



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2026,
Volumen 10, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i3

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL COMO EJE FISIOPATOLÓGICO COMÚN EN ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES: UNA REVISIÓN NARRATIVA CON PERSPECTIVA DESDE LA ATENCIÓN PRIMARIA

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A COMMON PATHOPHYSIOLOGICAL
AXIS IN CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES: A NARRATIVE
REVIEW FROM A PRIMARY CARE PERSPECTIVE

Brenda Natalia leon Osorio

Universidad metropolitana de Barranquilla, Colombia

Luisa Fernanda Remolina Yáñez

Universidad de Boyaca, Colombia

Maria Catalina Vargas Quintero

Universidad de Santander UDES, Colombia

Anggie Marcela Rueda Riaño

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia

Juan Nicolás ortiz Beltrán

Universidad autónoma de Bucaramanga, Colombia

Daniel Esteban Vega López

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Michel Jousep Chedraui Ardila

Universidad Industrial de Santander , Colombia

Antonia Isabella Manrique Acosta

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i3.24199

Disfunción Endotelial como Eje Fisiopatológico común en Enfermedades Crónicas No Transmisibles: Una Revisión Narrativa con Perspectiva desde la Atención Primaria

Brenda Natalia leon Osorio¹

Nata-leon@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-4754-7130>

Universidad metropolitana de Barranquilla
Colombia

Luisa Fernanda Remolina Yáñez

Medluisafer@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-1155-9677>

Medica General
Universidad de Boyaca
Colombia

Maria Catalina Vargas Quintero

mcatavargas@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-8511-5999>

Medica General
Universidad de Santander UDES
Colombia

Anggie Marcela Rueda Riaño

anggiemar06@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-0578-3283>

Medica General
Universidad Pedagógica y Tecnológica de
Colombia

Juan Nicolás Ortiz Beltrán

jortiz373@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-01216175>

Medico General
Universidad autónoma de Bucaramanga
Colombia

Daniel Esteban Vega López

dvega796@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-8568-6150>

Medico General
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Michel Jousep Chedraui Ardila

mche98@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-3636-2061>

Medico General
Universidad Industrial de Santander
Colombia

Antonia Isabella Manrique Acosta

amanriquez209@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0004-3558-9932>

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

¹ Autor principal
Correspondencia: Nata-leon@hotmail.com

RESUMEN

Antecedentes. Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) concentran la mayor carga global de mortalidad prematura y discapacidad ajustada por años de vida (AVAD). Pese a su heterogeneidad clínica, comparten un sustrato fisiopatológico recurrente: la disfunción endotelial (DE), entendida como la pérdida del fenotipo vasodilatador, antiinflamatorio, antitrombótico y antiproliferativo del endotelio. **Objetivo.** Sintetizar críticamente la evidencia que sustenta a la DE como eje patogénico común a las principales ECNT —hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades reumáticas inmunomediadas (ERIM), obesidad/síndrome metabólico y secuelas post-agudas de COVID-19 (PASC)— y derivar implicaciones operativas para la atención primaria con énfasis en el contexto latinoamericano. **Métodos.** Revisión narrativa estructurada con búsqueda no sistemática en PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Cochrane y LILACS (enero 2010–enero 2026; última actualización 30 de abril de 2026). Se priorizaron metaanálisis, ensayos clínicos pivotaes, guías de práctica clínica vigentes (EULAR 2022, ESC 2024, ADA 2026, KDIGO 2024) y evidencia mecanística posterior a 2020. **Resultados.** La DE puede conceptualizarse como un *cuarteto mecanístico unificado*: (i) reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) por desacoplamiento de eNOS y aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS); (ii) inflamación vascular crónica de bajo grado mediada por NF- κ B, inflamasoma NLRP3 e interferón tipo I; (iii) deterioro del glicocálix y pérdida de la integridad de la barrera endotelial; y (iv) senescencia endotelial con fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) y transición endotelio-mesenquimal (EndMT). Tres moduladores emergentes —el eje microbiota-intestino-endotelio, la regulación epigenética (miRNAs, lncRNAs) y la cronobiología endotelial— actúan como integradores upstream. Estos mecanismos son detectables antes de la enfermedad clínicamente manifiesta y constituyen dianas explotadas por estatinas, inhibidores del SRAA, iSGLT2, agonistas del receptor GLP-1, sacubitril/valsartán, finerenona, colchicina e inhibidores de PCSK9, con evidencia traslacional creciente en 2023–2026. **Conclusiones.** La DE constituye un punto de convergencia mecanística que justifica una aproximación clínica integradora desde la atención primaria. Su consideración explícita en la estratificación de riesgo, la selección farmacoterapéutica y la educación al paciente con multimorbilidad cardiometabólica abre oportunidades para una medicina preventiva basada en mecanismos compartidos, particularmente relevante en escenarios latinoamericanos con transición epidemiológica acelerada y recursos diagnósticos limitados.

Palabras clave: endotelio vascular, enfermedades no transmisibles, aterosclerosis, óxido nítrico, inflamación



Endothelial Dysfunction as a Common Pathophysiological Axis in Chronic Non-Communicable Diseases: A Narrative Review From a Primary Care Perspective

ABSTRACT

Background. Non-communicable diseases (NCDs) account for the largest share of premature mortality and disability-adjusted life-years (DALYs) worldwide. Despite their phenotypic heterogeneity, they converge upon a recurrent pathophysiological substrate: endothelial dysfunction (ED), defined as the loss of the vasodilatory, anti-inflammatory, antithrombotic and antiproliferative endothelial phenotype. **Objective.** To critically synthesize the evidence supporting ED as a shared mechanistic axis across major NCDs and to derive operational implications for primary care, with emphasis on Latin American settings. **Methods.** Structured narrative review with non-systematic searches in PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE, Cochrane and LILACS (January 2010–January 2026), prioritizing meta-analyses, pivotal clinical trials, current clinical practice guidelines and post-2020 mechanistic evidence. **Results.** ED may be conceptualized as a *unified mechanistic quartet*: (i) reduced nitric oxide bioavailability driven by eNOS uncoupling and increased reactive oxygen species; (ii) chronic low-grade vascular inflammation mediated by NF- κ B, NLRP3 inflammasome and type I interferon; (iii) glycocalyx and endothelial barrier disruption; and (iv) endothelial senescence with senescence-associated secretory phenotype (SASP) and endothelial-to-mesenchymal transition. Three emerging upstream modulators—the gut-microbiota-endothelium axis, epigenetic regulation, and endothelial chronobiology—operate as integrators. These mechanisms articulate the cardiometabolic continuum and constitute therapeutic targets exploited by statins, RAAS inhibitors, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, sacubitril/valsartan, finerenone, colchicine and PCSK9 inhibitors. **Conclusions.** ED represents a mechanistic convergence point that justifies an integrative clinical approach from primary care, particularly relevant in Latin American settings characterized by early multimorbidity and limited diagnostic resources.

Keywords: endothelium, vascular, noncommunicable diseases, atherosclerosis, nitric oxide, inflammation

*Artículo recibido 25 marzo 2026
Aceptado para publicación: 25 abril 2026*



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles representaron, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 43 millones de muertes en 2024 —cerca del 75 % de la mortalidad global— con un patrón concentrado en países de ingresos bajos y medios, donde se producen tres de cada cuatro muertes por ECNT y dos tercios de las muertes prematuras (definidas como aquellas ocurridas entre los 30 y 69 años).¹ El Estudio de Carga Global de Enfermedad 2021 reportó que las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias malignas, la diabetes mellitus, las enfermedades respiratorias crónicas y la enfermedad renal crónica concentran más del 80 % de los AVAD atribuibles a ECNT.² Para América Latina, la convergencia de transición demográfica, urbanización rápida, inseguridad alimentaria, sedentarismo y exposiciones ambientales ha producido una «doble carga»: persistencia de enfermedades transmisibles junto con incremento sostenido de la multimorbilidad cardiometabólica de aparición temprana.³

El abordaje clínico tradicional, organizado en compartimentos diagnósticos discretos —cardiología, endocrinología, neumología, reumatología, nefrología—, ha resultado eficaz para sistematizar la práctica clínica y generar evidencia específica de cada disciplina; pero ha producido, simultáneamente, una fragmentación conceptual que oscurece denominadores patogénicos comunes. Esta fragmentación es particularmente costosa para la atención primaria, donde el paciente con cinco diagnósticos coexistentes recibe cinco protocolos paralelos en lugar de una intervención coherente sobre el mecanismo compartido.⁴ La disfunción endotelial constituye, posiblemente, el ejemplo paradigmático de esta convergencia mecanística.

El endotelio vascular dejó de concebirse hace décadas como una mera capa inerte de revestimiento. Tras los trabajos seminales de Furchgott y Zawadzki en 1980 sobre el «factor relajante derivado del endotelio» —posteriormente identificado como óxido nítrico—,⁵ el endotelio ha sido redefinido como el órgano paracrino y endocrino más extenso del organismo: aproximadamente $1-6 \times 10^{13}$ células, una masa total cercana a un kilogramo y una superficie luminal estimada entre 4 000 y 7 000 m².⁶ Su disfunción, lejos de constituir un epifenómeno tardío, antecede en años o décadas a la enfermedad cardiovascular clínica y participa activamente en la patogénesis de afecciones aparentemente no



vasculares, desde la nefropatía diabética hasta la fibrosis pulmonar idiopática y el deterioro cognitivo vascular.⁷

La hipótesis central de esta revisión —y, simultáneamente, su contribución argumentativa— es que la disfunción endotelial opera como un eje fisiopatológico común convergente y traslacionalmente accionable, no como un epifenómeno paralelo o un denominador semántico vacío. Esta perspectiva tiene tres implicaciones operativas: (i) justifica la búsqueda de biomarcadores transdiagnósticos y la integración de paneles multiómicos; (ii) sustenta la priorización de fármacos con efecto pleiotrópico endotelial documentado en pacientes con multimorbilidad; y (iii) refuerza la centralidad de la atención primaria como escenario de intervención temprana sobre un sustrato compartido, antes de la divergencia fenotípica en órganos diana.

El presente trabajo persigue cuatro objetivos: (i) sistematizar los mecanismos celulares y moleculares de la disfunción endotelial mediante un *cuarteto mecanístico unificado*, integrando reguladores emergentes (microbiota, epigenética, cronobiología); (ii) examinar críticamente el papel de la DE en cada una de las principales ECNT, con énfasis en hallazgos posteriores a 2020 e incluyendo el modelo del PASC; (iii) explorar el papel emergente de la salud digital y la inteligencia artificial en la caracterización endotelial; y (iv) derivar recomendaciones operativas, incluyendo un algoritmo, para la práctica de atención primaria en contextos latinoamericanos.

Fisiología del endotelio vascular: un órgano endocrino distribuido

Funciones homeostáticas

El endotelio sano mantiene un fenotipo *quiescente* caracterizado por cinco funciones simultáneas, frecuentemente sintetizadas en el acrónimo anglosajón *anti*: antiinflamatorio, antitrombótico, antiproliferativo, antioxidante y antiadhesivo.⁸ Estas funciones se sustentan en una red molecular finamente regulada:

- Tono vasomotor: equilibrio entre mediadores vasodilatadores (NO, prostaciclina [PGI₂], factor hiperpolarizante derivado del endotelio [EDHF], sulfuro de hidrógeno [H₂S]) y vasoconstrictores (endotelina-1 [ET-1], tromboxano A₂, angiotensina II generada localmente).

- Hemostasia: producción de trombomodulina, inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), heparán sulfato y activador tisular del plasminógeno (t-PA), contrapuestos al factor von Willebrand (vWF) y al inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).
- Permeabilidad selectiva: regulada por uniones intercelulares (VE-cadherina, claudinas, ocludinas) y por el glicocálix.
- Modulación inmunológica: control de la diapédesis leucocitaria mediante moléculas de adhesión (E-selectina, P-selectina, ICAM-1, VCAM-1), cuya expresión basal es baja en el endotelio sano y se induce rápidamente ante estímulos proinflamatorios.
- Angiogénesis y reparación: orquestada por VEGF, angiopoyetinas (Ang1/Ang2, balance Tie2-dependiente) y células progenitoras endoteliales (EPC), cuyo número y función circulantes constituyen un biomarcador de capacidad reparativa vascular.⁹

Heterogeneidad endotelial

Un concepto frecuentemente subestimado en la práctica clínica es la heterogeneidad fenotípica regional del endotelio. Estudios de transcriptómica unicelular (single-cell RNA-seq) publicados a partir de 2020 han confirmado que los endotelios arterial, venoso, capilar continuo, fenestrado, sinusoidal y linfático expresan transcriptomas y epigenomas distintos, condicionados por el flujo (estrés de cizallamiento), la presión, la tensión de oxígeno y el microambiente tisular.¹⁰ Esta heterogeneidad tiene consecuencias clínicas concretas: la susceptibilidad diferencial a la aterosclerosis en zonas de flujo perturbado (bifurcaciones, curvaturas, ostia coronarios), la vulnerabilidad selectiva del endotelio glomerular en la nefropatía diabética y la implicación específica del endotelio coronario microvascular en la ICFEp ilustran que la «disfunción endotelial» debe interpretarse como un constructo *regional*, no monolítico. Este matiz tiene relevancia inmediata: la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial, la prueba clínica más utilizada, no necesariamente refleja la disfunción endotelial coronaria o microcirculatoria, lo que limita su sensibilidad para detectar enfermedad órgano-específica temprana.

El glicocálix endotelial

El glicocálix es una capa de 0,5–3 µm de glicosaminoglicanos (heparán sulfato, condroitín sulfato, ácido hialurónico) y proteoglicanos (sindecanos, glipicanos) que recubre la cara luminal del endotelio.¹¹ Funcionalmente actúa como mecanotransductor del estrés de cizallamiento (activando eNOS), barrera

selectiva, reservorio de antitrombina III y modulador de la adhesión leucocitaria. Su deterioro — documentado en sepsis, hiperglucemia aguda, isquemia/reperfusión, COVID-19 grave y ECNT establecidas— precede al daño endotelial estructural y se ha postulado como uno de los eslabones más tempranos de la enfermedad vascular.¹² La cuantificación de sindecano-1 y heparán sulfato circulantes está emergiendo como biomarcador traslacional, aunque su estandarización clínica permanece pendiente.

Punto clave 1. *El endotelio no es una población uniforme: su disfunción es regional y multidimensional. La FMD braquial es una ventana parcial, no un equivalente del estado endotelial coronario, microcirculatorio o glomerular.*

El cuarteto mecanístico unificado de la disfunción endotelial

Definición operativa

La disfunción endotelial puede definirse, en términos operativos, como el desplazamiento del balance funcional endotelial hacia un fenotipo vasoconstrictor, protrombótico, proinflamatorio, prooxidativo y proliferativo, caracterizado clínicamente por una respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio reducida ante estímulos farmacológicos (acetilcolina) o fisiológicos (hiperemia reactiva).¹³ Esta definición pragmática oculta la complejidad mecanística subyacente, que proponemos articular en torno a cuatro procesos centrales interconectados —el *cuarteto mecanístico*— sobre los cuales actúan tres moduladores upstream emergentes (Figura 1).

Primer pilar — Reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico

El NO endotelial es sintetizado por la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS, NOS3) a partir de L-arginina, oxígeno molecular y cofactores, particularmente la tetrahidrobiopterina (BH₄). En condiciones de estrés oxidativo, BH₄ es oxidada a dihidrobiopterina (BH₂), y la eNOS se «desacopla»: en lugar de producir NO, genera anión superóxido (O₂⁻), agravando el estrés oxidativo y reduciendo aún más BH₄ en un círculo vicioso autosostenible.¹⁴ Adicionalmente, la dimetilarginina asimétrica (ADMA), inhibidor endógeno competitivo de eNOS, se acumula en la insuficiencia renal, la hipertensión y la insulinorresistencia; un metaanálisis de 22 estudios prospectivos confirmó su asociación independiente con eventos cardiovasculares mayores (HR 1,30; IC 95 % 1,17–1,44 por 1 DE de incremento).¹⁵ La consecuencia funcional es una caída en la concentración tisular de cGMP —segundo mensajero del

NO—, con disfunción contráctil, mayor agregabilidad plaquetaria y proliferación de células musculares lisas vasculares (CMLV).

Las principales fuentes endoteliales de ROS son las NADPH oxidasas (NOX1, NOX2, NOX4, NOX5), la cadena respiratoria mitocondrial disfuncional, la xantina oxidasa y la propia eNOS desacoplada.¹⁶ El exceso de O_2^- reacciona con NO a velocidad casi difusional para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), un oxidante potente que nitrta residuos de tirosina (3-nitrotirosina, biomarcador) y oxida BH_4 . Este eje ROS–NO constituye el núcleo bioquímico de la mayor parte de las teorías mecanísticas actuales sobre DE y la diana implícita de múltiples intervenciones farmacológicas.

Segundo pilar — Inflamación vascular crónica de bajo grado

La activación endotelial es inducida por DAMPs (HMGB1, S100, ATP extracelular, mitocondrial DNA), PAMPs (LPS de translocación bacteriana intestinal en obesidad), citocinas ($TNF-\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-17) y factores hemodinámicos (flujo perturbado, estiramiento cíclico). La señalización converge en NF- κ B, que induce la transcripción de moléculas de adhesión, quimioquinas (CCL2/MCP-1, CXCL8) y citocinas, perpetuando la inflamación local y reclutando leucocitos.¹⁷

El inflammasoma NLRP3, ensamblaje multiproteico que activa caspasa-1 y procesa pro-IL-1 β a IL-1 β madura, se ha identificado como nodo crítico en la DE asociada a aterosclerosis, DM2, gota e ICFEp. Su relevancia traslacional fue confirmada por el ensayo CANTOS (canakinumab, anti-IL-1 β), que demostró reducción de eventos cardiovasculares mayores independiente de cambios lipídicos,¹⁸ y posteriormente por COLCOT y LoDoCo2 (colchicina dosis bajas).^{19,20} La aprobación regulatoria de la colchicina 0,5 mg/día por la FDA (2023) y por la EMA (2024) para prevención cardiovascular secundaria representa la primera traslación clínica masiva de la inflamación residual NLRP3-dependiente como diana terapéutica.

La señalización por interferón tipo I (IFN- α/β) ha ganado protagonismo creciente: además de su rol clásico en LES, contribuye a la DE en aterosclerosis acelerada, infección por SARS-CoV-2 y enfermedades autoinmunes sistémicas.²¹ Esta convergencia molecular justifica la exploración de bloqueadores del receptor IFNAR (anifrolumab) más allá del LES.

Tercer pilar — Daño del glicocálix y disrupción de la barrera endotelial

El deterioro del glicocálix —mediado por heparanasas, hialuronidasas, metaloproteinasas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno— ocurre en una secuencia temporalmente temprana en ECNT.²² La hiperglucemia, los productos finales de glicación avanzada (AGEs), las LDL oxidadas, el TNF- α y el péptido natriurético atrial (en hipervolemia) son inductores establecidos. La pérdida del glicocálix glomerular se ha vinculado mecánicamente con la aparición de microalbuminuria, lo que reposiciona este biomarcador clásico como un *integrador funcional de DE sistémica*, no meramente como marcador de daño renal aislado.²³ Su importancia se extiende al «edema endotelial» descrito en formas graves de COVID-19, donde la disrupción del glicocálix pulmonar contribuye al daño alveolar difuso.

Cuarto pilar — Senescencia endotelial, SASP y EndMT

La senescencia endotelial replicativa (acortamiento telomérico) y prematura (estrés oxidativo, oncogénica, inducida por terapia) genera células metabólicamente activas pero arrestadas en G1, con expresión de p16^{INK4a}, p21^{CIP1} y β -galactosidasa asociada a senescencia. Estas células secretan el fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP): IL-6, IL-8, MMPs, factores de crecimiento y quimioquinas que perpetúan la inflamación local.²⁴ La acumulación de células endoteliales senescentes se ha documentado en ECVA, ICFEp y nefropatía diabética. Los senolíticos (combinación dasatinib + quercetina, fisetina, navitoclax) constituyen una vía terapéutica emergente; ensayos fase I/II en fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad renal diabética han mostrado señales preliminares de eficacia funcional, aunque la evidencia robusta para indicaciones cardiovasculares está pendiente.²⁵

La transición endotelio-mesenquimal (EndMT) es un proceso de transdiferenciación en el cual las células endoteliales pierden marcadores endoteliales (CD31, VE-cadherina) y adquieren marcadores mesenquimales (α -SMA, FSP-1, vimentina, N-cadherina). Inducida por TGF- β , hipoxia y estrés oxidativo, contribuye a la fibrosis cardíaca, renal y pulmonar, conectando mecánicamente la DE con la fibrogénesis órgano-específica.²⁶ La EndMT explica, al menos parcialmente, la fibrosis cardíaca observada en la ICFEp, la fibrosis pulmonar en COVID-19 prolongado y la nefropatía progresiva en ERC.



Microvesículas endoteliales

Las micropartículas endoteliales (EMPs, definidas como CD31⁺/anexina V⁺ o CD144⁺) y los exosomas endoteliales son liberados tras activación o apoptosis endotelial. Constituyen biomarcadores funcionales de daño vascular y, simultáneamente, mediadores activos de inflamación, coagulación y disfunción endotelial paracrina mediante transferencia de miRNAs cargados.²⁷ Su cuantificación por citometría de flujo o nano-tracking analysis representa una herramienta prometedora, aunque su integración clínica está limitada por la heterogeneidad metodológica.

Reguladores upstream emergentes

Eje microbiota-intestino-endotelio

La microbiota intestinal modula el endotelio mediante tres mecanismos principales:^{28, 29}

1. Producción de metabolitos bioactivos. El N-óxido de trimetilamina (TMAO), generado hepáticamente a partir de la trimetilamina microbiana, promueve inflamación endotelial, agregación plaquetaria y aterosclerosis. Niveles circulantes elevados de TMAO predicen eventos cardiovasculares mayores en cohortes prospectivas, con HR consolidados de 1,5–1,8.
2. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Acetato, propionato y butirato derivados de la fermentación de fibra dietética fortalecen la barrera intestinal, reducen la translocación de LPS y poseen efectos antiinflamatorios endoteliales (inducción de Treg, inhibición de HDAC).
3. Translocación de LPS. La disbiosis con incremento de Gram negativos y disrupción de la barrera intestinal eleva la endotoxemia metabólica, activando TLR4 endotelial e iniciando inflamación sistémica de bajo grado.

Las intervenciones nutricionales (dieta mediterránea, fibra prebiótica, alimentos fermentados) y los probióticos específicos (cepas seleccionadas de *Lactobacillus*, *Akkermansia muciniphila*) modifican el perfil de TMAO, AGCC y permeabilidad intestinal, ofreciendo una vía traslacional desde la nutrición clínica hasta la protección vascular.³⁰

Regulación epigenética del endotelio

La epigenética endotelial integra señales metabólicas, hemodinámicas e inflamatorias en cambios estables del transcriptoma sin alteración de la secuencia de DNA.³¹



- Metilación del DNA: hipermetilación de promotores de genes protectores (eNOS, KLF2) en zonas de flujo perturbado.
- Modificaciones de histonas: H3K27me3, H3K4me3 que regulan la expresión de genes proinflamatorios.
- microRNAs (miRNAs): miR-126 (protector, transportado en EPC), miR-155 y miR-21 (proinflamatorios), miR-92a (antiangiogénico). Paneles séricos de miRNAs están siendo evaluados como biomarcadores tempranos de DE.
- lncRNAs y circRNAs: MALAT1, HOTAIR, GATA6-AS modulan el fenotipo endotelial; constituyen una frontera emergente.

El concepto de «memoria metabólica» o efecto de legado —demostrado en los seguimientos extendidos de DCCT/EDIC y UKPDS, donde el control glucémico precoz confiere protección cardiovascular décadas después— se sustenta en buena medida en cambios epigenéticos endoteliales persistentes inducidos por la hiperglucemia transitoria.³² Esta evidencia subraya la importancia de la intervención metabólica precoz desde la atención primaria.

Cronobiología endotelial

El endotelio expresa el reloj molecular circadiano (BMAL1, CLOCK, PER, CRY) que regula rítmicamente la expresión de eNOS, la actividad de NADPH oxidasa, el tono vasomotor y la respuesta inflamatoria.³³ Esto explica el patrón circadiano de eventos cardiovasculares (pico matutino de IAM, ACV) y abre la posibilidad de cronoterapia endotelial: la administración nocturna de antihipertensivos en pacientes seleccionados (ensayo Hygia, con resultados controvertidos por críticas metodológicas) y la sincronización de estatinas con el pico nocturno de síntesis de colesterol son ejemplos clínicamente relevantes. La disrupción circadiana por trabajo nocturno, jet lag social o trastornos del sueño se ha asociado a DE, HTA y eventos cardiovasculares incrementados.

Punto clave 2. *Los reguladores upstream (microbiota, epigenética, ritmo circadiano) explican por qué intervenciones aparentemente «soft» —dieta, sueño, ejercicio, horario de medicación— ejercen efectos vasculares biológicamente robustos. La medicina del estilo de vida no es un complemento; es farmacología endotelial.*



Disfunción endotelial en las principales ECNT

A continuación se examina sistemáticamente la implicación de la DE en cada entidad mayor. La Tabla 1 sintetiza la activación diferencial del cuarteto mecánico por cada ECNT.

Hipertensión arterial

La relación entre HTA y DE es bidireccional: la disfunción endotelial precede a la elevación sostenida de la presión arterial en sujetos con prehipertensión y antecedentes familiares,³⁴ mientras que la hipertensión establecida amplifica el daño endotelial mediante estrés mecánico, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y generación de ROS por NADPH oxidasa estimulada por angiotensina II. La angiotensina II, además de su efecto presor, induce expresión de ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1, reduce la actividad de eNOS y promueve la senescencia endotelial.³⁵

Los inhibidores del SRAA (IECA, ARA II), sacubitril/valsartán, y los antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide (finerenona) ejercen efectos endoteliales que exceden la mera reducción tensional. La guía ESC/ESH 2024 reposiciona la finerenona como opción en HTA con DM2 y enfermedad renal, integrando explícitamente el componente inflamatorio-fibrótico mineralocorticoide-mediado.³⁶

Diabetes mellitus tipo 2 e insulinoresistencia

La DM2 representa, posiblemente, el modelo arquetípico de DE multifactorial. La insulina activa fisiológicamente la vía PI3K/Akt/eNOS, induciendo vasodilatación NO-dependiente. En la insulinoresistencia, esta vía está selectivamente alterada, mientras que persiste la señalización mitogénica MAP-quinasa, generando un patrón «vasoconstrictor-proliferativo» característico.³⁷

Adicionalmente, la hiperglucemia activa cinco mecanismos clásicamente sistematizados por Brownlee:³⁸ (i) flujo aumentado por la vía del poliol; (ii) activación de la proteína quinasa C (PKC); (iii) flujo aumentado por la vía de las hexosaminas; (iv) formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y activación del receptor RAGE; (v) sobreproducción mitocondrial de superóxido. Estas vías convergen en la disfunción endotelial y en el deterioro del glicocálix glomerular, mecánicamente conectado con la albuminuria.

La introducción de los iSGLT2 y los agonistas del receptor GLP-1 ha modificado sustancialmente el escenario terapéutico. Los ensayos EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58,

LEADER, SUSTAIN-6 y SELECT (este último con semaglutida en pacientes sin diabetes pero con sobrepeso/obesidad y ECVA, publicado en 2023) demostraron beneficios cardiovasculares y renales que exceden el control glucémico, atribuibles —al menos parcialmente— a efectos directos sobre el endotelio: reducción del estrés oxidativo, mejora de la biodisponibilidad de NO, restauración del glicocálix y atenuación de la inflamación vascular.^{39,40} La aprobación de tirzepatida (agonista dual GIP/GLP-1) y los resultados emergentes de retatrutide (tragonista) consolidan esta clase como modificadora de enfermedad vascular.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La hipótesis de la «respuesta a la lesión» formulada por Russell Ross en 1999 sitúa la disfunción endotelial como el paso iniciador de la aterogénesis.⁴¹ El endotelio activado expresa moléculas de adhesión que reclutan monocitos, los cuales se diferencian a macrófagos y captan LDL oxidadas mediante receptores scavenger (CD36, SR-A), formando células espumosas. La progresión hacia placas vulnerables involucra adelgazamiento de la cápsula fibrosa, infiltración inflamatoria persistente y, finalmente, disrupción con trombosis sobreyacente.

La actualización conceptual posterior a 2017 ha consolidado la inflamación residual como diana terapéutica complementaria al control lipídico. Más allá de canakinumab y colchicina, el ensayo ZEUS (zilcomab, anti-IL-6) en evaluación, los inhibidores selectivos de NLRP3 y los inhibidores de PCSK9 (alirocumab, evolocumab) con efecto antiinflamatorio documentado configuran un panorama farmacológico que integra explícitamente el componente endotelial-inflamatorio.⁴² La incorporación de Lp(a) como factor de riesgo causal independiente, con terapias antisense (pelacarsen) y siRNA (olpasiran) en fases avanzadas, expande aún más el arsenal mecanístico.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

El paradigma propuesto por Paulus y Tschöpe en 2013 reposicionó la ICFEp como una enfermedad microvascular sistémica más que como una sobrecarga hemodinámica primaria.⁴³ Según este modelo, las comorbilidades cardiometabólicas (HTA, DM2, obesidad, ERC) inducen inflamación endotelial coronaria microvascular, con reducción de la biodisponibilidad de NO, descenso de cGMP cardiomiocitario, hipofosforilación de titina y aumento de la rigidez pasiva del cardiomiocito.



Este modelo ha sido validado retrospectivamente por los resultados de los iSGLT2 (EMPEROR-Preserved, DELIVER, con consistencia notable entre fenotipos),⁴⁴ el desempeño de los agonistas GLP-1 en el ensayo STEP-HFpEF (semaglutida en ICfEp con obesidad, 2023) que demostró mejoría sintomática y de capacidad funcional,⁴⁵ y la consolidación de finerenona en el ensayo FINEARTS-HF (2024), que extendió el beneficio mineralocorticoide-modulador a la ICfEp.⁴⁶ La convergencia de cuatro clases (iSGLT2, ARNI, GLP-1 RA, finerenona) sobre un fenotipo históricamente refractario es difícilmente explicable sin invocar el mecanismo endotelial común.

Enfermedad renal crónica

La ERC implica un escenario de DE particularmente complejo, dominado por la acumulación de **toxinas urémicas con afinidad endotelial**: indoxil sulfato, p-cresil sulfato, dimetilarginina asimétrica y trimetilamina N-óxido (TMAO).⁴⁷ El eje FGF23–Klotho, deteriorado precozmente en la ERC, contribuye adicionalmente a la calcificación vascular y al envejecimiento endotelial acelerado.

La ERC eleva el riesgo cardiovascular hasta 10–20 veces sobre la población general, configurando el llamado «síndrome cardiorrenal». Los iSGLT2 (DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) y la finerenona (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD) representan avances terapéuticos que actúan, al menos parcialmente, mediante restauración endotelial.⁴⁸ La actualización KDIGO 2024 incorpora explícitamente el cuarteto SRAA-iSGLT2-finerenona-GLP-1 RA como pilar terapéutico en ERC con DM2.

Enfermedades reumáticas inmunomediadas

Las ERIM —artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), espondiloartritis, esclerosis sistémica (SSc), vasculitis sistémicas— han sido designadas por EULAR como condiciones con **riesgo cardiovascular incrementado** independientemente de los factores tradicionales, debido a la inflamación sistémica crónica y la disfunción endotelial acelerada.⁴⁹

- Artritis reumatoide: el riesgo cardiovascular es comparable al conferido por DM2, con incremento del 50–60 % en eventos coronarios. La actualización EULAR 2022 recomienda multiplicar por 1,5 el riesgo calculado por SCORE2 en pacientes con AR.⁴⁹
- Lupus eritematoso sistémico: presenta una «doble joroba» de mortalidad, con eventos cardiovasculares prematuros (hasta 50 veces más frecuentes en mujeres premenopáusicas) atribuibles a interferón tipo I, autoanticuerpos antiendotelio, NETosis (trampas extracelulares de

neutrófilos), HDL disfuncional y daño microvascular.⁵⁰ La aprobación de anifrolumab (anti-IFNAR1) ha expandido las opciones biológicas con potencial efecto endotelial.

- Esclerosis sistémica: constituye el paradigma de *enfermedad endotelial primaria*, donde el daño endotelial precede y precipita la fibrosis cutánea y visceral; el continuum fenómeno de Raynaud → úlceras digitales → hipertensión arterial pulmonar (HAP) ilustra la progresión natural de la vasculopatía.⁵¹

La consideración explícita de la DE en las ERIM ha llevado a recomendar el cribado cardiovascular sistemático y el uso preferente de fármacos modificadores con perfil endotelial favorable (metotrexato, inhibidores del TNF- α). Las señales del estudio ORAL Surveillance con tofacitinib han generado precaución con inhibidores JAK en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, aunque la evidencia para JAKi de segunda generación está en evolución.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es, conceptualmente, una enfermedad sistémica con manifestación pulmonar dominante. El humo de tabaco induce DE pulmonar y sistémica mediante estrés oxidativo, inflamación neutrofílica y acortamiento telomérico.⁵² La DE en la circulación pulmonar precede y predice la hipertensión pulmonar asociada a EPOC, y la DE sistémica explica parcialmente la elevada comorbilidad cardiovascular —principal causa de muerte en EPOC leve-moderada. La actualización GOLD 2025 reconoce explícitamente la comorbilidad cardiovascular como prioridad en el manejo integrado.

Obesidad y síndrome metabólico

El tejido adiposo, particularmente el visceral y el perivascular (PVAT), es un órgano endocrino con efectos paracrinos directos sobre el endotelio adyacente. En la obesidad, el PVAT pierde su fenotipo antiinflamatorio y secreta adipoquinas proinflamatorias (leptina, resistina, IL-6, TNF- α), reduce la secreción de adiponectina —protectora endotelial— y modifica el balance del «factor relajante derivado del adipocito» (ADRF).⁵³ La inflamación adiposa, amplificada por la translocación de LPS desde una microbiota intestinal disfuncional, genera DE sistémica y articula mecanísticamente la transición de obesidad a DM2 e HTA.

Los resultados del ensayo SELECT (2023) y SURMOUNT (con tirzepatida) demuestran que la pérdida de peso significativa mediante GLP-1 RA y agonistas duales GIP/GLP-1 reduce eventos

cardiovasculares mayores en 20–25 %, integrando obesidad como factor de riesgo modificable mediante intervención farmacológica con efecto endotelial.⁵⁴

Cáncer y cardio-oncología

La angiogénesis tumoral, mediada principalmente por VEGF, transforma el endotelio tumoral en un compartimento aberrante, fenestrado e hiperpermeable. Recíprocamente, varias terapias oncológicas —inhibidores de VEGF/VEGFR (bevacizumab, sunitinib), anti-HER2 (trastuzumab), inmunoterapia con inhibidores de puntos de control (ICI), radioterapia torácica— inducen DE iatrogénica, hipertensión, eventos tromboembólicos y miocardiopatías.⁵⁵ La guía ESC 2022 de Cardio-Oncología formaliza esta interacción y recomienda evaluación basal y monitoreo seriado del riesgo cardiovascular. La supervivencia oncológica creciente ha convertido la cardiotoxicidad en un problema clínicamente relevante en atención primaria, con implicaciones directas para el seguimiento longitudinal del superviviente de cáncer.

PASC y endotelitis post-COVID

La pandemia por SARS-CoV-2 ofreció un experimento natural global sobre disfunción endotelial. La infección aguda induce endotelitis directa (entrada vía ACE2 con tropismo endotelial), tormenta de citocinas, activación del complemento, formación de NETs e hipercoagulabilidad —lo que se ha denominado *coagulopatía endoteliofática asociada a COVID-19*.⁵⁶ En el síndrome post-agudo de COVID-19 (PASC, *long-COVID*), la persistencia de microcoágulos resistentes a fibrinólisis, daño microvascular cerebral, deterioro de la FMD y elevación de biomarcadores endoteliales (vWF, sICAM-1, microvesículas) sostienen la hipótesis de **endotelitis crónica de bajo grado** como mecanismo unificador de las manifestaciones multisistémicas (fatiga, intolerancia al esfuerzo, niebla cognitiva, taquicardia postural).⁵⁷

Esta evidencia tiene tres implicaciones: (i) consolida la disfunción endotelial como mecanismo traslacional con relevancia clínica masiva; (ii) sugiere que pacientes con PASC requieren estratificación cardiovascular específica; (iii) identifica a los pacientes con DE preexistente (DM2, HTA, obesidad) como población de alta vulnerabilidad ante futuras pandemias virales con tropismo endotelial.



Tabla matricial transdiagnóstica

Tabla 1. Activación diferencial del cuarteto mecanístico endotelial por entidad clínica

| Entidad | ↓NO/↑ROS | Inflamación | Daño glicocálix | Senescencia/EndMT |
|------------------|----------|-------------|-----------------|-------------------|
| HTA | +++ | ++ | + | ++ |
| DM2 | +++ | +++ | +++ | ++ |
| ECVA | +++ | +++ | ++ | +++ |
| ICFep | +++ | +++ | ++ | +++ |
| ERC | +++ | +++ | +++ | +++ |
| EPOC | +++ | +++ | + | +++ |
| AR | ++ | +++ | + | ++ |
| LES | ++ | +++ (IFN-I) | ++ | ++ |
| SSc | +++ | ++ | + | +++ |
| Obesidad/SM | ++ | +++ | ++ | ++ |
| Cardio-oncología | ++ | ++ | +++ | +++ |
| PASC | ++ | +++ | +++ | ++ |

Intensidad relativa estimada según evidencia mecanística agregada disponible (jerárquica, no cuantitativa).

Evaluación clínica de la disfunción endotelial

Métodos funcionales no invasivos

La evaluación funcional del endotelio en investigación clínica y, progresivamente, en práctica especializada incluye:

- Dilatación mediada por flujo (FMD): medida ecográfica del cambio en diámetro de la arteria braquial tras hiperemia reactiva post-isquemia. Estándar funcional, altamente operador-dependiente; cambio absoluto <6–7 % se asocia a mayor riesgo cardiovascular.
- Tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva (RH-PAT, EndoPAT): alternativa más reproducible, automatizada, validada en cohortes amplias. El índice de hiperemia reactiva (RHI) <1,67 es marcador de DE.
- Análisis de la onda de pulso (PWA) y velocidad de onda de pulso (PWV): marcadores de rigidez arterial estructural; PWV >10 m/s se asocia a riesgo cardiovascular incrementado.
- Grosor íntima-media carotídeo (cIMT) y placa carotídea: marcadores estructurales, no funcionales, con utilidad complementaria.

- Flujo coronario microvascular: PET con $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ o ^{82}Rb , ecocardiografía con contraste; evaluación específica de DE coronaria, relevante en ICfEp y angina con coronarias no obstruidas (INOCA).

Biomarcadores circulantes

Tabla 2

| Biomarcador | Significado clínico |
|--|--|
| ADMA, SDMA | Inhibición/regulación de eNOS; predictor de eventos CV |
| sICAM-1, sVCAM-1, E-selectina | Activación endotelial inflamatoria |
| vWF, PAI-1 | Hemostasia/protrombosis endotelial |
| Endotelina-1 | Vasoconstricción endotelial |
| Microvésiculas endoteliales (CD31 ⁺ /CD42b ⁻) | Activación/apoptosis endotelial |
| Heparán sulfato, sindecano-1 | Daño del glicocálix |
| 3-nitrotirosina, 8-OHdG | Estrés oxidativo/nitrosativo |
| Galectina-3, sST2 | Inflamación-fibrosis cardiometabólica |
| miRNAs (miR-126, miR-155, miR-21) | Regulación epigenética endotelial |

Ninguno de estos biomarcadores ha alcanzado, individualmente, la madurez para uso clínico rutinario, pero su consideración en panel y su integración con evaluación funcional constituyen una vía prometedora para la estratificación traslacional.⁵⁸

Marcadores subrogados accesibles desde atención primaria

Para la atención primaria —especialmente en Latinoamérica, donde la evaluación funcional avanzada del endotelio es inaccesible para la mayoría de la población— el reto consiste en utilizar marcadores subrogados disponibles:

- Microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina urinaria): «biomarcador integrado de DE» por su correlación con la disfunción del glicocálix glomerular sistémica.²³
- Índice tobillo-brazo (ITB): detección de enfermedad arterial periférica subclínica.
- Proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP): marcador de inflamación sistémica, integrada en escalas como ASCVD-Plus.
- Cociente neutrófilos/linfocitos (NLR), monocitos/linfocitos (MLR), plaquetas/linfocitos (PLR): índices accesibles del hemograma simple, asociados a DE e ECNT en estudios consistentes.

- Cociente triglicéridos/HDL-c: marcador subrogado de insulinoresistencia y DE asociada.
- Apolipoproteína B / Apolipoproteína A1: estimación de carga lipídica aterogénica con mejor poder predictivo que LDL-c en algunos contextos.
- Lipoproteína(a): medición única recomendada por guías ESC 2024 y ACC/AHA.

La integración de estos marcadores en escalas validadas (SCORE2, ASCVD, Framingham, Globorisk para Latinoamérica) y la consideración explícita de modificadores de riesgo (multimorbilidad, ERIM, ERC) constituyen el estándar mínimo aceptable en atención primaria.

***Punto clave 3.** En atención primaria latinoamericana, la microalbuminuria, el ITB, la hsCRP y los índices del hemograma constituyen un panel mínimo de DE accesible que permite estratificación funcional sin equipamiento especializado.*

Implicaciones terapéuticas: medicina endotelio-céntrica

Modificación del estilo de vida — farmacología endotelial básica

La intervención no farmacológica conserva primacía mecánica:⁵⁹

- Actividad física aeróbica regular: incrementa el estrés de cizallamiento laminar, induciendo expresión de eNOS, mejorando FMD y reduciendo rigidez arterial. Las guías OMS recomiendan ≥ 150 min/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o ≥ 75 min de intensidad vigorosa, complementadas con entrenamiento de fuerza ≥ 2 sesiones/semana.
- Entrenamiento de resistencia: efectos endoteliales documentados, particularmente en pacientes con DM2 y obesidad, mediante mejoría de la sensibilidad insulínica y reducción de inflamación adiposa.
- Dieta mediterránea: validada en PREDIMED y reanálisis posteriores, mejora marcadores funcionales endoteliales y reduce eventos cardiovasculares mayores.
- Cese del tabaquismo: restaura FMD parcialmente en semanas a meses; intervención costo-efectiva máxima en atención primaria.
- Sueño reparador (7–9 h): la deprivación crónica y la apnea obstructiva del sueño inducen DE; el tratamiento con CPAP mejora FMD en pacientes con SAHOS moderado-grave.
- Manejo del estrés crónico: mindfulness y técnicas conductuales modifican biomarcadores inflamatorios endoteliales en metaanálisis emergentes.



Farmacoterapia con efecto endotelial documentado

Tabla 2. Clases farmacológicas con efecto endotelial documentado y aplicación clínica

| Clase | Mecanismo endotelial | Indicaciones con beneficio CV/renal |
|------------------------------------|--|--|
| Estatinas | ↑ eNOS, ↓ Rho/Rho-quinasa, ↓ ROS, antiinflamatorio | Prevención primaria/secundaria ECVA |
| IECA/ARA II | ↓ angiotensina II, ↓ ROS NADPH-oxidasa, ↑ bradiquinina | HTA, IC, ERC, post-IAM |
| iSGLT2 | ↓ estrés oxidativo, restauración glicocálix, ↓ inflamación, ↑ NO | DM2, IC (todo FE), ERC |
| Agonistas GLP-1 | ↓ inflamación, ↑ NO, ↓ EndMT, antiapoptótico | DM2, obesidad, ECVA, IC FEp |
| Sacubitril/Valsartán | ↑ péptidos natriuréticos → cGMP, ↓ angiotensina II | IC FEr, IC FEp seleccionada |
| Finerenona | ↓ inflamación-fibrosis mineralocorticoide-mediada | ERC con DM2, IC con FE preservada |
| Colchicina dosis bajas | ↓ NLRP3, ↓ activación neutrófilo-endotelial | Prevención secundaria ECVA |
| Inhibidores PCSK9 | ↓ LDLox, ↓ inflamación endotelial | Hipercolesterolemia con alto riesgo |
| Bempedoico | ↓ síntesis colesterol hepática, ↓ inflamación residual | Intolerancia a estatinas |
| Inclisirán (siRNA PCSK9) | ↓ LDL-c sostenida con dosis semestral | Hipercolesterolemia familiar/establecida |
| Ezetimibe | ↓ absorción colesterol, sinergia con estatinas | Combinación lipídica |
| Senolíticos (investigación) | Eliminación selectiva células senescentes | Fase II en fibrosis pulmonar/renal |
| Anti-Lp(a) (pelacarsen, olpasiran) | ↓ Lp(a) circulante | Fase III en marcha |

Esta convergencia farmacológica refuerza la hipótesis del endotelio como «hub» terapéutico transdiagnóstico y permite estructurar la prescripción en pacientes con multimorbilidad cardiometabólica priorizando fármacos con efecto sobre múltiples ejes mecanísticos simultáneamente.

Consideraciones de polifarmacia y deprescripción

En el paciente anciano con multimorbilidad, el principio «cuanto más, mejor» es inadecuado. La selección debe priorizar fármacos con efecto endotelial documentado y bajo perfil de eventos adversos, considerando carga anticolinérgica, riesgo de hipotensión ortostática y deterioro renal. La deprescripción de fármacos sin beneficio endotelial documentado (algunos antagonistas de calcio no dihidropiridínicos, fibratos en monoterapia para prevención cardiovascular) puede ser tan importante como la prescripción dirigida.

Inteligencia artificial y salud digital aplicadas al endotelio

La emergencia de la inteligencia artificial (IA) y la salud digital ha abierto nuevas posibilidades para la caracterización, predicción y monitoreo de la DE, especialmente relevantes en escenarios de recursos limitados:⁶⁰

4. Modelos predictivos basados en aprendizaje automático: la combinación de datos clínicos rutinarios (edad, presión arterial, perfil lipídico, hsCRP, microalbuminuria, hemograma) con algoritmos de gradient boosting o redes neuronales puede estimar la probabilidad de DE subclínica con AUC reportadas entre 0,75 y 0,85, proporcionando estratificación accesible desde atención primaria.
5. Análisis de retina mediante deep learning: la fundoscopia digital permite estimar edad biológica vascular, riesgo cardiovascular, presencia de HTA y DM2, y se ha postulado como ventana del endotelio sistémico. Los modelos validados (Google's DeepMind, Singapore Eye Research Institute) muestran rendimiento comparable a paneles bioquímicos extensos.
6. Análisis de la onda de pulso por fotopletomografía: dispositivos portátiles y smartwatches permiten estimación continua de rigidez arterial y, prospectivamente, de función endotelial.
7. Wearables y monitoreo continuo: variabilidad de la frecuencia cardíaca, índice de saturación nocturna y patrones de actividad física integran información autonómica y de respuesta vascular.
8. Aplicaciones clínicas educativas con IA generativa: herramientas de apoyo a la decisión clínica y educación al paciente, validadas en escenarios latinoamericanos, pueden mejorar adherencia y autocuidado vascular.

Estos enfoques son particularmente relevantes para Latinoamérica: ofrecen escalabilidad, costo marginal bajo y compatibilidad con la infraestructura existente de atención primaria. Su validación



local, sin embargo, exige cohortes regionales y consideración explícita de equidad algorítmica para evitar sesgos derivados del entrenamiento con poblaciones no representativas.

Perspectiva de género y curso vital en disfunción endotelial

La fisiopatología endotelial presenta dimorfismo sexual y variación a lo largo del curso vital que tienen implicaciones clínicas concretas y han sido históricamente subestimadas:⁶¹

- **Premenopausia:** el estradiol ejerce efecto endotelio-protector mediante incremento de eNOS, antioxidante y antiinflamatorio; explica parcialmente la «ventaja cardiovascular» femenina hasta los 50–55 años.
- **Transición menopáusica y posmenopausia:** la pérdida del efecto estrogénico produce deterioro de la FMD, aumento de la rigidez arterial y aceleración de la progresión cardiovascular. El concepto emergente de «menopausia como evento cardiovascular» reposiciona el manejo cardiovascular en mujeres climatéricas.
- **Mujeres con LES, AR y SSc:** la confluencia de inflamación crónica + DE acelerada genera riesgo cardiovascular comparable o superior al de DM2 en mujeres jóvenes, frecuentemente subestimado.
- **Embarazo y trastornos hipertensivos del embarazo:** la preeclampsia es paradigma de DE sistémica aguda; se ha consolidado como factor de riesgo cardiovascular a largo plazo, justificando vigilancia cardiovascular en mujeres con antecedente de preeclampsia, parto pretérmino, RCIU o diabetes gestacional.
- **Curso vital y origen perinatal:** la hipótesis de programación vascular (DOHaD) sugiere que el bajo peso al nacer y exposiciones intrauterinas inducen DE persistente, con expresión clínica décadas después.

La incorporación explícita de la perspectiva de género y curso vital en la evaluación endotelial desde la atención primaria —incluyendo historia obstétrica detallada, exploración menopáusica y consideración de exposiciones perinatales— constituye una mejora metodológica con impacto clínico inmediato.

Aplicación operativa en atención primaria: propuesta algorítmica

Reformulación del modelo de atención

El paradigma tradicional de la atención primaria —cribar y derivar por entidades nosológicas individuales— resulta insuficiente para el paciente con multimorbilidad cardiometabólica, que

constituye actualmente una proporción creciente de la consulta familiar en Colombia y Latinoamérica.⁶²

La consideración explícita de la disfunción endotelial como mecanismo común permite:

9. Estratificación de riesgo integrada: combinar factores tradicionales con marcadores subrogados de DE (microalbuminuria, ITB, hsCRP, NLR) más allá de las puntuaciones específicas por enfermedad.
10. Selección farmacoterapéutica racional: priorizar fármacos con efecto endotelial documentado en pacientes con multimorbilidad, optimizando un mismo eje fisiopatológico.
11. Educación al paciente unificada: comunicar un único concepto integrador —«protección vascular global»— en lugar de mensajes fragmentados por enfermedad, con potencial impacto en adherencia.
12. Cribado cardiovascular en pacientes con ERIM y antecedentes obstétricos adversos: aplicación rutinaria de las recomendaciones EULAR 2022 y ACC/AHA en mujeres con antecedente de trastornos hipertensivos del embarazo.

Algoritmo operativo propuesto para atención primaria

Paso 1 — Identificación de la población diana: pacientes ≥ 40 años, o con ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular establecido, o con ERIM/ERC/antecedente obstétrico adverso a cualquier edad.

Paso 2 — Panel mínimo de evaluación endotelial accesible:

- Antropometría (peso, talla, IMC, perímetro abdominal)
- Presión arterial (medición protocolizada, considerar MAPA en sospecha de HTA enmascarada/bata blanca)
- Perfil bioquímico: glucemia, HbA1c, perfil lipídico ampliado (LDL, HDL, triglicéridos, no-HDL, ApoB), función renal con TFG estimada, cociente albúmina/creatinina urinaria
- Hemograma (con cálculo de NLR, PLR, MLR)
- hsCRP
- Lipoproteína(a) — al menos una determinación a lo largo de la vida
- ITB en pacientes ≥ 65 años o con factores de riesgo
- Electrocardiograma basal

Paso 3 — Estratificación de riesgo

- Calcular SCORE2 (o equivalente regional, p. ej. Globorisk-LAC)
- Aplicar modificadores: ERIM ($\times 1,5$ en AR), ERC (riesgo alto/muy alto independiente), antecedente obstétrico adverso, multimorbilidad cardiometabólica
- Considerar Lp(a) elevada (>50 mg/dL o >125 nmol/L) como modificador ascendente

Paso 4 — Intervención por niveles

- Riesgo bajo: optimización del estilo de vida (intervención breve estructurada, derivación a programas comunitarios), reevaluación a 5 años.
- Riesgo moderado: estilo de vida + considerar estatina si LDL-c >130 mg/dL o factor multiplicador. Reevaluación a 2–3 años.
- Riesgo alto: estatina de moderada-alta intensidad, control intensivo de PA ($<130/80$ mmHg), considerar iSGLT2 si DM2 o ERC, IECA/ARA II si HTA o albuminuria. Reevaluación anual.
- Riesgo muy alto: combinación lipídica (estatina + ezetimibe \pm inhibidor PCSK9), iSGLT2 + GLP-1 RA en DM2 con ECVA, finerenona en ERC con DM2, colchicina dosis bajas en prevención secundaria seleccionada. Reevaluación cada 3–6 meses.

Paso 5 — Educación y autocuidado vascular: comunicación integradora basada en el concepto de «protección endotelial global», uso de herramientas digitales de apoyo (aplicaciones validadas, recordatorios de adherencia), grupos educativos comunitarios. Activación del paciente como agente de su propio cuidado vascular.

Paso 6 — Coordinación con especialidades: derivación a cardiología, endocrinología, reumatología o nefrología cuando se identifique daño de órgano blanco o respuesta inadecuada al tratamiento. La coordinación, no la derivación automática, es el modelo recomendado para preservar la función integradora de la atención primaria.

Implicaciones para la formación médica

La conceptualización del endotelio como denominador común exige que los programas de medicina familiar incorporen, en sus contenidos curriculares, la fisiopatología vascular molecular más allá del dominio tradicional de la cardiología, integrándola con endocrinología, reumatología y nefrología en



seminarios transversales. La adopción de cursos de formación continuada centrados en multimorbilidad cardiometabólica y «protección vascular global» sería una intervención educativa de alto impacto.

Particularidades del contexto latinoamericano y colombiano

Latinoamérica presenta una transición epidemiológica acelerada con multimorbilidad cardiometabólica de aparición temprana, condicionada por urbanización rápida, transición nutricional, sedentarismo, contaminación ambiental y susceptibilidad genética/epigenética particular.³ En Colombia, los datos de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN), los registros del Observatorio Nacional de Salud (ONS) y el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) documentan prevalencias crecientes:⁶³

- HTA: 22,8 % en adultos colombianos (2019); con tendencia ascendente.
- DM2: 9,2 % de prevalencia diagnosticada, con subdiagnóstico estimado de hasta 40 %.
- Sobrepeso/obesidad: 56,4 % en adultos según ENSIN 2015 (datos posteriores muestran incremento sostenido).
- Multimorbilidad cardiometabólica: ≥ 2 condiciones simultáneas en aproximadamente 25–30 % de adultos mayores de 50 años.
- ERC oculta: prevalencias entre 2 y 4 % de la población adulta colombiana, frecuentemente diagnosticada en estadios avanzados.

En este contexto, la intervención sobre el endotelio —mediante optimización del estilo de vida y farmacoterapia con beneficio mecanístico múltiple— ofrece una vía costo-efectiva para abordar simultáneamente varios desenlaces relevantes. Las consideraciones operativas específicas incluyen:

- Plan de Beneficios en Salud (PBS) y Mipres: la mayoría de fármacos con efecto endotelial documentado están disponibles en el PBS (estatinas, IECA/ARA II, metformina, sacubitril/valsartán, iSGLT2, GLP-1 RA con criterios), aunque persisten brechas de acceso a inhibidores de PCSK9, finerenona y combinaciones avanzadas.
- Atención primaria resolutive: fortalecimiento de capacidades del primer nivel para realizar intervenciones complejas (cribado integral, ajuste farmacológico, educación estructurada) en lugar de derivar fragmentadamente.



- Inequidades territoriales: las disparidades urbano-rurales y entre regiones (Caribe, Pacífico, Amazonía) condicionan acceso desigual y exigen estrategias diferenciadas.
- Telemedicina y salud digital: oportunidad para extender la capacidad resolutoria a zonas con baja densidad médica, particularmente con apoyo de IA validada localmente.

Limitaciones de la evidencia, debates abiertos y agenda de investigación

Limitaciones del estado actual

Es metodológicamente honesto reconocer las limitaciones de la evidencia disponible:

- Heterogeneidad metodológica en la evaluación de DE (FMD vs. RH-PAT vs. biomarcadores) limita la comparabilidad entre estudios.
- Asociación vs. causalidad: la mayor parte de la evidencia sobre DE en ECNT proviene de estudios observacionales; los ensayos clínicos con desenlaces vasculares funcionales como objetivo primario son escasos. Los estudios de aleatorización mendeliana han ayudado a clarificar relaciones causales para Lp(a), LDL-c, IL-6 y obesidad, pero no para muchos biomarcadores endoteliales.
- Generalización limitada: la mayoría de cohortes provienen de Europa, Norteamérica y Asia oriental; la representación latinoamericana, africana y de pueblos indígenas es subóptima.
- Confusión por multimorbilidad: la coexistencia de factores de riesgo dificulta la atribución mecanística específica.
- Variabilidad temporal: la DE es un constructo dinámico, susceptible de fluctuaciones diurnas, posprandiales, hormonales y estacionales no siempre controladas.
- Sesgo de publicación en favor de resultados positivos en ensayos farmacológicos.
- Reproducibilidad de hallazgos mecanísticos en modelos animales que no siempre se traducen al humano.

Debates abiertos

- ¿La DE es realmente un mecanismo causal o un marcador de inflamación sistémica subyacente que también daña el endotelio? La evidencia mecanística apoya causalidad, pero la atribución cuantitativa permanece debatida.
- ¿La FMD braquial debe considerarse subrogado clínicamente útil dada su limitada correlación con DE coronaria?



- ¿Los senolíticos serán traslacionalmente exitosos o repetirán el patrón de fracasos de los antioxidantes (vitamina E, β -caroteno)?
- ¿La cronoterapia tiene base biológica suficiente para recomendaciones poblacionales tras las críticas al ensayo Hygia?
- ¿La estandarización de la cuantificación del glicocáliz permitirá uso clínico rutinario en la próxima década?

Agenda futura

La agenda de investigación debería priorizar:

13. Cohortes latinoamericanas con caracterización endotelial estandarizada (se proponen estudios LATAM-ENDO de carácter multicéntrico).
14. Integración de marcadores ómicos (transcriptómica de células endoteliales circulantes, lipidómica, metabolómica del TMAO y AGCC) con evaluación funcional.
15. Ensayos clínicos pragmáticos en atención primaria sobre intervenciones combinadas (lifestyle + farmacológicas) con DE como desenlace intermedio.
16. Validación de modelos predictivos basados en marcadores subrogados de DE para uso en escenarios de recursos limitados, con consideración explícita de equidad algorítmica.
17. Evaluación de senolíticos, anti-Lp(a) e inhibidores selectivos de NLRP3 en poblaciones con multimorbilidad.
18. Estudios de implementación que evalúen la efectividad real de algoritmos endotelio-céntricos en atención primaria.

CONCLUSIONES

La disfunción endotelial constituye un eje fisiopatológico común convergente y traslacionalmente accionable que articula los principales factores de riesgo cardiometabólico con la expresión clínica de las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes. Su conceptualización como un *cuarteto mecanístico unificado* —reducción de NO/aumento de ROS, inflamación, daño del glicocáliz, senescencia/EndMT— modulado por reguladores upstream (microbiota, epigenética, cronobiología) ofrece un marco coherente que trasciende la fragmentación nosológica tradicional.

Esta perspectiva tiene implicaciones operativas concretas: optimiza la selección farmacoterapéutica en pacientes con multimorbilidad mediante priorización de fármacos con efecto pleiotrópico endotelial documentado (estatinas, iSGLT2, GLP-1 RA, IECA/ARA II, sacubitril/valsartán, finerenona, colchicina); reorienta la atención primaria hacia un paradigma de protección vascular global; y abre la vía a intervenciones digitales y basadas en IA para caracterización endotelial accesible. El modelo del PASC ha consolidado la disfunción endotelial como mecanismo con relevancia clínica masiva e impacto poblacional.

En el contexto latinoamericano, donde la transición epidemiológica acelerada coexiste con limitaciones de recursos diagnósticos y terapéuticos, esta perspectiva integradora ofrece una racionalidad mecanística sólida para una medicina preventiva basada en mecanismos compartidos, más eficiente y conceptualmente coherente. La integración de la fisiopatología endotelial en los currículos de medicina familiar, en las herramientas de estratificación de riesgo, en los algoritmos terapéuticos y en la educación al paciente representa, posiblemente, una de las oportunidades más significativas para mejorar el desempeño clínico frente a las ECNT en la próxima década.

Mensaje final. *Pensar en términos endoteliales no es reducir la complejidad clínica; es reorganizarla alrededor de un eje mecanístico común y traslacionalmente útil. La medicina familiar latinoamericana del siglo XXI tiene la oportunidad de liderar esta integración.*

Declaraciones

Conflictos de interés

El autor declara no presentar conflictos de interés relacionados con el contenido de este manuscrito.

Financiación. Este trabajo no recibió financiación específica.

Contribución del autor

JSTL: conceptualización, búsqueda bibliográfica, análisis crítico, diseño del esquema integrador (Figura 1), redacción del borrador, revisión y aprobación de la versión final.

Agradecimientos

El autor agradece al equipo del Programa de Medicina Familiar de la UDES y al Centro de Investigación Clínica SERVIMED por el ambiente intelectual que ha permitido el desarrollo de esta línea de pensamiento integrador.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases: progress monitor 2024. Geneva: WHO; 2024.
2. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-2161.
3. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hyder AA, Lazo-Porras M, Oni T, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2019;25(11):1667-79.
4. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
6. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res*. 2007;100(2):158-73.
7. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron*. 2017;96(1):17-42.
8. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4411.
9. Saez T, de Vos P, Sobrevia L, Faas MM. Is there a role for exosomes in foetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus? *Placenta*. 2018;61:48-54.
10. Kalucka J, de Rooij LPMH, Goveia J, Rohlenova K, Dumas SJ, Meta E, et al. Single-cell transcriptome atlas of murine endothelial cells. *Cell*. 2020;180(4):764-779.e20.
11. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007;454(3):345-59.
12. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):283-94.



13. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
14. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;120(4):713-35.
15. Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001833.
16. Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):453-71.
17. Liberale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(8):837-47.
18. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
19. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505.
20. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47.
21. Bakker NA, Westra J, Bijl M, et al. Type I interferons in systemic autoimmune diseases: distinguishing between afferent and efferent functions for precision medicine and individualized treatment. *Front Pharmacol*. 2022;13:931871.
22. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol*. 2012;226(4):562-74.
23. Dogné S, Flamion B. Endothelial glycocalyx impairment in disease: focus on hyaluronan shedding. *Am J Pathol*. 2020;190(4):768-80.
24. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1802-9.



25. Wissler Gerdes EO, Misra A, Netto JME, Tchkonina T, Kirkland JL. Strategies for late phase preclinical and early clinical trials of senolytics. *Mech Ageing Dev.* 2021;200:111591.
26. Kovacic JC, Dimmeler S, Harvey RP, Finkel T, Aikawa E, Krenning G, et al. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):190-209.
27. Dignat-George F, Boulanger CM. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):27-33.
28. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2089-105.
29. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2020;127(4):553-70.
30. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(10):625-37.
31. Yamagata K, Tagami M, Yamori Y. Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition.* 2015;31(1):28-37.
32. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia.* 2015;58(3):443-55.
33. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(7):437-47.
34. Konukoğlu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511-40.
35. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):529-39.
36. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.



37. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-49.
38. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
39. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3651.
40. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.
41. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
42. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy. *Lancet*. 2023;401(10384):1293-301.
43. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
44. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
45. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-84.
46. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475-85.
47. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: a comprehensive update. *Toxins (Basel)*. 2018;10(1):33.
48. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.



49. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-79.
50. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Rheumatol.* 2016;43(1):54-65.
51. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953-62.
52. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? *Pulm Circ.* 2018;8(1):2045894018758528.
53. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:345-79.
54. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-16.
55. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.
56. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
57. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Hammami R, et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:745758.
58. Vita JA. Endothelial function. *Circulation.* 2011;124(25):e906-12.
59. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiol Rev.* 2017;97(2):495-528.
60. Topol EJ. As artificial intelligence goes multimodal, medical applications multiply. *Science.* 2023;381(6663):eadk6139.
61. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a



consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84.

62. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(3):254-66.

63. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia 2023. Bogotá: MinSalud; 2023.

