



El endotelio

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero*

*Médico Anestesiólogo Hospital Médica Sur.

EL ENDOTELIO

El endotelio fue descrito por Harvey en el siglo XVII y junto con el sistema cardiovascular, fue considerado como un sistema de una bomba y una tubería por la que corrían el oxígeno y los nutrientes hacia los diversos órganos periféricos.

Actualmente se sabe que es una capa celular con multitud de funciones fisiológicas que serán descritas en este resumen.

Histología: el endotelio está compuesto por una capa única de células que cubre la cara interna de todos los vasos sanguíneos. Se calcula que representan aprox. 1.5 kg y con una extensión de casi 7,000 metros cuadrados. Tienen un grosor de 0.5 micras y una longitud de 10 a 100 micras. Se unen a la membrana basal que es rica en colágena y glicoproteínas, que son altamente procoagulantes. En su superficie, están cubiertas por una capa muy fina y frágil llamada glicocálix (compuesta por glicoproteínas, glicosaminglicanos y proteoglicanos) y que funciona como una barrera que regula el tráfico celular y de macromoléculas. Las glicoproteínas actúan como moléculas de adhesión e interactúan con los sistemas de coagulación, fibrinólisis y hemostático. Las moléculas de adhesión se dividen en selectinas (E y P), integrinas e inmunoglobulinas.

La selectina P es estimulada por la histamina y la trombina. La selectina E es activada por la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT) y los lipopolisacáridos.

Las integrinas median la interacción con las células endoteliales (CE) con las plaquetas.

Las inmunoglobulinas son las moléculas de adhesión 1 y 2 (ICAM 1-2), las moléculas vasculares de adhesión celular (VCAM-1) y las moléculas de adhesión plaquetas/célula endotelial (PECAM-1). Estas se encargan de mediar la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio y favorecer la diapédesis.

El glicocálix actúa como una malla con carga negativa que repele moléculas con carga negativa, y también a eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Macromoléculas mayores a 70 kDa son repelidas (la albúmina tiene 67 kDa y su coeficiente de reflexión es de 0.75-0.95).

La destrucción del glicocálix provoca un incremento de la permeabilidad capilar y un mayor contacto de leucocitos y plaquetas con las CE.

Fisiología del endotelio: las CE participan de manera muy activa y equilibrada en los procesos de la cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico.

Cuando hay una lesión vascular ocurre una vasoconstricción inmediata que reduce el flujo sanguíneo local. El endotelio deja expuesta la matriz rica en colágena y el factor de Von Willebrand, lo que atrae plaquetas que son activadas con lo que expresan sus receptores (integrinas y P-selectinas) y liberan el contenido de sus gránulos (ADP y serotonina). Todo esto resulta en la atracción y activación de más plaquetas que forman un conglomerado con la red de fibrina.

- Propiedades anticoagulantes: esta actividad está orientada para restringir la formación de trombina. La heparin-sulfato y la dermatan-sulfato, dos glicosaminglicanos del glicocálix, potencian la acción anticoagulante de dos enzimas, la antitrombina III y el cofactor de heparina II. Las CE también producen trombomodulina (TM) que a su vez incrementa la actividad anticoagulante de la proteína C. Esta proteína C (PC) inhibe la actividad de los factores V y VIII de la coagulación.
- Propiedades procoagulantes: las CE son capaces de liberar el Factor tisular (FT) ante varios mediadores como: trombina, endotoxinas, citoquinas, hipoxia y lípidos oxidados. Una vez liberada, activa a otros factores de la coagulación (VII, IX y X).
- Papel en la fibrinólisis: el activador del plasminógeno tisular (t-PA) es el principal activador de la fibrinólisis, es liberado por las CE y transforma al plasminógeno en plasmina, que a su vez degrada a la fibrina liberando productos de la degradación de la fibrina (o dímeros D). Esta actividad fibrinolítica es controlada por la antiplasmina alfa 2 y por los inhibidores de la activación del plasminógeno (PAI-1,2 y 3).

- Tono vascular: las CE producen substancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO) y prostaciclinas, y mediadores vasoconstrictores como la endotelina y el factor activador de plaquetas (PAF).

El NO es el vasodilatador más importante del endotelio, producido por la sintetasa de NO constitutiva endotelial (eNOS). Esta enzima se ve estimulada por el ADP; bradicina, agonistas muscarínicas y fuerzas pulsátilas. Hay otra enzima inducible (iNOS) que es activada por citoquinas proinflamatorias.

La endotelina es producida en respuesta a la hipoxia o fuerzas de estrés.

- Interacción con leucocitos: cuando hay necesidad de eliminar patógenos o células muertas, las CE expresan moléculas que modulan el tráfico de leucocitos. Las selectinas (E y L) y las integrinas se encargan de favorecer la adhesión inicial de monocitos y polimorfonucleares. Despues, las moléculas de adhesión intercelular (ICAM 1 y 2) y la molécula de adhesión vascular (VCAM) provocan una adhesión más firme y favorecen la separación de las uniones firmes de las CE para que ocurra la diapédesis.

DAÑO A LA SUPERFICIE ENDOTELIAL

La isquemia degrada la superficie del endotelio: 20 minutos de isquemia caliente (a 37°C) con reperfusión subsecuente causa una degradación casi completa del glicocálix. Mediante microscopía electrónica se observan CE denudadas con desprendimiento de glicosaminglicanes y aumento en la permeabilidad a coloides. En cirugía de arterias periféricas y en bypass coronario, los componentes del endotelio se incrementan en el plasma.

La hiperglicemia degrada al glicocálix: en los diabéticos tipo I el grosor del glicocálix es de la mitad en comparación con sujetos sanos, y es aún más delgado cuando ya presentan microalbuminuria. En este caso, el daño parece ser mediado por radicales libres de oxígeno.

El glicocálix es dañado por las lipoproteínas de baja densidad: estudios en animales demuestran que la infusión de estas lipoproteínas degradan el glicocálix y aumentan la adhesión de plaquetas al endotelio.

La hipervolemia provoca un aumento en la tensión de la pared de las aurículas, que liberan ante este estímulo péptido natriurético auricular (ANP). El ANP aumenta la diuresis, pero también incrementa la permeabilidad vascular a líquidos y coloides, al degradar al glicocálix. En los pacientes que se hace hemodilución hipervolémica aguda hasta un 65% del líquido infundido se escapa al intersticio en cuestión de minutos y en esto parece influir el ANP.

Daño endotelial en sepsis: el endotelio tiene un papel fundamental para prevenir la diseminación de procesos infecciosos mediante la liberación de mediadores inflamatorios y promoviendo la coagulación a nivel local. Cuando se amplifica y generaliza causa daño tisular. A esto se le llama disfunción endotelial.

Estudios en animales demuestran que la inyección de endotoxinas causan desprendimiento de las CE de la membrana basal y causan edema subendotelial. Se ha demostrado la presencia de CE circulantes en pacientes sépticos y una cantidad aún mayor en pacientes en estado de choque séptico. Esto causa que queden expuestas las cargas negativas de la membrana basal y quedan expuestas las superficies procoagulantes. Los mediadores inflamatorios causan apoptosis de las CE, lo que las hace expresar moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM) con lo que se reclutan más leucocitos. La función de barrera endotelial queda alterada, con lo que hay paso de células, mediadores inflamatorios y plasma rico en proteínas hacia el intersticio.

La sepsis grave se caracteriza por ser un estado procoagulante: el FT liberado por las CE activadas por las endotoxinas activan la coagulación y se genera trombina. Al mismo tiempo, los sistemas contra-reguladores, como la PC, están inhibidos, lo que mantiene la coagulación intravascular. Esto se debe a que la IL-1 y FNT disminuyen la expresión de la TM. Por la evidencia acumulada sobre el papel benéfico de la PC, se realizaron varios estudios multicéntricos sobre la administración de PC activada en pacientes sépticos, pero los resultados no fueron alentadores.

En relación con el tono vasomotor, se sabe que las alteraciones en la producción de NO llevan a la insuficiencia circulatoria típica de la sepsis. La primera fase, conocida como nitrosopenia, es caracterizada por una disminución en la producción de NO por eNOS. Los lipopolisacáridos de las bacterias y el FNT inducen una disminución en la actividad de la eNOS, lo que lleva a vasoconstricción de arteriolas predominantemente a nivel de tubo digestivo. En la segunda fase, de duración más prolongada, hay un incremento en la actividad de la iNOS que lleva a niveles elevados de NOS que causa vasodilatación difusa de la microcirculación con caída de la presión arterial. Se han realizado algunos estudios en humanos intentando bloquear la NOS, con mejoría de los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, un estudio de fase III fue suspendido antes de ser finalizado pues la administración del inhibidor de NOS se asoció con una mayor mortalidad.

Otro factor presente en la sepsis es la formación de radicales de oxígeno: estos se acumulan en las CE, son tóxicos para estas, lo que lleva a más alteraciones en el tono vascular, en la adhesión de plaquetas y en la permeabilidad vascular. Un estudio prospectivo demostró una mejor sobrevida a 28 días con el uso de suplementos de vitamina C y E.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Singh G, Zanders S, Baker JK. Recent advances in the understanding of endothelial barrier and fluid therapy. Postgrad Med J. 2018;94:289-295.
2. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. Anaesthesia. 2014;69:777-784.
3. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. Intensive Care Med. 2010;36:1286-1298.
4. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón G, De Backer D. The endothelium in sepsis. Shock. 2016;45:259-270.

www.medigraphic.org.mx