

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen
Volume **27**

Suplemento
Supplement **1**

2004

Artículo:

Función y disfunción endotelial

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Hedigraphic.com

Función y disfunción endotelial

Dr. Vladimir Contreras-Domínguez

Las células endoteliales constituyen la superficie de contacto con los elementos sanguíneos más extensa en los seres humanos. Se estima que el endotelio tiene una superficie mayor a 1,000 m³ por lo que en situaciones de respuesta inflamatoria se perpetúa una respuesta sistémica. El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) constituye una manifestación de la activación endotelial. Debemos entender por SRIS la presencia de dos o más de los siguientes criterios posterior a la presencia de un disparador como pueden ser sepsis, politrauma, quemaduras, pancreatitis, etcétera:

1. Frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos/minuto.
2. Temperatura corporal mayor a 38°C o menor a 36°C.
3. Cuenta leucocitaria mayor a 12,000 mm³, menor de 4,000 mm³ o más del 10% de bandas.
4. Frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones/minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg.

Las células endoteliales no son inertes y realizan diferentes funciones para preservar la homeostasis. Las funciones principales incluyen:

1. Modulación de la coagulación.
2. Modular la migración de células sanguíneas a los tejidos mediante la expresión de moléculas de adhesión.
3. Regulación del flujo microvascular.
4. Modulación del tono vascular.
5. Producción de agentes quimiotácticos.
6. Regulación de la presión arterial.
7. Regulación de la permeabilidad vascular.

En condiciones normales el endotelio tiene un fenotipo anticoagulante, antiadhesivo y con propiedades vasodilatadoras. Cuando ocurre su activación su fenotipo se convierte en procoagulante, proadhesivo y con propiedades vasoconstrictoras. La activación endotelial se refiere a la interacción entre células del sistema inmune (macrófagos y leucocitos) y las células endoteliales. La estrecha interacción entre el endotelio y la coagulación perpetúa la amplificación de la respuesta inflamatoria. Esta función endotelial puede alte-

rarse por fiebre, cambios neuroconductuales y el ritmo circadiano. El evento final de la activación endotelial dependerá del adecuado control y manejo del disparador inicial, las consecuencias titulares o celulares finales pueden ser recuperación, apoptosis o necrosis.

Los mecanismos de anticoagulación endotelial incluyen:

1. Expresión de trombomodulina, que tiene como función la fijación de la trombina e incrementar la afinidad de ésta a la proteína C. Cuando se activa la proteína C y se une a su cofactor (proteína S) se inactiva en forma catalítica a los factores V y VIII.
2. Expresión de proteoglicanos, particularmente el heparán sulfato que potencia la acción inhibidora de factores como la antitrombina III (AT-III) y el inhibidor del factor tisular.
3. Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno (tPA).
4. Inhibición de la agregación plaquetaria mediado por:
 - a. Prostaciclina.
 - b. Óxido nítrico.
- c. Adenosin difosfatasa de superficie que hidroliza el difosfato de adenosina y que funciona como un agonista plaquetario.
5. Regulación del tono arteriolar y del flujo microvascular mediante la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

Las citocinas como IL-1, IL-1b, TNF α , los macrófagos y el complemento son los responsables de la activación endotelial. Éste a su vez expresa moléculas de adhesión, produce otros mediadores inflamatorios o quimiotácticos e incrementa la producción de agentes vasoactivos.

Durante la activación endotelial ocurren los siguientes eventos:

1. Disminuye la expresión de trombomodulina y heparán sulfato.
2. Incrementa la síntesis del factor tisular y en consecuencia no se activan la proteína C, AT-III y el inhibidor

- del factor tisular. El factor tisular activa la vía extrínseca de la coagulación por lo que el fenotipo de la coagulación se vuelve procoagulante.
3. Las células endoteliales activadas amplifican la respuesta inflamatoria y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial, que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.
 4. Formación de micropartículas de fosfolípidos que transportan altas concentraciones de fosfatidilserina a la superficie externa de la membrana celular y que permiten la fijación de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X), así como del factor tisular y de esta forma se activa la vía extrínseca de la coagulación. Este mecanismo también favorece la adhesión y agregación plaquetaria. La consecuencia final es la lesión endotelial por inducción de apoptosis.
 5. Expresión de moléculas de adhesión. Estas moléculas permiten la adhesión, rotación y migración leucocitaria hacia los tejidos. Las moléculas expresadas incluyen P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular tipo 1 y la molécula de adhesión vascular tipo 1. La P-selectina es la primera en expresarse y ocurre en los primeros 15 minutos de la activación endotelial. Este mecanismo tiene la finalidad de protección, sin embargo los leucocitos y macrófagos liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que amplifican el daño tisular y la lesión endotelial.
 6. Alteración en la regulación del tono arteriolar que depende de la producción de óxido nítrico, prostaciclina y endotelinas. El óxido nítrico y la prostaciclina son tam-

bién potentes inhibidores de la agregación plaquetaria. La producción de óxido nítrico está regulada mediante dos mecanismos dependientes de la sintetasa de óxido nítrico a partir de la conversión de L-arginina:

- a. Sintetasa de óxido nítrico constitutiva.
 - I. Calcio dependiente.
 - II. La bradicinina, histamina y trombina incrementan el calcio intracelular.
- b. Sintetasa de óxido nítrico inducible.
 - I. Inducida por IL-1 y TNF α .
 - II. Produce grandes cantidades de óxido nítrico en forma independiente del calcio.

Los mecanismos de lesión endotelial son:

1. Lesión por radicales libres y enzimas proteolíticas. El TNF- α potencia la acción tóxica de los leucocitos polimorfonucleares.
2. Las citocinas como IL-6 y TNF- α inducen apoptosis en las células endoteliales.
3. Lesión endotelial directa por linfocitos CD8+ y células asesinas naturales (NK).
4. El mecanismo de isquemia repercusión disminuye los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis.

El endotelio tiene funciones específicas de gran importancia en la homeostasis. Es el responsable de la perpetuación y amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica. El endotelio activado interactúa con los sistemas de coagulación, inflamación y microcirculación.

REFERENCIAS

- Carrillo ER, González SJA. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales. *Cir Ciruj* 2002;70:433-41.
- Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21-S27.
- Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? *Blood Coag Fibrinol* 2000;11:623-30.
- Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:452-53.
- Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of inflammation response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.

