

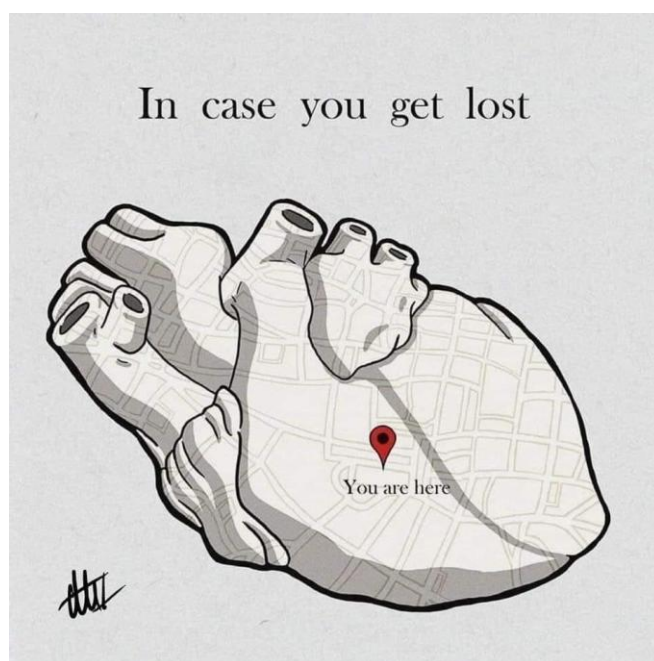
## IT'S A GAS

Conferencia, editada, en el Club de Montaña de Vitoria - Gasteiz el 23 de enero de 2020, con el título:

**"Hábitos de vida saludables contra el envejecimiento vascular:  
Estrategias alternativas y complementarias para mejorar la función  
vascular con la edad"**

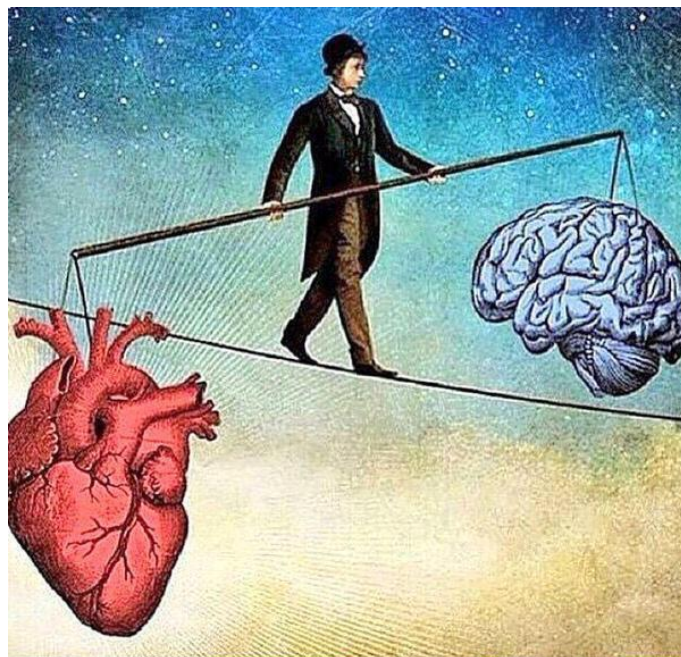
I

Mientras la enfermedad llamada COVID 19 causada por el virus SARS cov2 ocupa toda nuestra atención, angustia y preocupación, no está de más no perdamos de vista que quien de verdad decide si vamos a vivir o no es nuestro corazón, una joya de motor de cuatro tiempos. Así que por ello para no despistarnos y acabar "lost in translation" vamos a dedicar esta comunicación a hablar de qué es lo que ocurre en lo íntimo del sistema cardiovascular que nos hace mas débiles y susceptibles de enfermar, vamos a centrarnos en lo que es nuestra  fina y delicada barrera que nos aísla y protege del exterior: el endotelio vascular, epitelio en el caso de los órganos expuestos al mundo exterior como son los alveolos pulmonares y el tracto gastro intestinal. La piel forma una barrera más poderosa y compleja con el exterior como no puede ser de otra forma.



Por supuesto que podríamos debatir sobre si es más importante el corazón que el cerebro, puesto que todos los centros de comando se hallan en éste y por ello existe también una barrera que le aísla y protege de lo que está circulando por el resto del cuerpo, la llamada barrera hematoencefálica, también formada por un fino y delicado endotelio.

Ambos órganos pues, se necesitan y se deben uno al otro. Por ello vamos a pensar en un equilibrio entre ambos que nos haga pensar que no podrá haber excesos en una parte sin que no lo sufra la otra.



En la reunión anual de la Sociedad Gerontológica Norteamericana del 2016, ya se dejó claro que íbamos hacia una verdadera epidemia de enfermedad cardiovascular con los adultos “sénior” multiplicándose por dos en 2050 y un 40% de enfermos cardiovasculares en 2030. Hoy, la enfermedad cardiovascular consustancial a la edad sigue siendo la número 1 en morbilidad, mortalidad y discapacidad. Teorías conspiratorias aparte, qué es lo que ha ocurrido para que el virus SARS-CoV-2 se lleve a tantas personas de edad avanzada? La respuesta estará en la salud del epitelio, endotelio en el caso vascular, el cual es la diana de algo que previamente ha ocurrido a nivel microscópico, es decir, a nivel celular y molecular.



La enfermedad cardiovascular por sí sola, supera en muertes a todas las demás causas de mortalidad juntas, muy por encima de las muertes por cáncer y accidentes de tráfico.

Sin embargo, a pesar de esta realidad, de los 28,5 billones de retorno en ventas de los 12 fármacos más vendidos en 2018, solo hay uno para la enfermedad cardiovascular, ocupando el número 11 de la lista.

2018 revenue	Drug name	Main therapeutic indication	Revenue in billions
1.	Humira	Immunology	\$20.5
2.	Revlimid	Oncology	\$9.7
3.	Opdivo	Oncology	\$7.6
4.	Enbrel	Immunology	\$7.5
5.	Keytruda	Oncology	\$7.2
6.	Herceptin	Oncology	\$7.0
7.	Avastin	Oncology	\$6.9
8.	Mabthera/Rituxan	Oncology	\$6.8
9.	Eylea	Ophthalmology	\$6.5
10.	Remicade	Autoimmune diseases	\$6.5
11.	Eliquis	Cardiovascular disease	\$6.4
12.	Imbruvica	Oncology	\$6.2

Básicamente, lo que a nivel macroscópico se va a ver como aterosclerosis, en realidad viene de una disfunción endotelial a nivel microscópico, que va a dar lugar a lo que se conoce como SASP: Fenotipo

secretor asociado a la senescencia, y en última instancia , además de por factores tóxicos ambientales, esto va a venir determinado por el acortamiento de los telómeros, que son los “capuchones” de seguridad de nuestros cordones de ADN, al igual que los cordones de nuestros zapatos tienen una punta que impide que el cordón se desfleque y se deshaga, hasta que lo tiramos por inservible. Los telómeros varían en longitud en diferentes poblaciones, de ahí que haya grupos de personas más longevas que otras al margen de sus hábitos más o menos saludables. Una enzima, la telomerasa, se encarga de ir reponiendo estos telómeros según se van acortando con cada ciclo de división celular.

## TELOMEROS

### ACORTAMIENTO



---

↑ ENVEJECIMIENTO

↑ MORTALIDAD

Entonces, el corazón que envejece lo que muestra es una mayor rigidez, menor capacidad de relajación, fibrosis, hipertrofia (se hace más grande) y muerte celular (apoptosis). Todo esto puede ir sucediendo lentamente, con el corazón yendo hacia una insuficiencia mientras la función básica se mantiene, lo que se conoce como HFpEF (Fallo cardiaco con fracción de eyección preservada).

De una forma ideal, lo suyo sería rejuvenecer el corazón con medicina regenerativa usando células cardíacas progenitoras, (células madre cardíacas o cardioesferas) y de hecho cuando se han utilizado éstas, todos los signos de envejecimiento cardiovascular se han revertido, restableciendo un patrón genético joven, con aumento de la capacidad física, recuperación de la masa muscular y función renal y hasta crecimiento del pelo. Todo ello, debido a un aumento de los telómeros, por aumentar la enzima que los repone, la telomerasa. Esto es importante porque como veremos mas adelante, todos aquellos micronutrientes que aumenten esta enzima, mostrarán un efecto antiaging mas claro.

Básicamente, el envejecimiento se caracteriza por una serie de fenómenos en cadena: acortamiento de los telómeros > daño al ADN con expresión génica alterada > Senescencia y muerte celular > Inflamación crónica. La aparición de fibrosis conlleva una disminución de la capacidad para la relajación (diástole en el ciclo cardiaco).

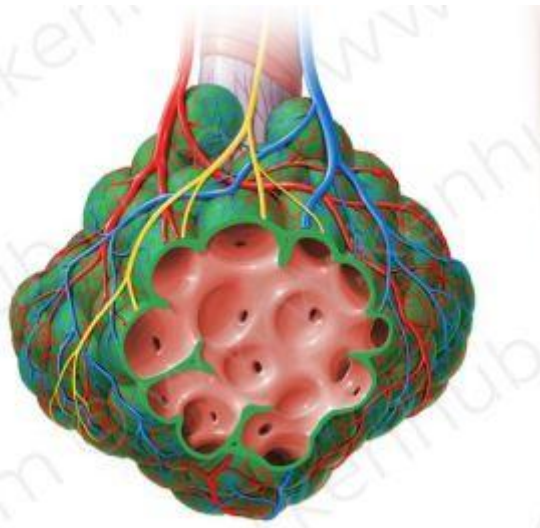
Por lo tanto, al igual que vemos brotar brotes verdes de troncos viejos cuando las condiciones tanto internas con externas son las adecuadas, así también nuestras viejas arterias pueden rejuvenecer si las condiciones a nivel del endotelio y las aportadas por nosotros desde el exterior son las adecuadas también.



Así que esta  fina y delicada línea de células  que nos aísla del exterior, llamada endotelio en el caso de las arterias, venas y capilares, y epitelio en los órganos y vísceras, resulta ser tan importante para la salud, no solo del corazón y pulmón sino del riñón, cerebro, y en definitiva de todos los

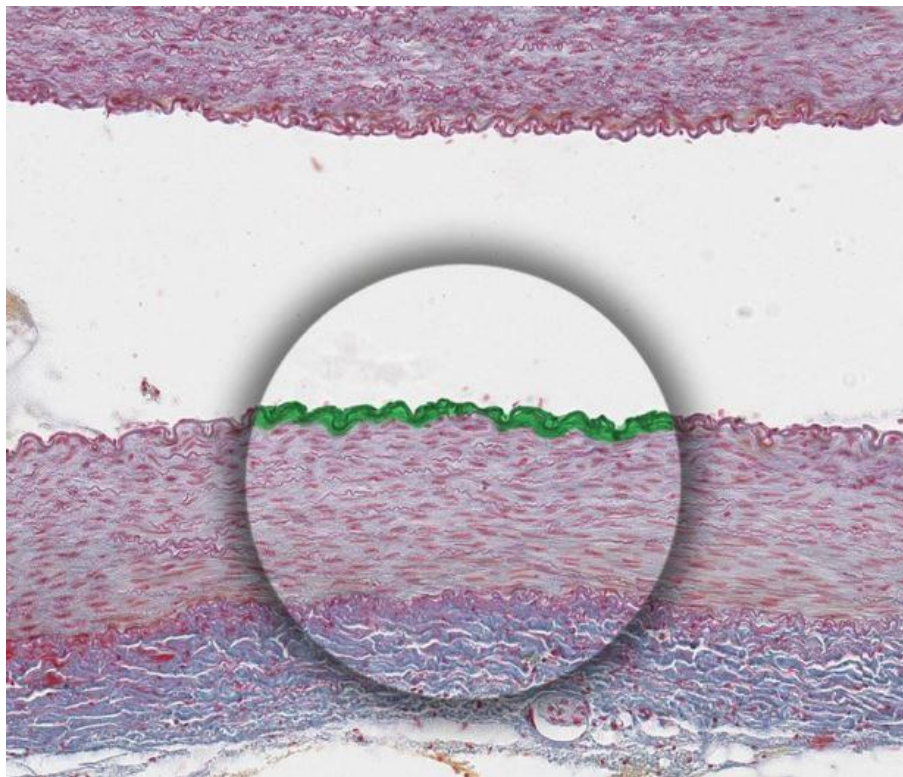


órganos, pues todos reciben el oxígeno y los nutrientes a partir de la difusión de los mismos a través de estas células.

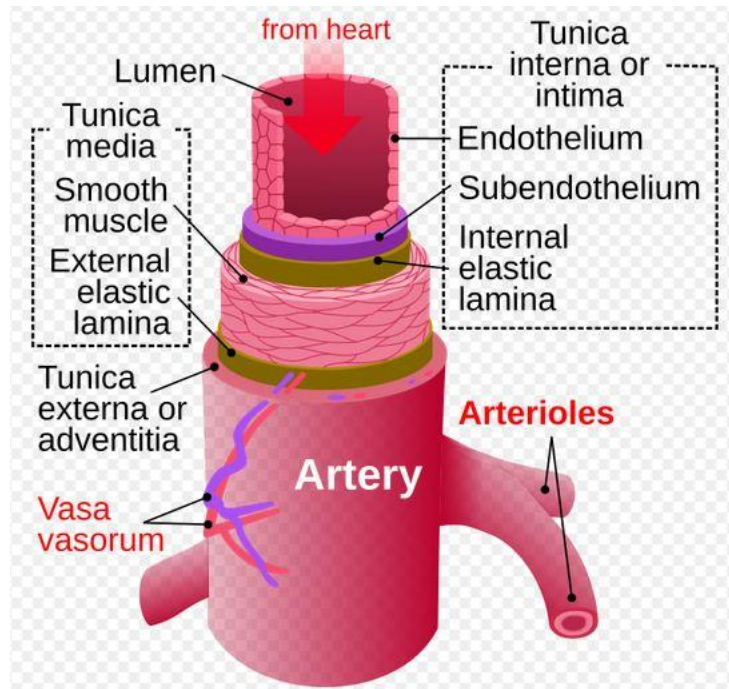


**Alveólo pulmonar**

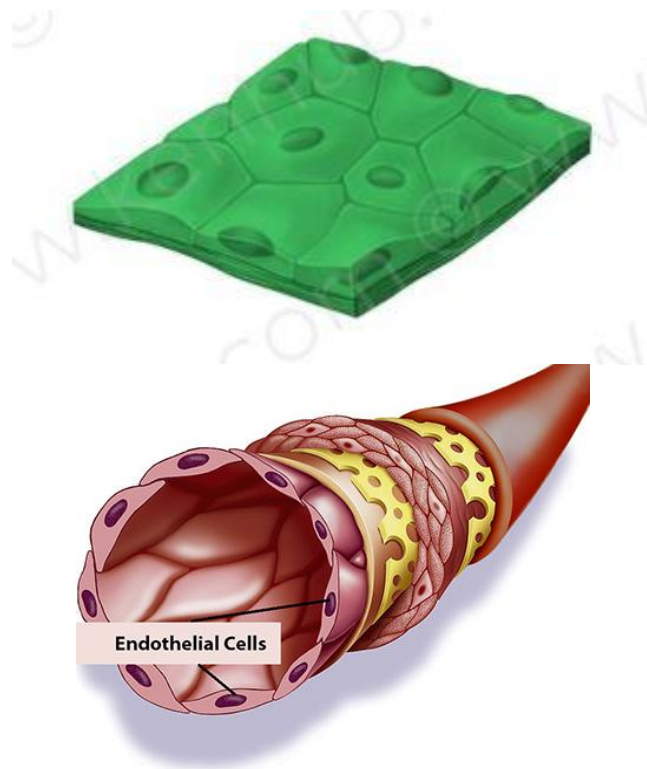
Podéis visualizar lo pequeño que el endotelio es en relación a todo el espesor del vaso en estas imágenes:



**Endotelio: En verde, la capa de células en contacto con la luz del vaso**

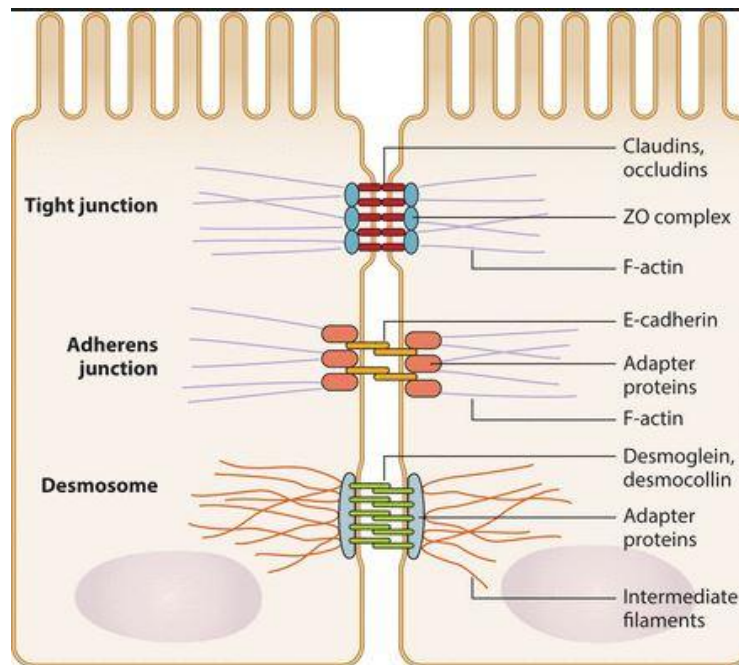


El endotelio es la capa mas interna de las arterias, en contacto directo con la circulación



Esta es nuestra barrera defensiva y por ello al estar constituida por solo una capa de ellas, debemos suponer que deberán reunir algunas características muy importantes para que puedan defenderse, por

ejemplo deberán estar muy bien unidas entre ellas para q no pase hacia dentro lo que no deba pasar, y para ello existen tres tipos de uniones diferentes:

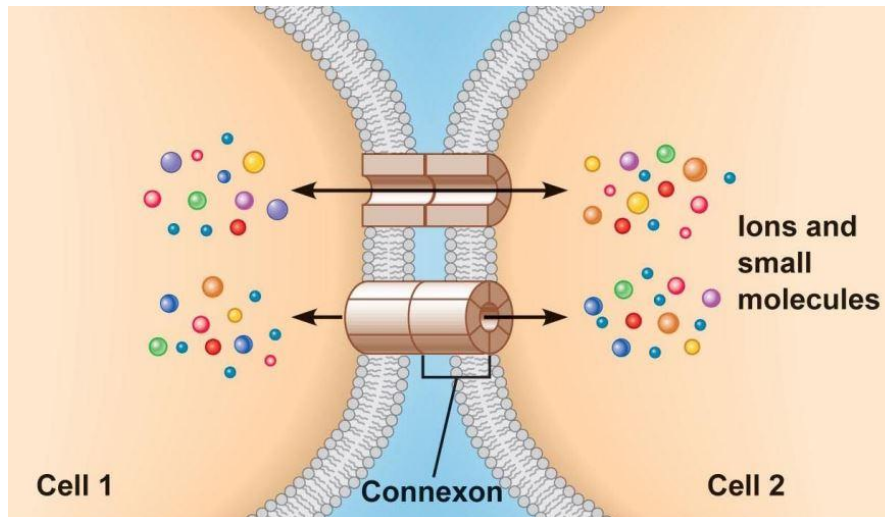


**Tight junctions, Adherens junctions y Desmosomas**

Estas uniones están formadas por proteínas específicas y también por los famosos ácidos grasos Omega 3, por lo que un adecuado aporte de los mismos así como cuidar que nuestra ingesta proteica sea correcta con todos los aminoácidos esenciales, es vital para que no se cuele cosas como macro moléculas u organismos que puedan poner en marcha a nuestro sistema defensivo y provocar mayores problemas.

Pero además, las células deben poder comunicarse entre ellas, para compartir información y para que funcionen adecuadamente al unísono, para ello existen lo que se conoce como “Gap junctions” por donde se produce el intercambio de iones y moléculas pequeñas. Estas uniones son muy importantes por ejemplo en las fibras que transmiten la actividad eléctrica del corazón para que este se contraiga.

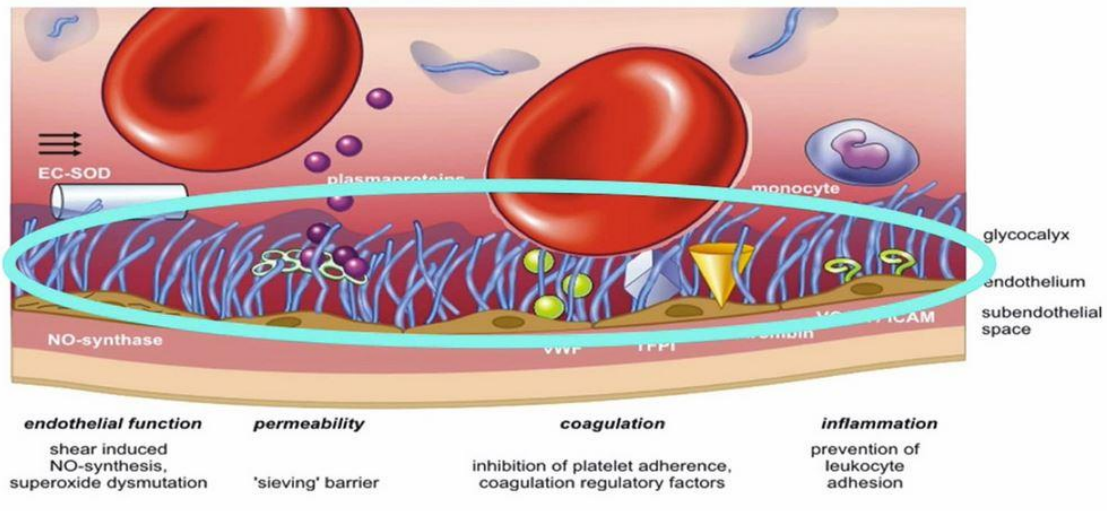




### Gap Junctions

Pero por si eso no bastara, ahí no termina todo, sino que además, las células endoteliales disponen de una protección extra frente a lo que circula por la luz de las arterias, se trata del **Glicocálix**, un doble manto formado por una primera capa rica en glicoproteínas formada por proyecciones ramificadas a modo de cepillo, en contacto con la membrana de la célula, que evita la entrada de moléculas grandes, y una segunda capa mas externa, como un gel, más laxa y más extensa con proteínas plasmáticas y ácido hialurónico, esta capa evita que los hematíes y leucocitos se adhieran al epitelio. Esta interfase extra de protección de nuestro endotelio puede verse alterado por muchos factores, entre ellos sobre todo el estrés oxidativo, ( fumar ), la edad, el sedentarismo y también por ejemplo el ejercicio físico extenuante de alta intensidad. Su función de mecanotransducción del flujo sanguíneo es vital para que las células del endotelio produzcan **el gas Oxido Nítrico NO** que es la molécula trascendental que nos va a proteger de muchas calamidades al producir vasodilatación, y as su vez, este NO va a contribuir a estabilizar el Glicocálix evitando la trombosis por hipercoagulabilidad y la cascada inflamatoria por la adhesión de leucocitos entre otros efectos beneficiosos. La destrucción de esta barrera se asocia a la severidad y mortalidad de enfermedades graves como está sucediendo ahora con el coronavirus.

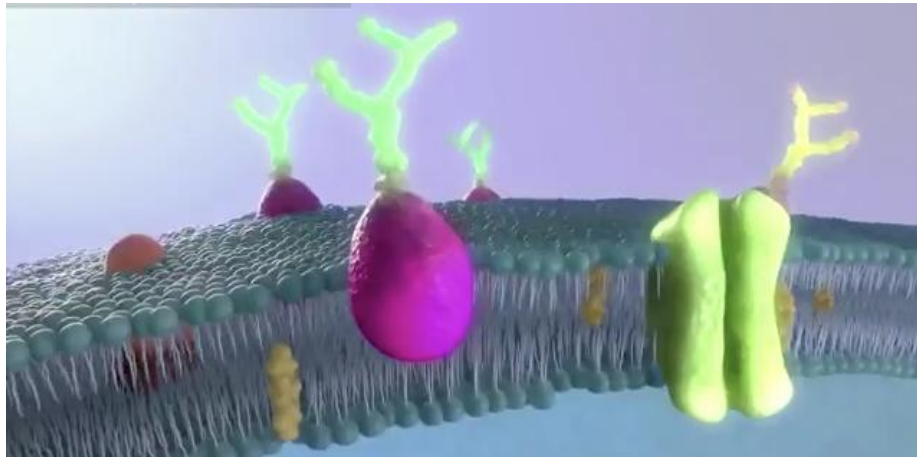
# ROLE OF HEALTHY GLYCOCALYX



## El Glicocálix: Controla la oxidación, la coagulación y la inflamación

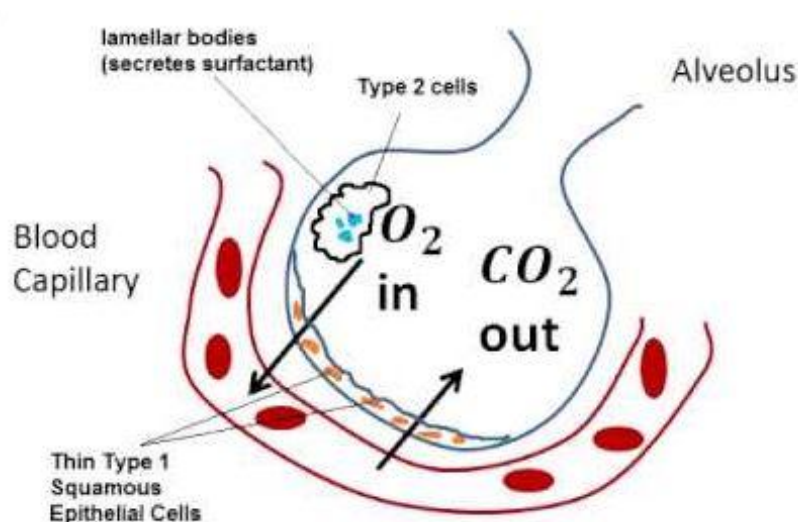
Así que el endotelio de nuestro sistema vascular, aun estando formado por solo una capa unicelular, y al estar sometido a tanta agresión que continuamente entra del exterior, sean tóxicos químicos, virus o bacterias, inactividad o exceso de la misma, vemos que responde con un sistema delicado pero altamente efectivo, si todas las cosas están en su sitio. Y como no podría ser de otra forma, lo primero y más importante que nuestros enemigos se encuentran una vez hayan superado la interfase del Glicocalix, es **la membrana celular**, con sus receptores de todo tipo, incluido el uso por el coronavirus para entrar en la célula, el ACE II. Y esta membrana ya sabéis todos que está compuesta por una doble capa lipídica de ácidos grasos poliinsaturados LCPUFA (Omega 3 -6) que son como unas cadenas dobles que terminan en una cabeza de fósforo y donde también está presente por su puesto el tan traído y denostado Colesterol. Hablamos en definitiva de fosfolípidos, y de hecho, son parte fundamental del surfactante producido por las células epiteliales tipo II del alveolo pulmonar, evitando que éste se colapse, y no es casual que sea aquí donde el coronavirus ejerce su principal acción destructora a través de la respuesta inflamatoria de los macrófagos, las células defensivas más abundantes y las que desencadenan la ya famosa cascada de citoquinas inflamatorias. A esta respuesta se opone el principal fosfolípido del

surfactante alveolar producido por las células epiteliales: el Dipalmitoil fosfatidil colina DPPC, pero cuando la respuesta de los macrófagos es tan violenta, como sucede con el coronavirus actual en determinados grupos de población de riesgo, se produce la destrucción del epitelio con pérdida del surfactante alveolar, y la exudación de líquido del lado del endotelio vascular, el cual también está bajo la acción de la cascada inflamatoria.



**Membrana celular con receptores, doble capa lipídica y colesterol**

En esta imagen vemos cómo ambas barreras celulares se encuentran, el epitelio del lado alveolar y el endotelio del lado vascular, para realizar el intercambio de oxígeno y CO<sub>2</sub> en la respiración.





**Copyright Dr. Cedro**