



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: PAPEL DEL ENDOTELIO EN
LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

AUTOR: Laura Caja Guayerbas

TUTOR: Dra. Belén Climent Flórez

CONVOCATORIA: Junio 2018

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN

El endotelio vascular tiene un papel muy importante en la regulación de la homeostasis, la inflamación y el tono vascular. La disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio en la biodisponibilidad de factores vasodilatadores y factores vasoconstrictores que predispone a la vasoconstricción, al incremento de la permeabilidad vascular y a la inflamación. Uno de los factores de riesgo más importante en el desencadenamiento de la disfunción endotelial es el estrés oxidativo, clave en el desarrollo de numerosas enfermedades cardiovasculares, como la obesidad, la hipertensión o la aterosclerosis. El aumento en la producción de ROS por el desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa o por la hiperactivación de NAD(P)H oxidasa, entre otras causas, favorece la liberación de factores pro-inflamatorios y disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico, factor vasodilatador esencial en la regulación vascular. De este modo, mantener la funcionalidad del endotelio es esencial, pudiendo contribuir a evitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

❖ **El endotelio**

El endotelio vascular es una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos y linfáticos. El endotelio regula la homeostasis vascular, el tránsito de macromoléculas, la coagulación e inflamación y el crecimiento y proliferación de células musculares lisas. Además, regula el tono vascular mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina (PGI₂) o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano A₂ (TXA₂), la endotelina-1 (ET-1) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Panth *et al.*, 2016).

❖ **Factores vasodilatadores**

Óxido nítrico: el NO, inicialmente conocido como factor relajante derivado del endotelio (EDRF), es determinante en la regulación vascular gracias a su potente acción vasodilatadora. Se sintetiza a partir de L-arginina en una reacción catalizada por la óxido

nítrico sintasa (NOS) (Ganong, 2010). Se han identificado 3 isoformas de esta enzima: óxido nítrico sintasa 1 (NOS1, o NOS neural), óxido nítrico sintasa 2 (NOS2, o NOS inducible) y óxido nítrico sintasa 3 (NOS3, o NOS endotelial). El NO formado en el endotelio difunde a las células del músculo liso donde activa la guanilato ciclasa soluble, produciéndose la conversión de GTPc a GMPc. El GMPc activa la proteína quinasa G (PKG) que fosforila al receptor inositol trifosfato (IP3R) produciéndose una inhibición de la liberación de Ca^{2+} y en consecuencia una reducción de la concentración de Ca^{2+} citosólico libre. La PKG también participa en la activación de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, de manera que rompe la unión actina-miosina conduciendo así a la relajación muscular y vasodilatación (Rivero-Vilches *et al*, 2001). Por otro lado, la liberación de NO se ve incrementada por las fuerzas de cizallamiento provocadas por el flujo sanguíneo sobre las células endoteliales, y por algunos vasoconstrictores, como la angiotensina II, que se unen a receptores específicos localizados en el endotelio (Guyton y Hall, 2016).

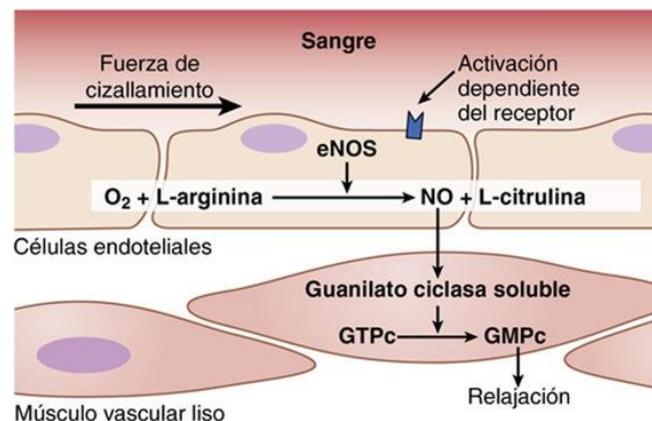


Figura 1. La enzima eNOS sintetiza el NO a partir de arginina y oxígeno. El NO activa las guanilato ciclasa solubles en las células del músculo liso vascular (MLV) para producir GMPc a partir de GTPc, que finalmente induce la relajación de los vasos sanguíneos. **Fuente:** Barret, K.E. *Fisiología médica*, 23a.

Prostaciclina: la PGI_2 forma parte de un grupo de sustancias denominadas eicosanoides derivadas de ácidos grasos esenciales de 20C. Su precursor es el ácido araquidónico, sobre el cual actúa la enzima ciclooxigenasa (COX) formando prostaglandina H_2 (PGH_2). Posteriormente, la PGH_2 da lugar a PGI_2 mediante la acción de prostaciclina sintetasa (Ganong, 2010). La PGI_2 interactúa con el receptor IP, el cual pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Al activarse, el receptor sufre un cambio conformacional que transmite a la proteína G, la cual actúa sobre la adenilato ciclasa,

enzima que cataliza la formación de AMPc. El aumento de AMPc intracelular activa la proteína quinasa A (PKA) que fosforila la proteína fosfolamban, la cual regula la actividad de la bomba de Ca^{2+} ATPasa del retículo sarcoplásmico de tipo 2 (SERCA₂). La fosforilación de fosfolamban incrementa la recaptación de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico induciendo así relajación muscular (Pluchart *et al*, 2017). Además, la PGI₂ inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la proliferación de células T, la migración de linfocitos y la secreción de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-2 (IL-2).

Factor hiperpolarizante del endotelio: factor producido por el endotelio cuya naturaleza química no está claramente definida. Fue descrito por primera vez al observar una vasodilatación persistente en presencia de inhibidores de la COX y de la NOS, y posteriormente se han postulado diferentes sustancias difusibles que causan hiperpolarización del MLV, entre las que se encuentran el propio NO, derivados de la COX, los ácidos epoxieicosatrienoicos y ROS como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Además de estos factores difusibles que causan hiperpolarización del MLV, tenemos la propia hiperpolarización de la célula endotelial causada por un incremento de Ca^{2+} endotelial, el cual activa canales de potasio activados por calcio (K_{Ca}). Esta hiperpolarización es capaz de propagarse a través de uniones gap a las células musculares lisas. La hiperpolarización del MLV en cualquier caso provoca la activación de canales de K_{Ca} que generan la salida de K^+ y el cierre de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, lo que reduce la concentración de Ca^{2+} produciéndose vasodilatación (Félétou, 2009).

❖ Factores vasoconstrictores

Tromboxano A₂: el TXA₂ se genera en la célula endotelial a partir del ácido araquidónico por la acción de la COX y, en un paso posterior, por la tromboxano sintasa (Ganong, 2010). Una vez sintetizado, el TXA₂ se une en el MLV a un receptor acoplado a proteína G, el receptor TP, que activa la fosfolipasa C (PLC) la cual sintetiza inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DA). El IP₃ se une al receptor IP₃ localizado en el retículo sarcoplásmico favoreciendo la salida de Ca^{2+} al citosol. Por su parte, el DA activa canales catiónicos inespecíficos en la membrana que favorecen la entrada de Ca^{2+} a la célula muscular. De esta manera se produce un aumento de Ca^{2+} citosólico libre que conduce a la vasoconstricción (Decrock *et al*, 2013).

Endotelina-1: potente vasoconstrictor producido en células endoteliales a partir de una pro-endotelina, también llamada endotelina 1 grande, mediante la acción de la enzima convertidora de endotelina. Aunque se secretan a la sangre pequeñas cantidades de endotelina 1 grande y ET-1, la mayor parte se libera de modo local y actúa de manera paracrina (Ganong, 2010). La ET-1 media sus efectos a través de su unión a dos tipos de receptores: ET_A y ET_B. Los receptores ET_A se localizan en la célula muscular lisa y producen vasoconstricción por vía PLC/IP3-DA. Los receptores ET_B se localizan en células endoteliales y permiten regular el tono vascular al favorecer la liberación de factores vasodilatadores como NO y PGI₂. Sin embargo, encontraremos también receptores ET_B en la célula muscular lisa que provocan vasoconstricción (Ergul, 2011).

❖ **Disfunción endotelial**

La disfunción endotelial es un estado patológico caracterizado por el desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y al incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (Badimón *et al*, 2006). Está causada principalmente por una disminución de NO debida a su vez a una disminución de la síntesis de NO por alteración de la NOS o a una menor biodisponibilidad de NO, por el mayor secuestro de éste por el incremento de la producción de ROS. Sin embargo, la disfunción endotelial también puede ser debida a una alteración en la producción de prostanoïdes, un deterioro de la hiperpolarización dependiente de endotelio y/o una mayor liberación de factores vasoconstrictores (Pickup *et al*, 2000).

Se ha comprobado que la disfunción endotelial ocurre tanto en vasos grandes de conductancia como en la microcirculación y en la circulación periférica. Así mismo, se ha demostrado que hay factores de riesgo capaces de lesionar las células endoteliales alterando sus funciones. Entre estos factores de riesgo, encontramos la dislipemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo o la diabetes, así como otros emergentes como los radicales libres de oxígeno, infecciones u homocisteína (Badimón *et al*, 2006).

❖ Estrés oxidativo y disfunción endotelial

Durante la respiración aerobia, las células vasculares consumen oxígeno, generándose ATP, dióxido de carbono y agua. Junto con esta reacción se producen también otras moléculas, conocidas como especies reactivas de oxígeno. Dentro de las ROS nos encontramos ante radicales libres, entre los que cabe destacar el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH^\cdot) y el alcoxilo (ROO^\cdot) y, por otro lado, ROS no radicales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peroxinitrito ($ONOO^-$) (San Miguel *et al*, 2009). El O_2^- reacciona con el NO y forma como producto principal $ONNO^-$, un oxidante muy fuerte capaz de modificar proteínas con grupos tioles, grupos hierro-sulfuro y lípidos de membrana. Diversos estudios han sugerido que H_2O_2 (producido a partir del O_2^-), es mediador del crecimiento de las células musculares lisas vasculares. Por lo tanto, a partir de un exceso de O_2^- , con la consiguiente disminución de la disponibilidad de NO y el aumento en la disponibilidad de $ONNO^-$, se compromete la vasodilatación dependiente de NO y se estimula la hipertrofia del músculo vascular dañándose la integridad del endotelio (Zalda *et al*, 2002).

Para hacer frente a la toxicidad de las ROS, el organismo ha desarrollado un mecanismo antioxidante de defensa que permite la eliminación o transformación de los radicales libres en moléculas estables. Por un lado, nos encontramos ante antioxidantes enzimáticos como glutatión peroxidasa (GPx), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa y, por otro lado, ante antioxidantes no enzimáticos obtenidos a partir de la dieta como ácido ascórbico, tocoferoles y β -caroteno (Panth *et al*, 2016).

A bajas concentraciones, estas especies reactivas de oxígeno son necesarias para el buen funcionamiento celular, pues inducen la respuesta inmune, contribuyendo así a la lucha frente a patógenos. Sin embargo, el desequilibrio entre el sistema antioxidante y la producción de ROS conduce a un estrés oxidativo. El aumento de estrés oxidativo daña las funciones endoteliales y es clave en numerosas enfermedades cardiovasculares.

A continuación, se revisan algunas de las fuentes más importantes de ROS relacionadas con el desarrollo de patologías cardiovasculares:

- **Desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa:** en condiciones fisiológicas, la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) requiere tetrahidrobiopterina (BH₄) para catalizar la reacción de L-arginina a L-citrulina y NO. En ausencia de L-arginina o BH₄, la eNOS transfiere los electrones al O₂, produciendo O₂⁻ (Wassmann *et al*, 2004).
- **Xantina oxidasa:** esta enzima cataliza la oxidación de xantina e hipoxantina en el metabolismo de las purinas. Bajo condiciones patológicas, la xantina oxidasa reduce el O₂ produciendo O₂⁻ y H₂O₂ en grandes cantidades. Esta enzima no sólo se expresa en células vasculares, sino que también circula por el plasma y se une a la matriz extracelular del endotelio (Wassmann *et al*, 2004).
- **NAD(P)H oxidasa:** esta enzima cataliza la reacción de oxidación del NADH ó NADPH a NAD⁺ ó NADP⁺ utilizando para ello oxígeno molecular y produciendo H₂O₂. Esta actividad enzimática ha demostrado ser la mayor fuente de O₂⁻ a nivel endotelial y vascular (Griendling *et al*, 2000). NAD(P)H oxidasa está constituida por las subunidades de membrana gp91phox y p22phox y las subunidades citosólicas p67phox y p47phox. Además, presenta una proteína G rac que participa en el ensamblaje del complejo activo. Recientemente se ha descrito una nueva clasificación para gp91phox debido al descubrimiento de seis proteínas homólogas que se han denominado Nox1, Nox3, Nox4, Nox5, Duox1 y Duox2, las cuales conservan una estructura y función similares a gp91phox. A diferencia de las células endoteliales y las células adventicias, las células musculares lisas expresan bajos niveles de gp91phox y ésta es funcionalmente reemplazada por Nox1 (Arango *et al*, 2011). Los niveles de Nox1 pueden ser inducidos por estímulos como la angiotensina II, sin embargo, su sobreexpresión potencia la hipertensión y la hipertrofia (Griendling *et al*, 2003). Varios estudios han demostrado que el aumento en los niveles de p22phox, p47phox y p67phox asociados al incremento de producción de O₂⁻, están presentes en enfermedades cardiovasculares, tanto en portadores de aterosclerosis como en vasos de pacientes diabéticos (Sorescu *et al*, 2002).

Además, se ha visto que la lipooxigenasa, la COX, el citocromo p450 y la respiración mitocondrial también son capaces de incrementar el estrés oxidativo (Panth *et al*, 2016).

❖ **Inflamación en la disfunción endotelial**

El endotelio secreta citoquinas como la IL-1, los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) y los factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos [MCP-1]) y expresa proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes. Las CAM se agrupan en la familia de las selectinas y en la superfamilia de las inmunoglobulinas, a la que pertenecen las moléculas de adhesión vascular (VAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3) (Badimón *et al*, 2006).

El proceso de adhesión resulta de la interacción específica entre las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio y los leucocitos. Los niveles de CAM en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan aterosclerosis. Esta sobreexpresión de CAM, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes como MCP-1, facilita la unión y la migración de los monocitos en las áreas de lesión (Badimón *et al*, 2006).

Las CAM pueden liberar su dominio extracelular al torrente circulatorio y se ha visto que los valores de sus fragmentos solubles se correlacionan con los valores de expresión de las CAM en la superficie celular. Por ello, actualmente se evalúan los valores de las formas solubles de las CAM como marcadores de la evolución de las lesiones ateroscleróticas y sus patologías asociadas, como diabetes, dislipemias e hipertensión. Algunos datos recogidos demuestran un aumento de ICAM y selectina P en pacientes con cardiopatía isquémica y de ICAM y VCAM en pacientes con hipertrigliceridemia (Badimón *et al*, 2006).

Por otro lado, la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) son citoquinas pro-inflamatorias producidas en respuesta a cualquier tipo de lesión o estrés. Son mediadores que desencadenan una señalización intracelular que genera ROS y activa diferentes vías, como la de las quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Las MAPK favorecen la síntesis proteica y activan factores de transcripción, como el factor nuclear de

transcripción κB (NF- κB) que, a su vez, promueve la expresión de genes que codifican citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión y enzimas pro-inflamatorias como iNOS. (Hattori *et al*, 2004).

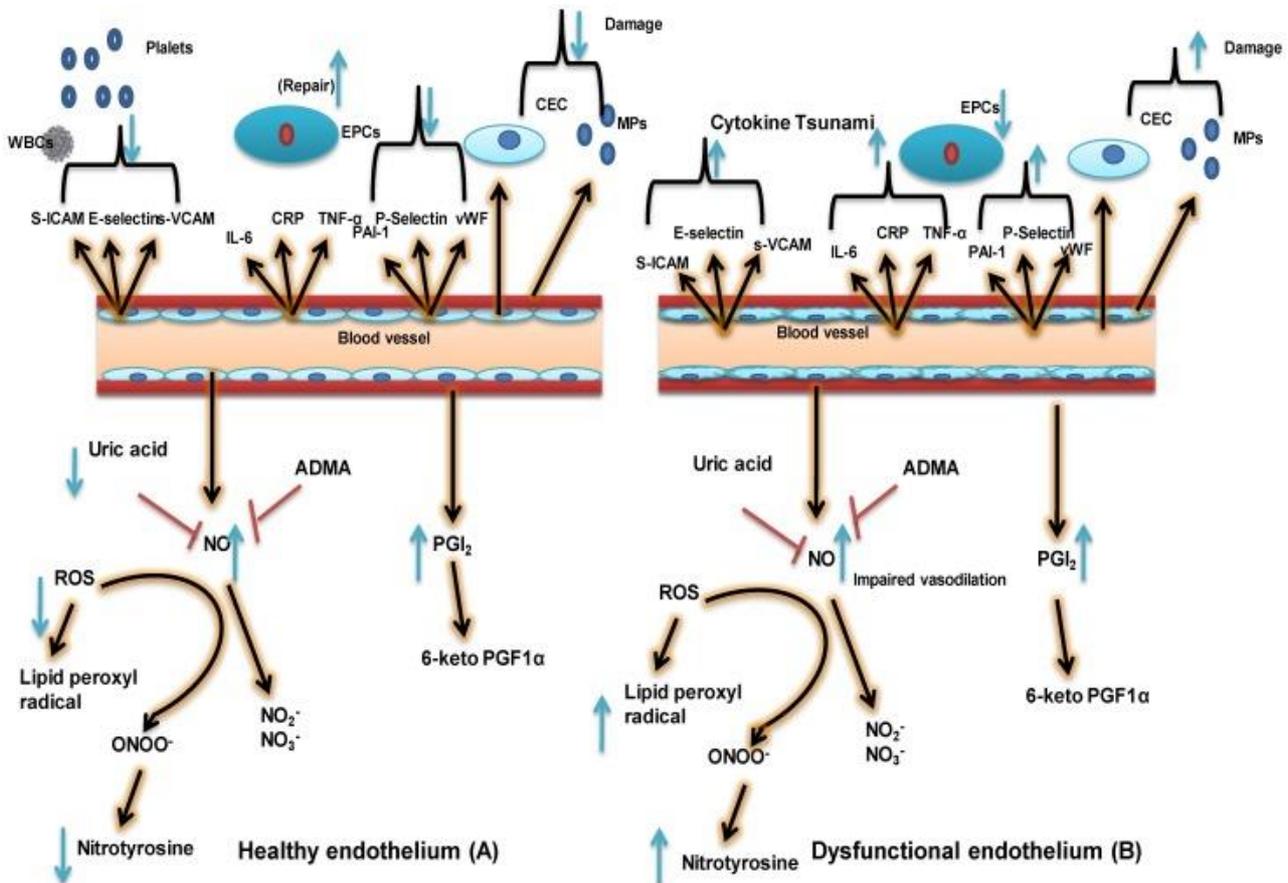


Figura 2. El endotelio sano muestra altos niveles de sustancias vasodilatadoras como NO y PGI₂ y bajos niveles de ROS y ácido úrico. Apenas hay inflamación pues se observan bajos niveles de VCAMs, ICAMs, E-selectina, PCR, TNF α e IL-6. En la disfunción endotelial aumenta el ácido úrico y ROS, así como VCAMs, ICAMs y distintas citoquinas pro-inflamatorias. **Fuente:** *The Vascular Endothelium and Human Diseases*

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre el estado actual del papel del endotelio en las diferentes patologías cardiovasculares, en concreto, en la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la aterosclerosis.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica descriptiva en bases de datos como Pubmed. Además, se utilizó como consulta los libros Ganong 23ª edición, Guyton & Hall 13ª edición y Berne y Levi 6ª edición.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

❖ Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por una hiperglucemia causada por un defecto en la secreción de insulina o en su acción. Se diferencian dos tipos de diabetes. La DM tipo 1, también conocida como diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino-dependiente, se caracteriza por la destrucción de las células β -pancreáticas, que conduce a un déficit de insulina. La DM tipo 2, denominada también diabetes mellitus no insulino-dependiente, representa el 80-90% del total de los pacientes diabéticos y se caracteriza por una alteración en la tolerancia a la glucosa, producida por la resistencia de los tejidos a la insulina. Este tipo de diabetes se considera multifactorial pues, además del patrón de herencia, intervienen otros factores, como el sedentarismo o la obesidad. Las consecuencias de sufrir DM a largo plazo incluyen la aparición de enfermedades en diversos órganos o sistemas, como la retina, el riñón o el aparato cardiovascular (Bioquímica clínica, 2015).

La insulina desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la función endotelial. Las células endoteliales expresan el receptor de insulina (IR) con actividad tirosina quinasa intrínseca. Al unirse a su receptor, la insulina estimula la liberación de NO a través de la activación del eje PI3K/Akt y el aumento de la expresión de eNOS. Además de sus acciones vasodilatadoras, la insulina estimula la liberación de un potente vasoconstrictor, la ET-1, mediante la activación de la vía Ras/Raf/MAPK (Prieto *et al*, 2014). Por lo tanto, la insulina tiene múltiples acciones, cuyo efecto neto sobre la presión arterial es insignificante en individuos sanos. Sin embargo, en pacientes con resistencia a la insulina se observa un deterioro en las vías de señalización dependientes de PI3K y una hiperinsulinemia compensatoria para mantener la glucemia, que sobrecarga las vías dependientes de MAPK. La disminución de la señalización de PI3K y el aumento de la

señalización de MAPK en respuesta a la insulina conducen a una disminución en la producción de NO y a una mayor secreción de ET-1, lo cual disminuye el flujo sanguíneo (Rajendran *et al*, 2013).

En relación a la ET-1, se ha revisado un estudio con el objetivo de conocer el papel de los receptores ET_A y ET_B en pacientes diabéticos. En primer lugar, se llevó a cabo un bloqueo selectivo de los receptores ET_A con BQ-123 obteniéndose como resultado la vasodilatación de la circulación del antebrazo. Al no observarse este efecto en controles sanos, se llegó a la conclusión de que la actividad vasoconstrictora dependiente de ET_A se potenciaba en la DM2. Posteriormente, se bloqueó de forma dual los receptores ET_A y ET_B con BQ-123 y BQ-788. Al ser la vasodilatación similar a la obtenida con el antagonismo selectivo de ET_A, se concluyó que los receptores ET_B conservaban su función normal o bien su afectación ocurría simultáneamente en células endoteliales y células del músculo liso (Campia *et al*, 2014).

La hiperglucemia presente en pacientes diabéticos favorece reacciones de glicosilación no enzimáticas de proteínas, reacciones irreversibles que traen consigo anomalías en el transporte a través de las membranas y un engrosamiento de las paredes del endotelio vascular. Este endurecimiento junto con la disminución en la síntesis de NO, da lugar a la formación de ateromas responsables de microangiopatías y macroangiopatías. Este efecto también afecta a los capilares de la retina y del glomérulo renal, por lo que es frecuente el desarrollo de retinopatías y glomerulonefritis (Stratton *et al*, 2000).

Por otro lado, cabe destacar que los pacientes diabéticos y obesos suelen consumir una dieta alta en calorías, rica en macronutrientes que “per se” puede inducir anormalidades vasculares, pues aumenta la producción de ROS y altera la función endotelial (Rajendran *et al*, 2013).

❖ **Obesidad**

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que ha aumentado en los países desarrollados durante las últimas décadas, siendo uno de los mayores problemas de salud pública. La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético y supone un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, el

síndrome metabólico y la DM 2, caracterizado por la disfunción endotelial (Bioquímica clínica, 2015).

El tejido adiposo está compuesto por el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo marrón que presentan diferencias en cuanto a su distribución, morfología, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y modulador del metabolismo, mientras que el tejido adiposo marrón está principalmente implicado en la termogénesis. Por otro lado, nos encontramos con el tejido adiposo perivascular (TAPV), el cual rodea la arteria coronaria, la aorta y otros vasos sistémicos, así como el músculo, el riñón y el tejido adiposo. La innervación y vascularización del TAPV varían con la localización, lo cual explica sus distintas características funcionales (Bioquímica clínica, 2015).

Se ha demostrado que existe un incremento de ET-1 plasmática en pacientes obesos y que la administración de antagonistas selectivos de los receptores ET_A produce una vasodilatación significativa. Este incremento de ET-1 está asociado con una mayor producción de ROS. Por otro lado, en una situación de obesidad asociada a una resistencia a la insulina, se produce una acumulación de lípidos en los adipocitos que favorece aún más la producción de ROS y con ello la activación de la vía MAPK. Esta vía de señalización regula la NADPH oxidasa en células endoteliales y la expresión de genes que codifican moléculas de adhesión, COX-2 y citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α , la IL-6 y la proteína C reactiva (PCR) que perjudican la función endotelial (Prieto *et al*, 2014). Sin embargo, hay evidencias que indican que ROS podría tener un efecto positivo sobre el endotelio tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Un estudio en microcirculación porcina mostró que H₂O₂ activaba canales de K_{Ca} produciéndose una hiperpolarización a nivel endotelial que inducía efectos vasodilatadores. De esta manera H₂O₂ se comportaría como un factor hiperpolarizante del endotelio, y a diferencia de otros vasodilatadores, su acción se preservaría en la obesidad contribuyendo así a la adaptación del organismo (Bagi, 2009).

Cabe destacar también el papel de la adiponectina, hormona secretada por el tejido adiposo que en condiciones normales estimula la producción de NO y, por tanto, produce vasodilatación. Estudios recientes muestran que la ET-1 reduce los niveles de adiponectina al activar la vía MAPK. Además, en pacientes obesos, el TAPV aumenta su

tamaño, creando un entorno de hipoxia que favorecería la reducción de adiponectina y, por tanto, la vasoconstricción. (Prieto *et al*, 2014).

❖ Hipertensión

La hipertensión es un trastorno en el que se produce una elevación de la presión arterial por encima de 140 mm Hg para la presión sistólica y 90 mm Hg para la presión diastólica. No está claro si la hipertensión es la causa o el resultado de la disfunción endotelial. Un estudio sugirió que la disfunción endotelial se producía en respuesta a un aumento en la presión sanguínea y, por lo tanto, era una consecuencia de la hipertensión (Moncada *et al*, 1978). Sin embargo, otro estudio aseguró que el tratamiento de la hipertensión no mejoraba la función endotelial, argumentando que la disfunción endotelial era una causa de la hipertensión (Panza *et al*, 1993). Esta discrepancia puede estar relacionada con el tipo de tratamiento usado para corregir la hipertensión en cada estudio, puesto que el uso de β -bloqueantes no mejora la función endotelial mientras que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o con bloqueantes del receptor de la angiotensina (BRAs) la mejora significativamente (Rajendran *et al*, 2013).

En la hipertensión se produce un aumento de los niveles de angiotensina II, que estimula la NADPH oxidasa causando inflamación vascular y un incremento en la producción de ROS. Dado que los IECAs inhiben la formación de angiotensina II y los BRAs bloquean la unión a sus receptores, esto explicaría la mejora endotelial que producen. La inflamación favorece la liberación de PCR y TNF- α , factores que desestabilizan el ARNm de eNOS, lo que reduce la expresión de NOS y con ello la vasodilatación producida por NO, favoreciéndose la resistencia vascular sistémica. Por otro lado, la IL-17 activa la Rho-quinasa y fosforila la treonina 495 de eNOS. La fosforilación de la treonina 495 conduce a una inhibición de eNOS y por tanto, a una disminución de NO, produciéndose un aumento del tono vascular (Dinh *et al*, 2014). También es probable que la sobreproducción de ET-1 pueda desempeñar un papel en la hipertensión. De hecho, existe cierto éxito en el uso clínico de bosentán, un antagonista de los receptores ET_A y ET_B en pacientes con hipertensión pulmonar (Rajendran *et al*, 2013).

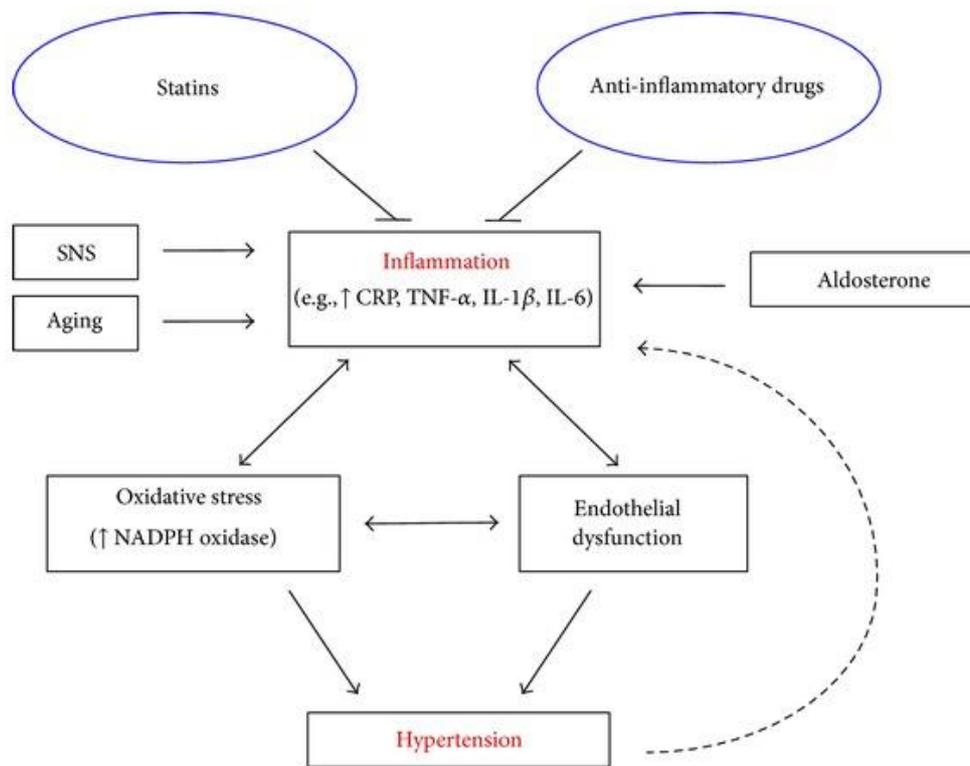


Figura 4. La disfunción endotelial produce inflamación al aumentar la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Además, aumenta la actividad de la NAD(P)H oxidasa generando estrés oxidativo que empeora la inflamación y conduce a hipertensión. Fármacos anti-inflamatorios y estatinas son potentes antihipertensivos. **Fuente:** *Roles of Inflammation, Oxidate Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension*

❖ Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad degenerativa de las arterias caracterizada por el depósito de materia grasa llamada placa de ateroma. La placa de ateroma obstruye de forma progresiva la luz de los vasos sanguíneos llegando a producir isquemia al aumentar los requerimientos miocárdicos de O₂. Los factores de riesgo predisponentes para la aterosclerosis incluyen hipertensión, diabetes, tabaquismo e hipercolesterolemia, todos ellos asociados a la disfunción endotelial.

En pacientes ateroscleróticos, el endotelio vascular cambia a un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico al aumentar la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos, como VCAM-1, y de citoquinas como MCP-1. Estos cambios aumentan la adhesión de monocitos y su penetración a través de la pared vascular. Al llegar a la capa íntima, los

monocitos se transforman en macrófagos y expresan receptores que facilitan la absorción de lípidos. La captación y acumulación de lípidos conducen a la transformación de los macrófagos en células espumosas, que inician una lesión aterosclerótica y favorecen aún más la liberación de citoquinas inflamatorias. Estos cambios se deben al aumento en la producción de ROS que degradan el NO o la BH₄. Al degradar la BH₄, se produce un desacoplamiento de la NOS que favorece aún más la producción O₂⁻ (Mudau *et al*, 2012). De hecho, la administración de antioxidantes mejora la relajación dependiente del endotelio demostrando así la implicación de ROS en la disfunción aterosclerótica (Zalba *et al*, 2002).

Por otro lado, la secreción endotelial excesiva de factores vasoconstrictores como ET-1 tiene un papel significativo en el desarrollo de la placa de ateroma. En primer lugar, la endotelina activa macrófagos que conducen a la secreción excesiva de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-8, TNF- α y PGE₂. En segundo lugar, la ET-1 estimula la migración e hipertrofia de las células musculares lisas y la producción del factor de crecimiento de fibroblastos-2, lo que aumenta la sensibilidad a la angiotensina II. Finalmente, cabe mencionar que la disfunción endotelial también causa inestabilidad de la placa de ateroma, empeorando las consecuencias de su rotura (Rajendran *et al*, 2013).

❖ Tratamiento

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o bloqueantes de receptores de angiotensina (BRAs) en el caso de pacientes con hipertensión o de sensibilizadores a la insulina en pacientes diabéticos, son útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, pues han demostrado mejorar la función endotelial mediante la restauración de la síntesis de NO y la reducción de los niveles de ROS y marcadores inflamatorios.

Uno de los grupos farmacológicos más estudiados para reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares es el de las estatinas. Las estatinas son capaces de mejorar la disfunción endotelial gracias a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Varios estudios han demostrado que las estatinas disminuyen los valores de colesterol, preservando así la expresión de la eNOS y con ello, la producción de NO. Además, inhiben la expresión de caveolina en células endoteliales, una proteína

capaz de inactivar la eNOS. En cuanto a su efecto antiinflamatorio, se ha demostrado que hay estatinas como la atorvastatina, que reducen la activación de NF- κ B, que induce la expresión de múltiples moléculas pro-inflamatorias como MCP-1 (Tuñón *et al*, 2004). Ahora bien, su potencial hepatotóxico es controvertido. A diferencia de lo que la mayoría de la población piensa, se ha visto que el tratamiento con estatinas causa elevación de transaminasas en una pequeña proporción de pacientes, entre un 0,5% y 2%. Por lo tanto, las estatinas son seguras y efectivas siempre y cuando no se administren dosis elevadas ni sustancias que interaccionen con las mismas (Perdices *et al*, 2014).

Por otro lado, existen sustancias hipolemiantes naturales como la levadura roja de arroz, la cual contiene monacolíinas que inhiben la síntesis hepática de colesterol. Sin embargo, los productos en el mercado no tienen estandarizados los niveles de monacolína y tras llevarse a cabo un estudio de doce productos comerciales investigando la presencia de citrinina (una micotoxina nefrotóxica para los animales) se vio que cuatro de los productos analizados contenían elevados niveles de dicha micotoxina por lo que muchos autores no recomiendan su consumo (Martínez, 2012).

6. CONCLUSIONES

El endotelio es clave en numerosas enfermedades cardiovasculares, tales como diabetes, obesidad, hipertensión y aterosclerosis. La presente revisión muestra el papel relevante que tienen la inflamación y el estrés oxidativo en la biodisponibilidad del NO cuya disminución es causa principal de la disfunción endotelial. Junto con la disminución de factores vasodilatadores, nos encontramos también ante un aumento de factores vasoconstrictores, entre los que destaca la ET-1. Con el objetivo de mejorar la función endotelial, hoy en día se emplean fármacos como los IECAs o las estatinas, que reducen el estrés oxidativo y la inflamación.

7. BIBLIOGRAFÍA

Arango JC, Gámez LY, López JA. Sistema NADPH oxidasa: nuevos retos y perspectivas. *Iatreia*. 2011;23(4):362-372.

Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Revista Española de Cardiología*. 2006;6(A):21-30.

Bagi Z. Mechanisms of coronary microvascular adaptation to obesity. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009;297(3):556-567.

Barret, K.E. Ganong fisiología médica, 23ª Ed. McGraw Hill, España. 2010.

Campia U, Tesauro M, Di Daniele N, Cardillo C. The vascular endothelin system in obesity and type 2 diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Life Sciences*. 2014;118(2):149-155.

Dinh QN, Drummond GR, Sobey GG, Chrissobolis S. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension. *BioMed Research International*. 2014;2014:406960.

Decrock E, De Bock M, Wang N, Gadicherla AK, Bol M, Delvaeye T et al. IP3, a small molecule with a powerful message. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1833(7):1772-1786.

Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. *Pharmacological Research*. 2011;63(6):477-482.

Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. *Clinical Science*. 2009;117(4):139-155.

Gaw A, Murphy M, Srivastava R, Cowan RA. Bioquímica clínica: texto y atlas en color, 5ª Ed. Elsevier, España. 2014

Griendling KK, Fitzgerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*. 2003;108(16):1912-1916.

Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circulation Research*. 2000;86(5):494-501.

Hall J.E. Guyton & Hall: Tratado de fisiología médica, 13ª Ed. Elsevier, España. 2016.

Hattori Y, Kasai K, Gross SS. NO suppresses while peroxynitrite sustains NF-κB: a paradigm to rationalize cytoprotective and cytotoxic actions attributed to NO. *Cardiovasc Research*. 2004;63(1):31-40.

Koeppen B.M. Berne y Levy: Fisiología, 6ª Ed. Elsevier, España. 2009.

Martínez Álvarez JR. La levadura roja de arroz en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2012;32(2):106-109.

Moncada S, Vane JR. Prostacyclin (PGI₂), the vascular wall and vasodilation. In: Mechanisms of Vasodilation, ed. By P.A. Vanhoutte and I. Leusen, pp 107-121. Karger, Basel, 1978.

Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2012;23(4):222-231.

Panth N, Paudel KR; Parajuli K. Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Advances in Medicine*. 2016;2016:9152732.

Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(5):1145-51.

Perdices EV, Medina-Caliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM et al. Hepatotoxicidad asociada al consumo de estatinas: análisis de los casos incluidos en el

Registro Español de Hepatototoxicidad. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2014;106(4):246-254.

Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sciences*. 2000;67(3):291-300.

Pluchart H, Khouri C, Blaise S, Roustit M, Cracowski JL. Targeting the Prostacyclin Pathway: Beyond Pulmonary Arterial Hypertension. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017;38(6):512-523.

Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Current Vascular Pharmacology*. 2014;12(3):412-426.

Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013;9(10):1057-1069.

Rivero-Vilches F, de Frutos S, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D, Saura M. Guanilato ciclasas: procesos fisiológicos mediados por GMPC. *Nefrología* 2001;21:233-9.

San-Miguel A, Martín-Gil FJ. Importancia de las Especies Reactivas al Oxígeno (Radicales Libres) y los Antioxidantes en Clínica. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2009;106:106-113.

Sorescu D, Weiss D, Lassegue B, Clempus RE, Szocs K, Sorescu GP et al. Superoxide Production and Expression of Nox Family Proteins in Human Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(12):1429-35.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPD35): prospective observational study. *British Medical Journal*. 2000;321(7258):405-412.

Tuñón J, Egide J. Disfunción endotelial, inflamación y estatinas: nuevas evidencias. *Revista Española de Cardiología*. 2004;57(10):903-5.

Wassmann S, Wassmann K, Nickening G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004;44(4):381-386.

Zalba G, San José G, Moreno MU, Díez J. Papel del anión superóxido en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. *Nefrología*. 2003;23(4):13-20.