

Disfunción endotelial

Lina Badimón y José Martínez-González

Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC. Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Barcelona. España.

La definición de nuevos abordajes para la prevención y el tratamiento de la arteriosclerosis y sus síndromes asociados es un alta necesidad y prioridad debido al impacto en la morbimortalidad y la salud pública de estas enfermedades. Recientemente, se ha demostrado que la evaluación de la disfunción endotelial, en su vertiente de vasorreactividad, es una herramienta de utilidad para valorar la arteriosclerosis. Los factores de riesgos clásicos y emergentes están demostrando su asociación con la disfunción endotelial y la clínica en la enfermedad cardiovascular se relaciona, en parte, con la pérdida de una función endotelial reguladora de la homeostasis vascular. En estudios recientes se indica que la severidad de la disfunción endotelial se asocia con el riesgo cardiovascular, y finalmente, muchas intervenciones farmacológicas y dietéticas que reducen el riesgo cardiovascular han demostrado mejorar la función endotelial. El endotelio y su función han entrado plenamente en la práctica clínica y el control de la función endotelial está emergiendo como la llave de terapias que pueden interferir en el desarrollo de la arteriosclerosis y sus complicaciones clínicas.

Palabras clave: *Endotelio. Cardiovascular. Aterosclerosis. Óxido nítrico.*

Endothelial Dysfunction

The development of new approaches to the prevention and treatment of atherosclerosis and its clinical manifestations is a priority because of the impact these diseases have on morbidity, mortality and public health. Recently, it has been demonstrated that assessment of endothelial dysfunction can be useful in the evaluation of vascular disease. Both classical and newly identified risk factors have been shown to be associated with endothelial dysfunction. Indeed, loss of the endothelium's homeostatic regulatory function has been linked to the clinical manifestation of cardiovascular disease. Moreover, recent reports indicate that there is a correlation between the severity of endothelial dysfunction and cardiovascular risk. Finally, both dietary and pharmacological interventions aimed at reducing cardiovascular risk have been shown to improve endothelial function. Consequently, the endothelium and its function have now become important in clinical practice and the control of endothelial function is emerging as a key element of therapies designed to prevent the development of atherosclerosis and its clinical complications.

Key words: *Endothelium. Cardiovascular disease. Atherosclerosis. Nitric oxide.*

INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial se considera en la actualidad una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la arteriosclerosis. El endotelio, una monocapa de células que recubre la pared luminal de

los vasos sanguíneos, regula la interacción de las células y las proteínas circulantes con las células residentes en la pared vascular, ejerciendo un papel central como sensor y transmisor de señales. El endotelio protege la pared arterial frente al desarrollo de lesiones y contribuye a la homeostasis vascular a través de ese control continuo de los estímulos que recibe y la adaptación de su estado funcional (fig. 1). Las células endoteliales (CE), mediante un programa de expresión génica y una síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulable, son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas. Esta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. El en-

Este trabajo ha sido financiado por FIS C-03/01 RED Recava, FIS PI020361, PN SAF2003-03187, Fondos de Investigación no restringidos de MSD, Programa «Freedom to Discover» BMS y Fundación de Investigación Cardiovascular Catalana-Occidente.

Correspondencia: Dra. L. Badimón.
Centro de Investigación Cardiovascular.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. San Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España
Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.santpau.es

ABREVIATURAS

ADMA: dimetilarginina asimétrica.
 ADP: adenosín difosfato.
 bFGF: factor de crecimiento de fibroblastos básico.
 CAM: moléculas de adhesión.
 CE: células endoteliales.
 CML: células musculares lisas.
 eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial.
 GMP: guanadil monofosfato.
 HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 HMG-CoA: hidroximetilglutaril CoA.
 ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1.
 IL: interleucina.
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.
 LDLox: LDL oxidadas.
 MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos.
 NF- κ B: factor nuclear kappa β .
 NO: óxido nítrico.
 NOS: óxido nítrico sintasa.
 PAF: activador de plaquetas.
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo I.
 PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
 PECAM 1: molécula de adhesión de plaquetas y endotelio.
 PGI₂: prostaciclina.
 PPAR γ : receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos.
 SREBP: proteínas de unión a elementos de regulación por esteroides.
 SSRE: elementos de respuesta a flujo.
 TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.
 t-PA: plasminógeno tisular.
 TXA₂: tromboxano A₂.
 VCAM: molécula de adhesión vascular.
 VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.
 vWF: factor de Von Willebrand.

dotelio tiene funciones antitrombóticas (inhibe la adhesión plaquetaria y la coagulación, y regula el sistema fibrinolítico), controla la actividad de las células musculares lisas (CML) de la capa media (tono vascular/proliferación) y modula el tránsito de macromoléculas, como las lipoproteínas, y la adhesión de leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial.

Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se conoce como disfunción endotelial (fig. 2). La disfunción endotelial puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, y que puede

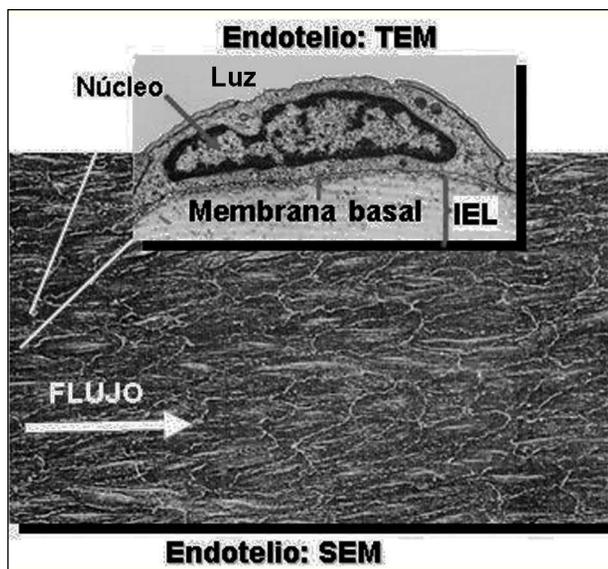


Fig. 1. Imagen del endotelio vascular mediante microscopia electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM). El endotelio se apoya en la membrana basal y en la lámina elástica interna (IEL) y se alinea con la dirección del flujo sanguíneo. Las células endoteliales forman una monocapa de células conectada por uniones intercelulares específicas.

facilitar el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis¹⁻⁴. En las últimas décadas se ha demostrado que factores de riesgo coronario bien conocidos (el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL], el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, etc.) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones, déficit estrogénico, etc.) producen disfunción endotelial^{3,4}.

MODIFICACIONES DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL

El endotelio de las arterias es una monocapa celular conectada por uniones intercelulares que restringen el tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular. Dicho proceso se realiza mediante un complejo sistema microvesicular compuesto por caveolas y un glucocálix en su superficie apical rico en glucosaminoglicanos sulfatados, que permiten la absorción selectiva de diversas macromoléculas. La pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite un mayor depósito de moléculas circulantes, como el fibrinógeno y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), iniciando el proceso de disfunción endotelial. Las uniones más comunes entre las CE son las uniones adherentes (*adherens junctions*), que están formadas por proteínas de adhesión transmembrana pertenecientes a la familia de las caderinas. Estas proteínas se organizan en *clusters* en los contactos entre células y, mediante su dominio citoplasmático, se conectan con el entramado de prote-

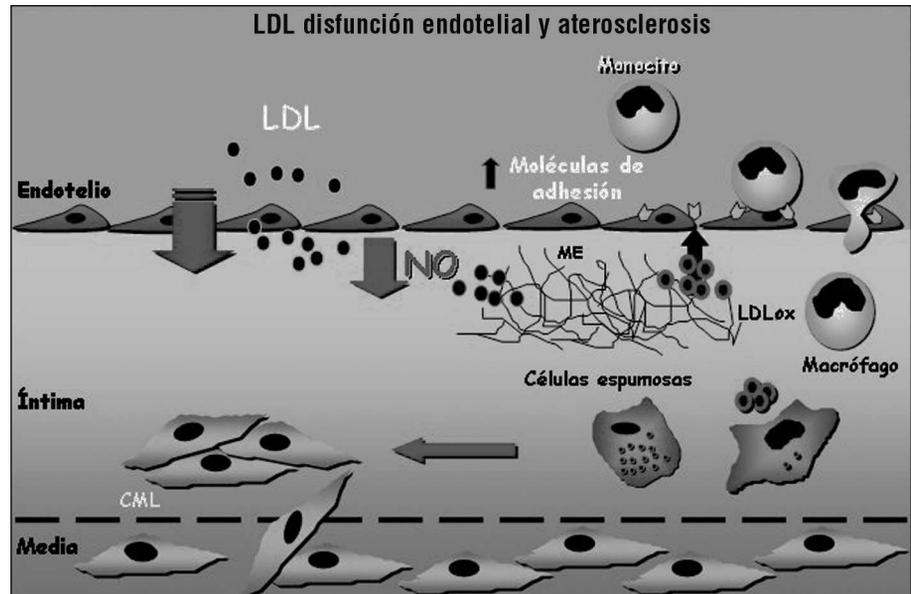


Fig. 2. Diagrama simplificado de los efectos de las lipoproteínas de baja densidad en el endotelio vascular. NO: óxido nítrico; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; CML: células musculares lisas.

ínas del citoesqueleto que componen el soporte estructural del endotelio⁵. El incremento de la permeabilidad endotelial parece vinculado con un proceso de contracción celular mediado por el calcio y con una desorganización del citoesqueleto celular. Diversos estímulos protrombóticos, inflamatorios o lipídicos (como la trombina, el lipopolisacárido o las lipoproteínas) producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial (fig. 3).

El flujo de LDL a través del endotelio se produce a favor del gradiente de concentración mediante un proceso de transcitosis que no está mediado por el receptor, potenciado por ciertos factores de riesgo como la hipercolesterolemia (que aumenta el gradiente de concentración) o la hipertensión (que incrementa la permeabilidad endotelial). En modelos animales, las regiones más propensas a desarrollar lesiones ateroscleróticas presentan una mayor permeabilidad a las LDL y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁶. Este efecto de las lipoproteínas parece vinculado con la desorganización que producen sobre la f-actina⁷ y con la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, proceso que involucra la activación de la cinasa Rho/Rho⁸. Concentraciones aterogénicas de LDL y LDL oxidadas (LDLox) también regulan negativamente la síntesis e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que compone la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de una inducción de la secreción endotelial de heparinasa, lo que favorece la permeabilidad vascular⁹.

Recientemente hemos descrito por vez primera en la literatura científica que las LDL regulan a la baja los valores de expresión de lisil-oxidasa-endotelial, una enzima que regula la maduración de la matriz extracelular

y la permeabilidad endotelial y, por tanto, favorece la transformación patológica de la matriz subendotelial¹⁰.

INFLAMACIÓN EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La activación del endotelio conlleva la expresión/secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), el fibroblasto básico (bFGF) y los factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos [MCP-1]), y la exposición proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes^{11,12}. Actualmente se conocen diversas CAM, que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la familia de las selectinas, como la E y la P, denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3). Las CAM actúan como ligandos de las integrinas presentes en las membranas de los leucocitos (tabla 1). En cultivos celulares se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL (> 160 mg/dl) incrementan la expresión de moléculas de adhesión *per se*¹³ y la inducida por citocinas¹⁴, e incrementan la adhesión de monocitos¹⁵ (fig. 3).

El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su trans migración. La fase de rodamiento y adhesión resulta de la interacción específica entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las se-

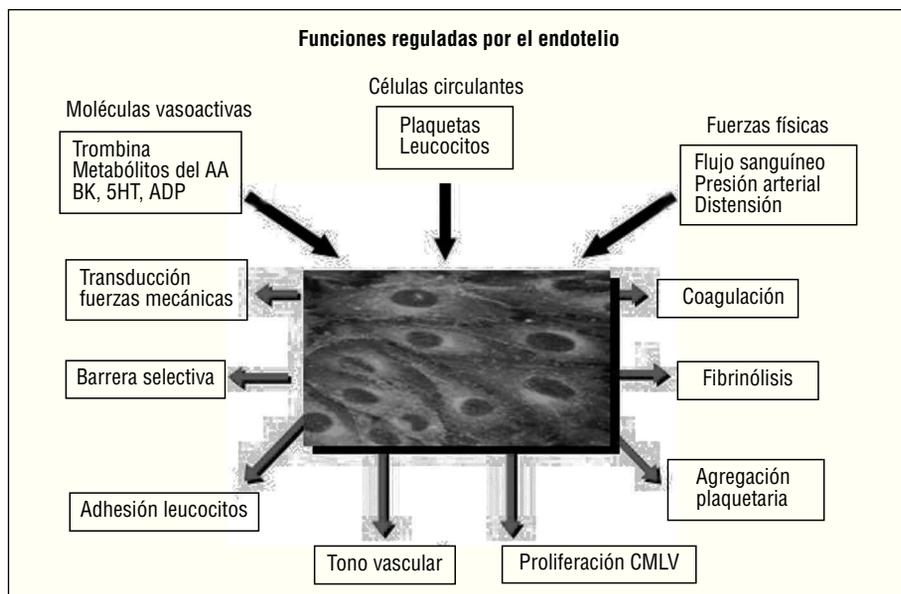


Fig. 3. Funciones reguladas por el endotelio vascular. CMLV: células musculares lisas vasculares.

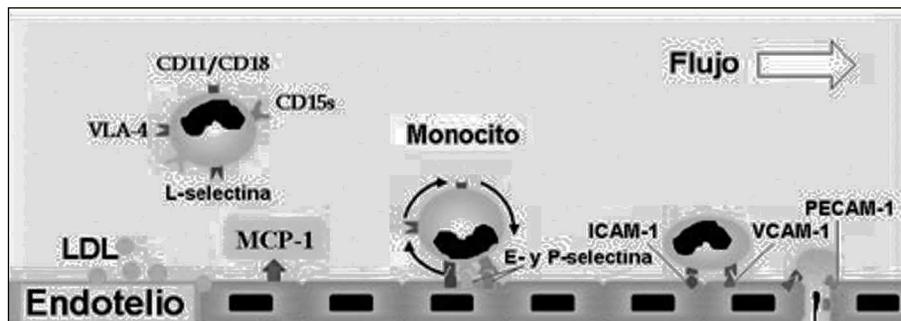


Fig. 4. Diagrama simplificado sobre moléculas de adhesión y endotelio vascular.

lectinas, con la consiguiente adhesión en la que participan otras CAM de la familia de las inmunoglobulinas, la como ICAM y la VCAM (fig. 4). Los niveles de expresión de las CAM en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan

aterosclerosis; esta sobreexpresión de CAM, junto con la inducción de sustancias quimioatrayentes como MCP-1, facilita la unión y la migración de los monocitos en las áreas de lesión. El endotelio activado por agentes proinflamatorios y aterogénicos (citocinas,

TABLA 1. Moléculas de adhesión

Familia	Molécula/nomenclatura (CD)	Célula	Ligando
Selectinas	Selectina E (ELAM-1, CD62E)	Endotelio	Sialil-Lewis ^x y Lewis ^a
	Selectina P (CD62P, PADGEM)	Endotelio, plaquetas	Sialil-Lewis ^x y Lewis ^a
	Selectina L (CD62L)	Leucocitos	Sialil-Lewis ^x y Lewis ^a
Inmunoglobulinas	ICAM-1 (CD54)	Endotelio, líneas leucocitarias	LFA-1 y Mac-1
	ICAM-2	Endotelio, plaquetas	LFA-1 y Mac-1
	ICAM-3 (CD50)	Leucocitos	
	VCAM-1 (CD106)	Endotelio, CML	VLA-4
	PECAM-1 (CD31)	Endotelio, plaquetas, leucocitos	
Integrinas	VLA-4 (α _v β ₃)	Leucocitos (monocitos, linfocitos)	
	LFA-1 (CD11a/CD18)	Leucocitos (monocitos, linfocitos)	ICAM-1 y -2
	Mac-1 (CD11b/CD18)	Leucocitos (monocitos)	ICAM-1 y -2
	P150, 95 (CD11c/CD18)	Leucocitos (monocitos)	

CML: célula muscular lisa; ELAM: molécula de adhesión de endotelio-leucocito; ICAM: molécula de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión vascular; PECAM: molécula de adhesión de plaquetas y células endotelias; LFA: antígeno asociado a función de leucocitos; VLA: antígeno de activación muy tardía.

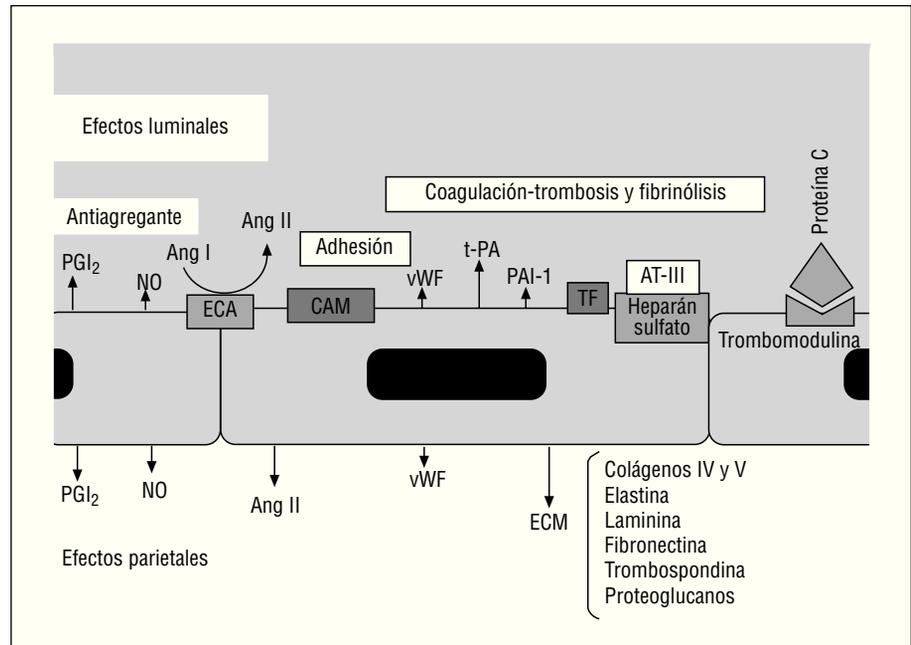


Fig. 5. Efectos hemostáticos y anti-trombóticos del endotelio vascular. Ang II: angiotensina II; PGI₂: prostaciclina; t-PA: plasminógeno tisular; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; vWF: factor de Von Willebrand; CAM: moléculas de adhesión; NO: óxido nítrico.

LDLox, etc.) expresa CAM que no se hallan presentes en el endotelio normal, como VCAM-1, y sobreexpresa otras, como ICAM-1¹⁶.

El dominio extracelular de las CAM puede liberarse al torrente circulatorio, y parece que los valores de expresión de las CAM en la superficie celular correlaciona con los valores de sus formas solubles. Por ello, actualmente se evalúa la validez de los valores de los fragmentos solubles de estas moléculas como marcadores de evolución de las lesiones ateroscleróticas y los procesos patológicos asociados, como la diabetes, las dislipemias, la hipertensión y la reestenosis postangioplastia. En general, estas enfermedades producen un aumento de los valores de las formas solubles de algunas de las CAM mencionadas. Se han encontrado valores elevados de las formas solubles de ICAM y selectina P en pacientes con cardiopatía isquémica^{17,18} y de ICAM y VCAM en pacientes con hipertrigliceridemia¹⁹, enfermedad arteriosclerótica periférica o cerebral²⁰⁻²¹. En el Physicians' Health Study, el valor de ICAM-1 en el momento de la selección de los pacientes predijo el desarrollo de eventos cardiovasculares a largo plazo y su correlación con otros marcadores de inflamación, como los valores de proteína C reactiva²². Nuestro grupo demostró que el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa mejora la función endotelial de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota y reduce significativamente los valores circulantes de selectina E²³. Por tanto, en estos pacientes, la mejora de la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio parece ligada a una disminución de la activación/daño endotelial.

DESREGULACIÓN DEL TONO VASCULAR EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula un mayor número de procesos homeostáticos locales (tabla 2). El NO se podría clasificar como una molécula ateroprotectora de origen endotelial: vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las CML, antioxidante e inhibidor de la expresión de CAM y de la adhesión de monocitos. Por tanto, a través de la alteración de la producción de NO endotelial se perturba profundamente la homeostasis vascular y se potencia el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

La disminución de la dilatación dependiente de NO es la manifestación más temprana de la disfunción endotelial. Se observa en pacientes con diversos factores de riesgo, como hipercolesterolemia, diabetes o homocisteinuria²⁴. La alteración de la dilatación dependiente de endotelio por la hipercolesterolemia también puede deberse a una disminución de la biodisponibilidad de NO²⁵. Por el contrario, al disminuir los valores plasmáticos de LDL mediante la dieta o fármacos hipoli-

TABLA 2. Efectos vasoprotectores del óxido nítrico

Vasodilatador (vía relajación de las CMLV)
Inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria
Inhibidor de la proliferación de las CMLV
Inhibidor de la interacción leucocito/endotelio (↓ CAM)
Antioxidante (compensa los efectos del anión superóxido)

CAM: moléculas de adhesión; CMLV: células musculares lisas vasculares.

pemiantes, se ha comprobado una mejora de la función endotelial^{23,26,27}.

La disminución de la producción de NO por las LDL puede ser el resultado de la acción de las LDL en diferentes ámbitos: *a*) una reducción neta de la actividad de la enzima que regula la producción de NO, la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), debido a una inhibición de los valores de ARNm y la proteína de esta enzima, como se ha observado *in vitro* en respuesta a LDLox²⁸, y valores aterogénicos de LDL nativas^{15,29,30}; *b*) un aumento de la fracción de eNOS unida a caveolina 1 y, por tanto, insensible a regulación por calcio-calmodulina³¹; *c*) un incremento en la degradación de NO³², y finalmente, *d*) un aumento de la inhibición competitiva de la formación de NO por un inhibidor endógeno (dimetilarginina asimétrica [ADMA]), cuyos valores se encuentran elevados en pacientes hipercolesterolémicos³³ y cuyo efecto puede ser superado mediante la adición de L-arginina (el sustrato de la reacción catalizada por eNOS). La significación *in vivo* de los diferentes efectos vinculados con una menor producción de NO se ve reforzada por la observación de una menor expresión de la enzima en arterias humanas con lesiones ateroscleróticas³⁴. Adicionalmente, la utilización de las propiedades antiplaquetarias del NO ha dado origen a nuevas moléculas con interesantes perspectivas en el área de la protección cardiovascular global, antiisquémicas y antitrombóticas (este punto se revisa en otro capítulo de este suplemento y en otros artículos³⁵⁻³⁷).

El endotelio produce otras moléculas vasoactivas, en particular la prostaciclina (PGI₂) (vasodilatador/antitrombótico) y el factor activador de plaquetas (PAF) (vasoconstrictor/trombótico), que se sintetiza a partir del ácido araquidónico, y que ejercen efectos antagónicos. También se ha observado que la hipercolesterolemia se acompaña de un aumento de los valores plasmáticos de endotelina 1 y del número de receptores de la angiotensina II. Además, con la oxidación se incrementa la capacidad de las LDL de inducir la producción de endotelina 1 en CE de aorta humana y, por tanto, se potencia un estado proconstrictor.

EL ESTADO PROTROMBÓTICO EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio normal tiene propiedades trombocito-resistentes, es decir, no induce coagulación ni activa las plaquetas (fig. 5). Durante muchos años, dicha incapacidad del endotelio para activar la cascada de coagulación y fomentar la adhesión de plaquetas se consideró una función pasiva de éste, relacionada con ciertas carencias más que con su participación activa en la hemostasia. Esta convención fue revisada al descubrir que las CE producían PGI₂, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Posteriormente se descubrió que el NO producido por el endotelio actúa de

manera sinérgica con la PGI₂ como antiagregante plaquetario. El NO inhibe la adhesión, la activación, la secreción y la agregación plaquetaria, en parte a través de un mecanismo dependiente del guanidil monofosfato (GMP)³⁸. Además, el NO inhibe el cambio conformacional dependiente del calcio necesario para que el heterodímero de la glucoproteína IIb-IIIa se una al fibrinógeno³⁹.

Además de NO y PGI₂, las CE producen trombomodulina, una molécula con actividad heparina, ADP-asa (hidroliza el adenosín difosfato [ADP]) y componentes del sistema fibrinolítico, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), la urocinasa y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Como agentes protrombóticos en situaciones de disfunción secreta PAF, moléculas de adhesión para las plaquetas, como el factor de Von Willebrand (vWF), fibronectina y trombospondina, y factores de coagulación como el factor V; asimismo, en respuesta a distintos factores fisiopatológicos expresa factor tisular. En un endotelio con una función normal predomina la actividad antitrombótica y anticoagulante, situación que se altera en un endotelio disfuncional, donde el balance de estas actividades puede inclinarse a favor de un estado protrombótico.

HEMODINÁMICA LOCAL Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Las regiones vasculares de flujo laminar uniforme parecen estar relativamente protegidas del desarrollo de lesiones. Por el contrario, las lesiones ateroscleróticas humanas se localizan de manera preferente en las bifurcaciones y curvaturas de las arterias, donde el flujo sanguíneo es lento u oscilatorio⁴⁰. Esta localización diferencial sugiere que el endotelio responde diferencialmente de acuerdo con las condiciones locales de flujo que soporta. Al someter a las CE a un flujo unidireccional se produce un remodelado dinámico de los sitios de contacto, que va acompañado de cambios en el estado de fosforilación de proteínas del citoesqueleto asociadas con estos sitios de unión, y con moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión de plaquetas y endotelio (PECAM-1), que se localiza en las uniones intercelulares^{41,42}. Probablemente, estas alteraciones son el resultado de un mecanismo de adaptación al estrés mecánico que, a través de un sistema de receptores y de los sistemas de transducción de señal, permite a las CE modificar el programa génico que regula su estado funcional y adaptarlo a las condiciones de flujo (fig. 6).

En los últimos años se han comenzado a comprender los mecanismos que subyacen a la modulación de la función endotelial por fuerzas mecánicas. Mediante técnicas de análisis diferencial de la expresión génica se han identificado varios genes que son específicamente inducidos por el flujo laminar, como la ciclooxigenasa 2 y la eNOS⁴².

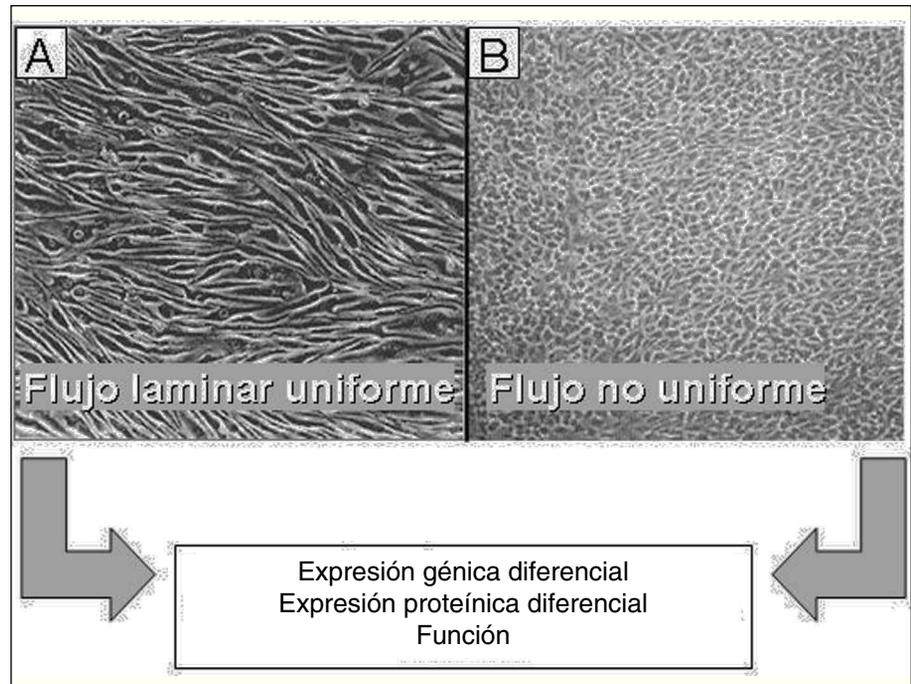


Fig. 6. Efectos del flujo sanguíneo sobre las células endoteliales. A: flujo laminar uniforme. B: flujo no uniforme.

Los mecanismos causantes de la modulación por el flujo sanguíneo de la función endotelial son objeto de estudio exhaustivo. Parece que estos efectos se deben, al menos en parte, a la presencia, en el promotor de estos genes, de elementos de respuesta al flujo (SSRE)⁴³. Además, el flujo modula la activación de múltiples factores de transcripción (factor nuclear kappa β [NF- $\kappa\beta$], Egr-1, *c-jun*, *c-fos*) implicados en la activación/represión de los genes mencionados anteriormente⁴⁴.

A medida que las lesiones incrementan su tamaño se acentúan las perturbaciones locales de flujo, lo que puede desencadenar la expresión de genes que potencien su desarrollo o la inhibición de los que actuarían como protectores. Por tanto, cada vez parece más evidente que el patrón característico de distribución de las lesiones ateroscleróticas puede explicarse, al menos en parte, por la modulación diferencial de la expresión génica que producen las condiciones reológicas dominantes en los diferentes puntos del árbol arterial.

SUPERVIVENCIA/MUERTE CELULAR EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

En condiciones normales, las CE tienen un índice de recambio muy bajo, que aumenta significativamente en las zonas más vulnerables a la aparición de la lesión, donde también se observa un mayor número de células en proceso de apoptosis. Esta observación sugiere que la apoptosis de las CE debe estar relacionada con el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. De hecho, factores proaterogénicos, como las LDLox, las citocinas inflamatorias, la angiotensina II y las espe-

cies reactivas de oxígeno, inducen apoptosis de las CE⁴⁵. Los valores circulantes de LDL modulan profundamente la fisiología del endotelio vascular y pueden condicionar la capacidad de respuesta de éste a otros estímulos proaterogénicos vinculados con otros factores de riesgo. Por el contrario, factores ateroprotectores como el NO, los antioxidantes o los estrógenos inhiben este proceso.

PÉRDIDA DE INTEGRIDAD DEL ENDOTELIO Y LESIÓN VASCULAR

La relevancia del endotelio en la homeostasis de la pared vascular se evidencia de forma dramática en procesos invasivos de revascularización, como en las intervenciones intravasculares, que causan una agresión a la pared vascular y producen desendotelización, o en situaciones de fisura o ulceración espontánea de una placa aterosclerótica⁴⁶. La pérdida del endotelio activa la inmediata adhesión/agregación local de plaquetas, que liberan localmente factores de crecimiento y sustancias vasoactivas que contribuyen al desarrollo de las lesiones^{47,48} y, en las placas ateroscleróticas, la exposición del componente lipídico dispara la trombosis a través de la vía factor tisular-trombina entre otras vías⁴⁹⁻⁵¹.

Aunque los mecanismos moleculares implicados en la recuperación de un endotelio funcional ante un proceso lesivo se activan de forma inmediata, la exposición de la pared desprovista de endotelio puede persistir durante varias semanas, lo que activa la adhesión plaquetaria y la liberación de factores quimiotácticos y mitogénicos, que ponen en marcha la

reparación/remodelado de la pared vascular⁵². Dicha reparación implica a las CML, que proliferan y secretan matriz extracelular⁵³, y a las CE, que a partir de los bordes del endotelio intacto colonizan las áreas contiguas desendotelizadas⁵⁴. Mediante angioplastia experimental se ha observado que las CE entran en fase replicativa en las primeras 24 h, actividad que normalmente cesa 6-10 semanas después de la dilatación, dependiendo de la especie y del grado de desendotelización del vaso. La información sobre reendotelización en pacientes es muy limitada⁵⁴; se considera que el proceso no tiene lugar de forma muy activa antes de 1 mes y que éste normalmente es completo al cabo de 5 meses. En modelos experimentales se ha observado que las áreas que se reendotelizan antes presentan un menor grado de engrosamiento intimal y proliferación de las CML.

ENDOTELIO Y EXPRESIÓN GÉNICA

La disfunción endotelial implica una alteración profunda de su patrón de expresión génica, que conlleva la inducción de genes que en condiciones fisiológicas estarían reprimidos, y la inhibición de otros expresados en condiciones normales. Los diferentes factores implicados en la disfunción endotelial actúan a través de receptores específicos que conducen a la activación de un reducido número de factores de transcripción implicados en la inducción/represión de los genes que determinan la activación de las CE. En últimos años se han acumulado evidencias que subrayan la relevancia del NF- κ B como común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial⁵⁵. A diferencia de otros factores de transcripción, la activación del NF- κ B no requiere la inducción de su expresión. Este factor se encuentra en forma de heterodímero inactivo en el citoplasma unido a proteínas inhibitoras denominadas genéricamente I κ B. El heterodímero típico de NF- κ B consiste en una subunidad p50 y otra p65. Cuando la célula es estimulada por alguno de los agentes mencionados anteriormente, I κ B se fosforila y experimenta ubiquitinación, lo que sirve de «señal» para que la degradación proteolítica. Entonces, el dímero p50/p65 se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de genes diana que poseen en su promotor elementos de respuesta κ B. Entre los numerosos genes regulados por NF- κ B se encuentran citocinas (factor de necrosis tumoral [TNF] α , IL-1, IL-6 e IL-8), factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), MCP-1, factor tisular, varias moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y *c-myc*^{56,57}. Por tanto, la activación de NF- κ B parece ser un punto clave en la activación de múltiples efectos ligados al proceso aterosclerótico en el endotelio y en el resto de células implicadas.

Sin embargo, la disfunción endotelial puede involucrar a otros factores de transcripción. En este sentido, en un reciente estudio realizado en un modelo porcino de hipercolesterolemia, mediante técnicas de análisis diferencial de expresión génica hemos puesto de manifiesto que las LDL, a través de la regulación de factores de transcripción como las proteínas de unión a elementos de regulación por esteroides (SREBP), modulan la expresión de enzimas implicadas en la síntesis endógena de colesterol, tanto en CE en cultivo como en la pared vascular *in vivo*^{58,59}. Dado que el número de genes regulados por SREBP es muy amplio e incluye algunos de marcado interés en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, como los receptores de las LDL⁶⁰ y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁶¹, la lipoproteinlipasa⁶² y el receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR γ)⁶³, las LDL nativas podrían afectar a otros muchos genes a través de la modulación de la actividad de estos factores de transcripción.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA DIABETES

La diabetes tipo 2 es una de las mayores causas de morbimortalidad en este momento debido a un proceso acelerado de aterosclerosis y su impacto está llegando a proporciones pandémicas⁶⁴. Cerca del un 80% de casos de diabetes tipo 2 presenta resistencia a la insulina, y ésta se asocia con la disfunción endotelial. La inflamación subclínica parece ser la causa de disfunción endotelial en la resistencia a la insulina⁶⁵. Además, se ha demostrado que, en el músculo esquelético, una actividad defectuosa de la enzima que sintetiza al óxido nítrico (NOS) desempeña un importante papel en la resistencia a la insulina de la diabetes tipo 2⁶⁶. En las CE se ha descrito que la insulina estimula la formación de NO, mientras que los valores elevados de glucosa inhiben la formación de NO^{67,68}. En resumen, se podría considerar que una baja actividad basal de la NOS y una defectuosa inducción de NOS por la insulina contribuirían a la aceleración del proceso aterosclerótico, a una defectuosa vasodilatación dependiente de endotelio, y a la hipertensión en la diabetes tipo 2⁶⁶.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y PRONÓSTICO PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La disfunción endotelial que cursa con disfunción vasodilatadora parece ser un marcador que integra el riesgo vascular de los pacientes arterioscleróticos; sin embargo, hasta hace poco se desconocía si la función vasodilatadora era un factor pronóstico de la progresión de la enfermedad y de la manifestación de eventos clínicos en pacientes con síndromes isquémicos agudos. De manera reciente se ha demostrado que la vasorreactividad dependiente del endotelio predice

la recurrencia de inestabilidad y la presentación de eventos clínicos en pacientes coronarios agudos⁶⁹. Además, la recuperación de una función endotelial normalizada se asocia con una supervivencia libre de eventos⁶⁹. Por tanto, la medida de la disfunción endotelial vasorreactiva mediante métodos mínimamente invasivos proporciona una importante información pronóstica adicional a la que se obtiene en la evaluación tradicional de los factores de riesgo convencionales en los pacientes con síndrome coronario agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Badimon L, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Rodríguez C, Padro T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. En prensa.
2. Badimon L, Badimon JJ, Penny W, Webster MW, Chesebro JH, Fuster V. Endothelium and atherosclerosis. *J Hypertens*. 1992;10: S43-50.
3. Badimon L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:S17-26.
4. Badimon L. Estatinas y función endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2003;3:C25-40.
5. Dejana E. Cell adhesion in vascular biology. *J Clin Invest*. 1996; 9:1949-53.
6. Nordestgaard B, Nielsen L. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 1994;5:252-7.
7. Zhao B, Ehringer WD, Dierichs R, Miller FN. Oxidized low-density lipoprotein increases endothelial intracellular calcium and alters cytoskeletal f-actin distribution. *Eur J Clin Invest*. 1997;27: 48-54.
8. Essler M, Retzer M, Bauer M, Heemskerk JW, Aepfelbacher M, Siess W. Mildly oxidized low density lipoprotein induces contraction of human endothelial cells through activation of Rho/Rho kinase and inhibition of myosin light chain phosphatase. *J Biol Chem*. 1999;274:30361-4.
9. Pillarisetti S. Lipoprotein modulation of subendothelial heparan sulfate proteoglycans (Perlecan) and atherogenicity. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10:60-5.
10. Rodríguez C, Raposo B, Martínez-González J, Casaní L, Badimon L. Low density lipoproteins downregulate lysyl oxidase in vascular endothelial cells and in the arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1409-14.
11. Badimón L, Martínez-González J. Bases moleculares y genéticas de las cardiopatías. En: Bayés de Luna A, López Sendón JL, Attie F, Alegría Ezquerro E, editores. *Cardiología clínica*. Barcelona: Editorial Masson, S.A.;22003.p.30-44.
12. Cybulski MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251:788-91.
13. Smalley DM, Lin JHC, Curtis ML, Kobari Y, Stemerman MB, Prichard KA. Native LDL increases endothelial cell adhesiveness by inducing intercellular adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:585-90.
14. Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Modified low density lipoprotein and its constituents augments cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1995;95:1262-70.
15. Colomé C, Martínez-González J, Vidal F, De Castellarnau C, Badimon L. Small oxidative changes in atherogenic LDL concentrations irreversibly regulate adhesiveness of human endothelial cells: effect of the lazaroid U74500A. *Atherosclerosis*. 2000;149: 295-302.
16. Johnson-Tidey RR, McGregor JL, Taylor PR, Poston RN. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*. 1994;144:952-61.
17. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*. 1995;92:1693-6.
18. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;96:4219-25.
19. Abe Y, El-Masi B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:723-31.
20. Frijns CJM, Kappelle LJ, Van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1997;28:2214-8.
21. Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and trombospondin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:503-12.
22. Ridker P, Hennekens C, Roitman-Johnson B, Stampfer M, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88-92.
23. Alonso R, Mata P, De Andrés R, Villacastin BP, Martínez-González J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis*. 2001;157: 423-9.
24. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1991;83:391-401.
25. Casino PR, Crescence MK, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1993;88:2541-7.
26. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997;95:1126-31.
27. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998; 98:211-6.
28. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1995;270:319-24.
29. Vidal F, Colomé C, Martínez-González J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low-density lipoproteins down-regulate nitric-oxide-synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur J Biochem*. 1998;252:378-84.
30. Llorente V, Badimon L. Bases celulares y moleculares de la acumulación de colesterol en la pared vascular y su contribución a la progresión de la lesión aterosclerótica. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51: 633-41.
31. Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest*. 1999;103:897-905.
32. Martínez-González J, Raposo B, Rodríguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs. Balance between transcriptional and post-transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:804-9.

33. Boger Rh, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine/ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842-7.
34. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation*. 1998;97:2494-8.
35. Vilahur G, Segalés E, Salas E, Badimón L. Effects of a novel platelet NO-donor (LA816), aspirin, clopidogrel and combined therapy in inhibiting flow and lesion-dependent thrombosis in the porcine ex vivo model. *Circulation*. 2004;110:1686-93.
36. Vilahur G, Baldellou MI, Segalés E, Salas E, Badimón L. Inhibition of thrombosis by a novel platelet selective S-nitrosothiol compound without hemodynamic side effects. *Cardiovasc Res*. 2004;61:806-16.
37. Vilahur G, Segalés E, Casaní L, Badimón L. A novel anti-ischemic nitric oxide donor inhibits thrombosis without modifying hemodynamic parameters. *Thrombosis Hemostasis*. 2004;91:1035-43.
38. Mendelson ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem*. 1990;265:19028-34.
39. Michelson AD, Benoit SE, Furman MI, Breckwoltd WL, Rohrer MJ, Barnard MR, et al. Effects of nitric oxide/EDRF on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol*. 1996;29:H1640-8.
40. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985;5:293-302.
41. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*. 1995;75:519-60.
42. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:10417-22.
43. Resnick N, Yahav H, Schubert S, Wolfovitz E, Shay A. Signaling pathways in vascular endothelium activated by shear stress: relevance to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:167-77.
44. Nagel T, Resnick N, Dewey CF, Gimbrone MA Jr. Vascular endothelial cells respond to spatial gradients in fluid shear stress by enhanced activation of transcription factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1825-34.
45. Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis. *Eur Cytokine Netw*. 1998;9:697-8.
46. Martínez-González J, Badimón L. Reendotelización, engrosamiento intimal y remodelado vascular. ¿Un denominador común? *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1425-7.
47. Badimón L, Badimón JJ, Galvez A, Chesebro JH, Fuster V. Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. Ex vivo study in a swine model. *Arteriosclerosis*. 1986;6:312-20.
48. Badimón L, Chesebro JH, Badimón JJ. Thrombus formation on ruptured atherosclerotic plaques and rethrombosis on evolving thrombi. *Circulation*. 1992;86:III74-85.
49. Fernández-Ortiz A, Badimón JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562-9.
50. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernández-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95: 594-9.
51. Badimón JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. Effects of TFPI on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation*. 1999;99:1780-7.
52. Fuster V, Falk E, Fallon JT, Badimón L, Chesebro JH, Badimón JJ. The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate. *Thromb Haemostasis*. 1995;74:552-9.
53. Ip JH, Fuster V, Badimón L, Badimón JJ, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1667-87.
54. Van Belle E, Bauters C, Asahara T, Isner JM. Endothelial regrowth after arterial injury: from vascular repair to therapeutics. *Cardiovas Res*. 1998;38:54-68.
55. Collins T. Endothelial nuclear factor-kB and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest*. 1993;68:499-508.
56. Thanos D, Maniatis T. NF-kB: a lesson in family values. *Cell*. 1995;80:529-32.
57. Bourcier T, Sukhova G, Libby P. The nuclear factor k-B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells in vitro and in human atherosclerosis. *J Biol Chem*. 1997;272:15817-24.
58. Rodríguez-Sinovas C, Martínez-González J, Sánchez-Gómez S, Badimón L. LDL downregulate CYP51 in vascular endothelial cells and in the arterial wall through a SREBP-2 dependent mechanism. *Circ Res*. 2001;88:268-74.
59. Rodríguez C, Raposo B, Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Vilahur G, Badimón L. Modulation of ERG25 expression by LDL in vascular cells. *Cardiovas Res*. 2003;58:178-85.
60. Yokohama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, et al. SREBP-1, a basic helix-loop-helix leucine zipper protein that controls transcription of the LDL receptor gene. *Cell*. 1993;75:187-97.
61. López D, McLean MP. Sterol regulatory element-binding protein-1a binds to cis elements in the promoter of the rat high density lipoprotein receptor SR-B1 gene. *Endocrinology*. 1999;140:5669-81.
62. Yang WS, Deeb SS. Sp1 and Sp3 transactivate the human lipoprotein lipase gene promoter through to a CT element: synergy with the sterol regulatory element binding protein and reduced transactivation of a naturally occurring promoter variant. *J Lipid Res*. 1998;39:2054-63.
63. Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, Kim JB, Najib J, Martin G, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor (expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol*. 1999;19:5495-503.
64. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
65. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005;365:610-2.
66. Kashyap, SR, Roman LJ, Lamont J, Masters BS, Bajaj M, Suramornkul S, et al. Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1100-5.
67. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2572-5.
68. Schnyder B, Pittet M, Durand J, Schnyder-Candrian S. Rapid effects of glucose on the insulin signalling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E87-94.
69. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the «vulnerable» patient. *Circulation*. 2004;110:1926-32.