

## Marcadores de la Función Endotelial

**Oxido nítrico (NO); Dimetil arginina Asimétrica (ADMA), péptidos endoteliales: PAI-1, TPA, Osteopontina, Factor von Willebrand):** están ligados al funcionamiento directo del endotelio pero ello no les garantiza que la información que nos proporciona sea la más fiable. La más controvertida de estas técnicas es precisamente la medida del óxido nítrico por ser éste ser de naturaleza gaseosa. Ello obliga a determinar “derivados del óxido nítrico” que no son del todo fiables. Mayor valor diagnóstico tienen la determinación del ADMA (dimetil-arginina asimétrica) y la de los péptidos endoteliales: a mayor elevación mayor es el “insulto” al endotelio por cualquiera de los FRCV (hipertensión, tabaquismo, dislipemia, hiperglucemia...), *por los marcadores inflamatorios* (PCR, s-PLA-2 y neopterinina entre otros) o por las adipokinas arriba indicadas.

### Óxido Nítrico (ON)

El NO es un gas liberado por el endotelio y sirve de director de orquesta de toda la celularidad vecina. Tiene una cuádruple acción : antioxidante, antiagregante, vasodilatador y antiapoptótico. Todo lo contrario que la angiotensina AII tisular que es su “antagonista”. En la salud predomina el NO, en la enfermedad (HTA, DM, dislipemia, tabaquismo...) predomina la AII. El NO se sintetiza en el endotelio vascular a través de dos enzimas, una que podríamos llamar fisiológica y reguladora (la NOS<sub>e</sub>) y otra que actúa en situaciones de emergencia (ej: sepsis, isquemia...), también llamada inducible (NOS<sub>i</sub>). La mayoría de las acciones fisiológicas del NO son mediadas por el GMP cíclico (GMP<sub>c</sub>) que actúa como segundo mensajero. La producción excesiva de NO por la NOS<sub>i</sub> da lugar a un comportamiento paradójico del NO que al estar presente en grandes cantidades pasa de ser antioxidante a ser pro-oxidante, tal como les ocurre también a la vitaminas C y E cuando se acumulan en exceso. En las misma célula endotelial el exceso de GMP<sub>c</sub> es transformado en GMP por otra enzima, la GMP<sub>c</sub> fosfodiesterasa. Puesto que el NO es un gas tiene una vida media corta y es necesario un aporte continuo por parte de las células para regular el flujo de sangre que necesita cada tejido, un proceso denominado “autorregulación”. Cada tejido del organismo tiene su “diferenciación endotelial específica” que actúa en función de las necesidades de cada órgano.

Otras acciones del NO son la de regular la permeabilidad endotelial y la de suprimir la proliferación del músculo liso subyacente. Tanto las cuatro funciones esenciales como estas dos adicionales se pierden tras el daño o pérdida endotelial, dando como resultado hiperplasia intimal y proliferación del músculo liso, como parte del proceso de aterosclerosis, que en fases avanzadas se sigue de una trombosis de ahí la denominación actual de *enfermedad aterotrombótica*.

### ADMA (dimetilarginina asimétrica)

Ante la escasa rentabilidad de la medida de Oxido Nítrico (NO) en clínica, por tratarse de un gas que se destruye en breve tiempo después de su acción local, se ha venido trabajando en los últimos años con un marcador extracelular más fiable, la dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno que actúa de forma competitiva con la NOSe, enzima responsable de la producción de NO a nivel endotelial. Se trata de un aminoácido circulante presente en el tejido vascular y que es excretado por la orina. El ADMA inhibe la síntesis de óxido nítrico de ahí su importancia en la evaluación endotelial. Fue descrito en primer lugar y de forma experimental por Matsuoka et al (1997) (34) en ratas hipertensas y conejos hipercolesterolémicos y posteriormente evaluado en humanos por Miyazaki & Matsuoka (1999) (35), en cuyo estudio lo correlacionaban con el grosor de la intima media (IMT) de la arteria carótida común, introduciéndolo así como marcador de la “disfunción endotelial” y aterosclerosis.

### PAI-1

En situaciones de Disfunción Endotelial, para contrarrestar el estado fibrinolítico característico del daño incipiente liderado por la producción de tPA y upA, el endotelio va a producir PAI-1 (Inhibidor del activador del plasminógeno), una serina-proteasa, que en circunstancias normales es producido fundamentalmente por el hepatocito. También el adipocito tiene la genética para su secreción y puede contribuir en situaciones de Resistencia a la Insulina

### tPA

El activador tisular del plasminógeno (tPA) en su forma nativa es una proteasa serínica monocatenaria constituida por 530 aminoácidos y dos cadenas. El tPA es sintetizado por las células endoteliales y liberado a la circulación por diversos estímulos. Los niveles de tPA se elevan en el Infarto Agudo de Miocardio (IAM) pero al ser este péptido de producción endotelial se ha propuesto además su utilización como biomarcador de riesgo vascular. Los resultados han sido desalentadores por el momento, al menos en situación basal. Nuevos enfoques relacionados con un test de estimulación, especialmente diseñado para este fin, está siendo investigado como marcador fiable de disfunción endotelial (30).

### Osteopontina

OPN (osteopontin) es una fosfoproteína capaz de unirse al calcio, que tiene una elevada afinidad hacia la hidroxiapatita y que juega un papel importante en la mineralización del hueso. Es además una citoquina pro-inflamatoria, que ha emergido recientemente como un factor clave en ambos: la remodelación vascular y el desarrollo de la aterosclerosis. A pro-inflammatory cytokine, which has recently emerged as a key factor in both vascular remodelling and the development of atherosclerosis. Mazzone A<sup>1</sup>, et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. Coron Artery Dis. 2011 May;22(3):179-87. Kurata M<sup>1</sup> et al, 2006 Nov;111(5):319-24. Osteopontin and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension.

### Factor von Willebrand

Para que ocurra la hemostasis, las plaquetas deben adherirse al colágeno expuesto, liberar los contenidos de sus gránulos y agregarse. La adhesión plaquetaria al colágeno expuesto en las superficies endoteliales de las células es mediada por el factor von Willebrand (vWF). Sus niveles plasmáticos han sido relacionados con la disfunción endotelial en diversas enfermedades vasculares (28). Asimismo, en sujetos con DM2, prototipo del enfermo con disfunción endotelial, uno de los marcadores que demostraron tener un mayor valor predictivo es el Factor von Willebrand (29).

### PCR

La PCR ultrasensible o PCRhs (high sensitivity), de origen hepático, es considerada por una mayoría de autores un marcador de RCV inflamatorio aunque no se descarta su valor como diagnóstico indirecto de disfunción endotelial o de vulnerabilidad de la placa. La importancia como marcador de la PCR-hs se ha visto realizada a raíz de la publicación del estudio JUPITER (15), Su utilidad como marcador de riesgo vascular ha sido también ratificada recientemente al ser incluida en la nueva escala de riesgo conocida como Reynolds Risk Score (16).

### Fosfolipasas LPLA2 y SPLA2

Las fosfolipasas son un grupo de enzimas que pertenecen a la superfamilia de las lipasas y a la megafamilia de las hidrolasas que, induciendo cambios en la composición de las membranas, son capaces de activar la cascada inflamatoria y alterar las vías de señalización celular. La fosfolipasa LPLA-2 (Lipoprotein-Associated Phospholipase A (2) o Lp-PLA (2) (19) es también conocido como "factor acetilhidrolasa activador de la plaqueta". El papel de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína en la inflamación vascular es incuestionable pero la propuesta de su utilización como marcador en esta patología tiene el inconveniente de su elevado coste. Recientemente nuestro grupo (20) ha comunicado los resultados de un estudio llevado a cabo en una población de riesgo moderado-alto mostrando una buena correlación de los niveles circulantes de sPLA2, de mayor coste que la LPLA2, con marcadores de estrés oxidativo como los TBARS y moléculas de adhesión como los VCAM pero lo más relevante de nuestro estudio fue la correlación de los niveles de sPLA2 con el estado de la microcirculación, cuando ésta fue evaluada por un método hemodinámico no invasivo (Profilor System).