

# La Respuesta del Endotelio Vascular a la Inflamación, Hipoxia y Sepsis

## Response to Vascular Endothelial Inflammation, Hypoxia and Sepsis

Bismar Jorge Gutiérrez Choque<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina de 3<sup>er</sup> año. Universidad Mayor de San Andrés La Paz-Bolivia

### Correspondencia a:

Bismar Jorge Gutiérrez Choque  
+591 60606189

### E-Mail:

thebismar12@hotmail.com

### Recibido:

19 de noviembre de 2015

### Aceptado:

05 de octubre de 2016

scientifica.umsa.bo

### Resumen

Las alteraciones de las células endoteliales y la vasculatura desempeñan un papel central en la patogénesis de un amplio espectro de condiciones mórbidas humanas; por ende como células endoteliales, tienen la función clave de participar en el mantenimiento de la funcionalidad capilar. El endotelio está directamente implicado en las enfermedades vasculares periféricas, accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardíacas, la diabetes, resistencia a la insulina, insuficiencia renal crónica, el crecimiento tumoral, la metástasis, la trombosis venosa y las enfermedades infecciosas severas. La disfunción del endotelio vascular es por tanto una característica de las enfermedades humanas.

La inflamación es una respuesta ante la agresión de un agente lesivo o potencialmente lesivo que puede ser físico, químico o biológico. En la inflamación hay una serie de procesos que tienen como fin la reparación del área afectada, es así que el endotelio responde con cambios vasculares y celulares. Los cambios vasculares se asocian a modificaciones en el calibre y flujo vascular; los cambios celulares, a la expresión de moléculas en la superficie de las células endoteliales que favorecen el paso de células del sistema inmunitario hacia el espacio extravascular. El endotelio participa como sensor activando a los Factores Inducidos por Hipoxia (HIF) en respuesta a la hipoxia. Estos empezarán un proceso de transcripción de las moléculas Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y Eritropoyetina (EPO) los cuales tienen funciones fisiológicas en respuesta a este estado de baja concentración de oxígeno. En la sepsis el endotelio sufre un estado de disfunción en el cual se encuentra incapacitado de poder establecer un buen tono vascular y un flujo adecuado a los tejidos, ocasionando shock y en última instancia falla multiorgánica.

En esta revisión, se abordan las principales alteraciones endoteliales que se encuentran en situaciones como la sepsis, la respuesta inflamatoria y el fenómeno hipóxico.

### Palabras clave:

Endotelio, inflamación, hipoxia, sepsis.

### Abstract

Alterations in endothelial cells and vasculature play an important part in the pathogenesis of a broad spectrum of human morbid conditions; consequently endothelial cells play a key role in the maintenance of capillary functionality. The endothelium is directly involved in peripheral vascular disease, stroke, heart disease, diabetes, insulin resistance, chronic renal failure, tumor growth, metastasis, venous thrombosis and severe infectious diseases. Therefore, vascular endothelium dysfunctions are a characteristic of human diseases.

An inflammation is a response to the aggression of a harmful or potentially harmful agent can either be physical, chemical or biological. In an inflammation there are a number of processes that aim to repair the affected area so the endothelium responds with vascular and cellular changes. The vascular changes are associated with changes in the size and vascular flow; cellular changes, with expression molecules on the surface of endothelial cells that facilitate the passage of immune system cells into the extravascular space. Endothelium participates as sensor activating the hypoxia-induced factors (HIF), in response to hypoxia, which begin a process of transcribing the Factor molecules Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) and erythropoietin (EPO) which have physiological functions in response to this state of low oxygen concentration. In sepsis, endothelium dysfunction undergoes a state in which it is unable to establish a proper vascular tone and proper flow to the tissues, causing shock and ultimately multiple organ failure.

In this review, the main endothelial abnormalities found in situations such as sepsis, inflammatory response and the hypoxic phenomenon are discussed.

### Keywords:

Endothelium, inflammation, hypoxia, sepsis.

### INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular se constituye hoy en día como un blanco terapéutico. La sepsis se ha convertido en un problema creciente, cada vez con mucha más trascen-

dencia y un dolor de cabeza a la hora de presentar un manejo adecuado de este síndrome. El endotelio juega un papel importante en procesos fisiológicos como la inflamación y también responde en forma inmediata a las bajas concentraciones de oxígeno en la sangre. El

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

endotelio tiene un papel crucial en la prestación del balance hemostático adecuado. La función de las células endoteliales supera notablemente la de proporcionar una capa interior no trombogénica de la pared vascular que ayuda a mantener la fluidez de la sangre. En condiciones fisiológicas, las células endoteliales previenen la trombosis por medio de diferentes mecanismos anticoagulantes y antiplaquetarios. Estas células están implicadas en todas las principales vías hemostáticas desencadenadas después de la lesión vascular y la formación de coágulos, la cual limita las áreas donde se necesita hemostasia para restaurar la integridad vascular.

La heterogeneidad del endotelio asegura la homeostasis adecuada en los diferentes órganos y partes del árbol vascular. El entorno local condiciona fenotipos de células endoteliales heterogéneas determinados por las necesidades locales. Esta heterogeneidad también explica las diversas respuestas patológicas a una integridad vascular alterada. La disfunción endotelial no sólo precede a la aterogénesis, también predispone a la trombosis arterial.

La gran mayoría de las células endoteliales se encuentran en la microvasculatura. Por lo tanto, no es de extrañar que las células endoteliales jueguen un papel clave en las enfermedades de la microcirculación como microangiopatía trombótica y la coagulación intravascular diseminada. En esta última, el endotelio es la interfaz entre la inflamación y la activación inapropiada del sistema de coagulación.

El endotelio es considerado en la actualidad un órgano más de nuestra economía. Este artículo aborda aspectos fisiopatológicos de la participación del endotelio vascular en la respuesta inflamatoria, hipoxia y sepsis.

### El Endotelio como órgano

El endotelio es una monocapa de células que recubren el interior de los vasos sanguíneos incluyendo el corazón donde se llama endocardio. Está conformado por las células endoteliales que son células aplanadas, tiene una longitud de 50 micrómetros y un ancho promedio de 10 micrómetros. Estas células dotan al sistema cardiovascular una gran área para la irrigación, es así, que tiene un área de aproximadamente 400 m<sup>2</sup>. Las células endoteliales están en contacto directo con la membrana basal donde existen sustancias como colágeno, proteoglicanos, heparán sulfato y otras con diversas funciones sobre todo estructurales; en la parte luminal las células endoteliales en contacto con la sangre poseen mucopolisacáridos, glicoproteínas, fibrinógeno y algo de fibrina.

El endotelio tiene un sistema de macromoléculas y otro de micromoléculas. El sistema de macromoléculas está conformado por Heparan sulfato, fibronectina, interleucina (IL), factor de von Willebrand (FvW), activador tisular de plasminógeno (t-PA), inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y factores de crecimiento; el sistema de micromoléculas está conformado por óxido nítrico (NO), prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), endotelina 1 (ET-1), Leucotrienos y anión superóxido.<sup>37</sup>

Algunas de las muchas funciones que tiene el endotelio podemos resumirla de la siguiente manera:

- Actúan como barrera permeable selectiva que interviene en mecanismos de pinocitosis y fagocitosis.
- Regula el tono vascular mediante:
  - Vasodilatadores > EDRF-NO, PGI<sub>2</sub>, EDHF
  - Vasoconstrictores > ET-1, TXA<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>
- Interviene en la adhesión de leucocitos mediante Selectinas y moléculas ICAM y VCAM, y la secreción de MCP-1 e IL-8.

- Controla el crecimiento del músculo liso vascular (mlv) mediante la
  - Inhibición del crecimiento: Heparina, glucosaminoglucanos, EDRF-NO, TGF- $\alpha$ .
  - Promueven el crecimiento: PDGF, IGF-1, IL-1, FGF, ET-1.
- Antiagregante y antitrombotico: Evita la adherencia plaquetaria.
- Interviene en la conversión de AG-I en AG-II.
- Participa en la angiogénesis.
- Secreta colágeno, GAG y fibronectina.

La monocapa de células endoteliales (CE) que tapiza las paredes vasculares controla la comunicación entre la sangre y los vasos, ejerciendo un papel dual como sensor y transmisor de señales.<sup>2,8</sup>

### Participación del Endotelio en el Proceso Inflamatorio

La inflamación es una respuesta ante la agresión de un agente lesivo o potencialmente lesivo que puede ser físico, químico o biológico. La inflamación tiene como objetivo reconocer al agente, aislarlo, destruirlo e iniciar la reparación del tejido dañado. Para lograr estos fines, están incorporadas en este proceso las células del sistema inmune, las citosinas y el endotelio.<sup>1,3,5,22</sup>

El endotelio físicamente separa el compartimiento intravascular del compartimiento intersticial; en el compartimiento intravascular se encuentra la sangre con todos sus componentes (elementos formes y plasma), cuando un tejido es dañado por algún elemento este responde con la inflamación. Este proceso tiene dos etapas que están sobrepuestas, pero se las estudiará por separado para objetivos didácticos. Clásicamente se la divide en una etapa vascular y en una etapa celular. En la etapa vascular hay cambios en el flujo y en el calibre vascular, y cambios en la permeabilidad vascular. En los cambios del flujo y del calibre vascular, primero hay una vasoconstricción transitoria dado por la respuesta al daño de la capa muscular de los vasos de mediano calibre, en los vasos de pequeño calibre por la acción de la 5-HT (5-Hidroxitriptamina) y endotelina; segundo, hay una vasodilatación producida de forma inmediata y transitoria por la secreción de histamina (la cual produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular) de las células cebadas y mastocitarias; tercero, una vasodilatación tardía y sostenida por acción de las prostaglandinas (PG) y óxido nítrico (NO); cuarto, disminución de la velocidad de circulación por aumento de la permeabilidad con producción de exudado y aumento de la viscosidad sanguínea por aumento de la concentración de hematíes, por lo que hay estasis sanguínea y migración leucocitaria. El endotelio tiene un papel importante en este último proceso que se conecta con la etapa celular, en esta etapa participan varias células pero principalmente los neutrófilos y otros leucocitos.<sup>3,5,6</sup> Para que el leucocito alcance el lugar donde va cumplir su función, tiene que haber inflamación, se produce así vasodilatación por efecto de la histamina, la serotonina, las fracciones C3a, C5a y la trombina, péptidos vasoactivos tales como el factor activador de las plaquetas (PAF) y reducción del flujo circulatorio capilar prevenular, lo que acerca los neutrófilos al endotelio capilar.<sup>6,8,22</sup> Después de que el leucocito se aleja de su eje axial en la circulación toma contacto con el endotelio y empieza a rodar y a adherirse, en esta fase utiliza como componentes a selectinas y ligandos, presentes en el endotelio vascular y la superficie del neutrófilo. Las células endoteliales expresan dos tipos de selectinas, llamadas selectina P (GMP140) y selectina E (ELAM-1). La selectina P se redistribuye rápidamente en la superficie en respuesta a productos microbianos, citocinas, histamina de los mastocitos y trombina generada durante la coagulación de la sangre. La selectina E se sintetiza y expresa en la superficie de la célula endotelial al cabo

de 1 a 2 h en respuesta a las citocinas: interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y productos microbianos como el lipopolisacárido (LPS).<sup>22</sup> Los ligandos presentes en el leucocito, son grupos glucídicos complejos sialilados relacionados con la familia Lewis X o Lewis A. Son glucoproteínas que se unen a las selectinas presentes en el endotelio capilar y son para SELECTINA P / PSGL – 1 y para SELECTINA E / ESGL – 1. Los leucocitos presentan a la Selectina L (LAM-1) y su ligando está presente en el endotelio venular alto, que es una sialomucina llamada Adresina del ganglio periférico (PNAd).<sup>6,8</sup> Esta adherencia reduce la velocidad del leucocito de 100  $\mu\text{m/s}$  a 1  $\mu\text{m/s}$ , es decir el leucocito se fija con baja afinidad y luego se desprende y se vuelve a fijar. Otras moléculas que se llaman  $\beta 2$  – integrinas y sus moléculas de adhesión intercelular ICAM – 1 (CD54) y ICAM – 2 (CD102), estas moléculas hacen que el neutrófilo se fije más firmemente al endotelio, inmediatamente el leucocito secreta IL – 8 que atrae más leucocitos, y expresa mayor cantidad de ligandos que lo fijan más al endotelio; después de este proceso, estas células migran por el espacio intercelular emitiendo pseudópodos con una velocidad de 50  $\mu\text{m/min}$  que primero se adhieren a moléculas JAM – A, B y C (CD31) y después al receptor CD47. Las moléculas SIRPA alfa o proteínas reguladoras de señal, antes de su fosforilación, facilitan la diapédesis. Después de haber alcanzado el otro lado y haber atravesado la unión intercelular, los neutrófilos liberan elastasas y gelatinasas para romper la matriz extracelular y la fibronectina, estos neutrófilos siguen un gradiente quimiotáctico que los hace migrar. El agente quimiotáctico es inducido por bacterias, endotoxinas o por el mismo endotelio.<sup>6,8,22</sup>

### ¿Cómo responde el Endotelio frente a la Hipoxia?

El oxígeno juega un papel importante en la generación de energía a nivel celular. Los vasos de la microcirculación tienen la función de entregar el oxígeno a los tejidos para los procesos metabólicos que siguen la vía aerobia. Cuando hay un entorno en el que el organismo se encuentra ante una baja presión de oxígeno se la conoce como hipoxia y se traduce en una disminución de la PaO<sub>2</sub> la cual se conoce como hipoxemia. Se debe recordar que sin oxígeno la cadena respiratoria se detiene, no se genera un gradiente de protones entre ambos lados de la membrana mitocondrial interna, por lo tanto no hay fosforilación oxidativa. En estas condiciones el piruvato ya no puede pasar a Acetil CoA y toma la vía anaerobia que es muy ineficiente y toxica porque produce ácido láctico que cuando sobrepasa los valores normales produce muerte celular con la consiguiente Disfunción Multiorgánica.<sup>3,5,13,15</sup>

La respuesta a la hipoxia requiere un alto nivel de coordinación. En los mamíferos superiores la respuesta a la Hipoxia incluye adaptaciones de la función respiratoria y hemodinámica. Estas adaptaciones se manifiestan con un aumento en la expresión de ciertas hormonas que median los cambios para esta adaptación.<sup>3,11</sup>

En esta sección revisaremos los dos principales mediadores de esta adaptación; el VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular) y EPO (Eritropoyetina).<sup>2,11,33</sup>

El VEGF es el inductor de la formación de vasos sanguíneos, se llama vasculogénesis al proceso de formación de vasos de Novo que sucede durante el desarrollo embrionario; y se llama angiogénesis al proceso de formación de vasos nuevos de vasos preexistentes. El VEGF promueve la angiogénesis en procesos de inflamación crónica, tumores y cicatrización.

En la angiogénesis el VEGF estimula la supervivencia de células endoteliales, estimula la proliferación de estas células y su motilidad para la formación de nuevos capilares. Los VEGF realizan su función a través

de tres receptores con actividad Tirosin Kinasa, VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. El más importante es el VEGFR2 que participa en el proceso de angiogénesis.

Hay varios tipos de VEGF como VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PIGF (Factor de Crecimiento Placentario) este último es importante en la vasculogénesis. El receptor de VEGF-A es VEGFR1 y VEGFR2. VEGFR2 media la mayoría de las funciones del VEGF, y VEGFR1 actúa secuestrando VEGF para evitar su unión con VEGFR2, es decir, es su modulador. VEGF-C y VEGF-D se une al VEGFR3 y median la linfangiogénesis.<sup>31,33</sup>

También toma importancia una proteína que es codificada en los humanos por el gen HIF1A en el locus Cr14q 23.2 el cual es un factor de transcripción con dominios hélice bucle hélice-dominio PAS (HLH-PAS). Aumenta su expresión en estados de baja concentración de oxígeno, es decir, en hipoxia y codifica al factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). El HIF-1 está compuesto por dos subunidades, HIF- $\alpha$  y HIF- $\beta$ , que en condiciones de Normoxia están separadas; HIF- $\beta$  está presente en el citosol en falta o no de oxígeno. Siempre se están produciendo HIF's pero la subunidad HIF-1 $\alpha$  es ubiquitinada y degradada en los proteosomas.

En la hipoxia los HIF- $\alpha$  y HIF- $\beta$  forman un complejo y se translocan al núcleo para unirse y posteriormente activar los HRE's (Elementos de Respuesta a la Hipoxia) presentes en el DNA, que favorece la expresión de VEGF que luego se dirige a sus receptores presentes en el endotelio para producir generalmente angiogénesis, pero para la expresión de esta molécula se necesita además el Factor de transcripción Smad que es activado por el TGF- $\beta$ . Es probable que este sea una de las diferencias en la expresión de EPO y VEGF. Estudios recientes demostraron que la degradación del HIF- $\alpha$  es controlada por la Prolilhidroxilasa sensible al oxígeno. La ubiquitinación está estimulada por la proteína de Von Hippel – Lindau (pVHL) que se fija a la subunidad HIF-1 $\alpha$ .<sup>3,11,30,32</sup>

Otro mediador importante de esta adaptación es la Eritropoyetina (EPO), una hormona glucoproteica, que es el mediador natural de la eritropoyesis. El 90% se produce en las células intersticiales peritubulares del riñón y un 10% en el hígado y glándulas salivales. Se ha comprobado que la Eritropoyetina humana recombinada (rHuEPO) estimula la proliferación de células endoteliales, la producción de Endotelina-1 y a dosis suprafarmacológicas inducen la angiogénesis.<sup>33,34</sup>

En condiciones de Normoxia el promotor del gen de la EPO está inhibido por el factor GATA-2, sensible al oxígeno, en condiciones de hipoxia este factor disminuye. En condiciones de Normoxia el HIF-1 $\alpha$  está unido a la pVHL, de esta manera es reconocido por los proteosomas y por la Prolilhidroxilasa, y es ubiquitinada; pero en condiciones de hipoxia la Prolilhidroxilasa es inhibida y no se degrada al HIF-1 $\alpha$ . El HIF-1 $\alpha$  se une con su homólogo el HIF-1 $\beta$  y juntos se unen al reforzador (Enhancer) del gen de la EPO. Este reforzador tiene tres zonas; una zona al cual se une el HIF-1, una zona intermedia y una zona al cual se une el Factor Nuclear hepático-4 (HNF-4), además hay una zona en el HIF-1 en el que se une la p300; juntos todos estos inducen la transcripción en el gen de la EPO.<sup>32,34</sup>

### Endotelio en la Sepsis

La sepsis es un tema aún muy debatido. En el mes de febrero las publicaciones realizadas en la revista JAMA por Abraham y el grupo de trabajo de Singer, le han dado un giro a esta patología dándonos una nueva perspectiva científica hecha en base a un estudio con una población enorme. La nueva definición de sepsis ha cambiado y cada vez se hace más énfasis a la incapacidad del organismo a enfrentarse a ciertas infecciones. La sepsis

debe definirse como, la disfunción orgánica que, pone en peligro la vida causada por una respuesta mal regulada del huésped a la infección.<sup>36</sup>

En la sepsis se produce una activación endotelial masiva, exagerada y sostenida que se caracteriza por desequilibrio entre mediadores pro y antiinflamatorios, y pérdida del tono vasomotor. A causa de esto se produce una disfunción endotelial.<sup>10,12</sup> Como vimos anteriormente el endotelio cumple varias funciones en la inflamación, es así que esta respuesta compleja trata de aislar al agente lesivo, destruirlo y reparar las lesiones que provocaron esta respuesta.

Para dar una concepto amplio de la respuesta del endotelio en la sepsis, nos referiremos a la estructura antigénica presente en las bacterias GRAM (-), el Lipopolisacárido (LPS) que es el responsable de la iniciación de la respuesta inflamatoria, cuando está en la sangre se une a una proteína de fase aguda denominada Proteína de enlace a LPS (LBP), este se une al LPS, forman el complejo LBP-LPS y se unen al receptor mCD14 presente en la superficie celular de neutrófilos, macrófagos y monocitos. Después de la estimulación de estas células, empiezan a liberar a la circulación sCD14 que se sitúa en la superficie de las células endoteliales. Ambos CD14 actúan reconociendo no solo al LPS, también pueden reconocer al Peptidoglicano y al ácido teicoico. En las células del endotelio se expresan el TLR-2 (Toll Like Receptor-2) y TLR-4 que están regulados por el LPS, TNF- $\alpha$  y por el INF- $\gamma$ . El TLR-4 reconoce al LPS, recientemente se sabe que también puede reconocer a fMLP (Formil Methyl Leucil Fenilalanina). Los CD14 no tienen un dominio intracelular y por lo tanto no actúan solos, después de haberse unido al complejo LPS-LBP, el CD14 se une al Toll Like Receptor (TLR) e induce la activación de Protein Kinasas y del Factor Nuclear Kappa B (NF-kB). Después de la activación del NF-kB, las células endoteliales empiezan a expresar en su superficie selectina E, ICAM y VCAM.<sup>10,35</sup> Los macrófagos y monocitos en respuesta a la activación del NF-kB secretan TNF- $\alpha$ , y este junto a la IL-1 median la fisiopatología de la sepsis, alterando la temperatura (provocando fiebre o hipotermia), alterando el estado inotrópico del corazón, modificando la resistencia y permeabilidad vascular, interviniendo en la funcionalidad de la médula ósea y también actúan en la regulación de ciertas enzimas, tales como la Lactato deshidrogenasa (LDH) y la lipoproteinlipasa, que modifican el consumo de energía a nivel celular, recientes estudios apoyan la idea de que el estado de shock séptico no es provocado por las endotoxinas, si no es provocado por la respuesta exagerada del organismo mediante las citocinas.<sup>35</sup>

El endotelio tiene el papel de vasodilatar, secretar sustancias anticoagulantes y de ser antiadhesivo, en periodos de no agresión. En la sepsis el endotelio pasa a un estado hiperactivo en el cual hay un estado de procoagulación y también un estado proadhesivo.

La sepsis probablemente empiece con una bacteriemia. El organismo responde mediante la síntesis de citocinas tales como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 que inmediatamente tiene un efecto sobre las resistencias vasculares sistémicas, provocando un estado de vasodilatación y aumento del gasto cardiaco, aumento de la permeabilidad vascular con salida de líquido al espacio intersticial, daño al endotelio mediado por el TNF- $\alpha$  que tiene efecto sobre las Cadherinas presentes en la unión intercelular, alterando así la función de barrera del endotelio. Al haber aumento de la permeabilidad vascular se genera edema intersticial, con pérdida del volumen efectivo circulante que es uno de los determinantes de la oferta de oxígeno a los tejidos. Esta disminución de la oferta de oxígeno, hace que se altere el metabolismo aerobio y se empiece a seguir la vía anaerobia con la consiguiente producción de Lactato. Este aumento de la producción de la sustancia es uno de los determinantes para el estado de Shock y por último la Falla Multiorgánica. Las endotoxinas, citocinas y productos

de la inflamación producen apoptosis en el endotelio, mediante la activación de proteínas como Bcl-2, A1, A20 y otras. Este daño al endotelio favorece aún más el estado procoagulante al activar la vía extrínseca de la coagulación.<sup>10,32</sup>

El endotelio también se altera, tornando un ambiente procoagulante y proadhesivo. Estudios experimentales demostraron que estas células disminuyen la síntesis de trombomodulina, activador del plasminógeno tisular y Heparan sulfato; aumento de la expresión del Inhibidor del Activador de Plasminogeno 1 (PAI-1), factor tisular y aumento de la cantidad de fosfolípidos aniónicos libres que favorecen el estado procoagulante. Como vimos anteriormente la activación del NF-kB en la célula endotelial favorece la expresión de ICAM, VCAM y selectinas en la superficie del endotelio, tornando proadhesivo al endotelio.<sup>10,12,35</sup>

## CONCLUSIONES

El endotelio sin duda cumple un papel importante en la homeostasis. Los estados de inflamación e hipoxia son estrictamente regulados por mecanismos complejos que interactúan uno con el otro para mantener el equilibrio que los sistemas metabólicos necesitan para la producción de energía y para la respuesta ante agresiones, todo con el fin de mantener la homeostasis.

El estado de sepsis, es aun revisado por muchos científicos, desde varios puntos de vista y sobre todo teniendo en cuenta que el endotelio tiene una contribución muy importante en la homeostasis; cada vez más nos damos cuenta de que este estado, es causado por agentes que nuestro mismo organismo produce, amplificando y exagerando la respuesta ante una agresión.

## DISCUSIÓN

Al revisar los aspectos moleculares más generales de los estados de inflamación, hipoxia y sepsis, nos damos cuenta que el endotelio tiene papel importante respondiendo con las síntesis de moléculas que favorecen a la homeostasis de nuestro organismo. El conocimiento de la activación del HIF que favorece la expresión del VEGF y de la EPO, nos abre paso a encontrar nuevos blancos de tratamiento y manejo en ciertas patologías. Revisamos también que el VEGF no solo está presente en estados fisiológicos, también está presente en la angiogénesis en presencia de tumores e inflamaciones crónicas.

El manejo de la Sepsis aún es incierto, la mortalidad aun es grande y se siguen haciendo estudios en base a encontrar nuevos caminos en el manejo de la sepsis; el endotelio es un factor importante e igualmente la disfunción endotelial que cursa con un desbalance en el tono vascular y con una alteración del estado contráctil de las células endoteliales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Recasens M, Ricart W, Fernández JM. Obesidad e inflamación. REV MED UNIV NAVARRA. 2004; 48(2): 39-54. Disponible en: <http://documents.mx/documents/obesidad-e-inflamacion.html>.
- Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. Biología Celular y Molecular. 5ª Ed. Editorial Panamericana Argentina; Buenos Aires: 2005. Pp 619 – 621.
- Holger KE, Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation. N Engl J Med 2011; 364:656-65. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr0910283>.
- Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. BMJ 2007; 335:879-83. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/335/7625/879>.
- Ricciotti E, FitzGerald G. Prostaglandins and Inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol.

- 2011; 31(5): 986–1000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081099/>.
- <sup>6</sup> Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Inmunología Celular y Molecular*. 7ª Ed. Elsevier España; Barcelona: 2012.
- <sup>7</sup> Regueira T, Andresen M. Manipulación del transporte y consumo de oxígeno en la sepsis. *Rev Med Chile* 2010; 138: 233-242. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000200014](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000200014).
- <sup>8</sup> Tresguerres J. *Fisiología Humana*. 4ª Ed. McGraw Hill Interamericana; Madrid: 2011.
- <sup>9</sup> Montes J, Flores J, Barrón EA. Histamina, receptores y antagonistas. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2005; 68 (3): 164-169. Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=36166&id\\_seccion=330&id\\_ejemplar=3737&id\\_revista=29](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=36166&id_seccion=330&id_ejemplar=3737&id_revista=29).
- <sup>10</sup> Tomicic V, Guerrero YJ. Endotelio y sepsis. *Med Intensiva*. 2005; 29(3):142-50. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/endotelio-sepsis/articulo/13074186/>.
- <sup>11</sup> Caramelo C, Peña JJ, Castilla A, Justo S, De Solís AJ, Neria F, et al. Respuesta A La Hipoxia: Un Mecanismo Sistémico Basado en el Control de la Expresión Génica. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 155-164. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802006000200015](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000200015).
- <sup>12</sup> Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 326:262–6. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/326/7383/262>.
- <sup>13</sup> Netzer N, Gatterer H, Faulhaber M, Burtcher M, Pramsöhler S, Pesta D. Hypoxia, Oxidative Stress and Fat. *Biomolecules* 2015; 5 (2): 1143-1150. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496714/>.
- <sup>14</sup> Semenza GL. Oxygen Sensing, Homeostasis, and Disease. *N Engl J Med* 2011; 365:537-47. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1011165>.
- <sup>15</sup> Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726-34. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208943>.
- <sup>16</sup> Russell JA. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-713. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043632>.
- <sup>17</sup> Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-38. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415236>.
- <sup>18</sup> Angus DC, Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208623>.
- <sup>19</sup> Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and Endothelial Permeability. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 689-671. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcibr1007320>.
- <sup>20</sup> Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043430>.
- <sup>21</sup> Badimón L, Martínez-Gonzales J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6(A):21-30. Disponible en: <http://www.revescardiol.org/es/content/articulo/13087918/>.
- <sup>22</sup> García P. INFLAMACIÓN. *R.Acad.Cienc.Exact.Fis.Nat* 2008; 102: 91-159. <http://www.rac.es/ficheros/doc/00681.pdf>.
- <sup>23</sup> Costa B, Lopes AL, Oliveira RC, Silva C, Rozales T, Ribeiro JL, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras*. 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.
- <sup>24</sup> Toussaint S, Gerlach H. Activated Protein C for Sepsis. *N Engl J Med* 2009; 361:2646-52. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct0808063>.
- <sup>25</sup> Lima L, Souza CM, Domingos T, Pereira AJ, Cesar de Assunção M, Silva E. Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock. *Rev Bras Anestesiol*. 2015; 65(5):395-402. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001415000676>.
- <sup>26</sup> Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *AJP* 2004; 164(6):1875-1882. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1615763/>.
- <sup>27</sup> Charo IF, Ransohoff RM. The Many Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354:610-21. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra052723>.
- <sup>28</sup> Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*. 2007; 115:1285-1295. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/115/10/1285.full>.
- <sup>29</sup> Broxmeyer HE. Erythropoietin Surprises: An Immune Saga. *Immunity* 2011; 34:6-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761311000057>.
- <sup>30</sup> Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-Inducible Factors and the Response to Hypoxic Stress. *Molecular Cell* 2010; 40(2): 294-309. Disponible en: [http://www.cell.com/molecular-cell/references/S1097-2765\(10\)00750-1](http://www.cell.com/molecular-cell/references/S1097-2765(10)00750-1).
- <sup>31</sup> Li J, Hampton T, Morgan JP, Simons M. Stretch-induced VEGF Expression in the Heart. *J Clin Invest* 1997; 100(1):18-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202052>.
- <sup>32</sup> Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly BD, Ye SQ, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *BLOOD* 2005; 105(2): 659-669. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-07-2958>.
- <sup>33</sup> Cases A, Díaz M, Reverter JC, Tassies D, Escolar G. Eritropoyetina: plaquetas y endotelio. *Rev Nefrología* 1999; 19(3): 12-16. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-eritropoyetina-plaquetas-endotelio-X0211699599025138>.
- <sup>34</sup> Jelkmann WE. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589:1251-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>.
- <sup>35</sup> Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348:138-150. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra021333>.
- <sup>36</sup> Singer M, Deutschman CS, Seymour, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8):801-810. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2492881>.
- <sup>37</sup> Badimón L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(Supl 1):17-26.
- <sup>38</sup> Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation* 2016; Article ID 6813016, 9 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6813016>.
- <sup>39</sup> Chana CK, Vanhoutte PM. Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2013; 3(1): 1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2012.12.007>.
- <sup>40</sup> Costa B, Lopes AL, Oliveira RC, Silva C, Rozales T, Ribeiro JL, Reischak-Oliveira A. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras*. 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.
- <sup>41</sup> van Iersel SH, Jorens PG, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. The Endothelium, A Protagonist in the Pathophysiology of Critical Illness: Focus on Cellular Markers. *BioMed Research International*. Volume 2014, Article ID 985813, 10 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/985813>.