

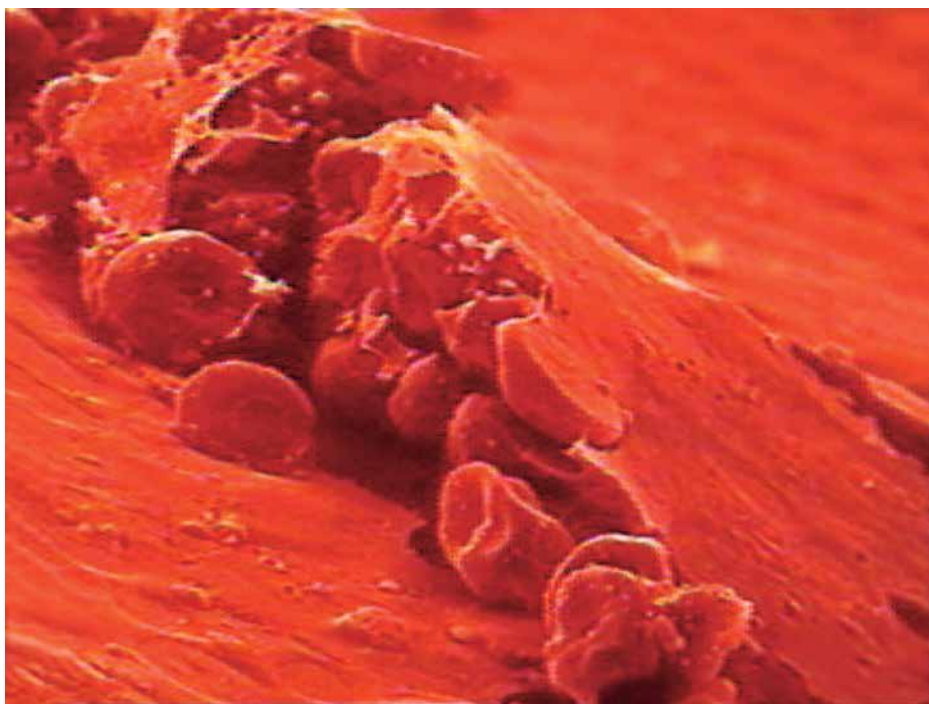
En el futuro será órgano blanco y diana farmacológico

Endotelio: escenario del ateroma

Dr. Edgardo Romero Galván

Diplomado en Síndrome Metabólico.
FEPREVA (Dr. Alfredo Wassermann) Bs. As.
Médico Clínico.
romlab@hotmail.com
Tacuarembó/Uruguay

Debido al alto impacto en la morbimortalidad de la aterosclerosis y todos sus síndromes asociados, es necesario realizar nuevos abordajes tanto en la prevención como en el tratamiento, además del control de todos los factores de riesgo (FR) clásicos, modificables, como de los nuevos FR emergentes, es importante evaluar la disfunción endotelial, una herramienta más para valorar la aterosclerosis.



El endotelio vascular, una monocapa celular, es el órgano parácrino y endócrino más grande y de mayor actividad, que llega a pesar 1,5 kg con una superficie de más de 800 m² y produce más de 250 sustancias activas, pasando constantemente por ciclos de regeneración y muerte celular programada (apoptosis) donde cada 3 meses todas las células endoteliales se ven renovadas, contando con 1 x 10¹² (elevado a 12) células. Actualmente se lo considera la mayor glándula de secreción interna del organismo.

Este órgano, que recubre toda la superficie luminal de las arterias, es responsable de la vasorregulación, de la desagregación plaquetaria, la desadhesión de monocitos, la inhibición de la trombogénesis, es intercambiador de nutrientes y metabolitos y una verdadera barrera inmunológica. Mantiene la integridad hemostática, inactivo es anticoagulante, antiadhesivo y vasodilatador y activado es procoagulante, proadhesivo y vasoconstrictor.

Dentro de los factores secretados por el endotelio encontramos el óxido nítrico, descrito en un principio como factor de relajación endotelial (EDRF), produce vasodilatación vascular a través del GMPc en la célula del músculo liso y se sintetiza a partir de la L-arginina por efecto de la NO sintasa (NOS). Entre otros factores vasodilatadores sintetizados son el factor hiper-

polarizante (EDHF) que estimula entrada de potasio a través de sus canales de membrana de la célula muscular lisa y la prostaciclina (PGI₂) que actúa a través del AMPc, inhiben la contracción y la proliferación, además de la agregabilidad plaquetaria.

Contrariamente a estos efectos se sintetizan los factores de contracción derivados del endotelio (EDCF) siendo el predominante la Endotelina-1 además de prostaglandina H₂ (PGH₂), el tromboxano A₂ (TBA₂) y el anión superóxido (O₂⁻), estimulan la contracción y la proliferación así como la agregación plaquetaria Fig. 1.

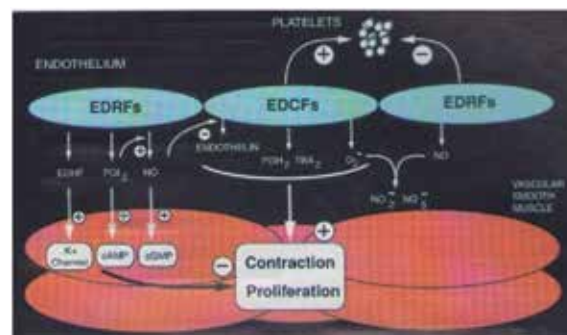


Fig. 1 Mediadores endoteliales interactuando con la capa muscular lisa.

Otra función endotelial es la formación de macromoléculas de tejido conectivo como colágeno, proteínas de membranas basales y proteoglicanos, que detectan los cambios físicos (estrés mecánico hemodinámico) y químicos (liberación de moléculas) para transformarlos en respuestas funcionales adaptativas.

Todos los FR están asociados con una disfunción endotelial (DE), con la pérdida de la función reguladora de la homeostasis vascular, la severidad de dicha disfunción se asocia con una mayor riesgo CV y ciertas acciones farmacológicas que reducen dicho riesgo mejoran la función endotelial.

La DE es la primera manifestación de la aterosclerosis, la monocapa celular actúa como sensor y transmisor de señales, regulando la interacción celular y de proteínas circulantes.

Podríamos resumir que el endotelio tiene funciones antitrombóticas, inhibiendo la adhesión plaquetaria y la coagulación, además de regular el sistema fibrinolítico; controla la actividad de las células musculares lisas de la capa media (tono vascular y proliferación) y modula el tránsito de lipoproteínas así como de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial.

Hemos visto que diversos factores pueden alterar la función del endotelio y podemos definir la DE COMO un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas endoteliales predisponiendo a la inflamación, vasoconstricción y aumento en la permeabilidad vascular, facilitando el desarrollo de la placa de ateroma y la trombosis (aterotrombosis) por agregabilidad plaquetaria.

Las células que constituyen la monocapa endotelial están interconectadas por proteínas de adhesión de transmembrana de la familia de las caderinas Fig. 2

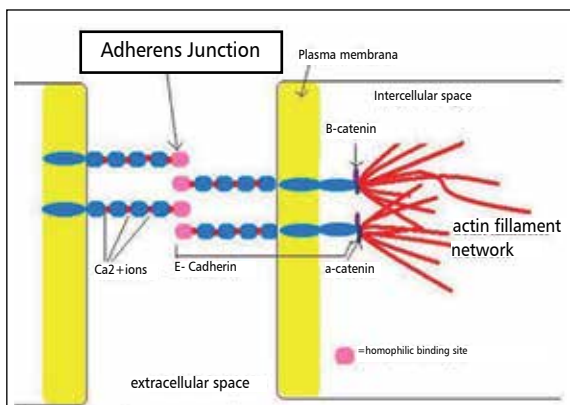


Fig. 2. Muestra la unión entre dos células (Adherens Junction) a través de Caderinas, de esta forma se unen las células del endotelio vascular. A través del dominio citoplasmático se conectan con el entramado de proteínas del citoesqueleto (rojo en Fig.) formando el soporte estructural del endotelio (1).

El aumento de la permeabilidad endotelial estaría vinculado a una desorganización del citoesqueleto

mencionado anteriormente y por la contracción celular que es mediada por el Ca. Todos los FR, tanto los clásicos como los emergentes, producen cambios en la permeabilidad endotelial.

Para las lipoproteínas como LDL el flujo se produce a favor del gradiente de concentración (transcitosis), potenciado por la dislipemia con valores de LDL por encima de 100 mg y en aquellos pacientes con alto riesgo, por encima de 70 mg, no mediado por el R/LDL y potenciado por todos los FR.(2).

El efecto de las LDL estaría vinculado con la desorganización que se produce sobre los filamentos de actina y con la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina (3) (4).

Las LDL susceptibles a oxidación (LDL ox), las pequeñas y densas, las LDL ricas en TG y la LDL glicada promueven la DE por inhibir la expresión de la NO sintasa endotelial disminuyendo la biodisponibilidad del NO; son también trombogénicas por inhibir la fibrinólisis y estimular la hipercoagulabilidad.

Niveles elevados de LDL y LDL oxidada (LDL ox) aumentan la degradación de proteoglicanos del heparan sulfato, componente de la matriz extracelular del espacio subendotelial, aumenta la secreción de heparinasa endotelial, favoreciendo la permeabilidad (5) y producen un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión (6) Fig. 3

En la DE, la célula endotelial expresa moléculas de adhesión como V.C.A.M (vascular), ICAM 1,2,3 (adhesión intercelular), citocinas (IL-1), factores de crecimiento (PDGF) y quimiotácticos (MCP-1) para receptores de monocitos y linfocitos T circulantes 11 y 12., confirmándose las descripciones de Virchow a principios del siglo XX, el origen inflamatorio de la aterosclerosis.

Este órgano, que recubre toda la superficie luminal de las arterias, es responsable de la vasorregulación, de la desagregación plaquetaria, la desadhesión de monocitos, la inhibición de la trombogénesis, es intercambiador de nutrientes y metabolitos y una verdadera barrera inmunológica

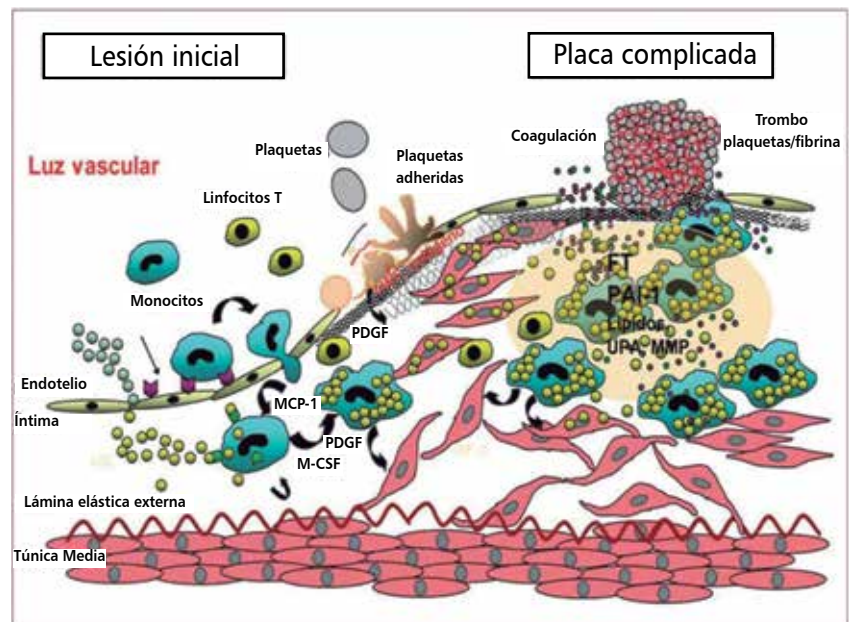


Fig. 3. Se observan los monocitos y los Linfocitos T adhiriéndose al endotelio disfuncional a través de

Dentro de los factores secretados por el endotelio encontramos el óxido nítrico, descrito en un principio como factor de relajación endotelial (EDRF), produce vasodilatación vascular a través del GMPc en la célula del músculo liso y se sintetiza a partir de la L-arginina por efecto de la NO sintasa (NOS)

proteínas de adhesión (CAM) (violeta), un monocito transmigra al espacio subendotelial por efecto de sustancias quimioatrayentes (MCP-1) y concomitantemente las partículas de LDL (círculos amarillos) infiltrando dicho espacio y siendo captadas por los monocitos transformándose en macrófagos y células espumosas. A nivel de la capa muscular se produce la migración de CML. Estos fenómenos constituyen la lesión inicial, que en la evolución se transforma en placas complicadas con ulceración endotelial, adherencia plaquetaria y finalmente el trombo, principal causa de infarto.

En la Fig. 3 está indicado a nivel de placa complicada MMP (metaloproteinasas de la matriz o matrixinas) que producen degradación de las proteínas, que según los trabajos de Blankenberg es un marcador pronóstico y de daño coronario (MMP-9) ya que MMP son más activas en las regiones inestables de la placa, favoreciendo su ruptura y con esto la presentación de SICA (Síndrome Isquémico Coronario Agudo). Los genes que codifican las MMP y las variaciones que pueden haber en ellos son candidatos para determinar el riesgo de enfermedad coronaria (7), (8), (9), (10).

Los niveles de expresión de las CAM (ICAM y VCAM) son muy superiores en las lesiones ateroscleróticas a diferencia de las áreas sin lesiones que prácticamente no las expresan, se destaca el valor de los fragmentos solubles de estas moléculas como biomarcadores de evolución de lesiones ateroscleróticas y su correlación con marcadores de inflamación como la PCR ultrasensible, desde los trabajos de Ridker en 1996 (11) y los niveles de Selectina E (familia de CAM) que se ven francamente disminuidos en pacientes con HCF tratados con Estatinas (12).

Entre otros biomarcadores de activación endotelial tenemos el aumento de IL 6, de PAI 1, del TNF alfa, las LDL ox, Lp-PLA 2 (Lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2) y PCR, y la disminución de PGI2 y de NO, ésta disminución de Oxido Nítrico no inhibe la proliferación de CML ni la expresión de las moléculas de adhesión, favoreciendo el desarrollo de la placa (13), (14), (15).

La inflamación está en la base de la disfunción endotelial, llevando eventualmente a la formación de placa. El grado de inflamación define la "vulnerabilidad" de la placa a la ruptura. Numerosas estrategias se han adoptado para identificar y eventualmente tratar la placa vulnerable de alto riesgo. La Fosfolipasa asociada a la lipoproteína A (2) (Lp-PLA (2)) se ha convertido en un marcador de la inflamación que puede desempeñar un papel directo en la formación de la placa con tendencia a la rotura. Los estudios epidemiológicos han demostrado claramente la capacidad de pronóstico del aumento de los niveles de la Lp-PLA (2) y su asociación con un mayor riesgo de eventos coronarios y

cerebrovasculares futuros y su futura aplicación en medicina CV.

Los primeros estudios sobre el NO los realiza el Dr. Robert Furchgott, Fig. 4, que junto a Louis Ignarro y Ferid Murad obtienen el Nobel de Medicina en 1998. Es una molécula sintetizada por el endotelio a partir de L-arginina y por efecto de la óxido nítrico Sintasa (NOS III o eNOS) dando NO y Citrulina, Fig. 5, requiere Ca para su activación y el NO difunde al músculo liso vascular activando la guanilato ciclasa aumentando los niveles de GMPc provocando relajación del tejido muscular, (16) también inhibe la adhesión y agregación plaquetaria y realiza otras funciones en la inflamación, inhibe la proliferación de las CML, es antioxidante e inhibe expresión de CAM y la adhesión de monocitos. La alteración en la producción de NO perturba la homeostasis vascular y potencia el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La pérdida de la dilatación vascular dependiente de NO es la manifestación más temprana de la DE, observándose en todos aquellos pacientes con diversos FR, destacamos la importancia clínica de detectar dicha disfunción en estos pacientes por diferentes métodos.

Primeros estudios sobre Endotelio y Óxido Nítrico



Dr. Robert Furchgott

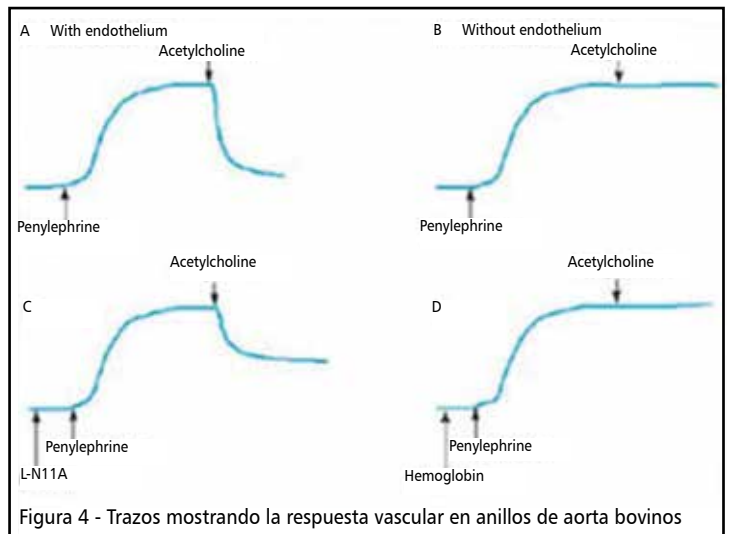


Figura 4 - Trazos mostrando la respuesta vascular en anillos de aorta bovinos

Fig. 4 Robert Furchgott y sus estudios sobre el NO.



Fig. 5 Síntesis de Óxido Nítrico.

Entre los métodos para estudiar la DE contamos con:

a) De laboratorio, marcadores lipídicos y marcadores inflamatorios: PCR ultrasensible mayor a 2 mg, homocisteinemia, la microalbuminuria entre 30 a 300 mg/24 h, es el marcador de DE de más fácil acceso y de bajo costo, al estar elevada expresa lesión mesangial.

b) Imagenológico: Eco Doppler vascular Fig. 6 midiendo el complejo íntima media carotídea (CIMC) cuyo valor normal es menor a 0.07 cm, estudio que debería solicitarse en todos aquellos pacientes con FR vascular, como el caso a continuación: paciente de 58 años, sexo femenino, hipertensa, dislipémica (LDL: 235 mgrs) y sobrepeso, le solicito Eco Doppler siendo informada:

“ACI permeable: desde su ostium y ocupando los dos primeros centímetros del vaso, sobre pared anterior y ambas laterales presenta gran placa de aterosclerosis mixta (pequeño sector basal calcificado), protruyente hacia la luz, de 18 mm de largo por 4,2 mm de espesor máximo, de superficie irregular y con al menos una úlcera pequeña (solución de continuidad superficial pequeña con flujo): en toda su extensión presenta con VPS máxima 139 cm/s, VPD 35 cm, relación S/S 1,4 lo cual corresponde por consenso a una estenosis leve menor al 50%”.

Vemos la etapa ya avanzada de su placa de aterosclerosis, complicada con superficie irregular del endotelio y éste ya ulcerado, presentando un alto riesgo de ACV.

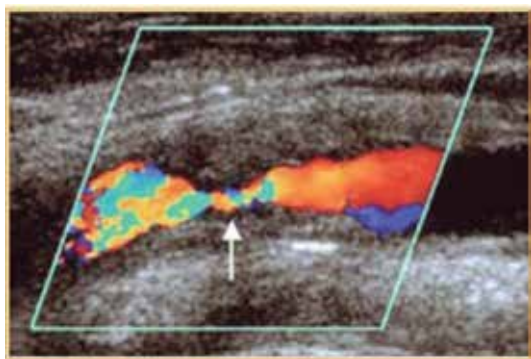


Fig. 6 Ecodoppler de placa carotídea.

Otro método de estudiar las placas es a través de una Eco Intravascular Fig. 7.

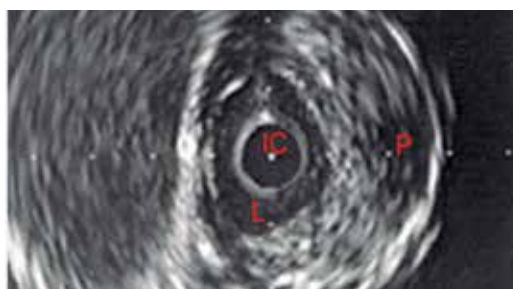


Fig. 7 IC: catéter intravascular, P: placa de aterosclerosis y L: luz vascular.

c) Velocidad Onda de pulso (VOP): se correlaciona con la rigidez arterial, con el CIMC y con la DE, en pacientes hipertensos, diabéticos y dislipémicos.

d) Pletismografía digital.

e) PET: con un marcador radioactivo, permite hacer visibles las placas coronarias de alto riesgo, una gran captación de ^{18}F -NaF indica un aumento del riesgo de rotura (17).

Nos enfrentamos a un órgano complejo, recién estamos conociendo el endotelio vascular y aún quedará mucho por investigar y en el futuro será órgano blanco y diana farmacológica.

Finalizo con una frase de William Osler: “practicar la medicina sin libros es navegar sin brújula, pero practicarla sin escuchar al paciente, es ni siquiera embarcarse” (1849-1919).

Bibliografía y webgrafía:

- (1) Dejuna E. Cell adhesion in vascular biology. J Clin Invest. 1996; 9:1949-53.
- (2) Nordestgaard B, Nielsen L. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. Curr Opin Lipidol. 1994;5:252-7.
- (3) 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. Medline
- (4) Essler M, Retzer M, Bauer M, Heemskerk JW, Aepfelbacher M, Siess W. Mildly oxidized low density lipoprotein induces contraction of human endothelial cells through activation of Rho/Rho kinase and inhibition of myosin light chain phosphatase. J Biol Chem. 1999;274:30361-4. Medline
- (5) Pillarsetti S. Lipoprotein modulation of subendothelial heparan sulfate proteoglycans (Perlecan) and atherogenicity. Trends Cardiovasc Med. 2000;10:60-5. Medline
- (6) Smalley DM, Lin JH.C, Curtis ML, Kobari Y, Stemerman MB, Prichard KA. Native LDL increases endothelial cell adhesiveness by inducing intercellular adhesion molecule-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16:585-90. Medline
- (7) Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. Circulation. 2003; 107: 1579-85.
- (8) Kalela A, Koivu TA, Sisto T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease. Scand J Clin Lab Invest. 2002;62:337-42.
- (9) Uzui H, Harpf A, Liu M, et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. Circulation 2002;106:3024-30.
- (10) Zeng B, Prasan A, Fung KC, et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. Intern Med J. 2005;35:331-5
- (11) Ridker P, Hennekens C, Roitman-Johnson B, Stampfer M, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. Lancet. 1998;351:88-92.
- (12) Alonso R, Mata P, De Andrés R, Villacastin BP, Martínez-González J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. Atherosclerosis. 2001;157: 423-9.
- (13) Nguyen et al. Am.Epidemiol. 2010
- (14) Aragonés et al. Eur. J. Clin. Invest. 2012,(42) 34-41.
- (15) Curr Atheroscler Rep 2010 Mar; 12 (2): 140-4. Lp-PLA (2) como un marcador de enfermedades cardiovasculares. Bhatti S , Hakeem A , Gilingiroglu M .
- (16) Moncada S, Higes EA. Importancia clínica del óxido nítrico en el sistema cardiovascular. Madrid: Edicomplet, 1992.
- (17) Nikil V. Joshil The Lancet, 11 November 2013, 6736(13)61: 754-7 ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial

Otra función endotelial es la formación de macromoléculas de tejido conectivo como colágeno, proteínas de membranas basales y proteoglicanos, que detectan los cambios físicos (estrés mecánico hemodinámico) y químicos (liberación de moléculas) para transformarlos en respuestas funcionales adaptativas