



«FISIOPATOLOGÍA VASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL»

Disfunción endotelial y daño vascular

V. Lahera, S. Vázquez-Pérez, E. Cediel, N. De las Heras, J. Navarro-Cid y V. Cachofeiro

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Actualmente es bien conocido el papel principal que juega el endotelio en la regulación de la función vascular. Las células endoteliales regulan el tono muscular, el crecimiento y la apoptosis de las células musculares lisas de la media, la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos al endotelio y la formación de trombos. Estas funciones se realizan gracias a las acciones combinadas de factores como el NO, la PGI₂, el factor hiperpolarizante (EDHF), la ET-1, el TXA₂, los diversos factores de crecimiento (PDGF, TGF, VEGF, etc.), las moléculas de adhesión leucocitaria (VCAM-1, ICAM-1, E y P selectinas), el activador del plasminógeno tisular (t-PA) y el inhibidor de este (PAI-1) y otros. En presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, el tabaquismo y otros, el entorno hemodinámico y/o humoral de las células endoteliales se modifica, alterando la expresión génica de las células endoteliales y con ello el patrón fisiológico de producción de factores endoteliales vasoactivos. En estas circunstancias, se produce un desequilibrio entre los distintos factores vasoactivos, las células endoteliales dejan de ejercer un papel homeostático para ser responsables de las alteraciones y del daño vascular asociados a los factores de riesgo cardiovascular. Esta situación denominada disfunción endotelial se caracteriza por un predominio del tono vascular constrictor, predominio del crecimiento de las células musculares lisas, tendencia a la agregación plaquetaria, facilidad para que los leucocitos se adhieran a las células endoteliales y tendencia a la trombosis.

Numerosos estudios tanto en modelos experimentales de hipertensión como en la hipertensión esencial y en la secundaria han demostrado la existencia de disfunción endotelial que se ha valorado habitualmente como alteraciones de la relajación dependiente de endotelio en respuesta a agonistas del NO o a hiperemia reactiva. Sin embargo la disfunción endotelial hipertensiva y la asociada a otros factores de riesgo no se reduce a una pobre respuesta

vasodilatadora dependiente de endotelio que sugiere una menor producción o acción del NO. Diversos estudios han demostrado que el endotelio disfuncionante produce más angiotensina II, TXA₂ y quizá también más ET-1. Estos factores no sólo son constrictores sino estimuladores del crecimiento celular y algunos agregantes plaquetarios. Los estados hipertensivos se asocian también a un aumento de factores de crecimiento para las células musculares lisas que también estimulan la síntesis de la matriz extracelular, siendo en gran medida responsables del remodelado vascular de la hipertensión. Tanto en la hipertensión como en otros factores de riesgo cardiovascular, existe un aumento del estrés oxidativo, es decir, de aniones superóxido e hidroxilo, peróxido de hidrógeno y otros, junto con una reducción de la defensa antioxidante o reductora. El anión superóxido se combina con el NO formando el peroxinitrito (ONOO⁻) que tiene alta capacidad oxidativa, daña el ADN y facilita la nitrosación de proteínas. Las especies oxidantes, la angiotensina II y el aumento de la fuerza de fricción tangencial sobre las células endoteliales (shear stress) activan varios factores de transcripción (NfκB, AP-1) que, a su vez, promueven la expresión de moléculas proinflamatorias por el endotelio (MCP-1, M-CSF, VCAM, ICAM, citokinas). Estas moléculas son responsables de procesos inflamatorios, daño celular y de la adhesión de monocitos y granulocitos a las células endoteliales, facilitando su penetración en la subíntima. Por todo ello actualmente se considera que la disfunción endotelial media el proceso de aceleración aterosclerótica que se produce en la hipertensión. Además, a través de los factores anteriormente mencionados, estrés oxidativo, vasoconstrictores y mitógenos, citokinas, y otras moléculas proinflamatorias, la disfunción endotelial es responsable, en gran medida de los procesos de daño que la hipertensión produce en las células endoteliales, musculares lisas y mesangiales, en los glomérulos renales, los cardiomiocitos y otras células diana de la hipertensión.