



Disfunción endotelial en la uremia

A. Cases

Hospital Clínic. Barcelona.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) la morbi-mortalidad cardiovascular es muy superior a la de la población general. La tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo renal es 3,5 veces superior a la de la población general ajustada por edad, y la enfermedad cardiovascular representa hasta un 50% del total de muertes en estos pacientes. Dentro de la enfermedad cardiovascular, el origen arteriosclerótico representa alrededor de la mitad de las muertes de este origen, lo que ha llevado a postular la existencia de una arteriosclerosis acelerada en estos pacientes, aunque este es un aspecto debatido en la literatura. La reciente demostración de que la incidencia de enfermedad cardiovascular está aumentada en pacientes con IRC antes del inicio del tratamiento sustitutivo renal sugiere que el estado urémico *per se* es el principal factor implicado en el desarrollo de las complicaciones arterioscleróticas en estos pacientes.

La elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares en esta población no puede explicarse únicamente por la mayor prevalencia en estos pacientes respecto a la población general de factores de riesgo cardiovascular clásicos, tales como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipemia, la diabetes mellitus, o el sedentarismo. Estos pacientes presentan también una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular no convencionales, tales como la anemia, el hiperparatiroidismo, la hiperfibrinogenemia o el aumento de factor VIIc, la hiperhomocisteinemia, el aumento de lipoproteína (a) [Lp(a)], el estrés oxidativo o la existencia de un estado proinflamatorio. El nexo común de la mayoría de los factores de riesgo anteriormente citados es la inducción de una disfunción endotelial, la cual es un evento precoz clave en el desarrollo de arteriosclerosis. El endotelio sintetiza diversos factores que regulan el tono vascular, la adhesión y migración de

leucocitos y plaquetas, la coagulación y el crecimiento celular. En circunstancias normales predomina el efecto inhibitorio, pero cuando el endotelio está alterado este equilibrio se rompe.

Existen numerosas evidencias tanto directas (disminución de la vasodilatación endotelio-dependiente), como indirectas (niveles elevados de factores liberados por el endotelio, o una producción disminuida de óxido nítrico) de la existencia de una disfunción endotelial en pacientes con IRC preterminal y terminal, tanto en hemodiálisis, en diálisis peritoneal, como en trasplante renal.

En un estudio realizado por nuestro grupo analizamos el efecto del medio urémico sobre células endoteliales en cultivo. Las células endoteliales en presencia de suero urémico tenían un crecimiento más acelerado que las células endoteliales crecidas con suero de controles sanos. Sin embargo, cuando eran expuestas a condiciones de flujo sanguíneo las primeras se desprendían más de la matriz extracelular (subendotelio), dejando expuesta la matriz, lo que permitía la adhesión de plaquetas a la misma. Además, las células endoteliales urémicas presentaban una mayor fosforilación de tirosin-proteínas, sugiriendo la existencia de una alteración de la transducción de señales en estas células, y expresaban más mRNA de factor tisular. El factor tisular inicia la vía extrínseca de la coagulación, actuando como cofactor del factor VII. Por ello, la expresión inapropiada de factor tisular por las células endoteliales favorecería el inicio de la coagulación y el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Además, la trombogenicidad de las matrices extracelulares generadas por estas células endoteliales era superior que las generadas por células endoteliales control. Estas alteraciones observadas *in vitro* en células endoteliales crecidas en un medio urémico podrían contribuir al desarrollo de complicaciones arterioscleróticas en los pacientes urémicos.