

Disfunción endotelial y vasculitis: una estrecha relación

M. López Rodríguez, J. Gómez Cerezo y F. J. Barbado Hernández
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La disfunción endotelial (DE) está implicada en la etiopatogenia de diversas patologías, con especial interés y nuevas perspectivas en las enfermedades colágeno-vasculares. Precede al desarrollo de lesiones ateroscleróticas coronarias y episodios trombóticos, con formación acelerada de la placa de ateroma. Los mecanismos de DE implicados en las vasculitis se deben no sólo a inflamación del vaso, sino también a mediadores sistémicos de la inflamación, como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. Se dispone de estudios preliminares de tratamiento específico de la DE en las vasculitis con fármacos como los anti-TNF.

López Rodríguez M, Gómez Cerezo J, Barbado Hernández FJ. Disfunción endotelial y vasculitis: una estrecha relación. *Rev Clin Esp.* 2006;206(4):199-201.

Endothelial dysfunction and vasculitis: a close relationship

Endothelial dysfunction (ECD) is implicated in the etiopathogenesis of several entities, with special interest and new perspectives in collagen diseases and vasculitis. ECD precedes development of atherosclerotic coronary damage and thrombotic events, with accelerated atherogenesis.

Mechanisms of ECD that are involved in vasculitis are not simply due to focal vascular inflammation, since it may be caused by inflammatory systemic mediators, for example C reactive protein and tumor necrosis factor (TNF) alpha. We already have preliminary studies about specific ECD treatment in vasculitis, with drugs such as anti-TNF.

Introducción

El endotelio desempeña un papel importante en muchas enfermedades vasculares. El término «disfunción endotelial» se utiliza cada vez más para explicar la etiopatogenia de numerosas patologías. Por tanto, es fundamental poder dar una definición clara de qué se entiende por disfunción endotelial (DE). Se trata de una alteración en la vasodilatación dependiente del endotelio por disminución en la liberación de óxido nítrico, y lo que es más relevante, precede al desarrollo de lesiones ateroscleróticas coronarias y episodios trombóticos; se establece un desequilibrio en el endotelio, que hace que predomine la vasoconstricción sobre la vasodilatación y favorece una situación proinflamatoria y protrombótica.

Las técnicas para medir la función del endotelio están en continuo desarrollo en la actualidad. Algunas de ellas son invasivas, como la administración intravascular de acetilcolina; y otras no invasivas, como la tomografía por emisión de positrones, la pletismografía o la eco-doppler braquial. Este último método es uno de los más empleados¹. La asociación de determinadas entidades clínicas con disfunción endotelial está

ampliamente demostrada y documentada. Una de esas situaciones son las vasculitis.

En la actualidad se han obtenido muchos avances en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que pueden producir lesión vascular en este tipo de entidades clínicas. Se han descubierto nuevos mecanismos inmunopatogénicos, como la capacidad de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) para provocar lesión endotelial en las vasculitis primarias. La respuesta del propio vaso desempeña un papel importante en el mantenimiento de la inflamación y en la oclusión vascular y, por tanto, en las principales complicaciones de las vasculitis². Hay trabajos más recientes que ponen de manifiesto otros factores implicados en el daño endotelial en las vasculitis.

Mecanismos de disfunción endotelial en las vasculitis

Al evaluar los mecanismos de DE en las enfermedades del colágeno-vascular, los estudios más recientes señalan que no sólo se debe a fenómenos de inflamación focal del vaso, sino también a mediadores inflamatorios sistémicos como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o los esfingolípidos, promoviendo la expresión de moléculas de adhesión. Los ANCA tienen un papel fundamental en la patogenia de las vasculitis primarias, sin embargo los hallazgos actuales de DE no están sólo limitados a este grupo de vasculitis, sino que también aparecen en vasculitis asociadas a enfermedades del

Correspondencia: M. López Rodríguez.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

Correo electrónico: monlr2001@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 21 de octubre de 2005.

colágeno (como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico)³. Por tanto, no se podría explicar únicamente esta agresión al endotelio a través de la actividad de los ANCA (fig. 1).

Filer et al realizaron un trabajo en pacientes con vasculitis sistémica asociada a ANCA (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, arteritis de Takayasu) y con poliarteritis nodosa. Encontraron DE en ambos grupos, independiente de la presencia de ANCA. Además, esta DE se observó tanto con eco-doppler braquial (para vaso mediano), como con infusión cutánea de acetilcolina (para microcirculación)⁴. Por tanto, la DE no está relacionada con la afectación focal vascular de cada enfermedad, ni tampoco con el tamaño del vaso o la presencia de ANCA.

Aterosclerosis acelerada y vasculitis

La DE, considerada como la lesión inicial de la aterogénesis (antes de que aparezca la clínica), se ha observado ampliamente en la vasculitis sistémica.

Uno de los primeros estudios en este campo fue el realizado por Raza et al, en el que comparaban a 24 pacientes con vasculitis frente a 24 controles sanos, y les realizaban eco-doppler braquial para medir la disfunción endotelial. Obtuvieron resultados significativos que demostraban una peor función endotelial en los casos con vasculitis⁵. Esto apoyaría la hipótesis de la existencia de arteriosclerosis prematura y acelerada en las enfermedades reumáticas inflamatorias por disfunción endotelial secundaria a vasculitis.

Está documentado un aumento significativo del riesgo de patología cardiovascular en las enfermedades inflamatorias sistémicas⁶. La formación de la placa de ateroma está reconocida en sí misma como una enfermedad inflamatoria crónica. De hecho, mínimas elevaciones en los reactantes de fase aguda, como la PCR, son factores de riesgo independientes para el desarrollo posterior de enfermedad coronaria en sujetos sanos⁷.

Cabría plantearse una hipótesis patogénica de los factores implicados en el desarrollo de eventos cardiovas-

culares que existen en las vasculitis. Así, habrá factores que provoquen arteriosclerosis de forma independiente al endotelio, sobre todo farmacológicos (como el metotrexate), pero la mayoría de ellos, entre los que se encuentra el daño vascular local, los mediadores sistémicos de inflamación y factores generales como la obesidad, diabetes mellitus o tabaquismo, provocarán esta arteriosclerosis a través del daño endotelial³.

Medidas terapéuticas actuales

Después de conocer la existencia de DE en las vasculitis se plantea la cuestión de cómo abordar su tratamiento. En este punto los trabajos son escasos dada la dificultad de reclutar pacientes con enfermedades infrecuentes, como son las colágeno-vasculares y, por consiguiente, de realizar ensayos clínicos aleatorizados. En general, se postula que, tratando la enfermedad de base se corregiría la DE. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta DE es un marcador precoz, pero secundario de aterogénesis, no una consecuencia de la misma, por lo que la mejoría en la DE puede no conllevar una mejoría clínica.

Como se ha comentado anteriormente, uno de los mecanismos de DE en las vasculitis se debe a mediadores inflamatorios como el TNF- α . Parece lógico, por tanto, que los fármacos anti-TNF- α puedan ser útiles en un tratamiento específico. Booth et al realizaron un ensayo clínico con 10 pacientes diagnosticados de vasculitis sistémica asociada a ANCA, a los que se les administró infliximab. Comprobaron que, tras 12 semanas de tratamiento, se producía una mejoría significativa en la vasodilatación dependiente de endotelio y en los niveles de PCR e interleucina-6, como reactantes de fase aguda⁸.

Los interrogantes que se plantean antes de generalizar el uso de infliximab con esta indicación son fundamentalmente dos:

1. Por un lado, si podrá este fármaco mejorar la integridad del vaso.
2. Por otro, si podrá disminuir entonces el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

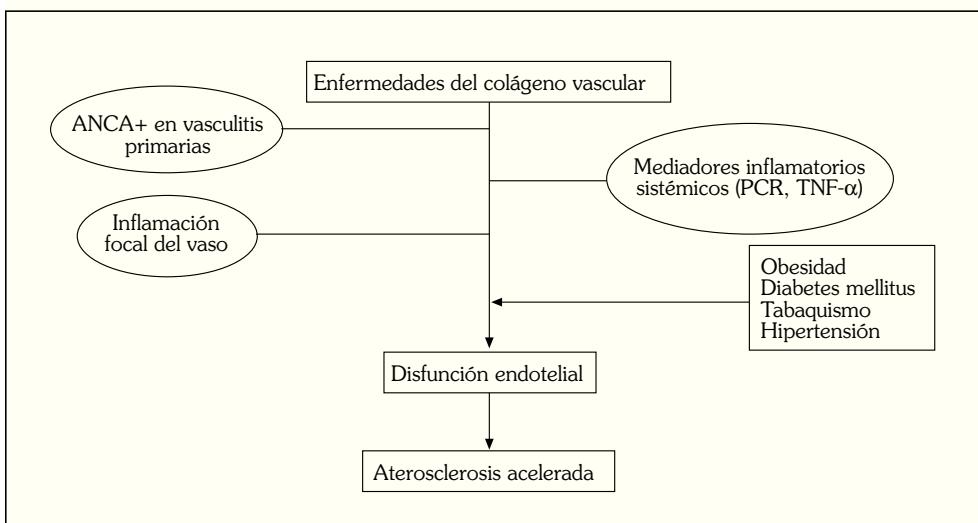


Fig. 1. Mecanismos de disfunción endotelial en las vasculitis. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; PCR: proteína C reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Se hacen necesarios, por tanto, ensayos clínicos aleatorizados con una muestra mucho mayor que puedan dar respuesta a estas inquietantes preguntas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Cerezo J, Ríos Blanco JJ, Suárez García I, Moreno Anaya P, García Raya P, Vázquez-Muñoz E, et al. Noninvasive study of endothelial function in white coat hypertension. *Hypertension*. 2002;40:304-9.
2. Cid Xutgià MC. Mecanismos patogénicos de las vasculitis sistémicas. Nuevos conceptos. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:587-96.
3. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young PS, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2002;1:338-47.
4. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:162-7.
5. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerosis disease? *Circulation*. 2000;102:1470-2.
6. Kitas GD, Banks MJ, Bacon PA. Accelerated atherosclerosis as a cause of cardiovascular death in RA. *Pathogenesis*. 1998;1:78-83.
7. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphomenon? *Circulation*. 1999;100:96-102.
8. Booth AD, Jayne DRW, Kharbanda RK, McEnery CM, Mackenzie IS, Brown J, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis. *Circulation*. 2004;109:1718-23.