



REVISIÓN

EL ENDOTELIO: ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

*Carlos Carvajal Carvajal**

RESUMEN

El endotelio se puede definir como una monocapa que separa los tejidos de la sangre. Las células endoteliales tienen una multitud de funciones que son específicas a su localización. La principal función del endotelio es regular el flujo y la perfusión sistémicos a través de cambios en el diámetro y en el tono vascular. La disfunción endotelial (DE) comprende una pérdida del balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio, donde el estado vasoconstrictor llega a ser dominante, llevando a cambios patofisiológicos progresivos. Colectivamente, estos cambios endoteliales exhiben características proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas, procoagulantes y de adhesión vascular. El proceso de aterosclerosis comienza temprano en la vida y la DE contribuye a la aterogénesis en cada fase de la aterosclerosis. La disfunción endotelial es un marcador de la aterosclerosis y es el precursor más claramente definido de la aterosclerosis. El estrés oxidativo es el mecanismo celular subyacente para el desarrollo de la DE. La inflamación es otro mecanismo subyacente a la DE. Hay una relación causal entre el estrés oxidativo y la inflamación. El estrés oxidativo puede amplificar las vías de señalización vasculares inflamatorias y la inflamación incrementa el estrés oxidativo. La función endotelial puede ser medida mediante su capacidad para ejecutar varias funciones, incluyendo el tono vasomotor, la expresión de moléculas de adhesión y el mantenimiento de un microambiente antitrombótico. En la investigación clínica la función endotelial se detecta midiendo los cambios en el tono vasomotor en respuesta a varios estímulos. Un número de biomarcadores se han identificado y utilizado como indicadores de función endotelial.

PALABRAS CLAVES: Endotelio, disfunción endotelial, aterosclerosis.

ABSTRACT

The endothelium could be defined as a cellular monolayer separating all tissues from the bloodflow. Endothelial cells have a myriad of functions that are specific to their location. The main function of endothelium is to regulate systemic blood flow and tissue perfusion through changes in vessel diameter and tone vascular. Endothelial dysfunction (ED) comprises a loss of balance between endothelial-derived vasodilatory and vasoconstrictory factors, where the pro-vasoconstrictory state become dominant, leading to progressive pathophysiological changes. Collectively, these endothelial changes exhibit pro-inflammatory, pro-oxidant, proliferative, procoagulation and pro-vascular adhesion features. The process of atherosclerosis begins early in life, and endothelial dysfunction contributes to atherogenesis at every phase of atherosclerosis. Endothelial dysfunction is a marker of atherosclerosis and it is the most clearly defined early precursor of atherosclerosis. Oxidative stress to be the common underlying cellular mechanisms for the development of ED. Inflammation is another common underlying mechanism of ED. There is a causal relationship between oxidative stress and inflammation. Oxidative stress may amplify vascular inflammation signalling pathways, and conversely inflammation increases oxidative stress. Endothelial function can be assessed by assaying its capacity to perform its various functions, including regulation of vasomotor tone, expression of adhesion molecules and maintenance of an anti-thrombotic microenvironment. In clinical Research, endothelial function is typically assessed by measuring changes in vasomotor tone in response to various stimuli. A number of biomarkers have been identified and used as indicators of endothelial function.

KEYWORDS: Endothelium, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

*Microbiólogo, especialista en Química Clínica. Laboratorio Clínico, Hospital de Guápiles. Correo electrónico: ccarvajal313@yahoo.com

Recibido para publicación: 06/07/2017

Aceptado: 08/08/2017



INTRODUCCIÓN.

El endotelio está formado por una monocapa de células endoteliales y estas células forman el sistema circulatorio comprendiendo arterias, venas y capilares. Las células endoteliales realizan una serie de funciones que son fundamentales para la biología vascular.

El endotelio es una barrera altamente selectiva y un órgano metabólicamente muy activo y con un papel crucial en la homeostasis vascular ⁽¹⁾. La homeostasis vascular implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es frecuentemente asociado con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor, frecuentemente asociado con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico ⁽²⁾. La disfunción endotelial, entendida como una alteración funcional del endotelio, contribuye al desarrollo de la aterosclerosis, de otros desórdenes vasculares y de algunas enfermedades crónicas ⁽³⁻⁵⁾.

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de la célula endotelial, su estructura y su función, y del concepto de disfunción endotelial y sus consecuencias. Además, se mencionan algunas de las técnicas empleadas para la medición de la función endotelial

MORFOLOGÍA Y METABOLISMO DEL ENDOTELIO.

El endotelio forma la superficie interna de los vasos sanguíneos. La superficie de las células endoteliales en un humano adulto se compone de aproximadamente 1 a 6 X 10¹³ células, con un peso aproximado de 1 kilogramo y cubre un área de superficie de cerca de 1 a 7 m² ⁽⁶⁾.

Las células endoteliales (CE) es generalmente plana, pero también puede ser cuboide y su grosor varía desde menos de 0.1 um en los capilares y venas hasta 1 um en la arteria aorta ⁽⁷⁾.

En la CE existe gran heterogeneidad a nivel de morfología, función, expresión génica y composición antigénica. Los fenotipos endoteliales varían entre diferentes órganos, entre diferentes segmentos del lecho vascular dentro de un mismo órgano y entre CEs vecinas de un mismo órgano ⁽⁸⁾.

El endotelio puede ser continuo o discontinuo, el continuo puede ser fenestrado o no fenestrado. Las fenestraciones son poros transcelulares de aproximadamente 70 nm de diámetro y se extienden a través del grosor total de la célula y poseen un diafragma delgado de 5 a 6 nm alrededor de su entrada. La densidad de las fenestraciones varía a través de los lechos vasculares ⁽⁷⁾. El endotelio continuo fenestrado es característico de los órganos involucrados en la filtración o la secreción, incluyendo las glándulas endocrinas y exocrinas, la mucosa gástrica e intestinal, los glomérulos, el plexo coroideo y una subpoblación de los túbulos renales.

El endotelio discontinuo es similar al endotelio fenestrado, excepto que las fenestraciones tienen un mayor diámetro. El endotelio discontinuo es encontrado en ciertos lechos vasculares sinusoidales, incluyendo el hígado ⁽⁸⁾.

El endotelio continuo se caracteriza por CEs fuertemente conectadas unas a otras y rodeadas por una membrana basal continua. Las uniones intercelulares están formadas por complejos multiproteicos, conteniendo proteínas transmembranales y citosólicas, que conectan las proteínas de membrana con el citoesqueleto intracelular ⁽⁹⁾.

Hay dos subtipos de uniones intercelulares: las uniones apretadas o “zona ocludens” (del inglés “tight junctions”) y las uniones adherentes o “zona adherens” (del inglés “adherens junctions”). En las uniones apretadas las principales proteínas son las claudinas, las ocludinas y las moléculas de adhesión JAMs. En las uniones adherentes se cuenta solo una proteína transmembrana, cadherina VE ⁽¹⁰⁾.



Las CEs tienen algunas características citológicas como la presencia de los cuerpos Weibel-Palade y destaca también la presencia de un gran número de vesículas y caveolas a lo largo de su superficie luminal y que son capaces de moverse de la superficie luminal a la superficie basal de la célula, en un transporte transendotelial de sustancias biológicamente activas ⁽¹⁰⁾.

Las CEs producen la mayoría de su ATP por medio de la glicólisis en lugar del metabolismo oxidativo (ciclo de Krebs-fosforilación oxidativa). En condiciones fisiológicas más del 80% del ATP es generado por la conversión de la glucosa hasta lactato. Menos del 1% del piruvato derivado de la glucosa entra a la mitocondria para el metabolismo oxidativo⁽¹¹⁾.

Las CEs expresan transportadores de glucosa (GLUT) y cotransportadores sodio/glucosa, pero GLUT1 es considerado el principal transportador para la entrada intracelular de la glucosa.

Una vez en el interior celular la glucosa es fosforilada a través de la reacción con la enzima hexokinasa y a partir de este momento es catabolizada a través de la vía glucolítica. No obstante, los intermediarios glucolíticos también son utilizados en otras vías incluyendo la vía de la pentosa fosfato, la glucogénesis y la síntesis de la hexosamina ⁽¹²⁾.

FUNCIONES DEL ENDOTELIO.

La CE sintetiza y libera una gran variedad de sustancias, incluyendo sustancias vasoactivas que regulan el tono vascular, la presión sanguínea y el flujo sanguíneo local; sustancias que participan en la coagulación, en la fibrinólisis y en reacciones inflamatorias e inmunológica; especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno, involucradas en la oxidación y nitrosilación de proteínas y lípidos y factores de crecimiento que promueven el crecimiento celular ^(2, 13, 14). En la tabla 1 se muestra una lista de las sustancias derivadas del endotelio.

El papel del endotelio es modulado por medio de una serie de receptores presentes en la membrana para numerosas moléculas incluyendo proteínas, hormonas, partículas transportadoras de lípidos, metabolitos, así como también por medio de proteínas de unión y receptores que gobiernan las interacciones célula-célula y célula-matriz ⁽¹⁵⁾.

La CE lleva a cabo una variedad de funciones que son específicas de su localización y por esta razón exhibe una considerable heterogeneidad y características que son distintas de cada lecho vascular ⁽¹⁶⁾.

Función vasomotora.

La principal función del endotelio es la regulación del flujo sanguíneo sistémico y la perfusión tisular por medio de cambios en el diámetro de los vasos y en el tono vascular, ejecutado en conjunto con las células musculares adyacentes y los pericitos.

El endotelio controla el tono vascular mediante la producción de NO, prostaciclina, y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos ellos factores vasodilatadores. El estado vasoconstrictor es mediado por la producción de endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A₂ ^(2, 17).

El NO es capaz de difundir entre las células y los tejidos, debido a su naturaleza gaseosa y de reaccionar con una variedad de moléculas. El NO es sintetizado a partir del aminoácido arginina por una familia de enzimas conocidas como óxido nítrico sintetasas (NOS, del inglés "nitric oxide synthase"). En la reacción catalizada por la NOS se requiere O₂ y los cofactores NADPH y tetrahidrobiopterina (BH₄) (18). La reacción requiere que haya un acople entre los cofactores y el O₂. La enzima NOS se presenta en tres isoformas: NOS neuronal (nNOS), NOS inducible (iNOS) y NOS endotelial (eNOS) (19, 20). Fisiológicamente, la eNOS y la nNOS son enzimas constitutivas calcio dependientes, que bajo condiciones fisiológicas producen bajos niveles de NO. La iNOS es calcio independiente, su expresión es



estimulada por las citoquinas proinflamatorias y produce grandes cantidades de NO, cerca de 1000 veces más que la producida por las otras NOS ⁽²¹⁾.

La eNOS es la principal isoforma responsable de la producción de NO bajo condiciones fisiológicas en el sistema cardiovascular y en la CE en particular. El NO producido en la CE difunde a las células de músculo liso vasculares subyacentes, llevando en última instancia a la relajación de dichas células musculares y a la vasodilatación ya conocida. Además, el NO tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios, de antiagregación plaquetaria, antiproliferativos de las células de músculo liso vasculares, de inhibición de la migración de dichas células y se opone a la apoptosis ^(2, 7, 22, 23). Una de sus acciones antiinflamatorias más conocidas es reducir la expresión de varios mediadores inflamatorios y de moléculas de adhesión en la superficie de la CE ⁽²⁴⁾.

La CE participa en el proceso de curación después de ocurrido un proceso inflamatorio o una lesión. Esta célula actúa como una especie de vector de la angiogénesis, un proceso que forma parte de la reparación tisular ⁽¹⁵⁾.

Coagulación sanguínea.

El endotelio controla la fluidez sanguínea y la coagulación a través de la producción de factores que regulan la actividad plaquetaria, la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico ⁽²⁵⁾.

La CE expresa potentes inhibidores de la coagulación que previenen la síntesis y la actividad de la trombina. Además, un endotelio intacto inhibe la adhesión plaquetaria y expresa varios anticoagulantes tales como trombosmodulina, TFPI (inhibidor de la vía del factor Tisular), EPCR (proteína receptora C endotelial) y proteoglicanos tipo heparán ⁽¹⁶⁾.

Tabla 1. Sustancias producidas por el endotelio. (Modificado de Ref. 13).

Sustancias vasoactivas	Mediadores inmunológicos e inflamatorios
Vasodilatadores	Citoquinas
Adrenomedulina	Interleuquinas
Kininas	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
Óxido nítrico	Factor de necrosis tumoral (TNF α)
Factor hiperpolarizante derivado del endotelio	
Prostaciclina	Moléculas de adhesión
Vasoconstrictores	Moléculas de adhesión intercelular
Angiotensina II	Moléculas de adhesión célula endotelial-plaqueta
Prostanoides vasoconstrictores	Selectinas
Coagulación y fibrinólisis	Moléculas de adhesión de células vasculares
Coagulación	Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno
Factor V	Especies reactivas del oxígeno
Heparán sulfato	Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂)
Proteína C y S	Hidroperoxilo (HO ₂)
Trombosmodulina	Superóxido (O ₂ ⁻)
Factor tisular	Especies reactivas del nitrógeno
Factor von Willebrand	Nitrito (NO ₂ ⁻)
Fibrinólisis	Dióxido de nitrógeno (NO ₂)
Inhibidor del activador del plasminógeno	Peroxinitrito (ONOO ⁻)
Activador tisular del plasminógeno	Cloruro de nitrilo (NO ₂ Cl)
Urokinasa	
Factores de crecimiento	
Factor básico de crecimiento de fibroblastos	
Factor de crecimiento similar a insulina	
Factor de crecimiento transformante	

Función como barrera selectiva.

El endotelio actúa como una barrera selectiva que controla el movimiento de fluidos, iones y otras macromoléculas entre la circulación sanguínea y los tejidos adyacentes por medio de la regulación de los complejos de unión entre las células endoteliales ⁽²⁶⁾.



El glucocalix endotelial, una capa superficial constituida por glicoproteínas y proteoglicanos y proteínas plasmáticas atrapadas, también está involucrado en la regulación de la permeabilidad vascular, pudiendo afectar la capacidad de diferentes moléculas para acceder al endotelio según su tamaño y su carga ^(27, 28).

Además de servir como una barrera selectiva, el endotelio también regula el reclutamiento y extravasación de leucocitos en respuesta al daño tisular a través de la expresión de moléculas de adhesión y de citoquinas.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

Se conoce como disfunción endotelial a la presencia de un fenotipo endotelial alterado caracterizado por una biodisponibilidad reducida de NO, estrés oxidativo aumentado, expresión aumentada de factores protrombóticos y proinflamatorios y una vasorreactividad aumentada ⁽²²⁾. En las pruebas de funcionalidad se observa una vasodilatación, dependiente del endotelio, deteriorada y una activación endotelial caracterizada por un estado proinflamatorio, proliferativo, prooxidante y procoagulante ^(24, 29).

En condiciones normales hay un balance entre las sustancias con propiedades vasodilatadoras, antitrombogénicas, antimitogénicas y las sustancias con propiedades protrombóticas, proliferativas, vasoconstrictoras. En la disfunción endotelial se rompe este delicado balance y prevalece un estado vasoconstrictor, proinflamatorio, prooxidante protrombótico o pro-coagulante y con características de adhesión provascular ^(2, 4, 30).

Generalmente la pérdida o disminución de la biodisponibilidad de NO es indicativo de una disfunción endotelial profunda, que altera muchas propiedades del endotelio. Entonces, el ensayo de la capacidad vasodilatadora por parte del NO y de otras moléculas provee información sobre la integridad y la funcionalidad del endotelio ⁽²⁹⁾.

La DE puede ser vista como una condición sistémica y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular se asocian con dicha condición y de hecho la DE se observa en varias formas clínicas de enfermedades cardiovasculares (4, 29). El endotelio mantiene un tono y una fluidez vascular normales, con poca o ninguna expresión de factores proinflamatorios bajo condiciones homeostáticas normales. En la DE el tono y la fluidez vascular se alteran.

En el estado de disfunción endotelial la CE activada participa en la activación de la trombina a través de la expresión de factores procoagulantes que contribuyen tanto a la iniciación como a la generación de trombina. Se puede citar que la CE activada expresa el factor tisular, necesario para la generación de la trombina a través de la activación del factor VII. Además, expresa una variedad de moléculas y de receptores que incrementan la adhesión plaquetaria al sitio de lesión, como el factor de von Willebrand ⁽¹⁶⁾.

Entre los factores de riesgo asociados a la DE pueden contarse los factores de riesgo cardiovascular incluyendo el fumado, el envejecimiento, la dislipidemia, la hipertensión, la hiperglicemia y una historia familiar de aterosclerosis ^(24, 31). Otros factores que pueden llevar a esta condición son las fuerzas biomecánicas, que pueden afectar la estructura y la función del endotelio ^(28, 32-34).

La capa endotelial es la primera barrera contra la aterosclerosis y la disfunción endotelial está frecuentemente involucrada en dicha enfermedad ^(35, 36). De hecho este estado endotelial disfuncional es considerado como el evento inicial de la aterogénesis, pues ocasiona una expresión celular aumentada de moléculas de adhesión a la superficie endotelial, tales como VCAM-1, ICAM-1 y Selectina E ^(37, 45). Esta mayor expresión facilita un mayor reclutamiento y unión de leucocitos a la superficie endotelial, como requisito previo a su paso a través del endotelio hasta alcanzar el interior de la capa íntima ⁽³⁸⁾.

La activación endotelial también ocasiona una mayor permeabilidad endotelial que promueve el paso y la deposición de partículas de LDL en la íntima. Dentro de la íntima ocurre la modificación de estas lipoproteínas, generando LDL



oxidadas, que presentan propiedades proinflamatorias aumentando la expresión de las moléculas de adhesión y posibilitando un mayor paso de leucocitos ⁽³⁹⁾.

Favoreciendo el paso de las partículas de LDL, y de otras lipoproteínas teniendo apo B 100, y de leucocitos hacia la íntima la disfunción endotelial promueve la aterogénesis.

Es de destacar que la evidencia clínica muestra que los principales factores de riesgo implicados en el deterioro de la función cardiovascular están asociados con la disfunción endotelial ⁽⁴⁰⁾.

La hiperglicemia y la diabetes también son actores importantes en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones ocasionando una DE cuyo origen pueden situarse en la presencia de un estado de estrés oxidativo ⁽⁴¹⁾.

Mecanismos propuestos de disfunción endotelial.

El estrés oxidativo (EO) parece ser un mecanismo celular común para el desarrollo de la DE entre todos los factores de riesgo citados anteriormente. Todos estos factores de riesgo están asociados con una activación de las fuentes de ROS (especies reactivas del oxígeno), especialmente de la NADPH oxidasa ⁽²⁾.

La generación incrementada de O₂⁻ (superóxido) consume el NO producido, llevando a la producción del peroxinitrito, una especie reactiva de nitrógeno. Los altos niveles de peroxinitrito son deletéreos a la célula, pues generan daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN. Además, dicha molécula altera la estructura de la eNOS, ocasionando el desacoplamiento de esta enzima. El desacoplamiento de la eNOS genera más superóxido y más peroxinitrito, perpetuando el círculo vicioso de la DE ^(2, 23). Además, con el estrés oxidativo el BH₄, un cofactor en la producción del NO, es oxidado, resultando en el desacoplamiento de la eNOS y una producción reducida de NO. La ausencia de BH₄ perpetúa un ciclo de EO por medio de la transferencia de electrones al O₂, originando más superóxido y más peroxinitrito, que termina consumiendo el NO e incrementando el EO ^(18, 42).

El principal sitio de producción de los ROS es la mitocondria y la producción aumentada de estas especies en dicha organela es también uno de los principales actores en la generación de un estado de estrés oxidativo ⁽⁴³⁾. La mitocondria es esencial para la DE causada por la hiperglicemia a través de tres mecanismos: producción de ROS, la memoria del daño y la apoptosis ^(35, 44). Además, los ROS mitocondriales activan vías protrombóticas y pro-inflamatorias en el endotelio vascular, un proceso que se manifiesta inicialmente como una DE, y si persiste puede llevar al desarrollo de las placas de ateroma ⁽¹⁾.

La inflamación crónica es otro mecanismo subyacente a la DE ⁽⁵⁾. Una de las vías propuestas es a través del factor de necrosis tumoral α (TNF- α , del inglés "tumoral necrosis factor α "). El TNF- α es un conocido mediador de la inflamación y entre sus efectos lleva a una expresión y una actividad disminuida de la eNOS. El TNF- α también impide la degradación de ADMA, un inhibidor de la eNOS ^(3, 45). La consecuencia de todo lo anterior es una menor producción de NO.

La inflamación puede alterar las tasas de síntesis y de degradación de vasoconstrictores y vasodilatadores, incluyendo el NO. La PCR, proteína C reactiva, una molécula característica de la inflamación, atenúa la producción de NO por medio de la desestabilización del ARNm de la eNOS ⁽⁴⁶⁾.

Es de destacar que la inflamación y el estrés oxidativo están fuertemente relacionados y de hecho constituyen un círculo vicioso. El EO puede amplificar las vías de señalización de la inflamación y las células inflamatorias producen mayores niveles de superóxido ⁽¹⁴⁾. Adicionalmente, el TNF- α promueve una producción aumentada de ROS, a través de la activación de la NADPH oxidasa ⁽³⁾.



Davis y colegas mediante experimentos han mostrado que el endotelio aterosusceptible se caracteriza por presentar una inflamación crónica de bajo nivel ⁽⁴⁷⁾, señalando la importancia de la inflamación en la génesis de la aterosclerosis. Steyers y Miller citan otros dos mecanismos causantes de la DE, la dislipidemia y los autoanticuerpos. En el caso de la dislipidemia un bajo nivel de HDL se correlaciona con una función endotelial deteriorada. Entre las funciones de la lipoproteína HDL se cuenta la de brindar protección al endotelio y ser una partícula con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. La presencia de autoanticuerpos contra diferentes estructuras de la CE ha sido identificada en algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Estos anticuerpos han sido implicados en la generación de un proceso inflamatorio por medio de la inducción de la vía de NF-kB y por medio de esta vía favorecerían la DE ⁽³⁾.

También se citan diferentes infecciones como causantes de daño endotelial, tal es el caso de infecciones por *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, virus herpes simplex 1 y otros ⁽¹⁴⁾.

Medición de la función endotelial.

Cuando la función endotelial se altera cualquiera de sus funciones puede deteriorarse. Generalmente, la pérdida de la biodisponibilidad de NO indica un fenotipo endotelial profundamente disfuncional en muchas de sus propiedades... Entonces, el ensayo de las propiedades vasodilatadoras, por parte del NO u otras moléculas, puede proveer información acerca de la integridad y la funcionalidad del endotelio ^(29, 51).

Hay varias formas de medir la función endotelial. Buena parte de las técnicas tienen en común que miden la respuesta de los vasos a algún estímulo dependiente del endotelio, principalmente a una sustancia vasoactiva o a la hiperemia reactiva.

La función vasomotora coronaria puede ser ensayada directamente y en forma invasiva por medio de la angiografía coronaria. En principio, un estímulo vasoactivo intracoronario, principalmente acetilcolina, es aplicado para despertar una reacción vascular dependiente del endotelio. Un endotelio funcional libera NO en respuesta a la acetilcolina, causando vasodilatación en las arterias epicardiales y en la microcirculación coronaria ⁽²⁴⁾. La vasodilatación epicardial se mide por medio de la angiografía coronaria o del ultrasonido intravascular, la vasodilatación en la microcirculación es observada midiendo el flujo coronario mediante un Doppler ⁽¹⁸⁾.

Si el endotelio es disfuncional, la liberación de NO es deficiente y se observa más bien una vasoconstricción paradójica en la arterias epicardiales o en la microcirculación.

Otros enfoques no farmacológicos han sido descritos y están basados en una dilatación mediada por flujo (FMD, del inglés "flow-mediated dilation") en respuesta a la hiperemia, como el ejercicio, el estrés mental o la estimulación simpática ^(4, 51). El FMD es la técnica no invasiva de referencia, "gold standard", para ensayar la función endotelial vascular mediada por el NO en respuesta a un estímulo fisiológico ⁽⁴³⁾.

Otra técnica en uso es la tonometría arterial periférica (PAT). Se trata de una técnica no invasiva que mide los cambios en la amplitud de la onda de pulso durante una reacción hiperémica. Las bajas amplitudes de la onda de pulso se asocian a una función endotelial comprometida ⁽²⁹⁾.

También se puede estudiar la función endotelial por medio de la presencia de biomarcadores, tales como las moléculas de adhesión intercelular (CAMs), incluyendo ICAM-1 (del inglés "intercellular adhesion molecule 1"), VCAM-1 (del inglés "vascular cell adhesion molecule 1"), E selectina y otras. Estas moléculas son expresadas sobre la superficie de la célula endotelial como respuesta a la activación por citoquinas inflamatorias u otros estímulos y permiten la unión de leucocitos, por medio de moléculas leucocitarias de adhesión, llevando a una afinidad aumentada hacia la superficie endotelial y una mayor migración transendotelial ⁽³⁾. Ninguno de estos marcadores es específico ⁽¹³⁾.



Otra molécula que ha emergido como biomarcador de la disfunción endotelial es ADMA (del inglés “asymmetrical dimethylarginine”), un inhibidor competitivo fisiológico de la eNOS que ocasiona el desacople de dicha enzima. Los niveles de ADMA se correlacionan negativamente con los niveles de NO y están elevados en una variedad de enfermedades asociadas tradicionalmente con el riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica ⁽²²⁾. Uno de los mecanismos propuestos como causantes de la DE en la enfermedad hepática es un incremento de ADMA con el resultado final de una disminución en el nivel de NO ⁽⁵²⁾. Otros biomarcadores mencionados son la LDL oxidada y las células endoteliales circulantes (CECs) ⁽²²⁾.

Las CECs son células endoteliales maduras que se han desprendido del endotelio. En personas sanas el nivel de CECs es bajo y los niveles incrementados de CECs se han asociado a la DE y a las enfermedades cardiovasculares ⁽²⁾.

Una variante de la CECs son las micropartículas endoteliales (EMPs, del inglés “endothelial microparticles”), que son partículas de membrana de un diámetro menor a un micrómetro y que llevan marcadores endoteliales de superficie y enzimas. Los niveles circulantes de EMPs se correlacionan con el grado de DE y han sido establecidas como biomarcadores de pronóstico que predicen eventos cardiovasculares ⁽²⁵⁾. En los humanos las EMPs están aumentadas en varias enfermedades, tales como aterosclerosis, estenosis de la válvula aórtica e hipertensión pulmonar. Las EMPs se asocian con la patogénesis de varias enfermedades cardiovasculares, principalmente iniciadas por una disfunción endotelial ⁽⁵³⁾.

Las EMPs contienen metaloproteinasas que son cruciales para favorecer el paso de las células de músculo liso de la capa media de la pared arterial hacia la íntima. Estas células sufren un proceso de proliferación y de migración y producen la matriz extracelular, proteoglucanos y otras proteínas que forman parte del ateroma ^(36, 54).

La medición o cuantificación de las CECs y las EMPs se basa en la detección inmune de marcadores o antígenos de superficie presentes en cada tipo de biomarcador ^(55, 56).

CONCLUSIONES.

El endotelio es un tejido que cumple múltiples funciones, desde la homeostasis vascular hasta aquellas relacionadas con el paso de sustancias hacia las células y tejidos del cuerpo.

El estado de disfunción endotelial se caracteriza por un endotelio que presenta una alteración fenotípica y funcional caracterizada por una actividad procoagulante, proinflamatoria, prooxidante y proliferativa que favorece todos los estados de la aterogénesis. En este estado es característica la menor producción o disponibilidad de NO.

Entre los mecanismos propuestos para explicar este estado de disfunción se cita principalmente el estrés oxidativo y la inflamación crónica de bajo grado.

La medición de la funcionalidad endotelial se realiza mediante diversas técnicas y puede ensayarse en la circulación coronaria y/o periférica. Un endotelio sano se dilata en respuesta a la hiperemia reactiva o después de un estímulo farmacológico, incluyendo la infusión de un vasodilatador dependiente del endotelio. En el estado de disfunción endotelial la dilatación dependiente del endotelio se reduce o no se produce.

También se puede medir la actividad endotelial mediante biomarcadores sanguíneos, tales como NO, ADMA, moléculas de adhesión, LDL oxidada, CECs y EMPs.



REFERENCIAS.

1. Widlansky, M. & Gutlerman, D. (2011). Regulation of endothelial function by mitochondrial reactive oxygen species. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(6), 1517-1530.
2. Mudau, M., Genis, A., Lochner, A. & Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*, 23(4), 222-231.
3. Steyers, C. & Miller, F. (2014). Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 15, 11324-11349.
4. Seals, D., Jablonski, K. & Donato, A. (2012). Aging and vascular endothelial functions in humans. *Clin Sci*, 120(9), 357-375.
5. Castellon, X. & Bogdanova, V. (2016). Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction. *Aging and Disease*, 7(1), 81-89.
6. Augustin, H., Kozian, D. & Johnson, R. C. (1994). Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *BioEssays*, 16(12), 901-906.
7. Favero, G., Paganelli, C., Buffoli, B., Rodella, L. & Rezzani R. (2014). Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *BioMed Research Int*, 2014, 1-28.
8. Aird, W. (2012). Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2, 1-13.
9. Rodrigues, S. & Granger, D. (2015). Blood cells and endothelial barrier function. *Tissue barriers*, 3(1-2), e978720-1-e978720-11.
10. Chistiakov, D., Orekhov, A. & Bobryshev Y. (2015). Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. *Frontiers in Physiology*, 6, 1-11.
11. Culic, O., Gruwel, M. L. & Schrader, J. (1997). Energy turnover of vascular endothelial cells. *Am J Physiol*, 273, C205 - C213.
12. Goveia, J., Stapor, P. & Carmeliet, P. (2014). Principles of targeting endothelial cell metabolism to treat angiogenesis and endothelial cell dysfunction in disease. *EMBO Mol Med*, 6, 1105-1120.
13. Su, J. B. (2015). Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiology*, 7(11), 719-741.
14. Park, K. H. & Park, W.J. (2015). Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *Rev Cardiovascular Disorders*, 30, 1213-1225.
15. Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G. & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*, 9, 1057-1069.
16. Yau, J., Teoh, H. & Verma, S. (2015). Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disorders*, 15, 1-11.
17. Mikhed, Y., Daiber, A. & Steven, S. (2015). Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *Int J Mol Sci*, 16, 15918-15953.
18. Hamilton, S. & Watts, G. (2013). Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Review of Diabetic Studies*, 10, 133-156.
19. Förstermann, U. & Sessa, W. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart J*, 33, 829-837.
20. Shimokawa, H. & Godo, S. (2016). Diverse functions of endothelial NO synthase system: O and EDH. *J Cardiovasc Pharmacol*, 67(5), 361-366.
21. Strijdom, H., Chamane, N. & Lochner, A. (2009). Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovasc J Afr*, 20, 303-310.
22. Muniyappa, R. & Sowers, J. (2013). Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*, 14, 1, 5-12.
23. Matsuzawa, Y. & Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis and treatment. *Coron Artery Dis*, 25(8), 713-724.
24. Hadi, H., Carr, C. & Suwaidi, J. (2005). Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management*, 1(3), 183-198.
25. Heiss, C., Rodríguez-Mateos, A. & Kelm, M. (2015). Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 22(14), 1230-1242.
26. Rigor, R., Shen, Q., Pivetti, C., Wu, M. & Yuan, S. (2013). Myosin light chain kinase signaling in endothelial barrier dysfunction. *Med Res Rev*, 33(5), 911-933.



27. Kolka, C. & Bergman, R. (2012). The barrier within: endothelial transport of hormones. *Physiology (Bethesda)*, 27, 4, 237-247.
28. Fels, J., Jeggle, P., Liashkovich, I., Peters, W. & Oberleithner, H. (2014). Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res*, 355, 727-737.
29. Flammer, A., Anderson, T., Celermajer, D., Creager, M., Deanfield, J., Ganz, P., et al. (2012). The assessment of endothelial function-from Research into clinical practice. *Circulation*, 126(6), 753-767.
30. Thosar, S., Johnson, B., Johnston, J. & Wallace, J. (2012). Sitting and endothelial dysfunction: the role of shear stress. *Med Sci Monit*, 18(12), RA173-180.
31. Symons, J. D. & Abel, E. D. (2013). Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: a focus on the contribution from ceramide. *Rev Endocr Metab Disord*, 14(1), 59-68.
32. Gimbrone, M., & García-Cardena, G. (2013). Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*, 22(1), 9-15.
33. Collins, C. & Tzima, E. (2011). Hemodynamic forces in endothelial dysfunction and vascular aging. *Exp Gerontol*, 46(2-3), 185-188.
34. Lenna, S., Han, R. & Trojanowska, M. (2014). ER stress and endothelial dysfunction. *IUBMB Life*, 66(8), 530-537.
35. Tang, X., Luo, Y. X., Chen, H. Z. & Liu, D. P. (2014). Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Frontiers in Physiology*, 5, 1-17.
36. Tabas, I., Garcia-Cardena, G. & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Cell Biology*, 209(1), 13-22.
37. Zhou, J., Li, Y. S. & Chien, S. (2014). Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(10), 2191-2198.
38. Liao, J. (2013). Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Investigation*, 123, 540-541.
39. Funk, S., Yurdagul Jr, A. & Orr, W. (2012). Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *Int J Vasc Med*, 2012, 1-19.
40. Rabelo, L., Ferreira, F., Nunes-Souza, V., da Fonseca, L. & Goulart, M. (2015). Arginase as a critical prooxidant mediator in the binomial endothelial dysfunction-atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1-12.
41. Paneni, F., Beckman, J. & Creager, M. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical Consequences, and medical therapy: part I. *European Heart J*, 34, 2436-2446.
42. Galogahi, K. K., Liu, C. C., Gentile, C., kok, C., Nunez, A. & Garcia, A. (2014). Glutathionylation mediates angiotensin II-Induced eNOS uncoupling, amplifying NADPH Oxidase-dependent endothelial dysfunction. *J Americ Heart Assoc*, 3, 1-11.
43. Hwang, M. H. & Kim, S. (2014). Type 2 diabetes: endothelial dysfunction and exercise. *J Exerc Nutr Biochem*, 18(3), 239-247.
44. Huang, A., Yang, Y. M., Feher, A., Bagi, Z., Kaley, G. & Sun, D. (2012). Exacerbation of endothelial dysfunction during the progression of diabetes: role of oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 302, R674-R681.
45. Heo, K. S., Fujiwara, K. & Abe, J. I. (2011). Disturbed-flow-mediated vascular reactive oxygen species induce endothelial dysfunction. *Circ J*, 75(12), 2722-2730.
46. Dinh, Q., Drummond, G., Sobey, C. & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Research Int*, 2014, 1-11.
47. Davies, P., Civelek, M., Fang, Y. & Fleming, I. (2013). The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo. *Cardiovascular Research*, 99, 315-327.
48. Yin, K. & Agrawal, D. (2014). High density lipoprotein: a novel target for anti-restenosis therapy. *Clin Transl Sci*, 7(6), 500-511.
49. Rye, K. A. & Barter, P. (2014). Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Research*, 55, 168-178.
50. Tran-Dinh, A., Diallo, D., Varela-Pérez, L., Dang, Q.B., Lapergue, B., Burillo, E., et al. (2013). HDL and endothelial Protection. *British J Pharmacology*, 169, 493-511.
51. Gutiérrez, E., Flammer, A., Lerman, L., Elizaga, J., Lerman, A. & Fernández-Avilés, F. (2013). Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European Heart Journal*, 34, 3175-3181.



52. Vairappan, B. (2015). Endothelial dysfunction in cirrosis: role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatology*, 7(3), 443-459.
53. Helbing, T., Olivier, C., Bode, C., Moser, M. & Diehl, P. (2014). Role of microparticles in endothelial dysfunction and arterial hypertension. *World J Cardiol*, 6(11), 1135-1139.
54. Paudel, K., Panth, N. & Kim, DW. (2016). Circulating endothelial microparticles: a key hallmark of atherosclerosis progression. *Scientifica*, 2016, 1-9.
55. Nunes-Franca, C., de Oliveira-Izar, M. C., do Amaral, J., Melo-Tegani, D. & Helfenstein-Fonseca, A. (2010). Microparticles as potential biomarkers of cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol*, 104(2), 169-174.
56. Thomashow, M., Shimbo, D., Parikh, M., Hoffman, E., Vogel-Claussen, J., Hueper, K., et al. (2013). Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(1), 60-68.