

El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular

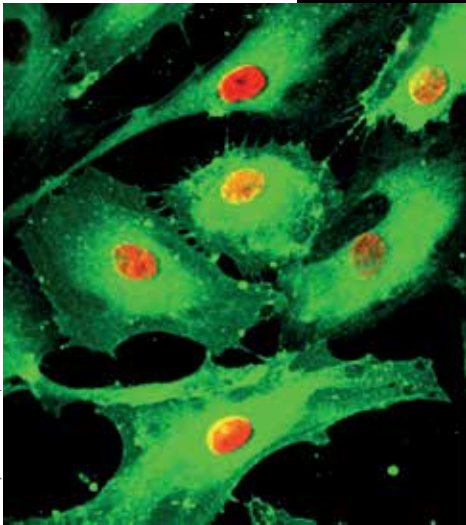


Foto: Benjamin Ak et al. / Wikipedia

Adriana González-Villalva^{a,‡}, Guadalupe Morales-Ricardes^{a,b,§}, Marcela Rojas-Lemus^{a,¶}, Patricia Bizarro-Nez^{a,§}, Nelly López-Valdez^{a,¶}, Martha Ustarroz-Cano^{a,¶}, María Isabel García-Peláez^a, María Eugenia Cervantes-Valencia^{a,¶}, Shamir Mendoza-Martínez^a, José Ángel Salgado-Hernández^a, Brenda Casarrubias-Tabarez^{a,b,§}, Teresa I. Fortoul van der Goes^{a,¶,*}

Resumen

El endotelio es una monocapa formada por células aplanadas llamadas w, que revisten la parte más interna del corazón, los vasos sanguíneos y los linfáticos. Es considerado un órgano que tiene una función de barrera, pero además se encarga de regular la permeabilidad y tono vascular, hemostasia, inflamación y angiogénesis. Esta revisión se centra sobre todo en las generalidades del endotelio vascular sano y su disfunción. Se analizan los conceptos de activación y disfunción, en donde la activación se considera como un proceso autolimitado,

indispensable para la hemostasia y la inflamación. La disfunción endotelial, en cambio, es un proceso patológico, de mayor duración y que se presenta cuando el endotelio ya no puede autorregularse y cambia a un fenotipo proinflamatorio y protrombótico permanente. Esta disfunción es el primer cambio que lleva a la aterosclerosis y al aumento del riesgo cardiovascular, por esta razón se revisan los principales biomarcadores de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular. A medida que se avance en el conocimiento básico del endotelio y su disfunción, será posible diseñar nuevas medidas preventivas o terapéuticas que puedan disminuir dicho riesgo.

Palabras clave: Endotelio sano; activación endotelial; disfunción endotelial; riesgo cardiovascular; aterosclerosis.

Healthy Endothelium and its Dysfunction in Cardiovascular Risk

Abstract

The endothelium is a monolayer of flattened cells named endothelial cells that form the inner layer of the heart, blood, and lymphatic vessels. Its function is not just as a barrier, but it is a regulator of vascular permeability and tone, hemostasis, inflammation, and angiogenesis. This review is about the general aspects of vascular endothelium and endothelial dysfunction that leads to increased vascular risk. Activation and dysfunction are discussed, considering the endothelial

^aDepartamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^bPosgrado en Ciencias Biológicas UNAM. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0000-0002-5693-107X>

[§] <https://orcid.org/0009-0004-7317-9336>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-5613-146X>

[¶] <https://orcid.org/0000-0003-2005-9045>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-0525-1074>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-1213-487X>

[¶] <https://orcid.org/0000-0003-3492-9689>

[¶] <https://orcid.org/0000-0001-9048-0658>

[¶] <https://orcid.org/0000-0002-3507-1365>

* Autor para correspondencia: Teresa I. Fortoul van der Goes.

Correo electrónico: fortoul@unam.mx

Recibido: 29-agosto-2023. Aceptado: 19-octubre-2023.

activation as a self-limiting process, necessary to promote inflammation and hemostasis. Endothelial dysfunction is a pathological process in which the endothelium loses its ability for self-regulation and acquires a prothrombotic and proinflammation phenotype. Endothelial dysfunction is the initial step for atherosclerosis and increased cardiovascular risk, so the main biomarkers of endothelial dysfunction are reviewed. As basic knowledge about endothelium increases, preventive or therapeutic measures can be designed as treatment or prevention the risk of its dysfunction.

Key words: *Healthy endothelium; activation; endothelial; endothelial dysfunction; cardiovascular risk; atherosclerosis.*

EL ENDOTELIO SANO

Generalidades del endotelio

El endotelio está formado por una capa única de células aplanadas llamadas células endoteliales que revisten la parte interna de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el corazón; forma un epitelio altamente especializado. Wilhelm His en 1865 acuñó el término *endotelio*, al aludir a su localización, por su etimología de raíces griegas, *endo*: interno o dentro; *telio*: a partir del epitelio^{1,2}. En un ser humano de talla promedio se calcula que el endotelio está formado por aproximadamente 60 billones de células, que pesan en total 1 kg y cubren una superficie aproximada de 4000 a 7000 m²⁻⁵. Esta gran

extensión se debe a que, en casi todos los órganos y tejidos existen vasos sanguíneos, así que el endotelio vascular es ubicuo en todo el cuerpo¹. En la **figura 1** se observa el endotelio en un corte histológico de una arteria muscular.

Además de la función de barrera, se considera un órgano capaz de regular el tono vascular, el flujo de sangre local, el intercambio de sustancias, la respuesta inflamatoria y la hemostasia. Cabe mencionar también que estas funciones son muy heterogéneas y la expresión de genes también, que dependen de su localización⁵. En esta revisión se considerará únicamente al endotelio vascular.

A pesar de su heterogeneidad, el endotelio normal en cualquier localización está quiescente o “en reposo”, esto es: no prolifera, no migra y no expresa o expresa mínimamente marcadores de adhesión. Sin embargo, el endotelio en reposo no está realmente inactivo, pues está sintetizando una gran cantidad de moléculas que le permiten cumplir todas sus funciones. Para permanecer quiescente, requiere que la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) se encuentre inhibida por medio de diferentes vías de señalización que mantienen esta inhibición. De hecho, si la célula endotelial es más susceptible a activar la vía del TGF- β hay mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis⁵.

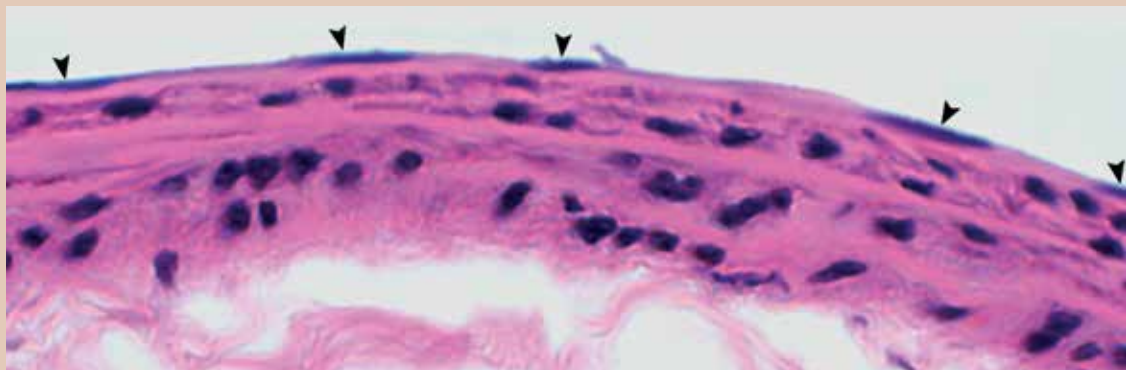


Figura 1. Fotomicrografía de un corte histológico de arteria de ratón teñido con H-E, en la cual se observan células endoteliales señaladas con puntas de flecha. Se observan aplanadas, con un núcleo alargado y muy poco citoplasma.

Foto: González Villalva et al.

Morfología del endotelio sano

Las células endoteliales tienen su característica forma aplanada que depende del citoesqueleto, principalmente de los microfilamentos o filamentos de actina, los cuales están relacionados física y funcionalmente con la glucocálix y con las uniones intercelulares⁶. Estas células miden aproximadamente 30-50 μm de longitud, 10-30 μm de anchura y 0.1-10 μm de espesor. Tienen polaridad, su superficie luminal es la que está en contacto con la sangre y su superficie basolateral, se encuentra limitada por la membrana basal, que también está constituida por glucoproteínas que las mismas células endoteliales producen⁷. Sus organelos están principalmente en la zona paranuclear: complejo de Golgi, retículo endoplasmático, mitocondrias, endosomas y lisosomas están presentes en un número variable de copias en relación con el estado funcional de la célula⁸.

Poseen estructuras subcelulares específicas: caveolas, fenestras, canales transendoteliales y orgánulos vesículo-vacuolares. La descripción morfológica de dichas estructuras se revisa detalladamente por Stan (2007) y se puntualizan algunos puntos a continuación¹. Las caveolas o vesículas plasmalémicas son invaginaciones esféricas de la membrana plasmática de forma y tamaño regulares (~70 nm de diámetro exterior medio). Aparecen solas o en racimos en forma de uva adheridos a ambos lados del endotelio y pueden o no tener diafragma estomático, el cual es una barrera proteica delgada (~5-7 nm). Son mucho más abundantes en los capilares comparados con otros tipos de vasos⁹. Las fenestras endoteliales son ventanas circulares que atraviesan el cuerpo celular. Las fenestras individuales tienen un diámetro constante (~62-68 nm) y están provistas de un diafragma, excepto en los capilares del glomérulo renal. Los canales transendoteliales son poros que atraviesan el cuerpo celular endotelial, desde la luz hasta la porción basal, y parecen estar formados por la fusión de cadenas de 2 a 4 caveolas. Son resultado de la transcitosis, es decir, del paso de moléculas de un lado al otro del endotelio¹.

Una característica del endotelio no capilar, sobre todo del endotelio arterial, es la presencia de los cuerpos de Weibel-Palade (WPBs), que son gránulos en forma de vara unidos a la membrana, de 3 a



4 mm de longitud. Los WPBs inmaduros contienen al factor de von Willebrand (VWF), sintetizado en retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi, donde se liberan al citoplasma. Los WPB pueden contener citocinas y además reciben otras moléculas mediante endosomas, por lo que son considerados “organelos relacionados con los lisosomas” (LORs). El VWF al ser liberado forma fibras que permiten la adhesión de las plaquetas a la colágena y, por otro lado, permiten la unión del factor VIII de la coagulación, lo que impide su degradación y favorece sus niveles normales en sangre^{8,10}.

Función de barrera y permeabilidad

El endotelio mantiene la integridad vascular, forma una barrera semipermeable que regula la extravasación de líquido y de los componentes de la sangre, media la transferencia de iones, solutos, fluidos, oxígeno y nutrientes entre la sangre y los compartimentos intersticiales y tejidos adyacentes^{3,11,12}.

La permeabilidad vascular es una función que

responde a características del tejido u órgano donde se encuentre. El endotelio tiene diferencias que dependen de su localización; por ejemplo, el endotelio de los vasos sanguíneos de gran calibre tiene muy baja permeabilidad ya que su función es conducir la sangre. También el endotelio cerebral tiene baja permeabilidad en comparación con el endotelio del riñón que presenta una gran permeabilidad para el intercambio de sustancias⁷. En este sentido, el endotelio puede ser 1) continuo, el cual se caracteriza por células unidas entre sí y rodeadas por una membrana basal continua; se encuentra en arterias y venas, así como en capilares del cerebro, piel, corazón y pulmones; 2) fenestrado, que tiene ventanas o fenestras que se describieron previamente y se encuentra en glándulas exocrinas y endocrinas, mucosa gástrica e intestinal, y 3) discontinuo, el cual se caracteriza por la presencia de grandes poros y una membrana basal subyacente discontinua. Se encuentra en lechos vasculares sinusoidales en hígado, bazo y médula ósea^{5,9,13,14}. En la **figura 2** se obser-

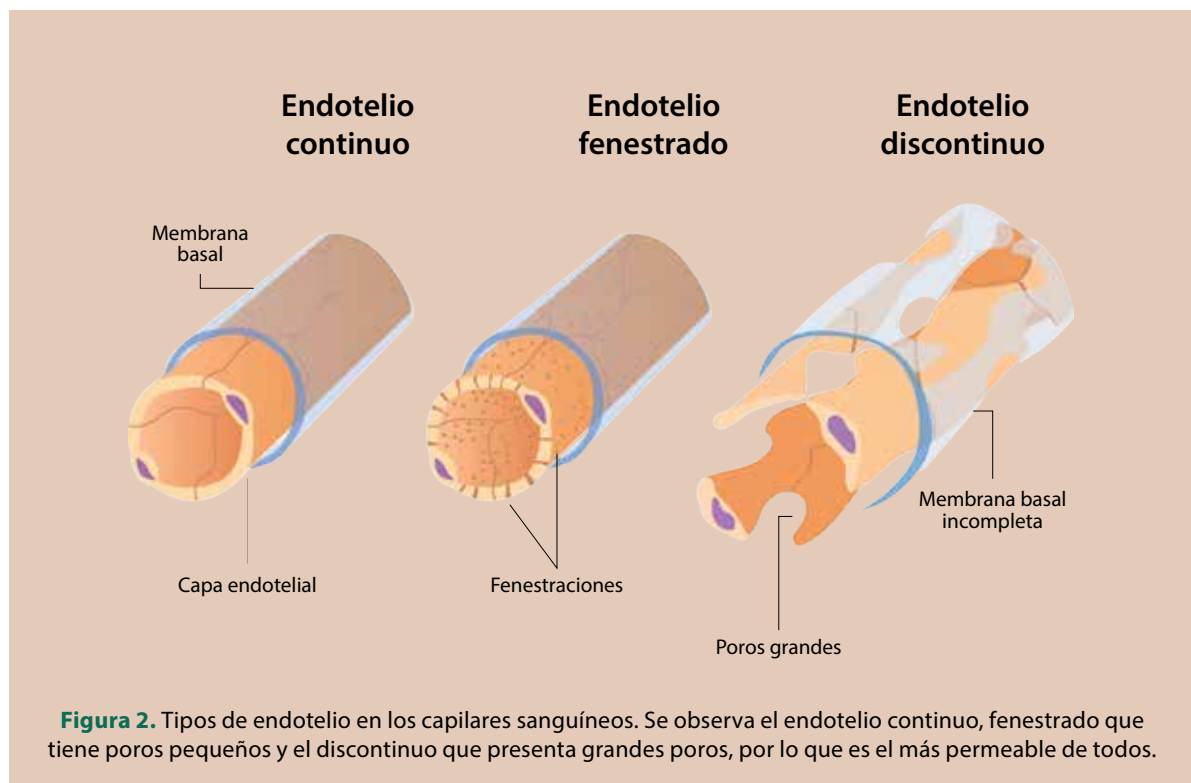




Foto: DCStudio en Freepik

van las características de estos tipos de endotelio. El endotelio que tiene una mayor permeabilidad es el que se encuentra en capilares sinusoidales en hígado, capilares fenestrados sin diafragma en riñón, así como el endotelio de las vénulas que son los vasos que se especializan en la migración o diapédesis de los leucocitos¹².

En la función de barrera juega un papel importante el glucocáliz, formado por glucoproteínas, glucosaminoglucanos y proteoglucanos que otorgan una carga negativa que evita el contacto de las células sanguíneas con el endotelio y repele moléculas mayores de 70 kD como la albúmina¹⁴. Las uniones intercelulares también forman parte de la función de barrera y son: 1) ocluyentes, que son importantes en las barreras; por ejemplo, la hematoencefálica, donde se encuentran zónulas ocluyentes con sus proteínas transmembranales ocludinas y claudinas asociadas con proteínas zonula ocludens (ZO), junction-associated molecules (JAMs) y a filamentos de actina¹⁵; 2) adherentes, que mantienen la integridad de la capa endotelial, la proteína transmembranal VE-cadherina es fundamental y se une, a través de las cateninas a los filamentos de actina del citoesqueleto¹⁶, y 3) las uniones comunicantes (nexo o tipo GAP), formadas por proteínas conexinas que integran canales que permiten el paso de iones y moléculas entre las células endoteliales.

Todas estas uniones se regulan entre sí; por ejem-

plo, las uniones ocluyentes influyen en la estabilidad de las uniones adherentes a través de la proteína ZO-1 que promueve la unión de la VE-cadherina al citoesqueleto; por otro lado, las uniones adherentes promueven la estabilidad de las ocluyentes porque la VE-cadherina induce la expresión de la claudina 5 (Cldn5). Además, los cambios en conexina 43 se asocian a disminución en la VE-cadherina¹².

Regulación del tono vascular

El endotelio mantiene la homeostasis vascular, al mantener el balance entre vasodilatación y vasoconstricción. El endotelio sano tiene un fenotipo vasodilatador, en el cual hay síntesis de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) y muy poca concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS). El glucocáliz es capaz de detectar los estímulos mecánicos, como las características del flujo sanguíneo, para que el endotelio sintetice y libere vasodiladores o vasoconstrictores¹⁵. El NO se sintetiza a partir de la L-arginina y el cofactor NADPH y esta reacción es catalizada por la isoforma óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) que es dependiente de Ca²⁺. Por su naturaleza gaseosa, el NO puede difundir entre las células y tejidos para llegar a la capa media de los vasos sanguíneos y ejercer su efecto sobre el músculo liso. En las células musculares aumenta el GMPc que a su vez activa una cascada de señalización para favorecer la vasodilatación⁹.

Aunque la eNOS es la isoforma que constitutivamente expresan las células endoteliales, las citoquinas proinflamatorias propician que el endotelio exprese la isoforma óxido nítrico sintetasa inducible, iNOS no dependiente de Ca^{2+} , para completar el incremento en la producción de NO que necesita el organismo¹⁷.

La PGI_2 es otra de las moléculas vasodilatadoras que produce el endotelio. Es derivada del ácido araquidónico y se producen por acción de las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2. Actúa a través de su receptor acoplado a proteínas G, que aumenta el adenosin monofosfato cíclico (AMPc), activa a la proteína cinasa A (PKA) que tiene como consecuencia la inhibición de la proteína cinasa de cadena ligera de la miosina, con lo que previene la vasoconstricción y estimula la relajación del músculo liso vascular y la vasodilatación⁷.

El endotelio sintetiza vasoconstrictores como la endotelina-1 (ET-1), prostaglandina H2 y tromboxano A2 (TXA2)⁷. Sobre todo, en arterias pequeñas y arteriolas, particularmente en pulmón produce la enzima convertidora de angiotensina (ACE), parte del sistema renina-angiotensina, que transforma a la angiotensina I en angiotensina II, importante en la regulación del tono vascular⁹. También el endotelio produce ACE2, que a diferencia del ACE produce la molécula angiotensina (1-7) que tiene un efecto vasodilatador y antiinflamatorio. La ACE2 últimamente ha cobrado mayor importancia por ser la molécula a través de la cual ingresan los coronavirus, específicamente el SARS-CoV y SARS-CoV-2⁹. En la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), se llegó a la conclusión de que las complicaciones inflamatorias y trombóticas eran causadas en gran parte por la endotelitis, disfunción y muerte endotelial¹⁸.

Función en la inflamación

El endotelio en condiciones fisiológicas tiene un efecto predominante antiinflamatorio. El NO tiene efectos antiinflamatorios, reduce la expresión de mediadores inflamatorios y de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales. Posteriormente se hablará de la expresión de estas moléculas que son importantes para la respuesta

inflamatoria. Otra función del NO es mantener estable la unión entre el factor nuclear kappaB (NF-kB) y su inhibidor I κ B. Con esta unión se mantiene al NF-kB secuestrado en el citoplasma del endotelio y se puede evitar la inflamación⁴.

Como parte del sistema inmunitario las células endoteliales permiten el transporte de las células inmunitarias móviles y forman una barrera mecánica contra los posibles patógenos; además, secretan quimiocinas, interleucinas, interferones y factores de crecimiento; organizan el reclutamiento de las células inmunitarias y regulan la extravasación de los leucocitos en los lugares de inflamación mediante la expresión inducible de moléculas de adhesión que forman parte del glucocáliz. De hecho, los 4 signos clásicos de inflamación (dolor, calor, rubor y tumor) son reacciones mediadas por las células endoteliales a través de cambios locales en la función de barrera de los vasos. Las células endoteliales no son células inmunitarias en el sentido clásico (porque no pueden matar, fagocitar ni producir anticuerpos) pero en esencia coordinan la respuesta inmunitaria¹⁹.

Las células endoteliales expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHCI) y receptores de reconocimiento de patrones (PPR) para detectar patrones de moléculas asociadas a patógenos (PAMP). Incluso, se ha reportado que pueden expresar MHCII para presentar antígenos ante la presencia de patógenos⁹.

Función en la hemostasia

El endotelio mantiene la hemostasia, forma una capa que no es adherente, previniendo la activación plaquetaria y el inicio de la coagulación⁴, esto es consecuencia de la producción de moléculas anti-trombóticas y fibrinolíticas que permiten mantener la sangre fluida¹⁹.

El endotelio sano produce NO, que además de ser vasodilatador, inhibe la adhesión y agregación plaquetaria. Difunde hacia las plaquetas circulantes y activa a la guanilato-ciclasa (GC), que convierte el GTP a GMPc, el cual impide el aumento del calcio intracelular, que es indispensable para la activación plaquetaria. La PGI_2 , como se mencionó anteriormente, inhibe también la movilización de



Foto: Shutterstock/Freepik

calcio e impide la activación y degranulación plaquetaria. Ambas moléculas pueden actuar de manera independiente o hacen sinergia para impedir que las plaquetas respondan a estímulos cuando el endotelio se encuentra intacto⁴.

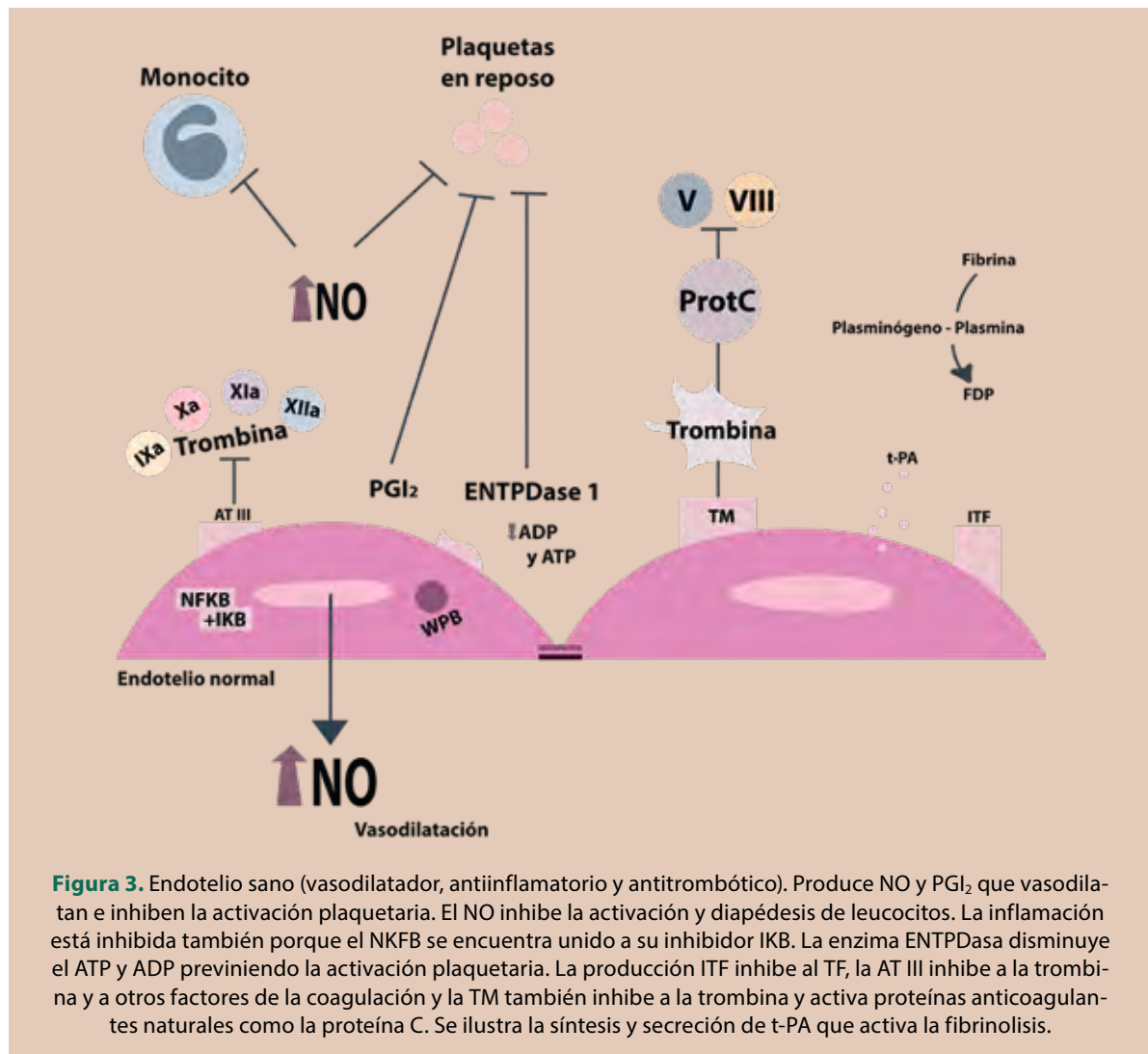
El adenosín trifosfato (ATP) y adenosín difosfato (ADP) son agonistas plaquetarios liberados por las plaquetas activadas y también por el endotelio en bajas dosis, que incrementan en condiciones de daño vascular. El endotelio regula la acción de estos activadores plaquetarios a través de una enzima membranal, la ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1 o ENTPDasa1/CD 39, capaz de degradar el ATP y ADP a adenosina, con lo que impide la activación y agregación plaquetaria^{4,7}.

La trombina es el factor más importante de la coagulación, ya que es un activador plaquetario y es indispensable para la generación de fibrina a partir del fibrinógeno (factor I) que hace que el coágulo sea estable²⁰. El endotelio puede inhibir a la trombina a través de la síntesis constitutiva de trombosmodulina (TM), que es un receptor transmembranal para la

trombina que disminuye su concentración y, además, el complejo trombina-trombosmodulina activa a la proteína C que a su vez se une a la proteína S, ambas producidas en el hígado, con efecto anticoagulante porque inhiben a los factores Va y VIIIa^{4,20}.

La antitrombina III (ATIII) es un anticoagulante producido por el hígado, pero es en la superficie endotelial donde se enlaza a proteoglicanos que contienen heparán sulfato y ahí puede formar complejos con la trombina (factor II) y con otros factores de la coagulación e inhibir su función⁷.

El factor tisular es una proteína membranal importante para el inicio de la coagulación, que se expresa en diferentes tejidos incluidas las células endoteliales. El endotelio sano produce el inhibidor del factor tisular (TFI) que impide este efecto procoagulante⁴. Las células endoteliales también sintetizan factores fibrinolíticos, como el activador tisular del plasminógeno (t-PA), para generar la plasmina, enzima que disuelve el coágulo al degradar la malla de fibrina^{3,14}. De esta forma, el endotelio sano tiene función predominantemente



antitrombótica y trombolítica. En la **figura 3**, es posible identificar algunas moléculas importantes para las funciones del endotelio sano.

ACTIVACIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La activación es un proceso fisiológico en el que el endotelio responde a los cambios en el medio para favorecer la inflamación o para inducir la formación de un coágulo si un vaso sanguíneo se rompe. Se caracteriza por el aumento en la síntesis de citocinas y la expresión de marcadores endoteliales como la E-selectina (CD62e), la molécula de adhesión endotelial ICAM-1(CD54) y la molécula soluble de

adhesión vascular VCAM-1(CD106), que permiten el reconocimiento y la extravasación o diapédesis de los leucocitos, lo que se traduce en el cambio de un estado antiadherente hacia otro adherente y proinflamatorio²¹. De acuerdo con Jun Zhang en 2022, la activación endotelial puede ser tipo I cuando es un evento inmediato y tipo II cuando puede llevar horas o días. En estos procesos, se activan vías de señalización que inducen cascadas de fosforilación, enzimas y movilización de calcio²².

Cuando existe una disregulación de las funciones del endotelio, se produce la disfunción endotelial, que se caracteriza por una capacidad

vasodilatadora reducida, propiedades proinflamatorias, proaterogénicas y protrombóticas²³. Se puede diferenciar a la activación endotelial de la disfunción endotelial porque, entre otras cosas, en esta última se presenta apoptosis y necrosis de las células endoteliales. Otra característica en la disfunción endotelial es el desequilibrio en la producción y biodisponibilidad de NO derivado del endotelio, por lo que hay una respuesta vasodilatadora disminuida^{14,15}.

Las fluctuaciones de calcio en la activación endotelial pueden dar lugar a alteraciones mitocondriales con una producción excesiva de ROS, que lleva al estrés oxidante, disfunción y muerte. El endotelio disfuncional adquiere marcadores de senescencia con o sin acortamiento de telómeros, que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁹. Uno de los principales mecanismos de disfunción endotelial es el estrés oxidante, que desacopla la eNOs, disminuye el NO, activa la NADPH oxidasa (Nox 1 y Nox2) y aumenta la expresión de ET-1¹⁵.

En un estado de estrés crónico que induce el ciclo estrés oxidante-inflamación, la activación de NF- κ B aumenta la expresión de genes de las moléculas de adhesión y quimiocinas²⁴ que inducen un estado de inflamación crónica como el que se presenta en la aterosclerosis u otras patologías cardiovasculares²². La disfunción endotelial es la etapa inicial de la enfermedad arterial periférica, enfermedad venosa crónica, insuficiencia renal crónica, infecciones, cáncer y obesidad, entre otras patologías²⁵.

La **tabla 1** muestra las diferencias entre los eventos que ocurren en la activación endotelial y lo que se puede observar en la disfunción endotelial.

Efectos proinflamatorios del endotelio disfuncional

En condiciones proinflamatorias, las citocinas como el TNF- α , inducen que la célula endotelial presente modificaciones en el ordenamiento de los filamentos de actina que generan un cambio morfológico, su glucocálix disminuye y se modifican las uniones intercelulares para permitir la migración de los leucocitos^{14,26}. Otras moléculas proinflamatorias que participan en estos cambios son los lipopolisacáridos de la pared bacteriana (LPS) y algunas interleucinas como IL-1²⁷. Las células endoteliales activadas producen quimiocinas y otros factores proinflamatorios para atraer a los leucocitos, tales como IL-8, proteína epitelial atrayente de neutrófilos ENA-78, factor quimioatractivo de monocitos 1 (MCP-1) y 3 (MCP-3), entre otras familias de quimiocinas²⁸, así como también expresan marcadores de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y la molécula de adhesión endotelial-plaquetaria PECAM-1²⁹.

Las uniones adherentes se desensamblan en respuesta a mediadores inflamatorios como la histamina y bradicinina que inducen la fosforilación de VE-cadherina, la cual es endocitada, ubiquitinada y degradada para aumentar la permeabilidad¹². Todos estos eventos ocurren en principio, para que se conserve la homeostasis y para mantener la vigilancia inmunológica en todo el organismo; sin embargo, bajo condiciones patológicas o por alteraciones metabólicas, las células endoteliales disfuncionan, dando lugar a un estado inflamatorio crónico³⁰.

Efectos protrombóticos del endotelio disfuncional

En la ruptura de un vaso sanguíneo, el endotelio sano se activa y libera los WPB que contienen el

Tabla 1. Diferencias entre los eventos que ocurren en la activación endotelial y lo que se puede observar en la disfunción endotelial

	Activación endotelial	Disfunción endotelial
	Características	
Tipo I:	Liberación de proteínas almacenadas como vWF, P-selectina, trombina, histamina	Activación sostenida de NF- κ B que puede progresar a apoptosis o necrosis Desprendimiento de la célula endotelial de la membrana basal subyacente y la denudación del vaso
Tipo II:	Hipertrofia de la célula endotelial, expresión de E-selectina, ICAM-1, VCAM-1, vWF, MCP-1, TF	Niveles reducidos de óxido nítrico

La disfunción del endotelio arterial se considera el inicio de los cambios que llevan al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica inicia con el incremento en la permeabilidad del endotelio disfuncional, así las lipoproteínas circulantes ingresan al subendotelio, se oxidan y sufren modificaciones fisicoquímicas que inician una inflamación crónica, que comienza con la entrada de monocitos circulantes a la íntima, donde se transforman en macrófagos que fagocitan las lipoproteínas modificadas.

VWF y otras moléculas que promueven la activación plaquetaria e inducen la coagulación¹⁰. Sin embargo, en un endotelio disfuncional, aún sin ruptura del vaso sanguíneo, el endotelio es protrombótico, es decir, que favorece la formación anormal de trombos. Este fenotipo puede ser inducido por múltiples factores como la hiperlipidemia, la diabetes y el hábito tabáquico³¹. El fenotipo protrombótico del endotelio se debe a la disminución de factores antitrombóticos y/o la sobreexpresión de mediadores inflamatorios protrombóticos³². La activación plaquetaria también puede inducir este fenotipo endotelial⁷.

El NO es la molécula antitrombótica por excelencia, y se encuentra disminuida en la disfunción endotelial. El NO inhibe la activación plaquetaria, así que, al estar disminuido, aumenta la reactividad plaquetaria y esto contribuye al riesgo de trombosis. La misma situación sucede con la disminución en la síntesis de PGI₂³¹. La inflamación desencadena la movilización de los WPB con la consecuente liberación del VWF y la adhesión de las plaquetas a la colágena del subendotelio³³⁻³⁵. La célula endotelial disfuncional expresa al factor tisular (FT) que activa al factor VII de la coagulación, el cual es necesario para la generación de la trombina que, a su vez, aumenta el riesgo de trombosis^{13,36,37}. Además, en las arterias y las venas, las células endoteliales expresan los receptores activados por proteasas (PAR) que interactúan con el complejo FT/VIIa (PAR1,

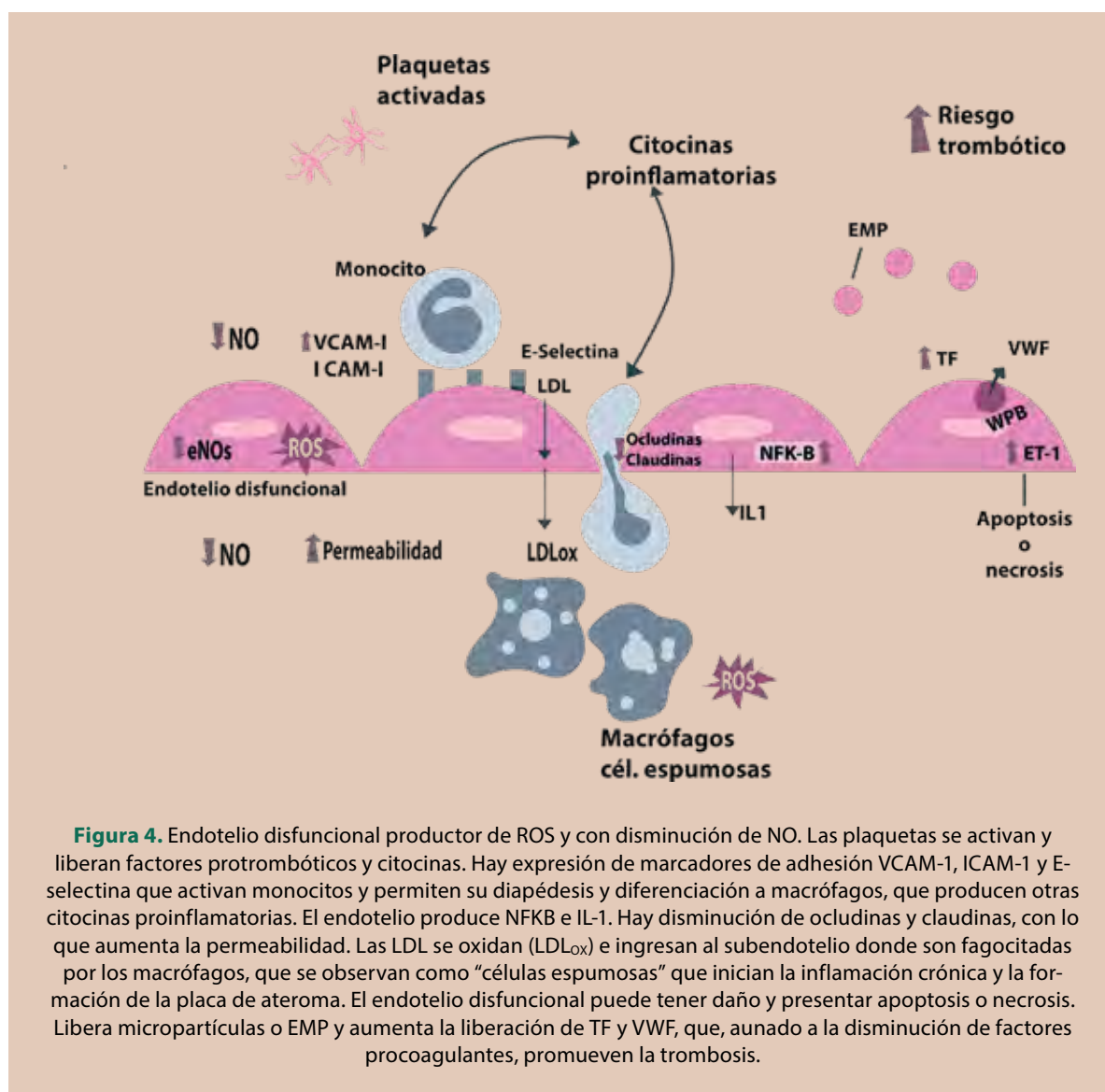
PAR3 y PAR4) y son determinantes para la activación plaquetaria. La activación de receptores PAR en el endotelio, produce una respuesta inflamatoria con liberación de citocinas, quimiocinas y la expresión de moléculas de adhesión fundamentales en la relación inflamación-hemostasia³⁷. Además del aumento de la generación de trombina, el endotelio disfuncional no sintetiza adecuadamente a la TM, uno de sus inhibidores, lo que contribuye también al riesgo trombótico³¹.

La síntesis y liberación de IL-1 y TNF- α por las células inflamatorias promueve la sobreexpresión de moléculas de adhesión para leucocitos y plaquetas, y, por otro lado, la síntesis de citocinas por el endotelio, con lo que se hace un círculo vicioso entre inflamación y estado protrombótico^{33,37}.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La disfunción del endotelio arterial se considera el inicio de los cambios que llevan al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica inicia con el incremento en la permeabilidad del endotelio disfuncional, así las lipoproteínas circulantes ingresan al subendotelio, se oxidan y sufren modificaciones fisicoquímicas que inician una inflamación crónica, que comienza con la entrada de monocitos circulantes a la íntima, donde se transforman en macrófagos que fagocitan las lipoproteínas modificadas. Los macrófagos se denominan células espumosas y, junto con los lípidos, forman la estría grasa. Posteriormente, el endotelio y los macrófagos activados secretan quimiocinas y factores de crecimiento que actúan sobre las células musculares lisas vecinas que proliferan y migran al subendotelio. La placa se rodea de una cubierta fibrosa que envuelve un núcleo necrótico rico en lípidos con diferentes grados de calcificación. Las células inflamatorias que rodean la placa contribuyen a la inestabilidad estructural de la misma y finalmente puede romperse con la salida de un contenido altamente trombogénico, y desencadenan una oclusión aterotrombótica que puede producir un infarto miocárdico o un evento cerebrovascular^{14,38,39}.

En condiciones de flujo sanguíneo alterado,



se estimula la presencia del marcador CD36 que aumenta la permeabilidad a los lípidos, principalmente lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidados, además este estímulo mecánico se relaciona con el aumento de NF-KB que induce un fenotipo proinflamatorio, con aumento en la expresión de VCAM-1 e ICAM-1⁴⁰. La disfunción endotelial permite la adhesión de leucocitos, desacopla la eNOS y disminuye el NO. Además, existe alteración del metabolismo de las células endoteliales, estrés oxidante, vasoconstricción, lesión y muerte celular,

senescencia y transición endotelio-mesénquima⁴¹. La transición endotelio-mesénquima consiste en la pérdida de las características propias endoteliales y la diferenciación en células derivadas de mesodermo, contribuye a la pérdida de uniones del endotelio y la síntesis de matriz extracelular que aumenta el engrosamiento de la capa íntima arterial y permite el progreso de la placa de ateroma^{9,14}. En la **figura 4**, se esquematizan algunas consecuencias de la disfunción endotelial que permiten la formación y progreso de la placa de ateroma.

Tabla 2. Biomarcadores de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular

1. Proteínas de reacción aguda	
Proteína C reactiva	Se expresa en condiciones de inflamación. Aumenta la expresión de moléculas de adhesión
Fibrinógeno	Factor I de la coagulación, que al activarse se transforma en fibrina. Importante en la tromboinflamación
Amiloide sérico A (SSA)	Induce inflamación crónica
2. Citocinas proinflamatorias	
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	Molécula proinflamatoria, induce la producción de otras citocinas y aumenta la expresión de marcadores de adhesión
IL-6, IL-8, IL-18	Citocinas proinflamatorias y quimioatrayentes. Relacionadas con la progresión de la aterosclerosis
3. Moléculas de adhesión	
VCAM-1	Es una molécula de adhesión de leucocitos cuando existe inflamación. Su forma soluble, promueve la quimiotaxis de monocitos
ICAM-1	Media la adhesión y migración paracelular de leucocitos. Sus niveles aumentan en sangre cuando hay estrés oxidante, diabetes tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares, etc.
E-selectina	Molécula de adhesión que se incrementa por la acción de IL-1 β y TNF- α
4. Células y derivados celulares	
Monocitos	Células sanguíneas que en los tejidos se diferencian a macrófagos. Su aumento indica inflamación, se pueden elevar en la progresión de la aterosclerosis
Micropartículas derivadas del endotelio (EMP)	Son partículas pequeñas que se desprenden del endotelio. Existen otras micropartículas derivadas de otras células. Su aumento se asocia con citocinas proinflamatorias y son marcadores de daño endotelial

Se han reportado numerosos factores que desencadenan la disfunción endotelial como: los lípidos (LDL modificada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina oxidada y cristales de colesterol); inflamación por citocinas proinflamatorias, infección por bacterias o virus, hiperglucemia, la homocisteína y el flujo alterado; el estrés oxidante que incluye H₂O₂, superóxidos, ROS mitocondrial; incremento en la expresión de algunos miRNA; fármacos contra el virus de la inmunodeficiencia humana, el agente anticanceroso doxorubicina y los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular; además de otros factores de riesgo como envejecimiento, el tabaquismo, la inactividad física, la dieta poco saludable, la irradiación, el estrés psicológico, y la contaminación del aire por partículas finas y ultrafinas³⁹⁻⁴².

BIOMARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Existen biomarcadores que se han utilizado para identificar la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular, que serán abordados brevemente en esta revisión y que se pueden observar en la **tabla 2**. Algunos muy inespecíficos como las proteínas de fase aguda, que son marcadores de inflamación producidos por los hepatocitos, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y el amiloide sérico A (SSA). La PCR es capaz de inhibir la eNOs y disminuir la producción de NO, así como aumentar la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y E-Selectina. El fibrinógeno es el factor I de la coagulación que al ser activado por la trombina se convierte en fibrina. Tiene un papel importante en la coagulación y en la inflamación, en parte es regulado por efecto del endotelio y

su aumento en plasma se ha asociado con el riesgo cardiovascular de manera consistente en diferentes estudios. Por otro lado, el amiloide sérico (SSA) es una familia de apolipoproteínas que tienen efecto proaterogénico e inducen inflamación crónica¹⁵.

Las citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-6, IL-8 y IL-18 promueven la inflamación crónica y la disfunción endotelial y están asociadas al riesgo cardiovascular. El TNF- α , como ya se mencionó, induce la secreción de citocinas y la expresión de marcadores de adhesión en el endotelio. La IL-6 regula la expresión de proteínas de fase aguda que aumentan el riesgo cardiovascular. La IL-8 es un quimioatrayente de neutrófilos y linfocitos T y algunos estudios demuestran que es un marcador de riesgo cardiovascular independiente de otros como la PCR. La IL-18 es producida por los macrófagos e induce la producción de otras citocinas proinflamatorias involucradas en la aterogénesis¹⁵.

Las moléculas de adhesión VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina, promueven la migración de leucocitos y se aumentan sus niveles en la activación endotelial. En condiciones de estrés oxidante, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, sus niveles aumentan aún más^{9,41}; sin embargo, se sugiere que deben medirse junto con otros biomarcadores para poder establecer la presencia de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular¹⁵.

Se pueden usar como biomarcadores algunos derivados celulares, como las micropartículas derivadas del endotelio (EMP), que aumentan en la disfunción endotelial y en las enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, se sugiere que las EMP regulan la producción de citocinas por parte de los monocitos y macrófagos. Los mismos monocitos pueden ser utilizados como biomarcador de disfunción endotelial, ya que los niveles elevados en sangre se asocian a eventos de riesgo cardiovascular y se correlacionan con aumento de ROS y disminución de NO endotelial¹⁵. Otros nuevos posibles biomarcadores como la adiponectina, endocan, galectina 3, entre otros, no se mencionan en esta revisión.

Para la evaluación del daño endotelial y el riesgo cardiovascular en pacientes, estos marcadores endoteliales en su porción soluble pueden medirse en plasma, y se ha demostrado la utilidad de me-

El ejercicio regular ayuda a prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares, porque disminuye las ROS, induce a la eNOs y aumenta el NO. Sobre las recomendaciones dietéticas, se encuentra la dieta estilo mediterránea, con disminución en las grasas saturadas, rica en vegetales y fruta, granos enteros, pescado, aceite de oliva, con bajo consumo de carnes rojas, azúcares y granos refinados.

dir la respuesta del endotelio a vasodilatadores o vasoconstrictores. Se considera el estándar de oro la medición del flujo mediado por dilatación con acetilcolina (FMD) en la arteria braquial⁴¹. Otras moléculas cuyo aumento se asocia a disfunción endotelial, al aumento del riesgo cardiovascular y a mayor extensión de la enfermedad arterial coronaria son PECAM-1 o CD31, VWF y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁴³.

MEDIDAS PREVENTIVAS O TERAPÉUTICAS PARA LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Se cuenta con medidas generales para prevenir o tratar la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular, como las modificaciones en el estilo de vida: el ejercicio, la dieta y evitar el tabaquismo. El ejercicio regular es una recomendación para prevenir y para tratar las enfermedades cardiovasculares, porque ha demostrado que disminuye las ROS, induce a la eNOs y aumenta el NO. En cuanto a las recomendaciones dietéticas, se encuentra la dieta estilo mediterránea, con disminución en el consumo de grasas saturadas, rica en consumo de vegetales y fruta, granos enteros, pescado, aceite de oliva, con bajo consumo de carnes rojas, azúcares y granos refinados. Este tipo de dieta impide la resistencia a la insulina, disminuye la lipidemia, es rica en antioxidantes, es antiinflamatoria y antitrombótica. También se han estudiado algunos extractos de plantas con efecto antioxidante que pudieran en un futuro ser empleados para disminuir el riesgo cardiovascular. Evitar o dejar el tabaquismo también contribuye a la disminución del riesgo¹⁵.



Foto: DCStudioen Freepik

Los medicamentos que se han propuesto como preventivos o terapéuticos son: 1) los medicamentos antidiabéticos que disminuyen la glucosa en sangre: metformina⁴¹ y empaglifozina, un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2i); 2) las estatinas simvastatina y atorvastatina, que reducen la síntesis de colesterol, también disminuyen los niveles de marcadores de adhesión y las citocinas proinflamatorias en las células endoteliales⁴¹; 3) los antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueados del receptor de angiotensina II y los bloqueadores de canales de calcio disminuyen la disfunción endotelial; 4) los antioxidantes, como la vitamina C y E, N-acetilcisteína, entre otros, actúan disminuyendo las ROS así como previenen la oxidación de las LDLs; 5) los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 pueden revertir la disfunción endotelial y disminuir el riesgo cardiovascular⁴¹. Existen otros antiinflamatorios que aún requieren mayores estudios, como el tocilizumab que bloquea el receptor para IL-6, que disminuye los niveles de PCR, pero se asoció con hiperlipidemia. El tofacitinib que es un inhibidor de la tirosina Janus quinasa (JAK) disminuye marcadores de adhesión, IL-1 y TNF- α , el imatinib también inhibidor de JAK, aumenta la disponibilidad de NO, disminuye los niveles de lípidos en sangre y la PCR, por lo que disminuye la disfunción endotelial; y 4) los nuevos antiplaquetarios como voraxapar que disminuye IL-1, IL-8, TNF- α , aumenta una citocina antiinflamatoria, la IL-13 e induce a la eNOs. El ticagrelor, un antagonista del receptor P2Y12, en combinación con aspirina disminuye la apoptosis endotelial y aumenta el NO, comparado con coplidogrel con aspirina¹⁵. Existen otros medicamentos que tienen potencial terapéutico y se siguen evaluando, como el AVE3085 que aumenta la actividad de la eNOS, inhibidores de tirosinas fosfatasa endotelial, medicamentos dirigidos al glucocálix, entre otros⁴¹.

CONCLUSIONES

El endotelio vascular en condiciones fisiológicas tiene una gran cantidad de funciones que permiten la homeostasia al regular procesos importantes

como la formación de barreras, el intercambio de sustancias, la vasodilatación y vasoconstricción, la inflamación y la hemostasia. Es importante resaltar que esta capacidad de regular se refleja en las moléculas que sintetiza, ya que tiene agonistas y antagonistas que secreta según se requiera. Su activación es autolimitada y muy importante ya que favorece los procesos de inflamación y la coagulación. Sin embargo, existen condiciones en las cuales el endotelio pierde su capacidad de regulación y se transforma en un endotelio disfuncional, vasoconstrictor, proinflamatorio y protrombótico que puede iniciar una enfermedad aterosclerótica que progresa y aumenta el riesgo cardiovascular. En la medicina clínica, estos conceptos básicos son importantes para entender la fisiología del endotelio, cómo ocurre la disfunción endotelial y cómo se evalúa a través de biomarcadores. A medida que se conozcan más los aspectos básicos, se podrán diseñar medidas preventivas o terapéuticas para la población general y con esto disminuir la morbimortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Casarrubias-Tabarez B realiza el Doctorado en el Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM con beca Conahcyt número CVU 817592. Morales-Ricardes G realiza la Maestría en el Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM con beca Conahcyt CVU 1249286. Agradecimiento al Biol. Armando Zepeda Rodríguez y Francisco Pasos Nájera por la toma y procesamiento de la fotomicrografía presentada y a la Lic. en Diseño y Comunicación Visual María Fernanda González González por los esquemas originales que elaboró para este artículo. ●

REFERENCIAS

1. Stan RV. Endothelial stomatal and fenestral diaphragms in normal vessels and angiogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2007;11(4):621-643.
2. DiccioMed. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Recuperado el 26 de abril de 2023, de la página web: <https://diccioMed.usal.es/palabra/endotelio>
3. Aird WC. Chapter 3. Endothelium. En: *Consultative Hemostasis and Thrombosis (Third Edition)*. Editors: Craig S. Kitchens, Craig M. Kessler, Barbara A. Konkle, W.B. Saunders, 2013. Pages 33-41.
4. Neubauer K, Zieger B. Endothelial Cells and coagulation. *Cell and Tissue Research*. 2022;387:391-398.
5. Ricard N, Bailly S, Guignabert C, Simons M. The quiescent endothelium: signaling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:565-580.
6. Bar A, Targosz-Korecka M, Suraj J, Proniewski B, Jaształ A, Marczyk B, Sternak M, Przybyło M, Kurpińska A, Walczak M, Kostogryś RB, Szymonki M, Chłopicki S. Degradation of Glycocalyx and Multiple Manifestations of Endothelial Dysfunction Coincide in the Early Phase of Endothelial Dysfunction Before Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E/Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011171.
7. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:4411.
8. Simionescu M, Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handbook of experimental pharmacology*. 2006;(176 Pt 1):41-69.
9. Goncharov N, Popova P, Avdonin P, Kudryavtsev I, Serebryakova M, Korf E and Advonin P. Markers of endothelial Cells in normal and pathological conditions. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2020;14(3):167-183.
10. Karampini E, Bierings R, Voorberg J. Orchestration of primary hemostasis by platelet and endothelial lysosome-related organelles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40:1441-1453.
11. Al-Soudi A, Kaaj MH, Tas SW. Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(9):951-962.
12. Claesson-Welsh L, Dejane E, McDonald E. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. *Trends in Molecular Medicine*. 2021;27(4): 314-331.
13. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017;34(2):90-100.
14. Mussbacher M, Schossleitner K, Kral-Pointner J, Salzmann M, Schrammel A Schmid J. More than just a monolayer: the multifaceted role of endothelial cells in the pathophysiology of atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2022;24:483-492.
15. Medina-Leyte D, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villareal-Molina T, Jacobo-Alvavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3850.
16. Yazdani S, Jaldin-Fincati JR, Pereira R and Klip A. Endothelial cell barriers: Transport of molecules between blood and tissues. *Traffic*. 2019;20:390-403.
17. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS and Zuckerbraun BS.

- Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*. 2020;36(2):307-321.
18. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an Endothelial Disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417.
 19. Sturtzel C. Endothelial Cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;1003:71-91.
 20. González-Villalva A, De la Peña-Díaz A, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, Bizarro-Nevarés P, Fortoul Teresa I. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2020;63(5): 45-57.
 21. Martín AP, Gómez AP, Lahoz AG, Escudero JB. Inflamación, activación del endotelio vascular y trombosis. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021;13(33):1906-1916.
 22. Jun Zhang. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(2):73.
 23. Torramade-Moix S, Palomo M, Vera M, Jerez D, Moreno-Castaño AB, Zafar MU, Diaz-Ricart M. Apixaban downregulates endothelial inflammatory and prothrombotic phenotype in an in vitro model of endothelial dysfunction in uremia. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021;35:521-532.
 24. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Mecanismos inflamatorios que contribuyen a la disfunción endotelial. *Biomedicinas*. 2021;9(7):781.
 25. Stanek A, Fazeli B, Bartús S, Sutkowska E. The role of endothelium in Physiological and Pathological States: New Data. *BioMed Research International*. 2018; Article ID 1098039.
 26. Schaefer A, Te Riet J, Ritz K, Hoogenboezem M, Anthony EC, Mul FP, De Vries CJ, Daemen MJ, Figdor CG, van Buul JD, Hordijk PL. Actin-binding proteins differentially regulate endothelial cell stiffness, ICAM-1 function and neutrophil transmigration. *J Cell Sci*. 2014 Oct 15;127(Pt 20):4470-82.
 27. Zhang M, Hu W, Cai C, Wu Y, Li J, Dong S. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment. *Mater Today Bio*. 2022;14:100223.
 28. Bhat AA, Nisar S, Singh M, Ashraf B, Masoodi T, Prasad CP, Sharma A, Maacha S, Karedath T, Hashem S, Yasin SB, Bagga P, Reddy R, Frennaux MP, Uddin S, Dhawan P, Haris M, Macha MA. Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging Avenue for targeted therapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2022;42(8):689-715.
 29. Cerutti C, Ridley AJ. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. *Exp Cell Res*. 2017;358(1):31-38.
 30. Dehghani T, Panitch A. Endothelial cells, neutrophils and platelets: getting to the bottom of an inflammatory triangle. *Open Biol*. 2020;10(10):200161.
 31. Bochenek ML, Schäfer K. Role of endothelial cells in acute and chronic thrombosis. *Hämostaseologie*. 2019; 39(02):128-139.
 32. Schmaier AA, Hurtado GMP, Manickas-Hill ZJ, Sack KD, Chen SM, Bhambhani V, Parikh SM. Tie2 activation protects against prothrombotic endothelial dysfunction in COVID-19. *JCI insight*. 2021;6(20).
 33. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918.
 34. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, Smadja DM. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021;1-13.
 35. Leebeek FW. A prothrombotic von Willebrand factor variant. *Blood*. 2019;133(4):288-289.
 36. Stojkovic S, Kaun C, Basilio J, Rauscher S, Hell L, Krychtiuk KA, Wojta J. Tissue factor is induced by interleukin-33 in human endothelial cells: a new link between coagulation and inflammation. *Scientific reports*. 2016;6(1):25171.
 37. Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatología Clínica*. 2022;18(1):1-4.
 38. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):620.
 39. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6).
 40. Boulanger C. Highlight on endothelial activation and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:e198-e201.
 41. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Luo S, Li Z, Liu P, Han J, Harding IC, Ebong EE, Cameron SJ, Stewart AG, and Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*. 2021;73(3):924-967.
 42. D'Ardes D, Santilli F, Guagnano MT, Bucci M, Cipollone F. From Endothelium to Lipids, Through microRNAs and PCSK9: A Fascinating Travel Across Atherosclerosis. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention : The Official Journal of the Italian Society of Hypertension*. 2020;27(1):1.
 43. Rakocevic J, Orlic D, Mitrovic-Ajtic O, Tomasevic M, Dobric M, Zlatic N, Milasinovic D, Stankovic G, Ostojic M and Labudovic-Borovic M. Endothelial cell markers from clinician's perspective. *Exp Mol Pathol*. 2017;102(2):303-313.