Además, existe un gran aumento de la permeabilidad microvascular de proteínas y células. El ON inhibe este fenómeno, al contrario que el ion superóxido, que lo favorece.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Estrés oxidativo en la disfunción endotelial

Las **especies reactivas del oxígeno (ROS)**, que incluyen al anión superóxido (O_2^-), peróxido de oxígeno (H_2O_2), radical hidróxido (OH), ácido hipocloroso (HCl), óxido nítrico (ON) y peroxinitrito ($ONOO^-$), están producidas por varias enzimas oxidativas, incluidas NADPH, xantino-oxidasa, eNOS, ciclooxigenasa, glucosa oxidasa, lipooxigenasa y el transporte mitocondrial de electrones.

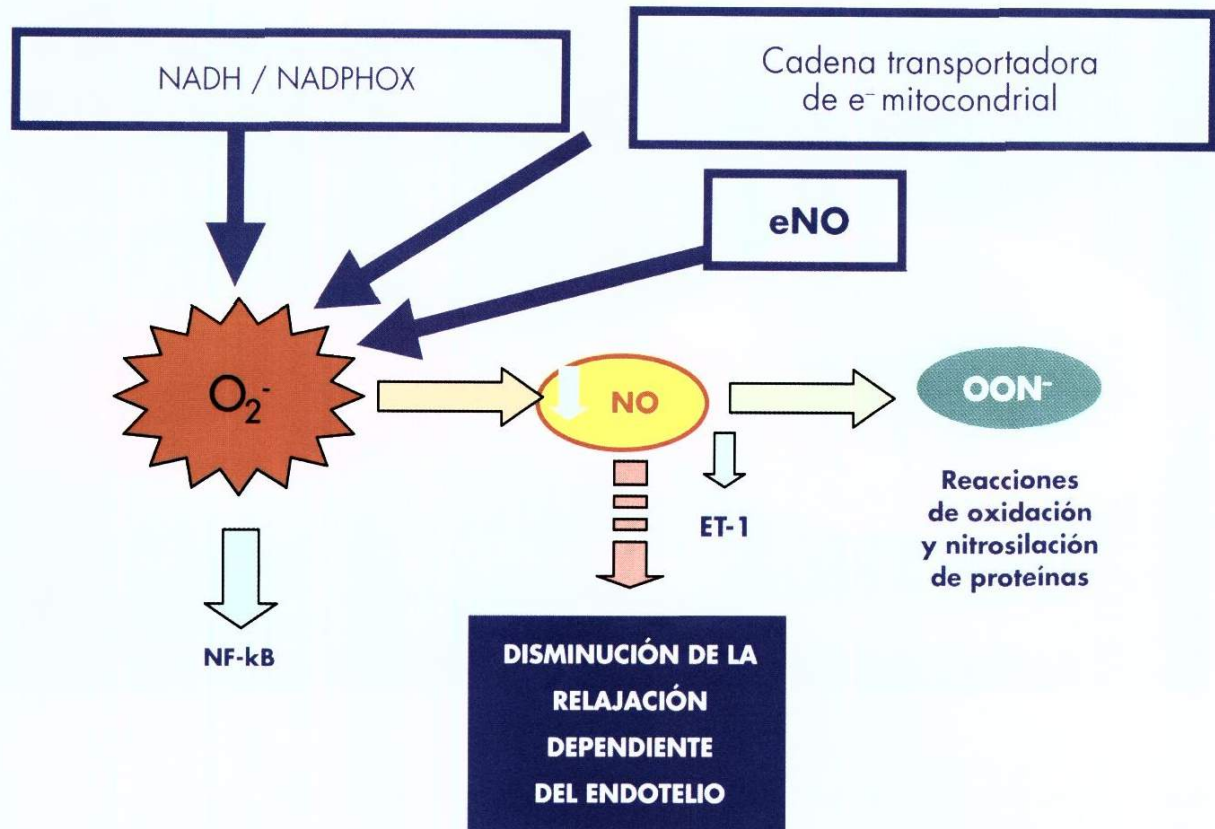
Las ROS se producen en varios tipos celulares, incluyendo las células musculares lisas vasculares, las células endoteliales y en las células mononucleares.



La célula endotelial, protagonista relevante



ESTRÉS OXIDATIVO



La enzima antioxidante **superóxido dismutasa (SOD)** transforma el O_2^- en H_2O_2 , el cual se elimina gracias a la **glutathion peroxidasa (GPx)** y la **catalasa** hacia el agua. Un aumento de la SOD en plasma mejoraría la función endotelial. En presencia de **LDL oxidadas**, las ROS se unen al ON disponible y producen peroxinitritos.

Éstos desestabilizan la producción de eNOS, causando su desacoplamiento, por lo que aumenta la cantidad de radicales libres en lugar de ON. Además, al aumentar la cantidad de colesterol en la membrana celular, se altera la unión caveolina-eNOS, por lo que se limita la producción de ON.

El estrés oxidativo induce proliferación celular, hipertrofia, apoptosis e inflamación a través de la activación de varias cascadas de señales y factores reductores. La peroxidación de lípidos y proteínas induce a la sobreexpresión de genes reductores, aumento de calcio intracelular y fragmentación del ADN, propiciando un daño en las células musculares lisas, en las células endoteliales y en las miocárdicas. Se crea, pues, un círculo vicioso entre el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, que hace que ésta se desarrolle.

El daño endotelial producido por el tabaco es crucial, ya que provoca alteraciones en la arquitectura de la membrana y cambios funcionales

En la diabetes mellitus tipo 2 disminuye la biodisponibilidad del ON, a través del deterioro de la vía L-arginina→óxido nítrico. Los estudios en este terreno sugieren que la bioactividad del ON está disminuida, por aumento de las ROS, al haberse probado un empeoramiento de la dilatación dependiente del endotelio, constatado mediante distintos vasodilatadores.



El daño endotelial producido por el tabaco es crucial, ya que provoca alteraciones en la arquitectura de la membrana y cambios funcionales, tales como un descenso de la actividad de la eNOS, aumento de expresión de enzimas de adhesión y desregulación del equilibrio trombotico local. El tabaco de los cigarros incluye altas concentraciones de radicales libres que funcionan como especies reactivas del oxígeno (ROS) y producen daño celular directo e indirecto a través de la peroxidación de los lípidos o la generación de peroxinitritos.

Alteración del tono vascular

A través de la alteración de la producción del ON endotelial se perturba profundamente la homeostasis vascular. La disminución de la dilatación dependiente de ON es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial.

Se observa en pacientes con factores de riesgo, como hipercolesterolemia, diabetes o homocisteinuria.

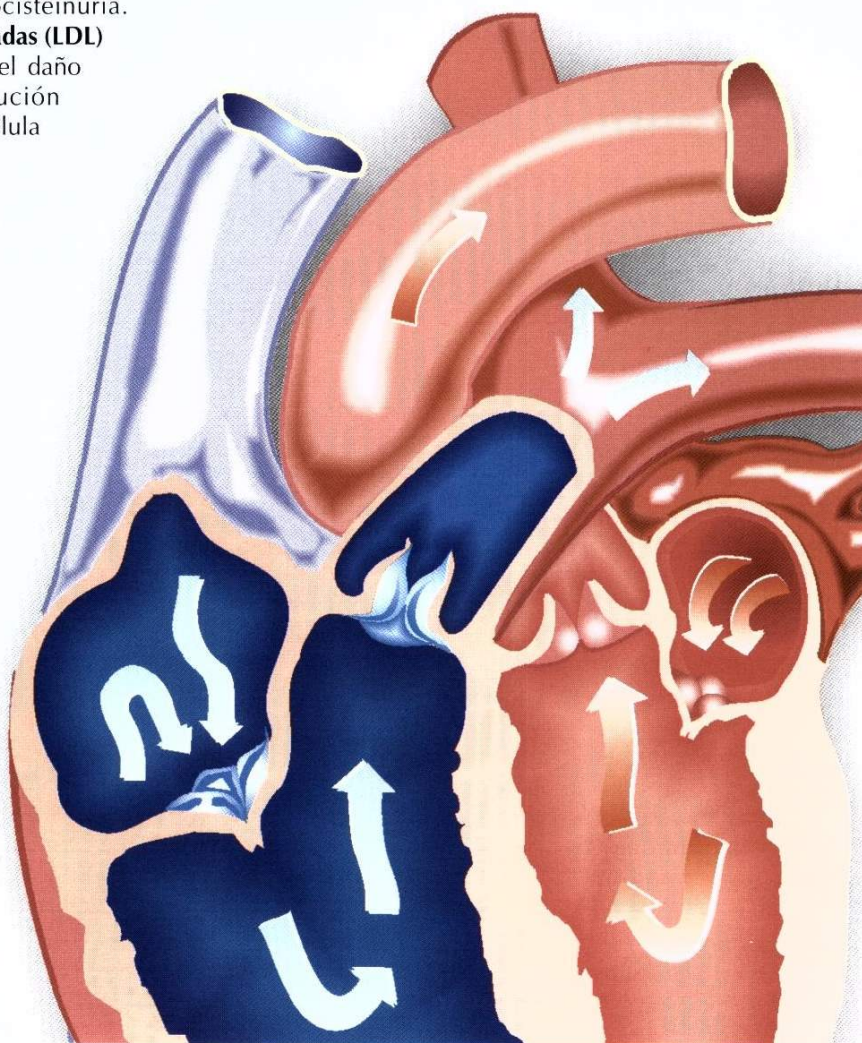
Las **lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL)** están consistentemente asociadas con el daño endotelial, ya que existe una disminución de la biodisponibilidad del ON en la célula endotelial.

En la obesidad, se ha descrito un **desequilibrio del tono vascular** por aumento de la endotelina-1, lo cual contribuye a una peor vasodilatación endotelio-dependiente (aumenta la resistencia arterial). Se asume que la disfunción endotelial en obesos depende directamente de la resistencia insulínica.

También en la hipertensión arterial, un determinante importante a nivel endotelial es el deterioro de la actividad del NO, producido por las ROS, inducidas por distintas enzimas (NADPH oxidasa, COX...). El desequilibrio neto entre endotelina-1 y óxido nítrico determina la patogénesis de la disfunción endotelial en el contexto de la HTA.

Este deterioro de la vasodilatación endotelio-dependiente es a menudo asumido como el factor causal del aumento en la tensión arterial o, al menos, del mantenimiento de ésta.

A través de la alteración de la producción del ON endotelial se perturba profundamente la homeostasis vascular





La célula endotelial, protagonista relevante

Recambio celular endotelial

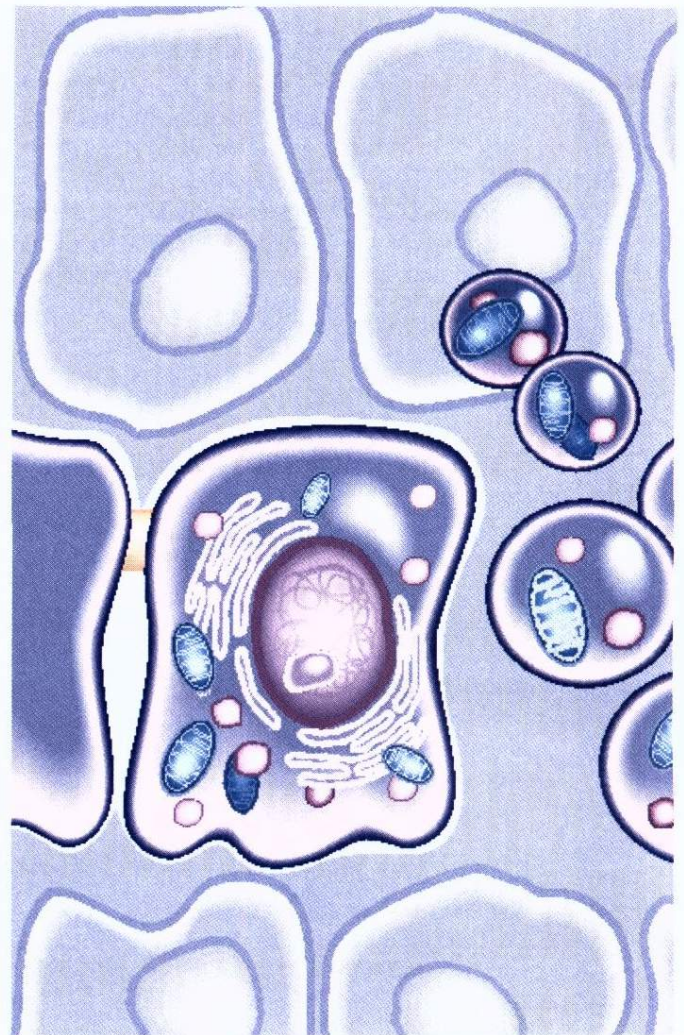
En condiciones normales, el índice de recambio de las células endoteliales es muy bajo, el cual aumenta significativamente en las zonas más vulnerables a la aparición de la lesión, donde se observa mayor número de células en proceso de apoptosis. Esto puede indicar que la muerte celular programada de las células endoteliales puede estar relacionada con el desarrollo de la lesión arteriosclerótica teniendo en cuenta, además, que factores proaterogénicos como las LDL oxidadas, las citoquinas inflamatorias, la angiotensina II y las ROS inducen apoptosis celular. Por otro lado, existen estudios que evalúan aumentos de **células endoteliales circulantes** en la sangre de los pacientes con disfunción endotelial.

La hiperhomocisteinemia produce daño endotelial a través de distintos mecanismos, sobre todo, por una acumulación anómala de GMPc. Por otro lado, la homocisteína promueve la proliferación de células endoteliales y células musculares lisas vasculares, además de causar disfunción endotelial.

***El coágulo en el endotelio
previamente dañado
no queda limitado al lugar
de la ruptura de la placa de ateroma,
sino que sobrepasa sus límites***

Estado proinflamatorio

En la disfunción endotelial, la cascada inflamatoria que relaciona factores quimiotácticos con activación de monocitos se encuentra sobreexpresada de forma permanente. Los **linfocitos T** modulan la respuesta y la subsiguiente transformación de los **monocitos** en **células espumosas** en el espacio intimal. De esta forma, aumenta el grosor de la pared, formándose la placa de ateroma. La respuesta inflamatoria local mediada por macrófagos incluye la secreción de **metaloproteinasas (MMPs)**, la disrupción del colágeno tipo I y la rotura de la placa. Al mismo tiempo, la liberación de IL-6 estimula el hígado para producir mayores cantidades de **proteína C reactiva (PCR)**. Esta proteína circula, se une a las proteínas y membrana dañadas, fija el complemento y opsoniza el producto de desecho para ser retirado por el sistema endotelial correspondiente, pudiendo ser usada actualmente como biomarcador poco específico de la actividad proinflamatoria del vaso arterial en contexto de disfunción endotelial.



Estado protrombótico

Los cambios en el endotelio que caracterizan un estado procoagulante se expresan como el desequilibrio entre la secreción de activador de plasminógeno tisular (tPA), el aumento de secreción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), la activación y reactividad aumentada de las plaquetas, la producción local de factor tisular y una exposición del colágeno.

Las **metaloproteinasas de la matriz (MMP-9)** están implicadas en el desarrollo de placas inestables de ateroma. La mayor vulnerabilidad de la placa de ateroma ya formada y su consecuente rotura es la responsable de la expresión hacia el torrente sanguíneo tanto del colágeno, iniciándose la agregación plaquetaria, como del factor tisular, que se encarga de activar toda la cascada de la coagulación para transformar el fibrinógeno en fibrina. El coágulo en el endotelio previamente dañado no queda limitado al lugar de la ruptura de la placa de ateroma, sino que sobrepasa sus límites. 