

El órgano endotelial

The endothelial organ

Gagliano, L.; Ochoa, G.; Manso, D.; Genero, G.; Molina, G.; Boeris, M.
Cátedra de Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Pampa. Calle 5 y 116 (6360). General Pico. La Pampa.
moni_boeris@hotmail.com

Resumen

El presente artículo revisa la información más reciente del órgano endotelial. El endotelio es una capa delgada de células que se recuperan del lumen de los vasos sanguíneos, y en el ser humano representan una superficie de aproximadamente 400 m² y 1500 g de peso, con capacidad de secreción de micro o macro moléculas.

Palabras clave: endotelio, función

Abstract

The present article reviews the latest information of the endothelial organs. The endothelium is a thin layer of cells that recover the lumen of the blood vessels, and in the human being represent an area of approximately 400 m² and weight 1500 g with capacity of secretion of either micro- or macro molecules.

Key words: endothelium, function

Introducción

El endotelio es una película diáfana de una sola capa de células que recubre la superficie luminal de los vasos sanguíneos, en el ser humano tiene una superficie de 400 m² y pesa aproximadamente 1.500 g, demostrado poseer capacidad de sintetizar macro- y pequeñas moléculas.

Esta estructura, que hasta hace pocos años era solamente tenida en cuenta como una simple barrera biológica entre la sangre y

el líquido extracelular, ha cobrado una importancia superlativa en el control de numerosos procesos fisiológicos llegándose incluso a postular con un gran cúmulo de conocimientos, que sus alteraciones anatómicas y/o funcionales son causa de gran cantidad de trastornos fisiopatológicos causantes de enfermedad.

Es un verdadero órgano secretante y en la concepción moderna endocrinológica se puede considerar hoy al endotelio, la glándula endócrina más grande de nuestra economía (Gráfico 1).

El endotelio es un órgano regulador, para lo cuál tiene función sensora, y transdutora. Además de sus funciones de barrera biológica y transporte bi-direccional, afecta a su entorno liberando mediadores que regulan el tono vascular, la interacción con plaquetas, monocitos y otros leucocitos, la coagulación y el crecimiento del músculo liso vascular (MLV). Por lo tanto, el endotelio normal inhibe la vasoconstricción y por ende interviene fundamentalmente en la regulación del flujo sanguíneo capilar y en el intercambio sangre – tejidos. Inhibe, en estado funcional normal, los procesos tromboticos locales, la adhesión plaquetaria y de macromoléculas y el engrosamiento de la capa media vascular. En un breve repaso anatomofisiológico, recordamos que la pared vascular está



formada por las células y la matriz extracelular, principalmente las células endoteliales y las del músculo liso vascular. La matriz comprende 4 grupos de macromoléculas: elastina, colágeno, proteoglicanos (el más abundante es el heparán sulfato) y las glucoproteínas estructurales (fibronectina y laminina).

Las arterias están formadas por 3 capas: íntima, media y adventicia y los capilares solo por una delgada capa de células endoteliales y la lámina basal más las fibras reticulares.

Siendo la función última y más importante del aparato circulatorio ofertar nutrientes a los tejidos y remover de éstos los productos de desecho, los capilares que son la última fracción del aparato circulatorio, desempeñan la función de mediar el tráfico de nutrientes desde la luz al intersticio y el tránsito inverso para los desechos metabólicos.

Los capilares están formados por células endoteliales rodeadas de una membrana basal sobre la que se apoyan. El espesor total de la pared es de unos $0,5 \mu$ y el radio interno del capilar es de 4 a 9 micrones, suficientemente amplio como para permitir el pasaje de glóbulos rojos y otras células, que pasan por flexibilidad de las células y del endotelio debido a la red cortical que permite el cambio de tamaño y forma, así el endotelio puede variar desde una línea en el estadio más dilatado hasta asemejar el pavimento empedrado cuando sus células son cúbicas en el caso de encontrarse relajado.

La pared capilar se halla interrumpida entre dos células endoteliales adyacentes, conocida como hendidura intercelular o proteínas canal, que conecta la luz capilar con el exterior vascular. El tamaño de la

hendidura es de aproximadamente 60 \AA , permite el pasaje de agua y otras sustancias disueltas en ella, esta función nutricia también se cumple en base a las moléculas de adhesión, que mantienen en equilibrio a los leucocitos y plaquetas circulantes.

Las cualidades de los capilares varían de acuerdo con el órgano donde se encuentran, el hígado posee capilares con interrupciones que permiten el pasaje de moléculas de un tamaño mucho mayor, como la albúmina. Los capilares renales son capaces de permitir el pasaje de una cantidad de agua mucho mayor que en otros órganos, como cerebro o pulmón (Gráfico 2).

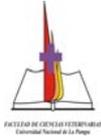
Difusión desde la luz capilar hacia el intersticio

La difusión es un movimiento constante y azaroso de todas las moléculas disueltas en una solución líquida o gaseosa, así se transfiere el agua, sodio o glucosa. La transferencia de sustancias liposolubles se efectúa en forma directa a través de la membrana de las células endoteliales, así lo hacen el O_2 , CO_2 y la mayoría de los psicofármacos.

Los 60 \AA que mide la hendidura limita el paso de albúmina que es ligeramente más grande y facilita ampliamente el paso de agua que es 20 veces más pequeña. La permeabilidad del poro es inversamente proporcional al tamaño de la molécula, como se observa en el Gráfico 2.

Es de destacar que el capilar glomerular renal es 500 veces más permeable al agua que el capilar muscular y la permeabilidad a las proteínas del capilar hepático es muy superior a la del glomérulo renal.

Otro factor condicionante de la difusión es la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana o gradiente químico.



La relación entre el compartimento intersticial y el intravascular es dinámica, la principal diferencia está dada por la presencia de proteínas en el medio intravascular. Estas proteínas generan una fuerza osmótica que tiende a retener agua en los capilares

Las fuerzas de Starling son las que intervienen en el volumen de los compartimentos plasmático e intersticial, la presión hidrostática tiende a expulsar sangre de los capilares y las sustancias disueltas en ella, por el contrario, la presión coloidosmótica tiende a retener agua dentro del capilar. Esto también sumado al efecto de la presión del líquido intersticial y presión oncótica intersticial. El resultado neto será retener o expulsar líquido desde el capilar.

Cualquier parámetro que se modifique, alterará la cantidad de líquido en el intersticio, por ejemplo, el aumento de la presión oncótica intersticial se observa en situaciones en las que la barrera capilar deja de ser impermeable a las proteínas: en la sepsis.

Capacidad de distensión del endotelio

La capacidad que tiene el endotelio en cuanto a su funcionalidad depende de la condición de distenderse que está en relación a las fuerzas de corte. Estas fuerzas se conocen también como *shear stress* o fuerzas de fricción y dependen de la intensidad del flujo sanguíneo para dilatar, modificar la forma o el tamaño de las células endoteliales.

La fuerza de corte es la tensión en dinas por mm^2 que ejerce la sangre cuando irrumpe en un capilar, y esta incidencia desencadena la puesta en funcionamiento de canales K dependientes para favorecer el ingreso de Ca^{++} a las células.

La célula endotelial está orientada en la dirección del flujo sanguíneo paralela al eje mayor del vaso y tiene forma longitudinal. Esta disposición es la que permite que la presión pulsátil favorezca la liberación de NO (óxido nítrico). En las bifurcaciones y ramificaciones de los vasos las células endoteliales adoptan forma romboidal. Se apoya en la lámina basal, de esta manera se contraen y se abren o se relajan y se cierran, y determinan selectivamente el paso de macromoléculas necesarias en el intercambio entre el espacio endotelial y las estructuras subendoteliales, fundamentalmente el músculo liso.

El endotelio es efector y sensible a muchas sustancias propias y circulantes que tienen acciones excitatorias o inhibitorias sobre la función endotelial y del endotelio sobre el tono vasomotor del músculo liso que está por debajo (Gráfico 3).

Funciones generales de las células endoteliales:

- Barrera con permeabilidad selectiva.
- Regula el tono vascular a través de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, Cuadro 1.
- Interactúa con leucocitos mediante la participación de moléculas de adhesión como las selectinas, las inmunoglobulinas, la secreción de moléculas quimiotácticas.
- Controla el crecimiento del MLV secretando factores que inhiben o promueven el desarrollo.
- Antiagregante, antitrombótica, en condiciones normales evita la adherencia de plaquetas.
- Participa en la hemostasia: produce factores de la coagulación, factores



antitrombóticos y trombóticos descriptos en el cuadro 2.

- Interviene en la conversión de angiotensina I en angiotensina II,
- Participa en la angiogénesis.
- Secreta componentes estructurales de la matriz extracelular.
- Interviene en el metabolismo de los lípidos plasmáticos, la lipasa de lipoproteínas está ligada a la superficie por los heparansulfatos.
- Indirectamente coadyuva al sistema arteriolar en la regulación de la temperatura corporal. Cuadro 1.

Se puede observar que existen tanto sustancias vasoconstrictoras como vasodilatadoras, las que segregándose de acuerdo al estado metabólico de la zona por donde transcurre el capilar determinaran el estado de equilibrio dinámico de ese capilar para cualquier momento dado, lo que representa la homeostasis capilar. El flujo sanguíneo se modifica de acuerdo a la demanda metabólica, a mayor demanda predominará la fase de secreción de sustancias vasodilatadoras y por el contrario durante la fase de reposo o actividad basal la secreción predominante será vasoconstrictora. Esta actividad dinámica de los capilares manteniendo el equilibrio constante del flujo tiene mucha importancia en los procesos de termorregulación colaborando con las arteriolas en la derivación de sangre caliente hacia la periferia para liberar calor en ambientes cálidos o reteniendo la sangre caliente en la zona central para conservar calor en ambiente fríos (Gráfico 4).

Tanto el mecanismo vasoconstrictor como el vasodilatador, tienen un tono equitativo de manera constante. Cuando surge un

desbalance no es por mayor producción de uno u otro, sino que aumenta el estado vasodilatador porque disminuyó la capacidad de estar vasocontraído y al contrario en el estado de vasoconstricción.

Descripción de las sustancias que participan en la regulación endotelial

Endotelina (ET):

Es una familia de polipéptidos de 21 aa con propiedades vasoconstrictoras muy potentes. Fueron descubiertos en 1988 por Yanagasiwa, Kurihara y Kimura, y hasta el momento se secuenciaron la ET-1, ET-2 y ET-3.

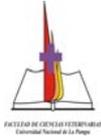
La ET-1 se sintetiza en el endotelio y células del MLV, los niveles plasmáticos están en el orden de los 0,26 a 5 pg/ml. Tiene una vida media de 4-7 minutos y el 75% se une a receptores del MLV, por lo que su nivel circulante es un pobre reflejo de su producción vascular.

Primero se forma una preproendotelina de 203 aminoácidos, que es procesada a una prohormona, la big-endotelina de 39 aminoácidos, que es activada a ET-1 por una enzima convertidora de endotelina que está presente en la superficie del endotelio.

La ET-2 se produce en riñón e intestino, siendo el riñón un órgano 10 veces más sensible a su acción que otros lechos vasculares. También se produce pero en menor cantidad en miocardio, placenta y útero.

La ET-3 circula en plasma, está en altas concentraciones en cerebro y como se explicará luego es un importante regulador en la maduración nerviosa. También se localiza en tracto gastrointestinal, pulmones y riñones.

¿Cuándo se produce esta sustancia? Cuando existe un estímulo superior vasodilatador, cuando el flujo de sangre es



muy grande debido a esa vasodilatación se produce liberación de ET-1. Como no se encuentra almacenada en gránulos de secreción, los estímulos como hipoxia o isquemia inducen la transcripción y la formación de la misma en minutos.

El mecanismo de acción, como toda sustancia de naturaleza peptídica, de la ET-1 es uniéndose a receptores de membrana y así tiene varias acciones dependiendo del tipo de receptor al que se una, ETA y ETB. Ambos receptores se unen a un sistema de transducción de membrana de proteína G activando por la vía de fosfolipasa C al IP3.

Las sustancias que estimulan su síntesis son: angiotensina II e insulina y las que inhiben su síntesis son: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), heparina, hirudina, péptido natriurético auricular (PNA) y los estrógenos.

La principal acción de la ET es vasoconstrictora, aunque también estimula la producción de factores estimulantes de crecimiento del músculo liso, determina un aumento de la angiogénesis y del tamaño de las células musculares lisas, con lo cual produce estímulo vasoconstrictor y crecimiento de MLV y esto con el tiempo determina un engrosamiento de la pared.

Esta acción mitogénica, promoviendo proliferación del MLV, fibroblastos y células mesangiales aumenta en presencia de insulina y angiotensina II, favoreciendo la formación de lesiones fibrosas en los ateromas.

Por lo expuesto se lo considera un péptido aterogénico, y en los estadios previos a la lesión, por detrás del coágulo se va a producir una alteración nutritiva de los tejidos y por delante se puede producir una

hipertrofia del vaso sanguíneo, ya que al aumentar la fuerza de corte, aumenta la producción de NO y también de ET.

Todas estas acciones se producen cuando la ET se une a sus receptores, el ETA media la acción de vasoconstricción, el mecanismo de acción se explica en el gráfico N° 4.

Los receptores ETB se encuentran sobre todo en la célula endotelial en mayor proporción que sobre el MLV, tienen igual afinidad por la ET-1 y ET-3. Está en estudio y existen postulaciones que la ET-3 sobre estos receptores produciría vasodilatación transitoria, posiblemente estimule la óxido nítrico sintetasa para la producción de NO, este inhibe la vasoconstricción e inhibe a la convertasa de la endotelina.

Los ETA y los ETB que están sobre el MLV son los que median las acciones vasoconstrictoras, de proliferación celular y producen hipertrofia.

También tiene acción angiogénica y estimulante de los factores de crecimiento, *in vitro*. Sustancias agonistas tienen una acción de aumento de la vasodilatación, se debería a este mecanismo, estimulante secundario de la cNOs (constitutiva) luego de la unión de endotelina con ET-3 y a una inhibición de la enzima convertasa de la big endotelina (pro ET) (Gráfico 5).

Oxido Nítrico (NO)

La acción biológica del factor de relajación derivado del endotelio fue mencionada por Furchgott y Zawadzki en 1980 y posteriormente Palmer, Ferrige y Moncada en 1987 publicaron, que el EDRF se podía considerar químicamente mimético al NO (óxido nítrico). La cascada biológica de producción fue descrita en 1989 por Moncada, Palmer y Higgs. El



descubrimiento del NO con acción vasodilatadora, le valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1998, a Robert Furchgott, Ferid Murad y Louis Ignarro abriendo un campo muy promisorio para el tratamiento y el alargamiento del tiempo en la formación de la placa aterosclerótica, por supuesto que esto debe darse conjuntamente con un requisito sanitario dietético siendo imprescindible la educación nutricional.

La L-Arginina es la sustancia precursora de NO, favorecida esta reacción por las enzimas INOs (óxido nítrico sintasa inducible) y cNOs (óxido nítrico sintasa constitutiva) y los cofactores NADPH, tetrahidrobiopterina y calmodulina. Es un gas de vida media efímera que difunde fácilmente por la membrana.

Como puede observarse en la síntesis de NO (Gráfico 6), el principal estímulo para la formación y liberación de NO lo constituye la fuerza tangencial de la sangre sobre la superficie endotelial conocida también como stress endotelial o *shear stress*. Cuando el vaso está contraído frente a la irrupción sanguínea permite la entrada abrupta de Ca^{++} , éste ión determina la activación de una enzima presente en el endotelio denominada cNOS, pues ésta se activa solo en momentos puntuales que tienen que ver con los cambios en los flujos sanguíneos, y la iNOS que se activa por mecanismos no fisiológicos, es decir que es inducida a activarse. La diferencia entre ambas estriba en que la constitutiva solo se activa muy brevemente durante los rápidos cambios de flujo sanguíneo mientras que la iNOS permanecerá operativa mientras dura el proceso anormal que la mantiene activa. En este caso, los

cuadros inflamatorios mantienen estimulada a la iNOS. Es importante destacar que esta respuesta vascular dependiente de endotelio se aplica a todos los vasos.

La significancia de que actúe una u otra enzima para la producción de NO es decisiva para la integridad endotelial, su normal funcionamiento y por lo tanto en la homeostasis vascular como se explicará más adelante.

Hemostasia

La red cortical que va a formar la superficie interna del endotelio, controlada por filamentos de actina y otras proteínas contráctiles, también tiene en superficie otras moléculas de adhesión que son proteínas como caderinas, selectinas, moléculas que tienen receptores para la unión con glóbulos blancos (GB) y con plaquetas. A su vez, en el endotelio existen proteínas que unen, como trombosmodulina o antitrombina III y sulfato de Heparán.

La integridad del endotelio tiene lisura y mantiene la incoagulabilidad de la sangre porque contiene en su superficie integral sustancias que se oponen a la agregación plaquetaria que se van a hacer presente cuando el endotelio se altere o sea injuriado, sino existen moléculas que van a inhibir la agregación de plaquetas y GB. (Cuadro 2).

Homeostasis vascular

La interacción homeostática entre NO, óxido nítrico sintetasa (NOS), y la endotelina, en la vasoconstricción o vasodilatación se explican en el Gráfico 7.

Vasodilatación

La célula endotelial es una típica célula, necesita ATP, se oxida a través del oxígeno, a la isquemia responde con una



vasodilatación porque se libera óxido nítrico que va a producir el aumento de ese vaso para aumentar el flujo sanguíneo.

Los vasodilatadores, como se describió en el cuadro 1, son NO, prostaciclina y los autacoides bradiquinina y adenosina. Están en sangre y endotelio.

El efecto vasodilatador se produce por un mecanismo inverso, es por secuestro del calcio en los depósitos y el otro mecanismo es por inhibición de la cinasa de la cadena ligera de miosina por la miosin fosfatasa, que está presente dentro del endotelio, que es activada por dos segundos mensajeros distintos: el guanidil monofosfato cíclico GMPc que se obtiene de la guanidilciclasa por un mecanismo dependiente del NO.

El NO difunde debido a que es un gas, y con una vida media efímera. Así el receptor se une a una guanil ciclasa dependiente de NO y cicla al GTP para dar GMP cíclico, activa fosfodiesterasa que produce la ruptura de la unión miosina fósforo, libera miosina más fósforo, produce la relajación y por consiguiente la vasodilatación. Por otro lado, el calcio entra por alteración de canales K dependiente.

La acción se da a través de una enzima: óxido nítrico sintasa, NOS inactiva pasa a catalítica, hay tres NOS I; II y III. La I está en SNC y es constitutiva, está presente en el tejido. La NOS III está en el endotelio, también constitutiva y la NOS II es inducible, está en cierto momento en el endotelio, inducida por leucocitos y en procesos inflamatorios.

La importancia de que existan dos formas de expresión de NOS estriba en que de esta manera el óxido nítrico se va produciendo de a poco, ya que la vida media de la

enzima constitutiva es efímera, es una especie oxidante. Produce el mecanismo en general arginina – NOs más NAD reducido, FAD y tetrahipterina, todos óxidos reductores, van a producir NO más citrulina.

Siendo el NO una especie oxígeno reactiva, cuando la NOS I y II constitutivas funcionan lo hacen en concomitancia con las actividades normales del endotelio. Cuando ocurre un estadio inflamatorio crónico, con condiciones alteradas del endotelio se producen grandes cantidades de NOS III inducida, con una cantidad exageradamente alta de NO, que se transforma en una especie reactiva más de oxígeno por lo tanto colabora en la alteración de la función endotelial, y allí comienza un proceso fisiopatológico inflamatorio.

El NO que proviene de la NOS constitutiva responde a los movimientos de flujo sanguíneo, y nada más. Tanto en el endotelio general como en el endotelio del SNC, es importante mantener una homeostasis permanente y en equilibrio a lo largo del tiempo.

Cuando hay una inducción de NOS inflamatoria se está convirtiendo gran cantidad de NO y una consecuente vasodilatación.

Cómo ejemplo de acción local del NO, a nivel renal reduce la resistencia vascular y aumenta la tasa de filtración glomerular, esto permite excretar cantidades normales de Na y agua, pero un déficit de NO podría ser la causa de la vasoconstricción renal y aumento de la presión arterial en los hipertensos.

Vasoconstricción

La principal sustancia vasoconstrictora es



la ET, también la angiotensina, las especies reactivas al oxígeno y el tromboxano, que a su vez es agregante plaquetario.

Un ejemplo fisiopatológico para transmitir la importancia cardinal de esta homeostasis sería cuando ciertas endotoxinas bacterianas disminuyen la capacidad de vasoconstricción, con lo cual le dan las condiciones propicias a las células endoteliales para vasodilatar de manera intensa. Esto tiene una consecuencia sumamente grave para la hemodinamia ya que cuando se dilatan todos los capilares por este mecanismo patológico, cae abruptamente la presión circulatoria media y el animal entra en shock por disminución de la volemia efectiva, siendo su volumen sanguíneo normal.

Disfunción del órgano endotelial

El endotelio intacto es la mejor protección contra la vasoconstricción, las trombosis y la proliferación del músculo liso vascular

El daño endotelial o disfunción endotelial (Gráfico 8) es causante de aterosclerosis, vasoespasmo, vasoconstricción con aumento del tono vascular, hipertensión arterial y pulmonar, hipercoagulabilidad shock séptico, las enfermedades autoinmunes, el crecimiento tumoral, las complicaciones de la diabetes y más.

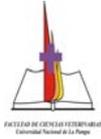
El sistema NO se altera en diabetes, hipercolesterolemia con aparición de las células espumosas, aterogénesis, tabaquismos, hipertensión arterial, deficiencia estrogénica entre otras fisiopatologías.

Las endotoxinas de algunas bacterias, por ejemplo *Bordetella pertussis*, activan el sistema vasodilatador por lo cual producen apertura de los capilares que pueden producir un shock séptico, esta acción se lleva a cabo sobre el endotelio. La sangre

potencialmente estaría en el lecho capilar, hay un cortocircuito arteriovenoso que cuando los tejidos están inactivos la mayor parte de la sangre no llega a los mismos, cuando los tejidos están activos se abren los esfínteres precapilares y la sangre pasa a esos tejidos irrigándolos intensamente, provocando una peligrosa caída de la presión arterial. Cuando esas endotoxinas se liberan por todos los territorios capilares es como si esos territorios se pusieran metabólicamente activos, se produce la llegada de toda la volemia al sistema capilar produciéndose una disminución de la volemia efectiva. El animal se muere con toda la sangre adentro, a diferencia de la muerte por disminución de la volemia absoluta, que es por hemorragia.

La insulina como factor metabólico que permite la entrada a la célula de glucosa, en condiciones normales este es el principal metabolito de la célula endotelial, pero cuando está en condiciones excedidas va a formar especies reactivas de oxígeno, que generan compuestos glicosilados estables. La glicosilación de las proteínas, entre el fibrinógeno y el colágeno de la matriz endotelial, van a producir una serie de estímulos proinflamatorios, al principio reversibles pero con la persistencia se convierten en compuestos glicosilados estables. Promueven una liberación de lipooxidasas endoteliales actuando sobre el LDL favoreciendo entonces la mayor producción de radicales superóxido, que alteran el endotelio y los espacios intercelulares lo que lleva a la pérdida de la homeostasis.

Todo lo dicho confirma que el conocimiento del endotelio permitirá comprender el origen y desarrollo de muchas enfermedades y a partir de estos



datos se desarrollarán estrategias clínicas y farmacológicas adecuadas.

Actualizaciones científicas de datos de interés clínico directamente implicados con el óxido nítrico

La utilización de propofol en las anestias inhalatorias provocaba esporádicamente hipotensión como consecuencia de una vasorelajación, se pudo relacionar esta situación intraquirúrgica con la producción de señales de activación en la producción de óxido nítrico. Como se describió, la enzima encargada de estimular la síntesis de óxido nítrico, la eNOS (óxido nítrico sintetasa endotelial) es regulada en sus procesos transcripcionales y postraslacionales por proteín kinasa C, y esta es una gran familia de al menos 10 isoenzimas. Estudios previos indican que la alteración de la actividad de la PKC está implicada en los disturbios de la enfermedad coronaria, arteroesclerosis, hipertensión, reperfusión miocárdica, y shock circulatorio y según Wang y colaboradores (2010) también está relacionada en la mediación de la inducción de la activación de eNOS y producción de óxido nítrico mediada por el propofol.

La función de la endotelina 1 en los procesos de sepsis gastroentérica consiste en provocar una potente vasoconstricción, ocasionando una disfunción en la microcirculación esplácnica y por consiguiente un incremento de la permeabilidad y pérdida de función de la barrera mucosa. Esto provoca el disparo de un proceso sistémico inflamatorio con falla multiorgánica. La endotelina A provoca vasoconstricción y la endotelina B depende de la localización del receptor, en las células endoteliales provoca vasodilatación

liberando NO y prostaciclina y en el músculo liso vascular provoca vasoconstricción. Andersson, et al. (2010) investigaron la acción del antagonista tezasetan y el antagonista selectivo TBC3711 del receptor endotelina A. El modelo utilizado fueron cerdos y la sepsis se provocó con lipopolisacáridos de *Escherichia coli*, evaluándose la microcirculación en el hígado e ileon con un flujímetro doppler. Concluyeron que ET-1 es un potente vasoconstrictor esplácnico y está implicado en la patogénesis de la sepsis y enterotoxemia, y tezasetan actúa en forma positiva sobre la microcirculación. En años recientes, se trataban los procesos sépticos gastrointestinales restableciendo la microcirculación y estos ensayos confirman esta estrategia terapéutica. Sin embargo, los resultados obtenidos en endotoxemias con modelos animales no son transferibles a situaciones de sepsis bacteriana en humanos.

La vasodilatación dependiente del endotelio está directamente relacionada a la maduración de arterias cerebrales ovinas y las alteraciones cerebrovasculares provocan daños que ocasionan disfunciones permanentes en los neonatos. Este daño está asociado a la relación entre demanda metabólica y aporte vascular necesario para mantener la homeostasis en la adaptación a la vida extrauterina, siendo esto de una significancia diferente en la vida adulta. Williams y colaboradores (2004) investigaron el efecto de la edad y el tipo de arteria sobre la vasorelajación dependiente de endotelio en arterias carótida y cerebrales inmaduras de ovinos. Los resultados obtenidos indican que el ADP es un potente vasodilatador en recién



nacido y adulto, considerando que la reactividad endotelial al ADP es cuidadosamente regulada en la maduración posnatal en la circulación cerebrovascular ovina. Además, los resultados demostraron que el NO es el vasodilatador primario en arterias cerebrales ovinas y la relación con la edad se daría por un incremento en la liberación del mismo y una reactividad mayor endotelial.

Bibliografía consultada

- Andersson, A., Fenhammar, J., Weitzberg, E., Sollevi, A., Hjelmqvist, H., Frithiof, R.,** 2010. Endothelin-mediated gut microcirculatory dysfunction during porcine endotoxaemia. *British Journal of Anaesthesia* 105: 640-7
- Drevs, J. et al.,** 2002. Specific vascular endothelial growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, affects the anatomy of the tumor vascular bed and the functional vascular properties as detected by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *American Association for Cancer Research*.
- Esper, R., Nordaby, R., Vilariño, J., Paragano, A., Cacharrón, J., Machado, R.,** 2006. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 5:4.
- Furchgott, R., Zawadzki, J.,** 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376.
- Guyton y Hall.,** 2006. *Tratado de Fisiología médica*. 11° ed. Elsevier España, S.A.
- Hartsock, A., Nelson, W.,** 2008. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim et Biophys Acta* 1778: 660-669.
- Hürlimann, D., Ruschitzka, F., Lüscher, T.,** 2002. The relationship between the endothelium and the vessel wall. *European Heart Journal Supplements*, 4: A1-A7.
- Higgs, A., Furchgott, R.,** 1997. XIV. International union of Pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacological Reviews* Vol 49, N°2.
- Moncada, S., Iermoli, Roberto.,** 2003. El órgano endotelial, Capítulo 4 –Best y Taylor, *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica – 13° Edición*, Dvorkin- Cardinali. Editorial Médica Panamericana.
- Moncada, S., Palmer, R., Higgs, A.,** 1989. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol.* 38:1709-1715.
- Palmer, R., Ferrige, A., Moncada, S.,** 1987. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327: 524-526.
- Reece, W.,** 2004. *Fisiología de los animales domésticos de Dukes*. 12° ed. Cornell University Press.
- Sandoo, A., Veldhuijzen van Zanten, J., Metsios, G., Carroll, D., Kitas, G.,** 2010. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 4:302 – 312.
- Wang, L., Wu, B., Sun, Y., Xu, T., Zhang, X., Zhou, M., Jiang, W.,** 2010. Translocation of protein kinase C isoforms is involved in propofol-induced endothelial nitric oxide synthase activation. *British Journal of Anaesthesia* 104: 606-12.
- Williams, J, Hull, A., Pearce, W.,** 2005. Maturational modulation of endothelium-dependent vasodilatation in ovine cerebral arteries. *Am. J Physiol Regul Integr comp Physiol.* 288: R149 – R157.
- Yuen, D. et al.,** 2012. Deficiency Predisposes Podocytes to Injury in Diabetes. *J. Am Soc Nephrol.* 11: 1810-23.

Gráfico 1 - Relación entre el endotelio y su entorno

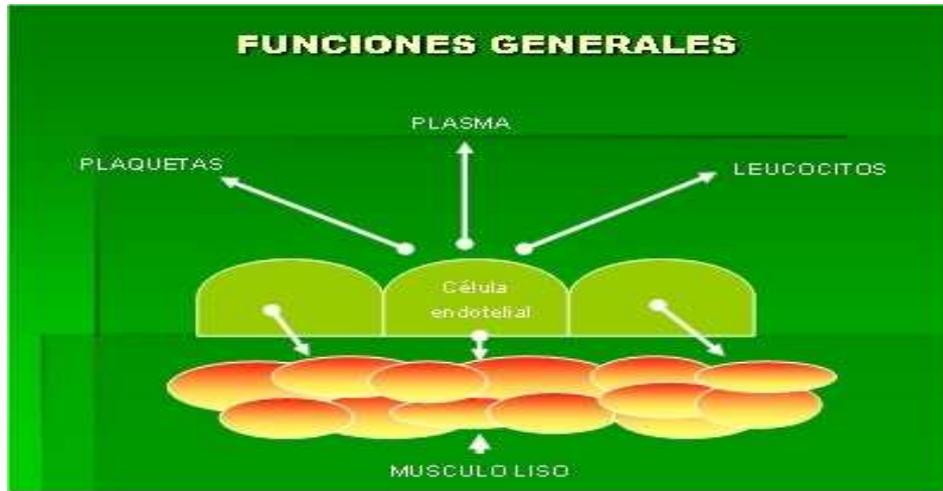


Gráfico 2 - Capilar y estructura de la pared

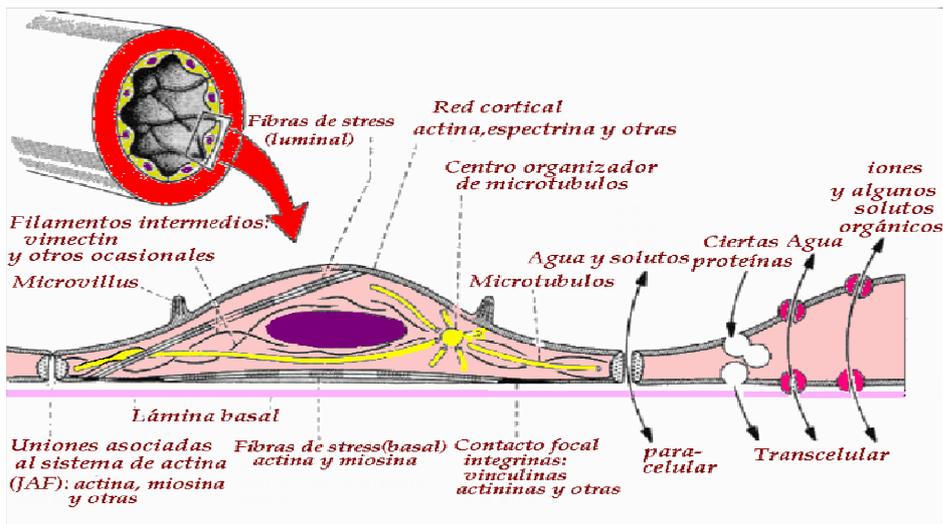


Gráfico 3 - Disposición de las células endoteliales.

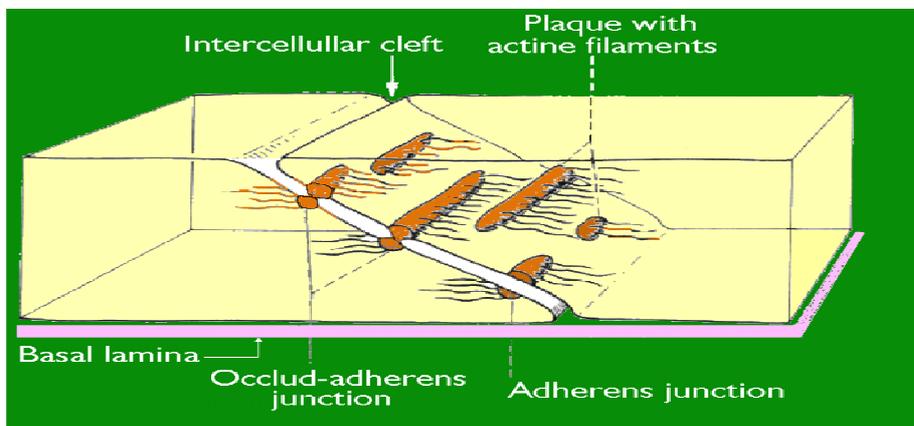


Gráfico 4 – Homeostasis del tono vascular

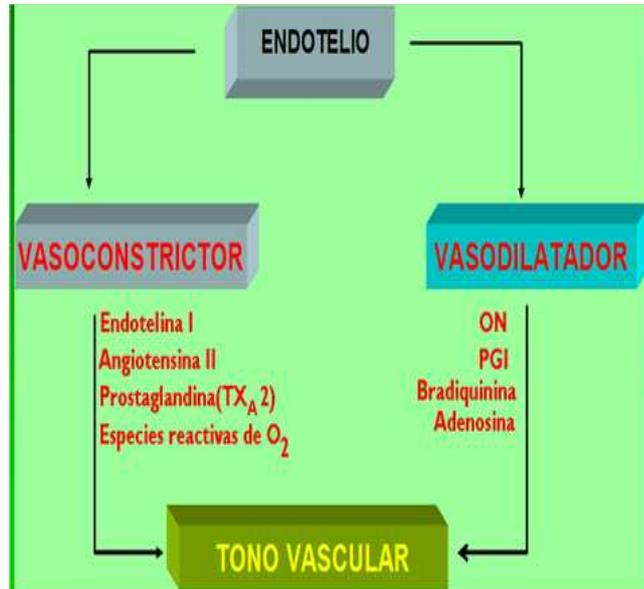


Gráfico 5 – Mecanismo de acción de la Endotelina

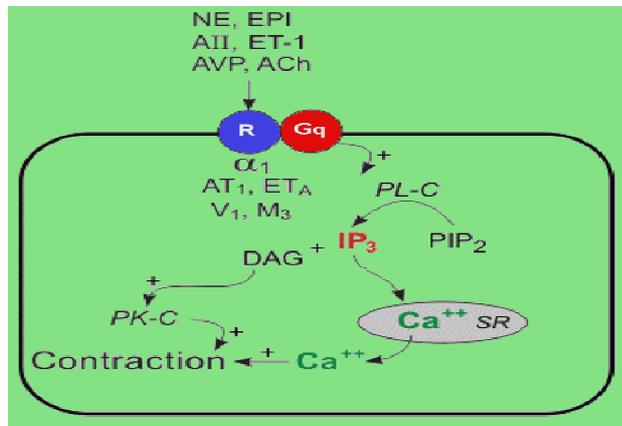


Gráfico 6 - Síntesis de NO

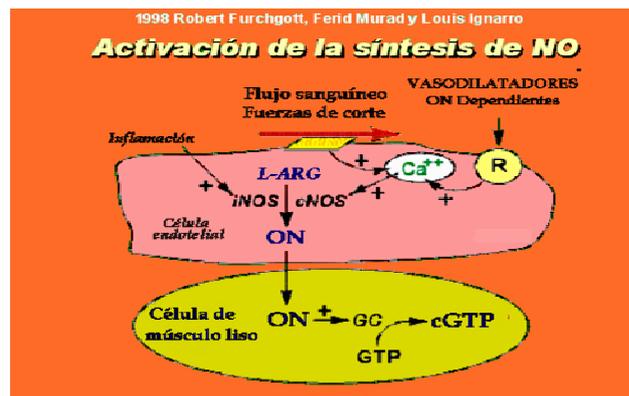


Gráfico 7 – Homeostasis vascular

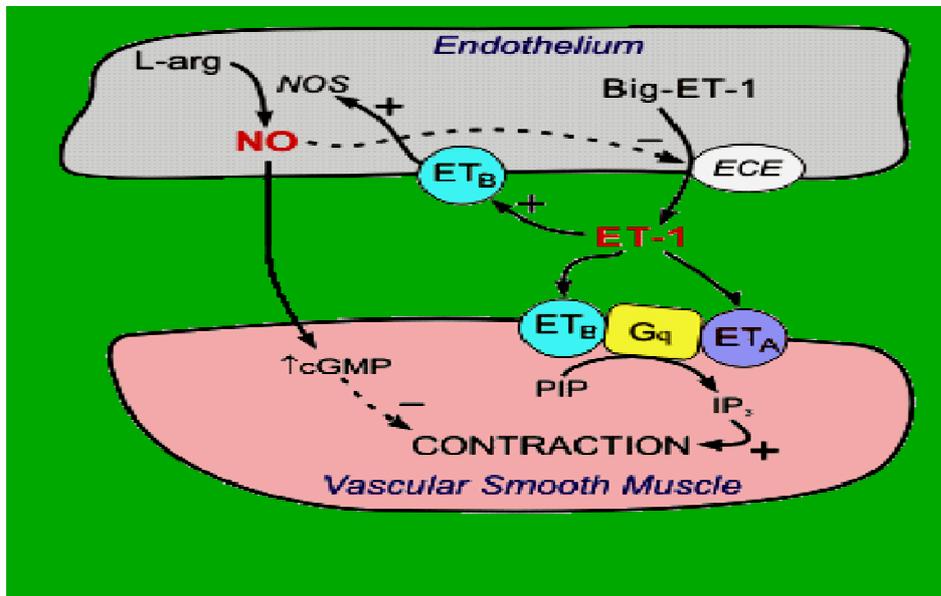
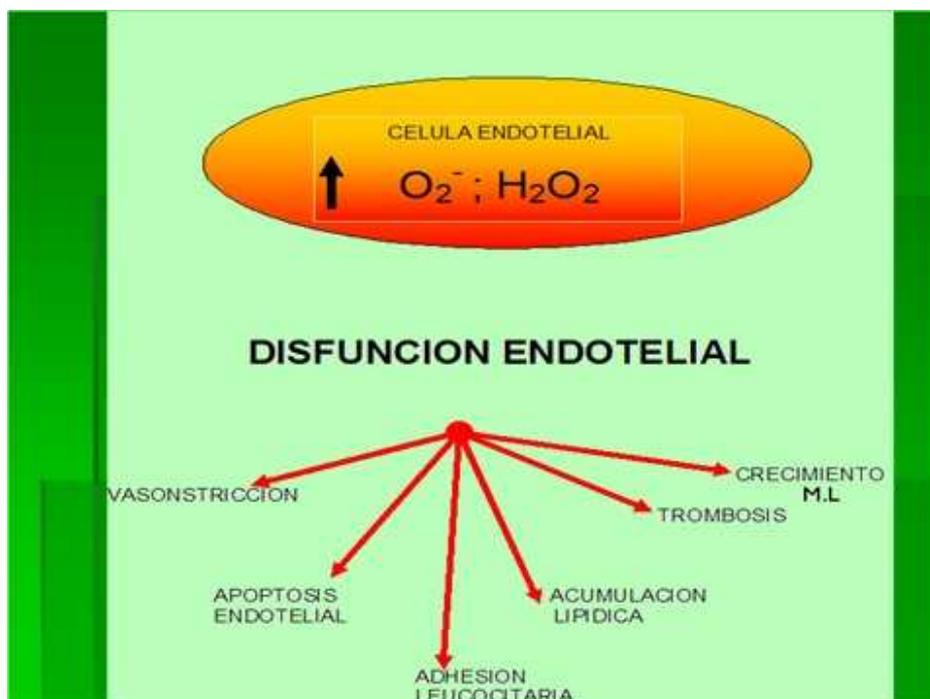
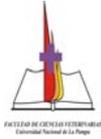


Gráfico 8 – Disfunción endotelial



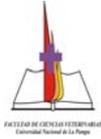


Cuadro 1: Principales sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras

Vasodilatadores	Vasoconstrictores
ERDF-NO (Factor de relajación derivado del endotelio u óxido nítrico)	ET (Endotelina)
PGI ₂ (Prostaciclina)	TxA ₂ (Tromboxano A ₂)
EDHF (Factor hiperpolarizante derivado del endotelio)	PGH ₂ (Prostaglandina H ₂)

Cuadro 2 – Sustancias implicadas en la hemostasia

Sustancias antitrombóticas	Sustancias trombóticas
PGI ₂	factor de von Willebrand
NO	PAF (factor activador de plaquetas)
ADPasa	proteínas de adhesión: fibronectina
Heparán sulfato	Factor tisular
TFPI (inhibidor de la ruta del Factor tisular)	Factor V
Trombomodulina	receptor de trombina
Plasminógeno tisular	PAI-1 (inhibidor del activador de plasminógeno)
Prourocinas (u-PA)	TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina).
Receptores u-PA	



Cuadro 3 –Listado de sustancias vasoactivas, siglas que las identifican

AA – ácido araquidónico	Ach:acetilcolina
V – receptor vasopresina	T-receptor trombina
M-receptor muscarínico	S1-receptor serotoninérgico
P1- receptor purinérgico	ATG- angiotensinógeno
AT I – angiotensina I	AT II – angiotensina II
ECA – enzima convertidora de angiotensina	PGI 2-prostaciclina
EDCF- Factores de constricción derivados del endotelio	EDRF- factores de relajación derivados del endotelio - NO
H1/H2 receptores histaminérgicos	A1- receptor angiotensina
cAMP adenosin monofosfato cíclico	cGMP – guanosin monofosfato ciclico
TGF β tiroglobulina β , heparina, glucosaminoglucanos, inhiben crecimiento MLV	PDGF, IGFI, IL 1, FGF, ET1, estimulan el crecimiento del MLV
P- E y L selectinas	ICAM 1, ICAM 2, VICAM
