

## Evaluación de la disfunción del endotelio para el pronóstico de riesgo cardiovascular

Evaluation of endothelial dysfunction for cardiovascular risk prediction

Tania Delia Carbonell Amiot<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0019-5691>

Liudmila Risset Castro Andión<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1982-0458>

Ana Lubín García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4239-3714>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Docente Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [taniacarbonellamiot@gmail.com](mailto:taniacarbonellamiot@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo, por lo que la identificación y modificación de los factores de riesgo asociados a ellas constituyen estrategias priorizadas por la Organización Mundial de la Salud. Contar con un modelo de predicción del riesgo cardiovascular enriquecido con la evaluación de la disfunción endotelial influiría positivamente en estas metas.

**Objetivos:** Identificar la presencia de disfunción endotelial en pacientes con enfermedades cardiovasculares o sin estas y determinar la asociación entre ambas.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional y descriptivo, de serie de casos, en el Centro de Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital Provincial Docente Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora de Santiago de Cuba, desde enero del 2022 hasta igual mes del 2023, donde se analizaron como variables los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y los biomarcadores de disfunción endotelial. Secundariamente, se llevó a cabo un estudio analítico de casos y controles en el cual se aplicó la regresión logística binaria multivariada.

**Resultados:** Se confirmó la presencia de disfunción endotelial asociada a la aparición de



las enfermedades cardiovasculares, lo que se evaluó a través del índice de vasodilatación, mediado por el flujo de la arteria braquial y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno.

**Conclusiones:** Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con enfermedades cardiovasculares o sin estas no difirieron de lo registrado en la literatura especializada acerca de la base de identificación de los factores de riesgo tradicionales.

**Palabras clave:** enfermedades cardiovasculares; factores de riesgo; endotelio vascular; predicción de riesgos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases constitute the first death cause worldwide, reason why the identification and modification of associated risk factors constitute prioritized strategies by the World Health Organization. To have a prediction model of cardiovascular risk enriched with the evaluation of the endothelial dysfunction would influence positively in these goals.

**Objectives:** To identify the presence of endothelial dysfunction in patients with or without cardiovascular diseases and to determine the association between them.

**Methods:** An observational and descriptive cases series study was carried out in the Cardiology and Cardiovascular Surgery Center at Saturnino Lora Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba, from January, 2022 to the same month, 2023, where the traditional cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction biomarkers were analyzed as variables. Secondarily, an analytic case-control study was carried out in which multivariate binary logistic regression was applied.

**Results:** The presence of endothelial dysfunction associated with the onset of cardiovascular diseases was confirmed, what was evaluated through the vasodilatation index, mediated by the brachial artery flow and the fibrinogen plasmatic concentrations.

**Conclusions:** The clinical and epidemiological pattern of patients with or without cardiovascular diseases did not differ from that reported in the specialized literature on the base of the identification of traditional risk factors.

**Keywords:** cardiovascular diseases; risks facts; vascular endothelium; risk forecasting.



Recibido: 29/06/2023

Aprobado: 17/10/2023

## Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) se han convertido en un importante problema de salud pública, en tal medida que representan 80 % de las diez primeras causas de muerte en todo el mundo.<sup>(1)</sup>

Entre las ENT se destacan las enfermedades cardiovasculares (ECV), que, desde hace más de 20 años, constituyen la primera causa de muerte en el planeta, con 37 % de todos los fallecimientos; es decir, 17,9 millones de vidas cada año. Estas cifras triplican la mortalidad generada por la peor crisis sanitaria que ha vivido la humanidad en este siglo con la pandemia de la COVID-19.<sup>(2)</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV son trastornos del corazón y los vasos sanguíneos; además, según los registros, más de tres cuartas partes de las defunciones asociadas a estas enfermedades se producen en los países de ingresos bajos y medios.<sup>(2)</sup>

El incremento de las tasas de mortalidad y la prevalencia de los factores de riesgo son los más importantes indicadores de la magnitud de la epidemia que está por venir, pues se prevé que para el 2030 ocurran aproximadamente 24,2 millones de decesos anuales a causa de las ECV.<sup>(1,3)</sup>

En la región de las Américas, estas entidades clínicas igualmente constituyen la causa principal de mortalidad y discapacidad en su población; de hecho, solo en el 2021 ocasionaron 2 millones de defunciones. Las mayores tasas de mortalidad figuraron en Haití, Guyana, Surinam, República Dominicana, Honduras y Granada; oscilando entre 238 a 428 por cada 100 000 habitantes, con una letalidad de 80 a 100 %. Estos datos contrastan con las tasas de países de mayores ingresos, como Canadá, Costa Rica y Chile, que resultaron menores de 100 por cada 100 000 habitantes.<sup>(2)</sup>

Al respecto, Cuba se encuentra en el segundo grupo de esta región con mayores tasas de



mortalidad por ECV, conjuntamente con Nicaragua, Bolivia y Santa Lucía. En este país las cifras se han incrementado con el paso de los años y en el 2021 llegaron a 231,1 y 114,05 por cada 100 000 habitantes a causa de cardiopatías isquémicas y enfermedades cerebrovasculares, respectivamente.<sup>(2,4)</sup>

Tal como se ha visto, los datos estadísticos alertan sobre la necesidad de poner en práctica disposiciones inmediatas que modifiquen dichos indicadores; con este fin se determinó que entre los objetivos de desarrollo sostenible para el 2030, la OMS se proponga como meta reducir en un tercio la mortalidad prematura por ENT a través de acciones de prevención y tratamiento.<sup>(5)</sup>

En otro orden de ideas, se conoce que el desarrollo de las ECV deriva de la presencia de múltiples factores de riesgo a los que está expuesta la población actualmente. Así pues, se determina como riesgo cardiovascular (RCV) a la probabilidad de que una persona presente alguna enfermedad en el sistema circulatorio en un periodo determinado, o una complicación aterosclerótica, como el infarto agudo del miocardio, los accidentes cerebrovasculares, cualquier trastorno arterial periférico o una muerte súbita.<sup>(6)</sup>

Por ello, durante años se han utilizado los criterios clínicos de Framingham y otros modelos de predicción de episodios cardiovasculares<sup>(6,7)</sup> para identificar a la población con mayor probabilidad de padecer estas enfermedades. Sin embargo, se han seguido detectando accidentes isquémicos agudos en poblaciones no estratificadas como vulnerables. Esto ha motivado a que grandes grupos de investigación se enfoquen en los estudios moleculares de las ECV, con el objetivo de usar marcadores novedosos con fines preventivos, diagnósticos y pronósticos, que permitan predecir con mayor sensibilidad y especificidad el desarrollo de un episodio vascular isquémico en pacientes identificados con riesgos bajo o intermedio.<sup>(8)</sup>

Muchos de estos biomarcadores demuestran los mecanismos moleculares relacionados con la fisiología del endotelio vascular, el cual fue considerado, hasta hace unos años atrás, como una interfase inerte entre el torrente sanguíneo y la capa íntima de los vasos; pero se ha verificado que es el órgano más extenso y versátil del ser humano, con importantes funciones que permiten el mantenimiento de la hemostasia. Cuando estas se pierden, sobreviene lo que se conoce como disfunción endotelial, lo que, a su vez, da lugar a una secuencia de episodios que anticipan e inducen los cambios morfológicos



relacionados con la formación de la placa de ateroma, causante de las ECV.<sup>(8,9)</sup>

Hechas las observaciones anteriores, puede afirmarse que contar con un modelo de predicción de riesgo que ofrezca una estimación real de la probabilidad de padecer una ECV, sobre la base del estudio de la disfunción endotelial, constituiría una herramienta muy útil para prevenir el desarrollo de estas enfermedades y, así, reducir las primeras causas de muerte en el mundo. Por ello, se decidió realizar esta investigación, cuyo objetivo fue identificar la presencia de disfunción endotelial en pacientes con ECV o sin ellas, según variables epidemiológicas y clínicas seleccionadas, que constituyen factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes; también se buscó precisar la asociación entre la pérdida de alguna función del endotelio vascular y la aparición de ECV.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional y descriptivo, de serie de casos, en la consulta especializada de prevención cardiológica del Centro de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en el Hospital Provincial Docente Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora de Santiago de Cuba, en el periodo comprendido desde enero del 2022 hasta igual mes del 2023.

Secundariamente, se llevó a cabo un estudio explicativo analítico de casos y controles, con el fin de precisar la asociación causal entre la existencia de la disfunción endotelial y la aparición de alguna ECV.

La población objeto de estudio es infinita. La muestra fue de 99 pacientes, pues este era su tamaño en las investigaciones de esta temática que se consultaron. Como criterios de exclusión se consideraron el abandono voluntario del estudio o el fallecimiento. Se conformaron dos grupos en una proporción de 1:1, a saber:

- Grupo A (casos): Pacientes de 18 o más años de edad, independientemente del sexo o color de la piel, con antecedentes patológicos personales de alguna ECV, dígame cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica.



- Grupo B (controles): Pacientes de 18 o más años de edad, independientemente del sexo o color de la piel, en los que no existieran antecedentes patológicos personales de ECV.

Para cumplir el primer objetivo de la investigación, se analizaron las variables edad, sexo, color de la piel, procedencia, antecedentes patológicos personales de ENT relacionadas con el RCV, hábitos tóxicos y factores de riesgo cardiovascular emergentes, como la herencia, la obesidad abdominal y la hiperlipidemia. Se incluyó, además, la evaluación de los biomarcadores que demuestran los mecanismos moleculares relacionados con la fisiología endotelial, donde se reflejaron la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), los niveles de estrés oxidativo, el estado de inflamación endotelial y la hemostasia en la coagulación.

Se utilizaron la media aritmética y la desviación estándar (DE) como medidas de resumen de tendencia central y de dispersión, respectivamente, para datos y variables cuantitativos; así como también la frecuencia absoluta, la frecuencia relativa o proporción y el porcentaje para las variables cualitativas.

Para precisar la relación causal entre la existencia de disfunción endotelial y la aparición de ECV, se tuvieron en cuenta las variables independientes o explicativas, dadas por los biomarcadores de disfunción endotelial y las variables dependientes o de respuesta, las cuales son determinadas por la presencia de ECV o no; el análisis estadístico multivariado se realizó utilizando el modelo de regresión logística binaria en el software SPSS, versión 22.

Ante un gran número de posibles variables predictoras, se realizó una selección, teniendo en cuenta su pertinencia según la fundamentación teórica del estudio, así como por la significación obtenida durante el análisis bivariado, que incluyó a pacientes con ECV y sin estas con cada una de las variables. Para validar estadísticamente la información, se utilizó la prueba de homogeneidad de la  $X^2$  y el cociente de probabilidades relativas como medida de la fuerza de la asociación; este último se tuvo en cuenta siempre que la prueba estadística arrojara un resultado significativo.

Las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

H<sub>0</sub>: No existen diferencias de proporción entre los pacientes con enfermedades



cardiovasculares y los que sí tienen enfermedad cardiovascular ( $p < 0,05$ ).

H<sub>a</sub>: Sí existen diferencias de proporción ( $p > 0,05$ ).

De esta manera, se definieron como variables independientes el índice de vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, la proteína C reactiva ultrasensible, el índice de neutrófilos-linfocitos, el valor de ferritina en el plasma y el valor del fibrinógeno.

A continuación, se probaron todos los supuestos del modelo y se procedió a su interpretación. La presentación resumida y organizada de los resultados se realizó por medio de gráficos y cuadros estadísticos uni— y bidimensionales.

## Resultados

De los pacientes con factores de RCV, 60,7 % ( $n=60$ ) estaba incluido en el grupo etario de 45 a 64 años, con un predominio del sexo masculino ( $n=53$ ), aunque no resultó significativa la diferencia con el sexo femenino, sobre todo en el periodo posmenopáusico. La edad media fue 58,1 años, con una DE de 12,33 años.

El color de la piel blanco y la procedencia urbana predominaron en 45,5 % ( $n=45$ ) y 75,8 % ( $n=75$ ), respectivamente.

El síndrome metabólico constituyó la ENT asociada al RCV preponderante, con 49,5 % ( $n=49$ ), seguido de la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Solo 22,2 % de los pacientes estudiados no tenían hábitos tóxicos; en los restantes predominó el tabaquismo, con 45,5 % ( $n=45$ ).

La herencia, seguida de la obesidad abdominal, definida por la evaluación conjunta del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal, constituyeron los factores de riesgo cardiovascular emergentes mayoritariamente observados, con 89,9 % ( $n=89$ ) y 61,6 % ( $n=61$ ) de los pacientes, en ese orden respectivo.

Llama la atención que más de 50 % de los pacientes presentara obesidad, en quienes el IMC medio fue de 30,14 kg/m<sup>2</sup>, con una DE de 5,71 kg/m<sup>2</sup>.



En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la función vasomotora del endotelio vascular resultó la más alterada, lo que se identificó por la disfunción endotelial grave resultante de una baja disponibilidad de óxido nítrico, evaluado por el método indirecto, a través de la determinación del índice de dilatación mediado por el flujo de la arteria braquial y del grosor íntima-media carotídeo, por medio de la ultrasonografía Doppler. La vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial alterada, con un índice menor de 10 %, fue predominante, seguida de la respuesta inflamatoria alterada, identificada en la prueba de proteína C reactiva (PCR) en 73,3 % y en la ferritina en 70,7 % (tabla 1).

**Tabla 1.** Evaluación de los biomarcadores de disfunción del endotelio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Función endotelial	Disfunción endotelial			
	SÍ		NO	
	No.	%	No.	%
<b>Vasomotora</b>				
VDMF-AB*	78	78,8	21	21,2
GIM-AC **	50	50,5	49	49,5
<b>Estrés oxidativo</b>				
Hemoglobina A glucada	67	67,7	32	32,3
Dislipidemia	55	55,6	44	44,4
<b>Estado inflamatorio</b>				
PCR	73	73,7	26	26,3
Ferritina	70	70,7	29	29,3
INL	69	69,7	30	30,3
<b>Hemostasia</b>				
Fibrinógeno	63	63,3	36	36,4
Antitrombina III	15	15,2	84	84,8

\*Vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial

\*\*Grosor íntima-media de la arteria carótida

A pesar de constituir la función vasomotora la más alterada en la totalidad de la muestra, cuando se realizó el análisis por separado según la enfermedad no transmisible asociada al riesgo cardiovascular, se pudo apreciar una relación directa entre la función del endotelio alterada y el factor de riesgo que la originó conforme a la fundamentación teórica de la investigación. En la HTA predominó con 76,2 % (n=32) la función vasomotora generadora del estrés hemodinámico, que condujo a una respuesta inmunoinflamatoria trombótica que causó el daño isquémico. Sin embargo, en los 16 pacientes (100, %) con diabetes *mellitus* de tipo 2 y en 46 (93,9 %) con síndrome



metabólico predominó el estrés oxidativo, lo cual determinó secundariamente la respuesta inmunoinflamatoria, que condujo a la alteración de la hemostasia vascular.

De los pacientes estudiados, 48,5 % presentaron alguna enfermedad del corazón o de los grandes vasos sanguíneos; ellos conformaron el grupo A de la investigación, donde la cardiopatía isquémica figuró como la ECV predominante, con 35,4 % (n=35). Esto demostró la asociación existente entre la función del endotelio alterada y el tipo de enfermedad cardiovascular.

La disfunción endotelial estuvo presente en 93,9 % de la casuística, la cual primó en el grupo B, con 49,5 % (n=49).

En la tabla 2 se presenta la interpretación del análisis estadístico multivariado por el método de regresión logística binaria, para establecer relación de causalidad entre la pérdida de las funciones del endotelio vascular y la aparición de ECV. Evidentemente, se demostró dicha asociación, pues la elevación del nivel de fibrinógeno [Exp (B)=19,328; IC 95 % =2,093 - 178,47; p=0,009], seguida de la disminución del índice de vasodilatación mediado por el flujo de la arteria braquial [Exp (B)=5,783; IC 95 % =1,247 - 26,817; p=0,025], fueron los biomarcadores de disfunción endotelial relacionados con el RCV.

**Tabla 2.** Análisis estadístico multivariado

		Variables en la ecuación							IC 95 % para Exp(B)	
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior	
Paso 1 <sup>a</sup>	PCR	0,190	1,676	0,013	1	0,910	1,210	0,045	32,274	
	INL	0,825	1,421	0,337	1	0,561	2,283	0,141	37,010	
	Ferritina	-2,888	1,841	2,460	1	0,117	0,056	0,002	2,057	
	Fibrinógeno	2,962	1,134	6,819	1	0,009	19,328	2,093	178,474	
	VDMF-AB	1,755	0,783	5,028	1	0,025	5,783	1,247	26,817	
	Constante	-2,293	0,724	10,031	1	0,002	0,101			

a. Variables especificadas en el paso 1: PCR, INL, ferritina, fibrinógeno, VDMF-AB.

## Discusión

En la última década se ha producido un importante avance científico y tecnológico, que ha permitido el desarrollo de técnicas innovadoras tales como los análisis de secuencia por matrices de oligonucleótidos, la proteómica y la nanotecnología, lo cual ha



favorecido el descubrimiento de nuevas moléculas con utilidad potencial como biomarcadores; sin embargo, su utilización en la práctica clínica habitual aún está por establecerse.<sup>(8,10,11,12)</sup>

Al respecto, desde el Framinham Heart Study, una cohorte que comenzó a estudiarse en 1948 y que creó, en 1998, la primera calculadora para la estimación de la probabilidad de enfermedad coronaria en un período de 10 años, se han identificado una serie de factores de riesgo cardiovascular asociados a la aparición de estas enfermedades, considerados actualmente como factores de riesgo tradicionales. Los resultados de esta investigación no difieren de los notificados en estudios sobre la temática.

Lo anterior establece que por cada 10 años de edad se duplica el riesgo de padecer alguna ECV, vinculado fundamentalmente al incremento de la rigidez arterial, lo cual, además, es más frecuente en el sexo masculino, asociado a estilos de vida menos saludables; la proporción se iguala en el sexo femenino en las edades posmenopáusicas, al perderse la protección vascular que ofrecen los estrógenos.<sup>(8)</sup>

Los estilos de vida citadinos, caracterizados por comportamientos de riesgo, en particular el mayor consumo de alimentos con altos contenidos calóricos, la inactividad y la adicción a tóxicos como el alcohol, las drogas y el tabaco, determinan que estas enfermedades se presenten en mayor medida en los habitantes de las grandes ciudades.<sup>(13,14,15)</sup>

En ese sentido, el tabaco es considerado un factor de riesgo independiente, como consecuencia del efecto nocivo de los componentes tóxicos del humo del cigarro, los cuales originan de manera directa e indirecta daños en las paredes de los vasos sanguíneos; tal efecto es relevante en el desarrollo de la aterosclerosis y en la producción de episodios tromboembólicos, por lo que duplica el riesgo de padecer ECV.<sup>(11)</sup>

Igualmente, la vida sedentaria, unido a los malos hábitos alimentarios, condicionan el sobrepeso y la obesidad abdominal. En la actualidad se reconoce que el tejido adiposo es hormonalmente activo y produce citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6, además de otros elementos, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1, la resistina, la leptina, la adiponectina, el angiotensinógeno, las prostaglandinas y el estrógeno, por lo que puede tener una función primordial en la



generación de inflamación, el estado protrombótico, la disfunción endotelial y la aterosclerosis.<sup>(12)</sup>

Por otra parte, la diabetes *mellitus* de tipo 2 produce alteraciones en el endotelio y el músculo liso vascular, disfunción plaquetaria, vasoconstricción y respuesta proliferativa en los sitios de lesión. Asimismo, es considerada uno de los factores de riesgo vascular más relacionado con la disfunción endotelial, seguida de la aterogénesis, ya que en esta entidad coinciden de manera sinérgica varios factores de riesgo vascular, como los niveles elevados de colesterol y triglicéridos (condición que afecta aproximadamente a 60-70 % de la población diabética), el estado hiperglucémico crónico, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante. Dichas circunstancias influyen en el volumen de la placa de ateroma, en su crecimiento y la disminución del calibre del vaso, pues se asocia a un aumento de la formación de productos avanzados de la glucosilación y una hiperactividad del complejo aldosa-reductasa-proteína quinasa C, lo cual provoca, por mecanismos complejos, un incremento del estrés oxidativo; fenómeno que está íntimamente ligado a la aparición de disfunción endotelial en individuos diabéticos.<sup>(12,13)</sup>

La HTA tiene el doble de prevalencia en el paciente diabético en relación con la población no diabética (60 %) y cuando no está controlada se duplica el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Es generadora de estrés hemodinámico que puede llegar a producir cambios en la estructura y la función del endotelio. Al respecto, se han descrito 2 tipos de fuerzas físicas que actúan sobre las células endoteliales vasculares y aumentan su magnitud en la HTA: la circunferencial, que depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, y las de cizallamiento.<sup>(14)</sup>

Partiendo de las bases fisiopatológicas del daño que producen los factores de riesgo tradicionales en el funcionamiento del endotelio vascular, es perfectamente comprensible que cuando estos se combinan, como sucede en el síndrome metabólico,<sup>(15)</sup> se incremente el riesgo de padecer alguna ECV, por lo que se le considera como una enfermedad altamente peligrosa, con una tendencia al aumento en la actualidad, determinada por el sobrepeso y la obesidad, los estilos de vida inactivos, la resistencia a la insulina, el envejecimiento y los orígenes étnicos.

La función vasomotora es la principal del endotelio vascular, pues regula el flujo sanguíneo sistémico y la perfusión tisular por medio de cambios en el diámetro de los



vasos y en el tono vascular, ejecutándola de conjunto con las células musculares adyacentes y los pericitos.<sup>(16)</sup>

El endotelio controla el tono vascular a través de un equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores liberados por las células endoteliales. Entre los factores vasodilatadores se encuentran el NO, la prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio. El estado vasoconstrictor es mediado por la producción de endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A<sub>2</sub>.<sup>(17)</sup>

Cabe destacar que la alteración es expresión de un daño importante en las células endoteliales, de modo que es la función que mayormente se afecta por la acción de los factores de riesgo cardiovascular, entre los cuales predomina el estrés hemodinámico generado de la hipertensión arterial.<sup>(18)</sup> De esta manera, la HTA se convierte en el principal factor de riesgo relacionado con la aparición de ECV.

Los trastornos metabólicos, como la diabetes *mellitus* de tipo 2, las dislipidemias, el síndrome metabólico, producen estrés químico caracterizado por un estrés oxidativo, el cual activa las fuentes de ROS (especies reactivas del oxígeno), especialmente de la NADPH oxidasa.<sup>(19)</sup>

La generación incrementada de O<sub>2</sub> (superóxido) consume el NO producido, llevando a la producción del peroxinitrito, una especie reactiva de nitrógeno. Los altos niveles de peroxinitrito son deletéreos a la célula endotelial, pues ocasionan daño oxidativo en los lípidos, las proteínas y su ADN. Además, dicha molécula altera la estructura del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), ocasionando el desacoplamiento de esta enzima, lo cual genera más superóxido y más peroxinitrito, perpetuando el círculo vicioso de la disfunción endotelial.<sup>(18,19)</sup>

En la diabetes *mellitus*, la disfunción endotelial es consecuencia de múltiples factores metabólicos generados de la glucotoxicidad, la lipotoxicidad, la resistencia a la insulina y de la interacción recíproca entre ellos. Hay un número de alteraciones funcionales consiguiente a la disfunción del endotelio, como proliferación de las células endoteliales, anormalidades del flujo y permeabilidad vascular, angiogénesis patológica, disminución de la fibrinólisis y oclusión vascular, incremento de la expresión de genes proinflamatorios y variados efectos dependientes del aumento de especies de oxígeno reactivo (ROS) y del estrés oxidativo. Estos y otros efectos no bien conocidos hacen de la



disfunción endotelial un componente relevante y clave en la patogénesis de la micro— y macrovasculopatía diabética.<sup>(19)</sup>

Respecto a lo anterior, las complicaciones microvasculares en la retina, el glomérulo y el vaso nervorum en la diabetes *mellitus* implican función anormal de la célula endotelial, caracterizada por cambios vasculares, producción de factores de crecimiento y citocinas, activación de genes proinflamatorios, depósito de matriz extracelular y otros, lo cual puede ser considerado como la primera etapa de la progresión de la microangiopatía diabética. En cuanto a las complicaciones macrovasculares, es importante resaltar que la disfunción del endotelio precede a la aterosclerosis.<sup>(19)</sup>

Tanto el estrés hemodinámico como el químico, que alteran la disponibilidad de óxido nítrico, desencadenan la respuesta inflamatoria, con la liberación y quimiotaxis de citocinas proinflamatorias, que activan el factor tisular, originan la cascada de la coagulación y, de esta manera, condicionan los fenómenos tromboembólicos.<sup>(17,18,19)</sup>

Se puede concluir que las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ECV o sin esta no difirieron de lo comunicado en la literatura especializada acerca de la base de la identificación de los factores de riesgo tradicionales.

Asimismo, se identificó la presencia de disfunción endotelial, lo cual demostró la relación de causalidad entre la pérdida del funcionamiento normal del endotelio vascular y la aparición de ECV, evaluado preponderantemente a través del índice de vasodilatación mediado por el flujo de la arteria braquial y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2020 [actualizado 09/12/2020; citado 08/02/2022]. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>



2. Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. La carga de las enfermedades cardiovasculares Ginebra: OMS; 2021 [citado 08/04/2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>.
3. Semana del Corazón 2022. Montevideo: Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular; 2022 [citado 08/04/2023]. Enfermedades cardiovasculares. Disponible en: <https://semanadelcorazon.com.uy/2022/enfermedades-cardiovasculares/>
4. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2021. La Habana: MINSAP; 2022 [citado 08/04/2023]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; [actualizado 17/10/2017; citado 08/04/2023]. Conferencia Mundial de la OMS sobre las Enfermedades no Transmisibles. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2017/10/16/default-calendar/who-global-conference-on-noncommunicable-diseases>
6. Abohelwa M, Kopel J, Shurmur S, Ansari MM, Awasthi Y, Awasthi S. The Framingham Study on Cardiovascular Disease Risk and Stress-Defenses: A Historical Review. J Vasc Dis. 2023 [citado 23/06/2023];2(1):122-64. Disponible en: [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/jvd/jvd-02-00010/article\\_deploy/jvd-02-00010.pdf?version=1676508922](https://mdpi-res.com/d_attachment/jvd/jvd-02-00010/article_deploy/jvd-02-00010.pdf?version=1676508922)
7. Roldán Schilling V, Marín Ortuño F, Pineda Rocamora J, Climent Payá VE, Martínez Martínez JG, Marco Vera P, et al. Marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial en pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico. Rev Esp Cardiol. 2001 [citado 15/08/2020];54(10):1155-60. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13019365>
8. Torres Delgado JA. Capítulo 9 Estadística Descriptiva. En: Torres Delgado JA. Informática Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004; t 2 Bioestadística. p. 211-305.



9. Aguayo Canela M. Cómo hacer una regresión logística con SPSS® “paso a paso” (I). Huelva: Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud; 2007 [citado 23/06/2023]. Disponible en: [http://metodos-avanzados sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/216/2014/03/Regres log AGUAYO-otros.pdf](http://metodos-avanzados sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/216/2014/03/Regres_log_AGUAYO-otros.pdf)
10. Artiles Visbal L, Otero Iglesias J, Barrios Osuna I. Metodología de la investigación para las ciencias de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.
11. Herrera de Hurtado L. Relación entre tabaquismo y las principales enfermedades no transmisibles en El Salvador. Alerta. 2021 [citado 23/06/2023];5(1):26-32. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/wy88q>
12. Patterson K, Davey R, Keegan R, Freene N. Smartphone applications for physical activity and sedentary behaviour change in people with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 [citado 23/06/2023];16(10):e0258460. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8504773/>
13. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Benhard H. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Rev Urug Cardiol. 2021 [citado 23/06/2023];36(1):e36104. Disponible en: [www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v36n1/1688-0420-ruc-36-01-e401.pdf](http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v36n1/1688-0420-ruc-36-01-e401.pdf)
14. Tomlinson B, Gajanan Patil N, Fok M, Kei Lam CW. Managing dyslipidemia in patients with Type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2021;22(16):2221-34.
15. Arredondo Hortigüela OE, Zuluaga Zuluaga MC, Morales Escobar FJ, Carrasco Carrasco E, Saez Jiménez R, García Pascual JN, et al. Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular en los pacientes hipertensos del estudio IBERICAN. Farm Comunitarios. 2019 [citado 23/06/2023];11(Supl 1 Congreso Semergen SEFAC). Disponible en: <https://www.farmaceuticoscomunitarios.org/es/journal-article/hipertension-arterial-riesgo-cardiovascular-pacientes-hipertensos-del-estudio>
16. Castro Quintanilla DA, Rivera Sandoval N, Solera Vega A. Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Revista Médica Sinergia. 2023 [citado 23/06/2023];8(2):e960. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/960/2070>



17. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Med. Leg. Costa Rica. 2017 [citado 07/03/2022];34(2). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v34n2/1409-0015-mlcr-34-02-90.pdf>
18. González Rey T, Savon Martin LM, Travieso Pérez SM, Maurisset Cintero Y. Disfunción endotelial en una etapa precoz del diagnóstico de hipertensión arterial. Rev. Cuban. Med. 2020 [citado 07/03/2022];59(2):e1363. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmed/cm-2020/cm202d.pdf>
19. Delgado Butrón C, Delgado Torres C, Delgado Torres L. Diabetes Mellitus y Disfunción Endotelial. Diagnóstico. 2020 [citado 04/01/2023];59(3):154-61. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/243>

### **Conflicto de intereses**

No existen conflictos de intereses.

### **Contribución de los autores**

Tania Delia Carbonell Amiot: Contextualización del texto, recolección de datos primarios y análisis formal, investigación, administración y supervisión del proyecto durante su realización, redacción, revisión y edición. (75 %)

Liudmila Risset Castro Andión: Visualización, redacción, revisión y edición. (15 %)

Ana Lubín García: Revisión del artículo. (10 %)

