

Endotelio y riesgo cardiovascular

Dr. Alfonso Bryce Moncloa

Cardiólogo Clínico-Docente

Presidente del Colegio Panamericano del Endotelio

Académico Asociado de la Academia Nacional de Medicina

Miembro del Comité Investigación de la Sociedad Latino Americana de Hipertensión

Miembro del Colegio Americano de Cardiología (ACC)

Aproximadamente 11 millones de personas en Latinoamérica y el Caribe podrían morir por enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años. De éstos, el 23% corresponderían a personas adultas de menos de 60 años, población en la que sin lugar a duda, se podría intervenir y detener o postergar la mayoría de casos¹.

La patogénesis de la enfermedad aterosclerótica se inicia desde la juventud. Ésta se debe a diversos factores de riesgo como el tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia entre otros más, también involucrados con la disfunción endotelial y el incremento del estrés oxidativo que ocasionan la aparición temprana de células espumosas, placas de ateroma y estrías grasas. Son dichas placas las consideradas vulnerables con una importante probabilidad de sufrir erosión y ruptura causando un fenómeno aterotrombótico (Síndrome Coronario Agudo o Accidente Cerebrovascular).

Los estudios de Framingham dieron inicio a la valoración del riesgo cardiovascular hace más de 50 años. El diseño del estudio ha permitido la identificación de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (DM, HTA, tabaco, obesidad, etc.), así como también

la de otros factores relacionados (género, edad, HDL, triglicéridos, etc.)

William Harvey, en 1628, describió la circulación de la sangre como un estado hemodinámico dependiente del corazón, al cual propuso como una bomba aspirante e impelente que envía la sangre a los tejidos encargados de la nutrición y la excreción, considerando, así, a la vasculatura como un conductor sanguíneo. Furchgott y Zawadzki, en 1980, gracias a sus estudios sobre el endotelio, recién consideran a la vasculatura como un órgano, un nuevo concepto que se alcanza 300 años después de lo descrito por Harvey³.

En el estudio del endotelio, se consideran cuatro estudios como "hitos históricos": 1. Furchgott y Zawadzki (1980): el rol fundamental de las células endoteliales normales en la relajación de las células musculares lisas por acción de la acetilcolina⁴; 2. Ignarro LJ et al (1987): el factor de relajación del endotelio en las arterias y venas es el óxido nítrico⁵; 3. Palmer, Ashton, y Moncada (1988): la L-arginina es el precursor fisiológico para la producción de óxido nítrico⁶, y 4. Yanagisawa M. et al. (1988): la endotelina es un nuevo péptido de potente acción vasoconstrictora producido por las células endoteliales⁷.

Lord Florey, en 1979, enunció: *“El endotelio es muchísimo más que una capa de celofán con núcleos”*. De ahí que el sistema endotelial debe ser considerado como un órgano endocrino altamente activo. Contribuye a la regulación vascular local por liberar sustancias vasodilatadores que tienen propiedades antiproliferativas, y liberar sustancias vasoconstrictoras que tienen propiedades mitogénicas. Un balance crítico entre el factor relajante del endotelio (EDRF) y la endotelina, puede ser el mayor determinante para regular estas funciones, así como la proliferación celular.

La estructura de una arteria vascular normal, está compuesta por las capas: íntima (endotelio); media (capa elástica interna, células musculares lisas); y la adventicia (lámina elástica externa, adventicia)⁸.

El endotelio, localizado estratégicamente, capta toda clase de estímulos intravasculares y los transmite a las capas íntima y media. La fuerza hemodinámica de un estrés por fricción (shear stress) es captada por el recubrimiento endotelial, direccionando el comportamiento y el buen balance del endotelio y la matriz celular. Si el estímulo es normal, el recubrimiento endotelial expresa un repertorio importante de autacoides que pone en normal funcionamiento a la pared vascular. Los autacoides son productos vasoconstrictores como la endotelina-1, angiotensina II y vasodilatadores como el óxido nítrico (NO) sintetizados por la célula endotelial. El NO es un gas que difunde libremente entre y hacia el interior de las células; su vida media es sólo de algunos segundos antes de ser depredado luminalmente por la oxihemoglobina o abuminálmente por aniones superóxidos. Este vital gas tiene acciones autocrinas, paracrinas e, incluso, endocrinas. Si el estímulo es agresivo, se activan genes adecuados y la capa íntima, cumpliendo una posible función defensiva, desarrolla un engrosamiento difuso (la neointima) o una lesión pseudotumoral (el ateroma). El NO es un mediador clave en la función vascular normal con efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, anticoagulantes, antihipertróficos. Este es el rol del

endotelio en el balance normal de la homeostasis vascular. Un endotelio saludable con aumento de NO es un “barómetro” del riesgo cardiovascular⁹.

El endotelio es la llave de la aterosclerosis. Los múltiples “marcadores” o “factores” de riesgo cardiovascular, condicionan una compleja cascada multifactorial, interactuante y aterosclerótica; desencadenan mecanismos de inflamación y estrés oxidativo que condicionan disfunción y activación endotelial, con serias consecuencias sobre el temprano envejecimiento vascular y el progreso de la aterosclerosis. Conceptos sobre endotelio y reactividad vascular, estrés de flujo endotelial, así como la actividad macrofágica, el metabolismo del colágeno y la elastina en la placa fibrosa de la placa, ruptura y formación de trombo, serán consecuencias del “incendio macrofágico” como desencadenante fatal y no fatal de los eventos cardiovasculares¹⁰.

Diferentes fármacos, tienen efectos probables, sobre la producción de óxido nítrico, tales como, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina; estatinas y beta-bloqueadores con efecto vasodilatador¹¹.

Debemos considerar que “estamos en la era cardiometabólica”, por consiguiente, no olvidar que el riesgo es global y debe ser enfocado bajo estos conceptos, a saber: control de los factores de riesgo tradicionales, nuevas perspectivas, nuevas metas en el manejo y terapia de los factores de riesgo cardiovascular y nuevas guías integradas para la reducción del riesgo cardiovascular total (riesgo “integrado”)¹².

Mención especial requiere el grupo de pacientes diabéticos que presentan estadio de aterogénesis acelerada, avanzados productos finales de la glicolisación por su situación de hiperglicemia crónica y que condicionan mayor estrés oxidativo con mayor permeabilidad de las macromoléculas, aumento de la peroxidación lipídica y expresión de

moléculas vasculares de adhesión (VCAM-1) con mayor adherencia de monocitos¹³. Cabe, entonces, recordar lo expresado por James B. Herrick (1861-1954): “*El diabético vive en aterosclerosis y muere de aterotrombosis*”

Se debe considerar el mejor manejo y tratamiento, en forma integral, teniendo en cuenta, poblaciones especiales, condiciones de riesgo, daño en órgano blanco, cuadros especiales, enfermedades concomitantes, para lograr tres enfoques fundamentales: prevenir eventos cardiovasculares, brindar protección de órganos blanco, y mejorar la calidad de vida¹⁴.

Conclusiones

Debe considerarse un manejo integral de las poblaciones en riesgo, el daño a órgano blanco, enfermedades coexistentes, condiciones de riesgo, cuadros especiales para lograr tres objetivos de suma importancia: la prevención de los eventos cardiovasculares, evitar el daño a órgano blanco, detectar tempranamente la aterotrombosis subclínica y mejorar la calidad de vida.

Para lograr lo descrito anteriormente es necesario reconocer tempranamente los factores de riesgo cardiovasculares y estratificar y aplicar las escalas de medición de riesgo.

La evaluación del paciente debe ser integral y global, para lo que resulta importante no subestimar la existencia de menos de tres factores de riesgo del síndrome metabólico, promocionar el cambio de estilo de vida en pacientes con valores de presión arterial clasificados como “normal alta” o “pre-hipertensión”. Asimismo, es la obesidad un asunto de salud pública en el control de la presión arterial, así como también resulta fundamental el tratamiento de la dislipidemia.

Para la prevención y tratamiento de la enfermedad hipertensiva y cardiovascular, debemos considerar que, “Al tratar los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), síndrome metabólico (SM), marcadores

precoces del riesgo cardiovascular, daño de órgano blanco subclínico (DOBs), podemos enlentecer o retardar el envejecimiento (injuria endotelial), e instalación del DOBs, probablemente no sobre la mortalidad, pero sí, sobre la mejora en la calidad de vida”¹⁵.

“En Latinoamérica, la prevención cardiovascular no es una opción, es una obligación.”

El VII Congreso del Colegio Panamericano del Endotelio, se realizó en Lima-Perú, del 20 al 22 de Junio del 2013, en el Hotel Country Club, en homenaje póstumo al maestro y amigo Dr. Raúl Gamboa Aboado, Director Ejecutivo del Capítulo Peruano del Colegio Panamericano del Endotelio, pionero en el Perú sobre conceptos relacionados al endotelio.

Este breve artículo es un sincero y profundo reconocimiento al maestro y amigo.

Bibliografía

1. Ordúñez P, Silva LC, Rodríguez MP, Robles S. Prevalence estimates for hypertension in Latin America and the Caribbean: are they useful for surveillance? *Rev Panam Salud Publica*. 2001 octubre; 10.
2. Framingham Heart Study. [Online].; 1950-2013 [cited 2014 Mayo. Available from: HYPERLINK “<http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/about-spanish.php>”
3. Bryce A., Endotelio y Riesgo Cardiovascular. *Rev Soc Per Med Int*. Enero-Marzo 2014
4. Furchgott RF, JV Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1988; 288: 373 - 376
5. Ignarro J, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 9265-9269
6. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664 - 666

7. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-15
8. Russell Ross. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801 – 809
9. Bryce A. Conocimiento básico del endotelio. Congreso Panamericano del Endotelio, Junio 20-22, 2013
10. Libby Peter. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes *Circulation* 1995; 91: 2844-2850
11. Loke KE, Curran CM, Messina EJ, et al. Role of nitric oxide in the control of cardiac oxygen consumption in B(2)-kinin receptor knockout mice. *Hypertension* 1999; 34: 563-567
12. Volpe M, Tocci G. Managing hypertension in cardiology practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1403–1412
13. Hartge M, et al, The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007;4:84–8
14. Bryce A., Actualización y raciocinio del tratamiento antihipertensivo. *An Fac Med* 2010;71(4):251-255
15. Bryce A. Simposio Funcional Endotelial: Prólogo. *Rev Soc Per Med Int.* Octubre - Diciembre 2014