

Reconocimiento a la trayectoria de la Prof.^a Dra. Lucía C. Kordich

Rol de la heterogeneidad endotelial en la regulación de la Hemostasia

Role of the cell heterogeneity in Haemostasis regulation

► Cristina Duboscq¹

1. Dra. en Ciencias Químicas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Británico. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El endotelio es un órgano que está involucrado en numerosos procesos fisiológicos, principalmente el de mantener la fluidez de la sangre. Las células endoteliales no activadas expresan actividad anticoagulante, antiadhesiva y vasodilatadora, mientras que la célula endotelial activada expresa actividad procoagulante, proadhesiva y vasoconstrictora. Estas características varían en las distintas zonas del árbol vascular y se expresan en distintos momentos. El propósito de esta revisión es actualizar los conceptos de heterogeneidad del endotelio, su influencia en la regulación de la hemostasia y en la fisiopatología de la enfermedades vasculares lecho-específicas.

Palabras clave: endotelio * heterogeneidad * lecho vascular

Summary

The endothelium is an organ that is involved in several physiological processes, mainly blood fluid preservation. Non-activated endothelial cells express an anticoagulant, antiadhesive and vasodilative phenotype, whereas activated endothelial cells express procoagulant, proadhesive and vasoconstrictive properties. The structure and function are regulated in space and time and this fact originates a specific vascular bed haemostasis. The objective of this work is to review the new concepts in endothelial cell heterogeneity and their influence in haemostasis regulation.

Key words: endothelium * heterogeneity * vascular bed

Introducción

El endotelio que forma la capa interna de los vasos sanguíneos pesa aproximadamente 1 Kg en un humano de talla promedio, cubre una superficie entre 4.000 y 7.000 m² y está compuesto por aproximadamente 1 a 6 x 10¹³ células (1).

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

Durante muchos años el endotelio ha sido visto como una membrana inerte cuya función principal era regular la permeabilidad de la pared del vaso sanguíneo. Alrededor de 1896 von Reckinghausen demostró que los vasos no eran sólo túneles sino que estaban recubiertos por verdaderas células y en 1891 Heidenhahn lo describió por primera vez como un órgano secretor. Actualmente se considera al endotelio como un órgano dinámico, heterogéneo y diseminado que tiene funciones secretoras, sintéticas, metabólicas, inmunológicas y cuya alteración es determinante en el curso de algunas enfermedades (1) (2). Mientras que 20 años atrás sólo un número pequeño de patologías se asociaban a alteraciones del endotelio (por ejemplo, arterioesclerosis), actualmente existen diversas enfermedades en las que se considera que el endotelio juega un rol importante, ya sea como determinante primario de la patología o como víctima de un daño colateral (cáncer, hemoglobinopatía S, síndrome mieloproliferativo, enfermedad injerto-contra-huésped aguda, infección, sepsis, enfermedad coronaria, asma, síndrome de *distress* respiratorio agudo, falla renal aguda, artritis reumatoidea, etc.) (2-4).

Los marcadores clásicos de daño o activación endotelial se han reportado incrementados en sepsis y *shock* séptico (5-8), arterioesclerosis (9-10), enfermedad de injerto-contra-huésped aguda (11-12), pacientes añosos (13), pacientes con hiperhomocisteinemia (14) (15), cáncer (16) (17), enfermedad renal (18), hemocromatosis (19), *stroke* (20) (21) y diabetes (22).

El endotelio juega un rol fundamental en la cascada inflamatoria mediada por citoquinas ya que las sintetiza y expresa receptores para numerosos de estos mediadores celulares (4). Hoy se considera que muchas patologías de diversos orígenes (trauma, sepsis, enfermedad injerto-contra-huésped agudo) coinciden en una activación endotelial descontrolada que contribuiría al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica generalizada (SIRS). En estos pacientes también se ha encontrado un incremento en el número de células endoteliales (CE) circulantes respecto al valor hallado en voluntarios sanos. Recientemente se ha descrito también una actividad proagregante y procoagulante de estas micropartículas de célula endotelial. No obstante, la determinación de micropartículas de CE circulantes está limitada actualmente por el bajo número de partículas circulantes (1-30 ng/mL) y la falta de métodos de detección apropiados para el diagnóstico clínico (23-26).

Diversos estudios demuestran que el endotelio participa en una multitud de procesos fisiológicos que incluyen el control del tráfico celular, la regulación del tono vasomotor, el mantenimiento de la fluidez de la sangre y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. El fenotipo expresado por cada célula endotelial está regulado en tiempo y espacio, determinando así una gran heterogeneidad entre las distintas células endoteliales.

El propósito de esta revisión es actualizar los conceptos de heterogeneidad del endotelio y su influencia en la regulación de la hemostasia y en la fisiopatología de las enfermedades vasculares lecho-específicas.

Heterogeneidad

En la práctica diaria se observa que numerosas enfermedades están restringidas a determinados lechos vasculares, por ejemplo, la contribución de las plaquetas a la patogénesis de la trombosis arterial o venosa es diferente. Las células tumorales muestran, para proliferar, predilección por ciertos lechos vasculares específicos. Aún cuando hay presentes factores de riesgo sistémico bien establecidos, como es el descenso de los niveles plasmáticos de los inhibidores fisiológicos del sistema de coagulación (SC), existe una marcada variación regional en la expresión de la enfermedad y, por lo general, el evento trombótico episódico se localiza en un solo vaso.

Antes de comenzar a enumerar los actuales conceptos de la biología de la célula endotelial se debe recordar que la mayoría de los estudios de la misma se han realizado con células endoteliales en cultivos (principalmente de la línea HUVEC) por lo que no se puede inferir que el comportamiento de las CE en el estado de salud y de enfermedad sea el mismo que el de las cultivadas *in vitro*. Por otro lado el endotelio es extraordinariamente adaptativo y el comportamiento está altamente influido por el medio ambiente, es decir que cuando la célula se saca de su medio natural y se cultiva *in vitro* su fenotipo puede cambiar, por lo tanto, los resultados de los estudios *in vitro* deben ser interpretados con cuidado y validados *in vivo*, hecho que en la mayoría de los reportes de investigación no se ha realizado aún. Estas limitaciones son las que determinan en parte que si bien se invierten muchos millones de dólares por año en investigar la biología y la bioquímica de la célula endotelial y que existen numerosas publicaciones al respecto, todavía el endotelio no ha tomado un lugar preponderante en la práctica diaria de la medicina clínica (27-30).

Actualmente se sabe que los fenotipos estructurales y funcionales de la célula endotelial varían en las distintas zonas de la vasculatura (Tabla I). La heterogeneidad de esta célula se da a nivel de su estructura y su función; ocurre entre los diferentes órganos, dentro del *loop* vascular de un mismo órgano, y aun entre células vecinas de un mismo vaso (Tabla II). Hoy en día se considera que existe una gran diversidad en las células endoteliales y que esta heterogeneidad podría contribuir a esclarecer los mecanismos de las diversas patologías lecho-específicas (31).

Tabla I. Proteínas sintetizadas por las células endoteliales órgano-específicas.

| Gen / proteína | Distribución |
|---|---|
| Mac-1 de pulmón | Pulmón |
| Molécula endotelial específica -1 | Pulmón-tracto gastrointestinal-riñón |
| Dipeptidasa de membrana | Predominante en pulmón y riñón |
| Glutamil leucotrienasa | Endotelio microvascular excepto en pulmón donde se expresa en los grandes vasos |
| Factor von Willebrand (FVW) | Mayor expresión en venas que en arterias |
| Activador tisular de plasminógeno (t-PA) | Altos niveles en cerebro |
| Inhibidor del camino del factor tisular(TFPI) | Endotelio microvascular |
| Receptor de la proteína C activada | Endotelio de los grandes vasos |
| Trombomodulina (TM) | Ausente en cerebro |
| Óxido nítrico-sintetasa | Mayor en arterias que en venas |
| Molécula de adhesión vascular | Mayor expresión en corazón que en cerebro e intestino delgado |
| P-selectina | Mayores niveles en pulmón y menores en músculo y cerebro |
| Heparán-sulfato | Sitios endoteliales de unión a ATIII, distribuidos con gran variabilidad |
| p-glicoproteína resistente a multidroga | Barrera hematoencefálica |
| Eph-2 | Arterias |
| Eph-b4 | Venas |
| CD36 | Bajo nivel en cerebro. |
| NF kB | Se expresa en sitios de arterioesclerosis |

Regulación ambiental y genética del fenotipo endotelial

Existe suficiente evidencia que indica que la heterogeneidad se desarrolla en parte como resultado de la exposición de la CE a un estímulo ambiental presente a corta distancia o que actúa por contacto célula-célula. Este fenómeno se conoce con el nombre de transdiferenciación. Un ejemplo de este comportamiento está dado por el hecho que las CE de aorta cultivadas sobre una matriz extracelular derivada del pulmón expresan Lu ECAM-1 (molécula de adhesión pulmonar) mientras que si son cultivadas sobre una matriz proveniente de riñón desarrolla el tipo fenestrado característico del riñón (32). Las CE de la macro y microvasculatura difieren en la propensión a formar estructuras capilares, en la síntesis de PGI₂ y en la expresión de las moléculas de adhesión para linfocitos (33). Es decir, que la expresión

de la heterogeneidad de las CE depende del tipo y de la concentración de los factores en el entorno y de la respuesta intrínseca de cada CE a ese estímulo. Se puede pensar que cada CE tiene un dispositivo de entrada (*input*) que dispara una salida o respuesta (*output*). El estímulo del microambiente (*input*) incluye fuerzas bioquímicas y biomecánicas como son *shear stress*, *stress* longitudinal, hipoxia, concentración de glucosa, citoquinas, lipoproteínas, nucleótidos, óxido nítrico, interacciones célula-célula, hiper o hipotermia. La respuesta del endotelio puede darse a nivel de cada CE (cambio de forma, flujo de calcio, transducción de proteínas, expresión de genes, apoptosis y migración), a nivel de la monocapa (alteración de la permeabilidad, aumento en la adhesión de leucocitos) y a nivel del vaso sanguíneo (aumento del tono vasomotor, angiogénesis, presentación de antígeno, inflamación, activación del sistema de coagulación y fibrinólisis) (27) (28).

Tabla II. Niveles donde ocurre la heterogeneidad endotelial.

(La heterogeneidad endotelial puede darse a nivel de la estructura celular, de la síntesis de proteína y de las funciones de cada célula)

| Estructura | Perfil de expresión proteica | Función |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Forma y tamaño | Proteína | Hemostasia |
| Orientación nuclear | ARNm | Tono vasomotor |
| Grosor | Mecanismo de transcripción | Función de barrera semipermeable |
| Microvellosidades | Caminos metabólicos | Tráfico de leucocitos |
| Filamentos | | Migración y proliferación celular |
| Vesículas | | Presentación de antígenos |
| Uniones CE-CE | | |

El dispositivo entrada/salida de cada CE es un complejo mecanismo de caminos altamente regulados mediado por receptores.

Si todas las células fueran intrínsecamente idénticas, la relación entre el estímulo y la respuesta debería ser suficiente para explicar el fenómeno de la heterogeneidad endotelial. Si se realizara un cultivo a partir de dos células vecinas en un mismo medio, luego de suficientes pasajes, ambas células serían idénticas porque el medio ambiente al que fueron sometidas fue el mismo. No obstante, diversos estudios demuestran que ninguna de las CE, aun las vecinas, son totalmente idénticas. Así, el microambiente extracelular local induce cambios epigenéticos en el endotelio que se transmiten por herencia mitótica. Si bien se piensa que los cambios epigenéticos ocurren fundamentalmente en la edad embrionaria, también podrían producirse en el periodo postnatal como consecuencia de la edad o de enfermedades.

Resumiendo, se podría decir que el comportamiento de una célula endotelial será consecuencia de dos efectos: el microambiente en el que se encuentre y la carga epigenética que posea, es decir, ambos mecanismos son operativos y contribuyen a la generación y mantenimiento de la heterogeneidad endotelial (Fig. 1a) (Fig. 1b).

Heterogeneidad endotelial en la regulación de la hemostasia

Una de las funciones fisiológicas más importantes del endotelio es facilitar el flujo sanguíneo proveyendo una superficie con actividad anticoagulante que inhiba la agregación plaquetaria y la coagulación.

La célula endotelial sintetiza numerosos factores hemostáticos (Tabla I) tanto del sistema de coagulación como del sistema fibrinolítico, cuya expresión está altamente regulada y depende del estado del endotelio; así, el endotelio intacto o normal es antitrombótico y el endotelio activado o dañado es protrombótico (34) (Tabla III).

El concepto de activación de la CE fue descrito por primera vez en los años 80 a partir de numerosos estudios *in vitro*, asociado generalmente a un estado de enfermedad. Dichas investigaciones demuestran la capacidad de diversas sustancias (endotoxina, TNF-alfa, IL-6) para inducir la expresión de moléculas de adhesión, la actividad procoagulante y la presentación de antígenos (1-4). Actualmente, el término activación se considera como la capacidad de la célula endotelial de adquirir nuevas funciones sin evidencia de daño o división celular. Sin embargo, el concepto de que la célula está o no activada es una simplificación por las siguientes razones: a) la CE tiene un amplio espectro de respuesta; b) la activación de cada CE depende del momento y el lugar en que ocurra (por ejemplo, la P-selectina que se

considera un marcador de activación celular se expresa constitutivamente en los microvasos dérmicos de la piel no inflamada) y c) los inductores como trombina, lipopolisacáridos y citoquinas proinflamatorias tienen distinto efecto de acuerdo al fenotipo de la CE (Tabla IV).

Resumiendo, el endotelio, altamente adaptativo, está permanentemente pensando y respondiendo a las distintas alteraciones a nivel extracelular y no se debería hablar de un endotelio activado o no activado, sino de un espectro de activación continuo que ocurriría tanto en condiciones fisiológicas como en respuesta a diversos estados de enfermedad. El mecanismo de transición entre una CE funcionante y disfuncionante no está esclarecido aún. La disfunción endotelial usualmente comienza como la respuesta fisiológica a un estímulo dado que luego se torna excesiva o descontrolada por un defecto en la regulación de la cascada inflamatoria (2) (31) (35).

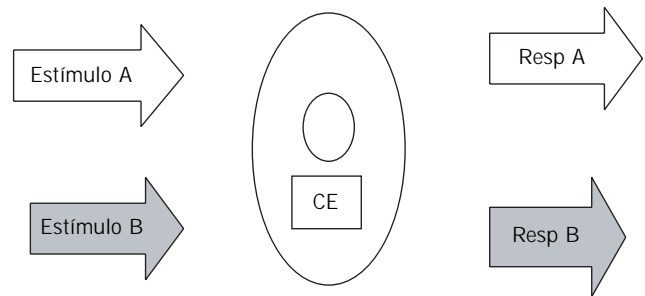


Fig. 1a. La respuesta sólo depende del medioambiente en que se encuentra la célula endotelial. Si las células fueran intrínsecamente idénticas originarían una respuesta diferente para cada estímulo de su entorno.

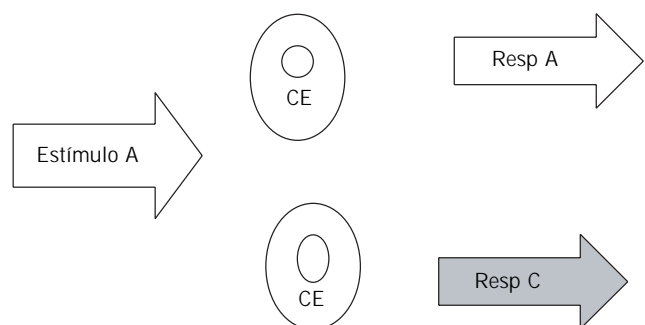


Fig. 1b. La respuesta de cada célula endotelial está determinada genéticamente. Para un estímulo dado la respuesta de cada CE es diferente y está determinada genéticamente.

Fig. 1. Mecanismos de la heterogeneidad endotelial. Ambos mecanismos operan en el organismo intacto y contribuyen a mantener la heterogeneidad endotelial.

Tabla III. Sustancias que intervienen en la regulación de la hemostasia por el endotelio.

| ENDOTELIO EN REPOSO | ENDOTELIO DAÑADO O ACTIVADO |
|-----------------------|---|
| Antitrombótico | Protrombótico |
| Glicosaminoglicanos | Receptores para proteasas activadas (PARs) |
| Trombomodulina | Factor tisular |
| TFPI | Receptor de trombina Factor von Willebrand |
| Producción de t-PA | PAI-1 |
| Expresión de u-PAR | |
| Sitios de unión a PLg | |
| Anexina II | |

ROL DE LA CÉLULA ENDOTELIAL EN EL INICIO DE LA COAGULACIÓN

El factor tisular (TF: *tissue factor*), una proteína transmembrana de 45 kDa sintetizada constitutivamente por numerosas células del organismo que no tienen contacto directo con la sangre, se considera actualmente como el principal iniciador del sistema de coagulación mediante su unión al factor VIIa (36). En las células que tienen contacto con la sangre, la síntesis y expresión de TF es inducida, *in vitro*, por diversas sustancias como citoquinas proinflamatorias y endotoxinas.

Las citoquinas (TNF-alfa, IL-6), la trombina, la hipoxia y las lipoproteínas oxidadas inducen la expresión de TF en las células endoteliales vasculares *in vitro*. Observaciones *ex vivo* apoyan la idea de que la CE está involucrada en la activación del sistema de coagulación mediado por TF durante una infección severa (37). También se ha demostrado la presencia de CE circulantes que expresan TF en pacientes con anemia drepanocítica (38).

La expresión del TF por la CE parece estar confirmada en ciertos órganos y lechos vasculares, pero en

función de la heterogeneidad señalada la síntesis varía en tiempo y espacio (2). Hasta el momento no se ha demostrado la expresión de TF por la CE *in vivo* aún ante la presencia de potentes agonistas, lo cual constituye otro ejemplo de las diferencias de comportamiento entre CE *in vivo* y en cultivo.

La CE estimulada por citoquinas también expresa un receptor de proteasas activadas (PAR-1) que une trombina, FIXa, y FXa y aumenta la expresión de TF amplificando de este modo la activación del sistema de coagulación. Se han descrito diferencias tisulares y de especie en la expresión de los receptores para proteasas (39).

El Factor von Willebrand (FvW) es sintetizado constitutivamente por la CE y es liberado de los cuerpos de Weibel Palade por agonistas como la trombina, IL-1, la vasopresina, la oclusión venosa y el ejercicio físico. Si bien también es sintetizado por las plaquetas, diversos estudios demuestran que la mayoría del FvW plasmático proviene de la síntesis endotelial (40) (41).

ROL DE LA CÉLULA ENDOTELIAL EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN

La generación de trombina es regulada por la anti-trombina III (ATIII), el sistema de la proteína C (PC) y el inhibidor del factor tisular (TFPI).

La CE interviene en los tres sistemas de diferentes formas:

- a) Sistema de la ATIII: La matriz que rodea al endotelio contiene heparán-sulfato y glicosaminoglicanos relacionados (GAGs) que promueven la actividad de la ATIII. Existen trabajos que señalan una disminución de la síntesis de GAGs por acción de las citoquinas proinflamatorias lo cual disminuiría la capacidad anticoagulante del endotelio (42).
- b) La CE expresa trombomodulina (TM) cofactor de la PC que aumenta varias veces la velocidad

Tabla IV. Respuesta in vitro de las distintas células endoteliales a diversos agonistas

| Agonista | Efecto sobre CE |
|---|---|
| Factor de necrosis tumoral | Desciende la expresión de trombomodulina Incrementa la expresión de PAI y TF |
| Interleuquina -1 | Desciende la expresión de trombomodulina |
| Factor de crecimiento | Desciende la expresión de trombomodulina |
| Factor de crecimiento de endotelio vascular | Incrementa la expresión de trombomodulina, PAI-1 y t-PA |
| Factor de crecimiento derivado de plaquetas | Incrementa la expresión de factor von Willebrand |
| Shear stress | Incrementa la expresión de trombomodulina, PAI-1 y t-PA. |
| Trombina | Reprime la expresión génica en CE dérmica. |
| Interleuquina-1 | |
| Hipoxia | Incrementa la expresión de PAI Desciende la expresión de t-PA |

de activación de PC mediada por trombina. La unión de trombina a trombosmodulina también disminuye la capacidad de enzima para activar plaquetas, FV, FXIII, fibrinógeno y promueve la actividad fibrinolítica de la CE. La trombosmodulina se expresa en todos los vasos excepto en el cerebro. Las CE de los grandes vasos también expresan receptores para la proteína C activada (PCa) (43).

In vitro, las citoquinas proinflamatorias disminuyen la expresión de trombosmodulina y estudios recientes han demostrado que en pacientes con sepsis severa ha descendido la expresión de la TM en la superficie de la CE (44). La oclusión venosa aumenta la expresión de trombosmodulina soluble en individuos sanos (45).

- c) Inhibidor del camino del factor tisular (TFPI): Este inhibidor, tipo Kunitz, sintetizado por la célula endotelial inhibe FXa y FVIIa unido al TF, regulando así la formación de trombina. El TFPI es liberado por las CE por acción de heparina. No hay estudios concluyentes acerca del comportamiento de los niveles de TFPI cuando las CE son activadas por citoquinas proinflamatorias (46).

ROL DE LA CÉLULA ENDOTELIAL EN EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Las células endoteliales sintetizan activadores e inhibidores del sistema fibrinolítico (activador tisular del plasminógeno: t-PA, inhibidor del activador tisular del plasminógeno: PAI) y receptores de membrana para algunos de sus componentes (receptores para el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PAR) y sitios de unión para plasminógeno) (47).

El activador tisular del plasminógeno es secretado en forma constitutiva y aumenta su síntesis como respuesta a la presencia de trombina, la oclusión venosa y la vasopresina; por otro lado, la respuesta inicial a la endotoxina es un rápido ascenso de los niveles de t-PA que luego son rápidamente inhibidos por un gran incremento en los niveles de PAI (48).

La síntesis de PAI-1 es estimulada por trombina, endotoxina, varias citoquinas (TNF y IL-1); en cambio, las CE en reposo no expresan prácticamente inhibidor sino que el hígado sería la mayor fuente del PAI plasmático (49).

Experiencias utilizando CE en cultivo han establecido el concepto de que la superficie del endotelio intacto es profibrinolítica contribuyendo así a mantener la fluidez de la sangre. Sin embargo, con modelos animales se ha demostrado que esta hipótesis no es observada *in vivo*. La contribución de la célula endotelial al potencial fibrinolítico dependerá fundamentalmente del estado y del tipo de CE en cada instante.

CONCEPTO DE TROMBOSIS COMO UNA ENFERMEDAD VASCULAR LECHO-ESPECÍFICA

Como ya ha sido señalado, la hemostasia es un mecanismo fisiológico representado por un delicado equilibrio entre fuerzas protrombóticas y antitrombóticas.

En condiciones normales este equilibrio está regulado por un conjunto complejo de mecanismos donde la célula endotelial es uno de los principales protagonistas. Estos mecanismos son capaces de integrar múltiples señales para generar una respuesta que varía en tiempo y espacio, así, en cada segmento del lecho vascular la CE es capaz de cambiar el balance hemostático momento a momento respondiendo a los cambios de su entorno local.

Los estados hipercoagulables congénitos y adquiridos aparecen cuando hay un desbalance entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas del plasma, con predominio de esta última (35) (50).

Diversos estudios han demostrado que pacientes con distintas alteraciones protrombóticas, congénitas o adquiridas, presentan trombosis en una localización determinada de la vasculatura (Tabla V) (31).

Un importante interrogante es ¿por qué un desbalance de tipo sistémico, como puede ser el déficit de un inhibidor, se expresa fenotípicamente como una trombosis local?

Teniendo en cuenta los conocimientos actuales de heterogeneidad endotelial y que los componentes hemostáticos varían en tiempo y espacio, estos hallazgos clínicos podrían explicarse con el concepto aparecido recientemente de hemostasia específica de lecho vascular (2) (31).

Este modelo propone que el endotelio sería el encargado de integrar las diferentes señales extracelulares y generar una respuesta celular diferente en cada región de la vasculatura. Basada en distintas investigaciones (Tabla III), se podría pensar que en condiciones normales, las células endoteliales de distintos sitios expresan diferentes "fórmulas" de fuerzas anticoagulantes y procoagulantes para mantener la hemostasia local. De acuerdo a este modelo, por un lado el hígado sintetiza constantemente serinoproteasas, cofactores (FV y FVIII), fibrinógeno e inhibidores del sistema de coagulación, mientras que la médula ósea libera un número constante de monocitos (fuente de TF) y plaquetas (fuente de membranas fosfolípídicas). Las proteínas derivadas del hígado y las células derivadas de la médula son distribuidas en forma sistémica a los tejidos donde serían integradas dentro de un balance hemostático propio de cada lecho vascular.

Si existiera un cambio en el balance sistémico de proteínas o de componentes celulares (por ejemplo, déficit de PC o monocitos activados en sepsis), el desbalance sistémico podría interactuar con el balance

Tabla V. Sitios de trombosis habituales asociados a estados hipercoagulables sistémicos.

| Estado hipercoagulable | Sitio de trombosis característico |
|--|---|
| <i>Congénito</i> | |
| Déficit de PC | Venas profundas de las piernas |
| Deficiencia de PS | Venas profundas de las piernas |
| Deficiencia heterocigota de ATIII | Venas profundas de las piernas |
| Alteración del sitio de unión a heparinas en la molécula de ATIII | Venas profundas y arterias |
| Factor V Leiden | Venas profundas y arterias |
| Protrombina 20210 | Venas profundas, cerebro, arterias coronarias y cerebrales# |
| <i>Adquirido</i> | |
| Hemoglobinuria paroxística nocturna | Venas portal y hepática |
| Enfermedad mieloproliferativa | Venas portal y hepática |
| Necrosis de piel inducida por warfarina | Microvasculatura |
| Púrpura trombocitopénica trombótica | Microvasculatura, excepto en pulmón |
| Síndrome antifosfolípidos | Arterias y venas |
| # - La asociación entre la presencia de P20210 y trombosis arterial requiere mayores estudios. | |

endotelial local actuando en forma diferente de un sitio a otro de la vasculatura.

Un ejemplo clínico que apoya este modelo es que la necrosis de piel inducida por warfarina o la púrpura *fulminans* están asociadas a un déficit de PC y a una trombosis de la microvasculatura dérmica; el hallazgo podría interpretarse como que el balance hemostático local de las células endoteliales postcapilares dérmicas es desproporcionadamente sensible a los cambios sistémicos de PC (51).

También, cambios locales en el fenotipo endotelial podrían acentuar la alteración sistémica contribuyendo al fenotipo trombótico.

Existen distintas experiencias con animales cuyos resultados apoyan el modelo de hemostasia lecho-específica: a) se ha observado incremento de la deposición de fibrina en diversos órganos (pulmón, corazón y bazo) pero no en cerebro en ratones *knock-out* para la TM de célula endotelial lo cual podría interpretarse como que a nivel cerebral la TM prácticamente no interviene en el balance hemostático; cuando estos ratones son sometidos a hipoxia se produce un incremento de 10 veces en la fibrina depositada en el pulmón pero no hay variación en los depósitos de los otros órganos (52); b) ratones *knock-out* para t-PA y u-PA (activador del plasminógeno tipo uroquinasa) presentan depósitos de fibrina en corazón, bazo y pulmones pero no en cerebro y riñones y c) además, la cantidad de fibrina depositada en los distintos órganos para lo distintos déficit es diferentes (53).

Los datos de estos estudios sugieren que la trombosis ocurre en un órgano determinado como resultado de un intrincado mecanismo donde intervienen factores genéticos y ambientales.

El objetivo de las investigaciones futuras será, entonces, decodificar las ecuaciones que gobiernen la hemostasia en cada zona de la vasculatura.

Estas investigaciones deberán tener en cuenta no sólo los componentes clásicos sintetizados por el endotelio, sino la contribución relativa de otros factores locales como el flujo regional, las interacciones con monocitos y plaquetas y la liberación de micropartículas.

CORRESPONDENCIA

DRA. CRISTINA DUBOSCQ
Servicio de Hematología y Hemoterapia
del Hospital Británico
Perdriel 74
1280 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES. Argentina
E-mail: cristinaduboscq@speedy.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Cines D, Pollak E, Buck C, Loscalzo J, Zimmerman G, McEver R, *et al.* Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91 (10): 3527-61.
2. Aird WC. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1392-406.
3. Proceedings of the Third Margaux Conference on Critical Illness: The endothelium - an Underrecognized Organ in Critical Illness? Sedona, Arizona, USA. November 14-18, 2001. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): S179-348.
4. Poer JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990; 70: 427-51.

5. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): S302-12.
6. Kinasewitz G, Yan S, Basson B, Comp P, Russell J, Cariou A, *et al.* Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism (ISRCTN 74215569). *Crit Care* 2004; Vol 8 (2): R82-90.
7. Duboscq C, Porterie P, Wainztein N, Kordich L. Interleukine and endothelial damage markers in septic patients. *Blood* 1999; 10 (Suppl 1): Abst 3477.
8. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Source of and a target of inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29 (7 Suppl): S21-7.
9. Blann A, Farrel A, Picton A, McCollum C. Relation between endothelial cell markers and arterial stenosis in peripheral and carotid artery disease. *Thromb Res* 2000; 97: 209-16.
10. Bonetti PO, Lerman Lo, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
11. Haire W. Multiple organ dysfunction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): S257-67.
12. Duboscq C, Bullorsky E, Shanley C, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O. Evaluación del daño endotelial en la enfermedad de injerto-contra-huésped. *Hematología* 2001; 5 (2): 165.
13. Quintana I, Duboscq C, Murúa A, Galarza C, Cámara M, Kordich L. High dermatan sulphate plasmatic levels in elderly individuals. *Br J Haematol* 1998;102 (1): 357.
14. Upchurch G, Welch G, Loscalzo J. Homocysteine, EDRF and endothelial function. *J Nutr* 1996; 126 (4 Suppl): 1290S-4.
15. Van Guldener C, Stehouwer C. Hyperhomocysteinemia vascular pathology and endothelial dysfunction. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 (3): 281-9.
16. Ruoslahti E. Specialization of tumor vasculature. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 83-90.
17. St Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, *et al.* Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 2000; 289: 1197-202.
18. Jacobson S, Egberg N, Hylander B, Lundahl J. Correlation between soluble markers of endothelial dysfunction in patients with renal failure. *Am J Nephrol* 2002; 22: 42-7.
19. Gaenger H, Marschang P, Sturn W, Neumayr G, Vogel W, Patsch J, Weiss SG. Association between increased iron stores and impaired endothelial function in patients with hereditary hemochromatosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2189-94.
20. Targonski P, Bpnetti P, Pumper G, Higano S, Holmes D, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003; 107: 2805-9.
21. Cherian P, Hankey G, Eikelboom J, Thom J, Baker RI, McQuillan A, *et al.* Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2132-7.
22. Amar J, Perez L, Burcelin R, Chamontin B. Arteries, inflammation and insulin resistance. *J Hypertens Suppl* 2006; 24 (5): S18-20.
23. Mutunga M, Fulton B, Bullock R, Batchelor A, Gascoigne A, Gillespie JI, *et al.* Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (1): 195-200.
24. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. Changes of the hemostatic network in critically ill patients –Is there a difference between sepsis, trauma and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000; 28 (2): 445-50.
25. Jy W, Jimenez J, Horstman L, Mauro L, Bidot C, Yaniz M *et al.* Microparticles derived from platelets (PMP), endothelial (EMP) and leukocytes (LMP) exhibit distinctive hemostatic and inflammatory activities. *Blood* 2005; 106 (11): 1029.
26. Quyyumi A. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003; 91 (12A): 19H-24H.
27. Aird W. Endothelial cell heterogeneity. *Crit Care Med* 2003; 31 (4 Suppl): S221-30.
28. Aird WC. Endothelial cell dynamics and complexity theory. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): S180-5.
29. Page C, Rose M, Yacoub M, Pigott. Antigenic heterogeneity of vascular endothelium. *Am J Pathol* 1992; 141: 673-83.
30. Davies PF, Zilbelberg J, Helmke B. Spatial microstimul in-endothelial mechano signaling. *Circ Res* 2003; 92: 359-70.
31. Rosenberg R, Aird W. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340 (20): 1555-64.
32. Zhu DZ, Cheng CF, Pauli BU. Mediation of lung metastasis of murine melanomas by a lung specific endothelial cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9568-72.
33. Millici AJ, Furie MB, Carley WW. The formation of fenestrations and channels by capillary endothelium *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6181-5.
34. Bombeli T, Mueller M, Haeblerli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77 (3): 408-23.
35. Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Haemost* 2000; 26 (5): 463-78.
36. Mann KG, van't Veer C, Cawthorn K, Butenas S. The role of tissue factor pathway in initiation of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Suppl 1): S3-S7.
37. Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, van Deventer SJ, *et al.* The *in vivo* kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000; 96 (2): 554-9.
38. Solovey A, Solovey AN, Harkness J, Heibel RP: Modulation of endothelial cell activation in sickle cell disease: a pilot study. *Blood* 2001, 97: 1937-41.
39. Kataoka H, Hamilton JR, McKemy DD, Camerer E, Zheng YW, Cheng A, *et al.* Protease-activated receptors 1 and 4 mediate thrombin signaling in endothelial cells. *Blood* 2003; 102 (9): 3224-31.
40. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL. Synthesis of von

- Willebrand factor by cultured human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 1906-9
41. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis and the endothelium: The first 30 years. Thromb Haemost 2006; 5 (1): 49-55.
 42. Bourin M, Lindahl U. Glycosaminoglycans and the regulation of blood coagulation. Biochem J 1993; 289: 313-30.
 43. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. J Biol Chem 1989; 264: 4743-6.
 44. Moore K, Esmon C, Esmon N. Tumor necrosis factor leads to internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine aortic endothelial cells in culture. Blood 1989; 73: 159-65 .
 45. Duboscq C, Lauricella A, Kordich L. Niveles de E- selectina y trombomodulina post oclusión venosa en individuos sanos. Acta Bioquím Clín Latinoam 2001; Supl. 2: 114.
 46. Broze G. Tissue factor pathway inhibitor and the current concepto of blood coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis 1995; 6 (Suppl 1): S7-13.
 47. Duboscq C. El sistema fibrinolítico en pacientes sépticos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires; 1997.
 48. Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, Van der Poll, Buller HR, Hack CE, *et al.* Plasminogen activator and plasminogen inhibitor 1 realese during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. Clin Sci (Lond) 1995; 88 (5): 587-94.
 49. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression *in vivo*. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor alpha, and transforming growth factor-beta. J Clin Invest 1991; 88: 1346-53.
 50. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353: 1167-73
 51. Comp P, Elrod J, Karzenski S. Warfarin-induced skin necrosis. Semin Thromb Hemost 1990; 16: 293-8
 52. Isermann B, Hendrickson SB, Zogg M, Wing M, Cummiskey M, Kisanuki YY, *et al.* Endothelium-specific loss of murine thrombomodulin disrupts the protein C anticoagulant pathway and cause juvenile-onset thrombosis. J Clin Invest 2001; 108 (4): 537-46.
 53. Yanamoto K, Lokustof D. Fibrin deposition in tissues from endotoxin-treated mice correlates with decreased in the expression of urokinase type but not tissue type plasminogen activator. J Clin Invest 1996 jun 1; 97 (11): 2440-51

Aceptado para su publicación el 22 de septiembre de 2006

