

# Disfunción Endotelial.

## Aplicación en Reumatología

---

**Omar Valenzuela L.**  
Depto. de Reumatología  
Hospital San Juan de Dios

### Introducción

La enfermedad cardiovascular constituye una de las principales causas de muerte en pacientes con enfermedades inflamatorias de la esfera autoinmune. En el lupus eritematoso aparece como la tercera causa de muerte a largo plazo después de las provocadas por la actividad misma de la enfermedad y de las infecciones intercurrentes. Igual cosa se observa en la artritis reumatoídea. Esta alta incidencia se asocia a un proceso de aterosclerosis acelerada que no se relaciona exclusivamente con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como son la edad, el tabaco, la dislipidemia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (1).

El LES junto a muchas de las enfermedades inflamatorias presenta un aumento de autoanticuerpos circulantes, linfocitos activados y citoquinas proinflamatorias. El estado de inflamación crónica sería el responsable del proceso de aterosclerosis acelerada. Anticuerpos, complejos inmunes circulantes, anticuerpos antifosfolípidos, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, anticuerpos anti-LDL oxidados y la glicosilación avanzada determinan una injuria endotelial directa y la consecuente activación del endotelio (2).

Se reconocen dos maneras, crónica y aguda, en que la inflamación puede afectar al endotelio. La inflamación crónica da cuenta de un proceso de aterogénesis progresivo. La inflamación aguda y transitoria, por otro lado, produce una disfunción endotelial y complicaciones agudas de una placa de ateroma ya establecida.

La inflamación determinaría una alteración de las funciones normales del endotelio, como son la vasodilatación, propiedades antiplaquetarias y antitrombóticas, facilitando la vasoconstricción y la trombosis (3). La supresión de la inflamación ha

permitido o se correlaciona con la restauración de su función (3, 4). La persistencia de la injuria (inflamación crónica) determinará un proceso de aterosclerosis progresiva.

### Conceptos claves:

- Inflamación aguda: disfunción endotelial
- Inflamación crónica: aterosclerosis acelerada.

### Aterosclerosis: una enfermedad inflamatoria

La primera fase en la fisiopatología de la aterosclerosis es la disfunción del endotelio más que la denudación de éste, como se postuló inicialmente. La injuria genera una respuesta local de carácter inflamatorio que de no ser autocontrolada continúa indefinidamente. Se estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas y engrosamiento progresivo de la pared arterial con conservación del lumen, proceso conocido como remodelamiento. Esta respuesta es mediada por macrófagos derivados de monocitos y un subtipo específico de linfocitos T. Al persistir la inflamación aumenta progresivamente el número de linfocitos y macrófagos activados y secundariamente la liberación de enzimas hidrolíticas, citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento que inducen mayor daño y eventualmente necrosis focal con fibrosis posterior. El crecimiento de esta lesión no puede realizarse por dilatación exclusiva, comenzando a disminuir el lumen del vaso progresivamente.

Los LDL modificados son los principales injuriantes del endotelio. Ellos son internalizados por los macrófagos y transformados en lipoperóxidos, por la llamada célula espumosa.

Mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 1, estimulan la unión de los LDL al endotelio (5).

La alteración del flujo sanguíneo constituye uno de los factores determinantes del territorio en que ocurrirá una lesión. El flujo turbulento activa zonas del endotelio con la expresión de moléculas de adhesión, como la E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, que promueven la adherencia de monocitos y células T. Los macrófagos activados derivados de monocitos expresan antígenos de histocompatibilidad clase II, como el HLA-DR, que permite presentar antígenos al linfocito T. Se han identificado linfocitos T activados, tanto CD4+ como CD28+, que producen altos niveles de IFN gama y bajos niveles de IL-2 e IL-4, lo que sugiere un desbalance entre la respuesta Th1 e Th2 (6). Es interesante notar que este mismo patrón se observa en pacientes con artritis reumatoídea. A la inversa, las interacciones celulares en el proceso de aterogénesis no difieren de las observadas en otros procesos inflamatorios crónicos; incluso se ha demostrado presencia de activación inmune sistémica en pacientes con angina inestable.

Se puede especular que existen mecanismos inmunológicos inducidos por la inflamación que pueden ser precursores de un daño vascular crónico. Esto ha llevado a plantear la existencia de un compromiso subclínico del endotelio en algunas enfermedades autoinmunes, como la AR, el LES, vasculitis y vasculopatías (7).

#### Conceptos claves:

- **Aterogénesis:** fenómeno inmunológico e inflamatorio
- **Inflamación crónica:** injuria endotelial y aterogénesis acelerada
- **Inflamación aguda:** disfunción endotelial y transformación de placa estable en placa inestable.

## Disfunción endotelial

Como mencionamos anteriormente, previo a establecerse un daño estructural definitivo del vaso, es posible objetivar la pérdida de una de las principales funciones del endotelio, como es la regulación del tono vascular. Una serie de sustancias producidas a este nivel producen vasodilatación o vasoconstricción. El óxido nítrico (ON), la

prostaciclina y la bradiquinina producen vasodilatación; la endotelina y el anión-superóxido, vasoconstricción. Estas mismas sustancias regulan algunas propiedades plaquetarias, determinando mayor o menor trombogenicidad de la sangre.

El óxido nítrico deriva de L-arginina a través de la actividad constitutiva de la óxido nítrico sintetasa presente en la célula endotelial. Una serie de estímulos fisiológicos y no fisiológicos inducen su producción y liberación. La regulación de la óxido nítrico sintetasa se realiza a corto y largo plazo, siendo el calcio el principal regulador inmediato. El aumento de las corrientes de calcio intracelular incrementa la producción y liberación de óxido nítrico, lo que conduce a una vasodilatación (8). El *shear stress* (estrés tangencial) generado por el flujo sanguíneo constituye un estímulo fisiológico capaz de aumentar las cantidades de calcio intracelular y producir vasodilatación (vasodilatación endotelio-dependiente) (9). Además de producir vasodilatación de la musculatura del vaso, el óxido nítrico inhibe la agregación y adhesión plaquetaria y el crecimiento celular.

A modo de complemento y resumen mencionaremos los hallazgos encontrados en el fenómeno de la disfunción endotelial (10):

- Los LDL oxidados estimulan la adhesión de monocitos y su migración al espacio subendotelial, transformación en macrófagos y posteriormente en célula espumosa
- Vasodilatación endotelio-dependiente alterada (disfunción endotelial)
- Reducción de la síntesis y liberación del óxido nítrico
- Niveles elevados de endotelina y vasoconstricción secundaria
- Niveles elevados de dimetilarginina asimétrica (inhibidor competitivo endógeno de la óxido nítrico sintetasa)
- Altos niveles de producción de radicales libres (estrés oxidativo)

#### Conceptos claves:

- **Endotelio sano:** producción de óxido nítrico, vasodilatación endotelio-dependiente.

## Medición clínica de la disfunción endotelial

Es posible medir la habilidad de la arteria braquial para vasodilatarse (5%-15% del diámetro

basal) en respuesta a la hiperemia reactiva posterior a su compresión durante 10-15 minutos por medio de un manguito de presión. Esta medida será un índice de la integridad endotelial. La técnica fue validada y descrita por Celermajer *et al.* en 1992 (11). La medición de la función endotelial ha permitido evaluar el riesgo de presentar mayor aterosclerosis y medir los cambios de ésta en relación a distintas pruebas farmacológicas y no farmacológicas, determinar la función de la óxido nítrico sintetasa y su correlación con eventos a largo plazo.

Varios estudios han sido realizados con el fin de asociar la función endotelial con distintas variables clínicas, como la dislipidemia, la edad, el estrés, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Algunos estudios han sugerido la relación entre la función coronaria y la circulación periférica (12), lo que sigue siendo motivo de discusión. La inflamación sistémica y local, aguda y crónica, ha sido desde luego nuestro foco de mayor interés en esta revisión.

### **Aplicación clínica**

El hecho de que la disfunción endotelial se observe precozmente en la aterosclerosis tiene una gran importancia clínica, pues permite conocer aquellas situaciones que injurian el endotelio y comenzar su tratamiento antes que una lesión estructural definitiva se haya establecido. Múltiples factores de riesgo se han identificado, planteándose objetivos terapéuticos específicos. Mencionamos los que nos parecen más importantes:

- Dislipidemia e hipercolesterolemia
- Hipertensión arterial
- Edad
- Diabetes mellitus
- Hiperhomocisteinemia
- Estrés
- Inflamación.

### **Dislipidemia**

Su relación con la disfunción endotelial es clara. Las lipoproteínas oxidadas alteran la función endotelial más que los LDL oxidados. A su vez, la susceptibilidad de los LDL a la oxidación tiene mejor correlación con la función endotelial que la hipercolesterolemia.

Varios estudios clínicos han demostrado los efectos que la baja del colesterol tiene en la función endotelial de pacientes con y sin enfermedad

coronaria (13). Se usaron inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y fibratos con mejorías significativas de la función endotelial. Esta mejoría puede ser un importante estabilizador de la placa de aterosclerosis ya establecida.

Dado que la hipercolesterolemia se asocia a aumento del estrés oxidativo, algunos trabajos favorecen el uso de antioxidantes, como las vitaminas C y E (13-15). El ácido fólico también posee un efecto antioxidante beneficioso en pacientes hipercolesterolémicos (16). Como veremos más adelante, los mecanismos protectores de esta droga son múltiples.

### **Hipertensión arterial (HTA)**

La HTA es un factor tradicional de riesgo cardiovascular, y la importancia pronóstica de la disfunción endotelial en pacientes hipertensos está demostrada, al igual que su relación con eventos cardiovasculares futuros (17).

Un gran número de pacientes con HTA se encuentran en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión, los que tienen la capacidad de mejorar por sí mismos la función endotelial (18). Igual efecto ha sido observado con los antagonistas del receptor de angiotensina 1 (19).

### **Edad**

La edad se asocia a una disfunción endotelial progresiva. Esto ha sido observado tanto en pacientes normotensos como hipertensos (20), y más precoz en hombres que mujeres, igualándose en la edad de la menopausia (21). El ejercicio aeróbico regular parecería prevenir y restaurar esta pérdida de la función endotelial inherente a la edad (22).

### **Diabetes mellitus**

La diabetes tipos 1 y 2 determina una injuria endotelial progresiva por glicosilación. El control adecuado de las glicemias, hemoglobina glicosilada y de los lípidos retrasa significativamente la aparición de eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes (23, 24).

### **Hiperhomocisteinemia**

La hiperhomocisteinemia es aceptada actualmente como un factor de riesgo cardiovascular independiente, capaz de producir aterosclerosis y disfunción endotelial. La artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico presentan con alta fre-

cuencia esta condición y actualmente se promueve su búsqueda dirigida. El ácido fólico es capaz de reducir los niveles de homocisteína al aumentar la tasa de reciclaje de la homocisteína a metionina (25). La utilidad a largo plazo del tratamiento de esta condición con ácido fólico está demostrada.

### **Estrés**

Sujetos sanos sin evidencia de enfermedad cardiovascular fueron sometidos a periodos breves de estrés mental, observándose activación del sistema simpático y marcada disfunción endotelial de aproximadamente cuatro horas de duración (26). No se han realizado estudios asociados a estrés crónico, aunque se postula el cambio del estilo de vida como protector cardiovascular.

### **Inflamación**

Como mencionamos anteriormente, la inflamación por sí misma es capaz de generar disfunción endotelial. Los mediadores inflamatorios son capaces de activar la célula endotelial, jugando un rol importante tanto en el proceso de aterogénesis como en las complicaciones agudas de una placa de ateroma. En pacientes con enfermedad coronaria, la proteína C reactiva (PCR) constituye un predictor independiente de disfunción arterial y eventos coronarios agudos. Como sabemos, la PCR es expresión de un fenómeno inflamatorio crónico. Podemos suponer que el tratamiento agresivo de los trastornos inflamatorios puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

### **Conclusión**

Hemos analizado dos conceptos que nos parecen de suma importancia: la inflamación como injuria endotelial y la posibilidad de pesquisar ésta a través de la disfunción inicial del endotelio. Realizamos actualmente estudios prospectivos con el fin de caracterizar nuestra población de pacientes portadores de artritis reumatoidea, LES, esclerosis sistémica y vasculitis. Pretendemos identificar aquellas variables modificables que, tratadas precozmente, se traduzcan en una menor incidencia de mortalidad de origen cardiovascular. Por ahora enumeramos algunas medidas a tomar en este grupo de pacientes a manera de recomendación:

- Control adecuado de la enfermedad de base
- Pesquisa y manejo agresivo de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular: dislipidemia y uso precoz de drogas hipolipemiantes, cifras tensionales menores a 140/90, glicemias en ayuno normales en el paciente diabético y la suspensión del tabaco
- Programas de ejercicios de predominio aeróbico
- Búsqueda dirigida de la hiperhomocisteinemia y su tratamiento con ácido fólico
- Evaluar en estudios dirigidos el uso de antioxidantes, aspirina e hidroxicloquina como protectores endoteliales.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Trager J y Ward M. Mortality and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:345-351.
2. Salmon J y Roman M. Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Implications for Patient Management. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:341-344.
3. Aroon D, Cross J, Kharbanda R, Mullen M et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; 102:994-999.
4. Raza K, Thabryajah J, Townend JN, Exley AR et al. Suppression of Inflammation in Primary Systemic Vasculitis Restores Vascular Endothelial Function: Lessons for Atherosclerotic Disease. *Circulation* 2000; 102:1470-1472.
5. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *NEJM* 1999; 340:115-126.
6. Pasceri V y Yeh E. A Tale of Two Diseases Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 1999; 100:2124-2126.
7. Bacon P y Kitas G. The Significance of Vascular Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Annals of Rheumatic Disease* 1994; 53:621-623.
8. Quyyumi A. Endothelial Function in Health and Disease: New insights into the genesis of cardiovascular disease. *AJM* 1998; 105(1A):32s-38s.
9. Paniagua O, Bryant M, Panza J. Role of Endothelial Nitric Oxide in Shear Stress-Induced Vasodilation of Human Microvasculature. *Circulation* 2001; 103:1752-1758.
10. Rackley Charles, MD. Endothelial dysfunction. *UpToDate* 2001; Vol. 9 N<sup>o</sup>1.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
12. Anderson T, Uehata A, Gerrhard M et al. Close Relation of Endothelial Function in the Human Coronary and Peripheral Circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235-41.
13. Vogel R. Cholesterol Lowering and Endothelial Function. *Am J Med* 1999; 107:479-487.
14. Ting H, Timimi F, Haley E, Roddy MA, Ganz P, Creager M. Vitamin C Improves Endothelium-Dependent Vasodilation in Forearm Resistance Vessels of Humans with Hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95:2617-2622.
15. Anderson T, Meredith I, Yeung A, Frei B et al. The Effect of Cholesterol-Lowering and Antioxidant Therapy on Endothelium-dependent coronary Vasomotion. *NEJM* 1995; 332:488-93.
16. Verhaar M, Wever R, Kalstelein J, Loon D et al. Effects of Oral Folic Acid Supplementation on Endothelial Function in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 1999; 100:335-338.
17. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G et al. Prognostic Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.

18. Ting HH, Timimi H et al. Vitamin C improve endothelial-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of human with hipercholesterolemia. *Circulation* 1997; 195:2617.
  19. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke W, Mincemoyer R et al. Acyte and Chronic Angiotensin-1-receptor Antagonism Reverses Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101:2349-2354.
  20. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A et al. Aging and endothelial Function in Normotensive Subjects and Patients with Essential Hypertension. *Circulation* 1995; 91:1981-1987.
  21. Celermajer D, Sorensen K, Spiegelhalter D et al. Aging is Associated with Endothelial Dysfunction in Healthy Men Years Before the Age-Related Decline in Women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:471-6.
  22. DeSouza C, Shapiro L, Clevenger C, Dinneno F et al. Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Men. *Circulation* 2000; 102:1351-1357.
  23. Balletshofer B, Rittig K, Enderle M, Volk A et al. Endothelial Dysfunction is Detectable in Young Normotensive First-Degree Relatives of Subjets with Type 2 Diabetes in Association with Insulin Resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-1784.
  24. Andrew R, O'Brien R, Luo M, Meredith I. Endothelial Vasodilator Function is Related to Low-Density Lipoprotein Particle Size and Low. Density Lipoprotein Vitamin E Content in Type 1 Diabetes. *Am J Coll Cardiol* 2000; 35:292-299.
  25. Woo K, Chook P, Lolín Y, Sanderson J et al. Folic Acid Improves Arterial Endothelial Function in Adults with Hyperhomocystinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:2002-6.
  26. Ghiadoni L, Donald A, Cropley M, Mullen M et al. Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation* 2000; 102:2473-2478.
-