

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**ENDOTELIO Y  
SALUD CARDIOVASCULAR**

DISCURSO LEÍDO  
EN LA SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL  
DEL CURSO ACADÉMICO  
CELEBRADA EL 23 DE ENERO DE 2025

POR LA

**EXCMA. SRA. DOÑA MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ**  
ACADÉMICA DE NÚMERO



**Madrid, 2025**

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

# ENDOTELIO Y SALUD CARDIOVASCULAR

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL  
DEL CURSO ACADÉMICO CELEBRADA EL 23 DE ENERO DE 2025  
POR LA

**EXCMA. SRA. DOÑA MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ**  
ACADÉMICA DE NÚMERO



Madrid, 2025

**Edita:** Real Academia Nacional de Farmacia  
**ISBN:** 978-84-128441-4-6  
**Depósito Legal:** M-27907-2024

Excmo. Sr. Presidente  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos  
Autoridades  
Señoras y Señores:

Es un honor y una satisfacción leer el discurso inaugural de este nuevo curso y agradezco a la Junta de Gobierno y a mis compañeros de la sección cuarta su confianza al encargarme la realización de este cometido.

El tema que he elegido para este discurso está relacionado con aquello a lo que he dedicado mi actividad profesional. Sin embargo, espero que sea de interés para todos y no solo para los más iniciados en la investigación cardiovascular, ya que no en vano las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los problemas sanitarios más importantes a los que nos enfrentamos. Como miembro de esta academia intentaré abrir un mirador que nos invite a reflexionar sobre estas enfermedades y de cómo se pueden prevenir y tratar desde el mejor conocimiento de sus causas.

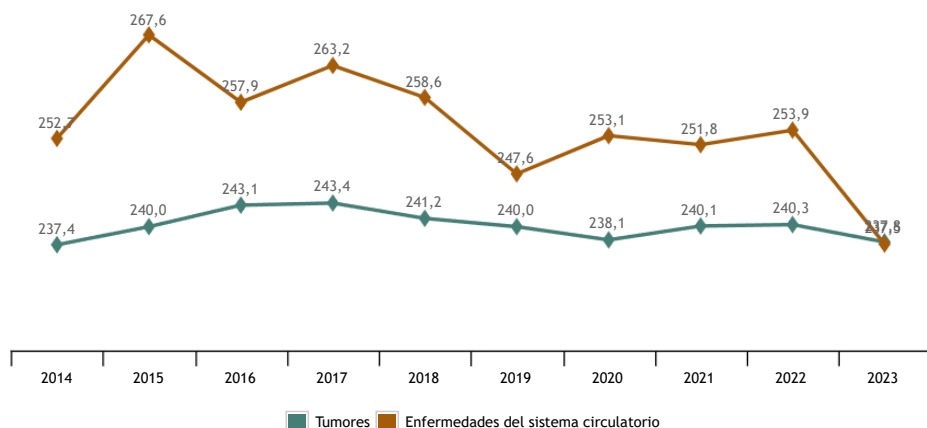
Ya en el siglo XVII, Thomas Sydenham (1624-1689), considerado el Hipócrates inglés, dijo *“Un hombre es tan viejo como lo son sus arterias”*. En relación con ello, el conocimiento adquirido hasta la fecha nos indica que las células endoteliales, uno de los tipos celulares más importantes de los vasos sanguíneos, son guardianas de primera línea de la salud cardiovascular. Espero que ello justifique el tema elegido.

## **LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se cobran 17,9 millones de vidas cada año, lo que representa un 32% de la mortalidad total a nivel mundial. Constituyen un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos, que incluyen cardiopatías coronarias, enfermedades cerebro-

vasculares, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardiaca y cardiopatías reumáticas, entre otras. Más de cuatro de cada cinco defunciones por enfermedades cardiovasculares se deben a cardiopatías coronarias y accidentes cerebrovasculares, y una parte importante de estas defunciones ocurren prematuramente en personas menores de 70 años (1).

La distribución de esta mortalidad o incapacidad (medida por años vividos con discapacidad por estas enfermedades), no es homogénea en todo el mundo, estando nuestro país y otros europeos, en cifras menores que muchos otros (2). Aun así, más de 1,7 millones de personas fallecieron por enfermedades cardiovasculares en la Unión Europea en 2021, según los últimos datos disponibles en Eurostat (3). En España, el Instituto Nacional de Estadística (INE) nos indica que en 2023 se produjeron 115.889 fallecimientos por esta causa (de media, se produce una muerte por enfermedad cardiovascular cada 40 segundos), siendo responsables estas patologías del 26,6% del total de defunciones, seguidas muy de cerca por los fallecimientos por cáncer, con un 26,4% (4). Hay que destacar que la tasa de mortalidad (por 100.000 habitantes) por causa cardiovascular, es mayor para las mujeres que para los hombres, en contra de lo que habitualmente se piensa. Esta tasa de mortalidad, en ambos sexos, ha ido descendiendo poco a poco en los últimos años (Figura 1), mientras que la correspondiente a la mortalidad por cáncer se ha mantenido estable o ha ido aumentando, lo que ha hecho que, en el año 2023, el porcentaje de mortalidad por enfermedades cardiovasculares se situaran prácticamente igual a la mortalidad por cáncer (5).



**Figura 1.** Evolución de las tasas de mortalidad en España por tumores y enfermedades del sistema circulatorio (2014-2023). Instituto Nacional de Estadística (5).

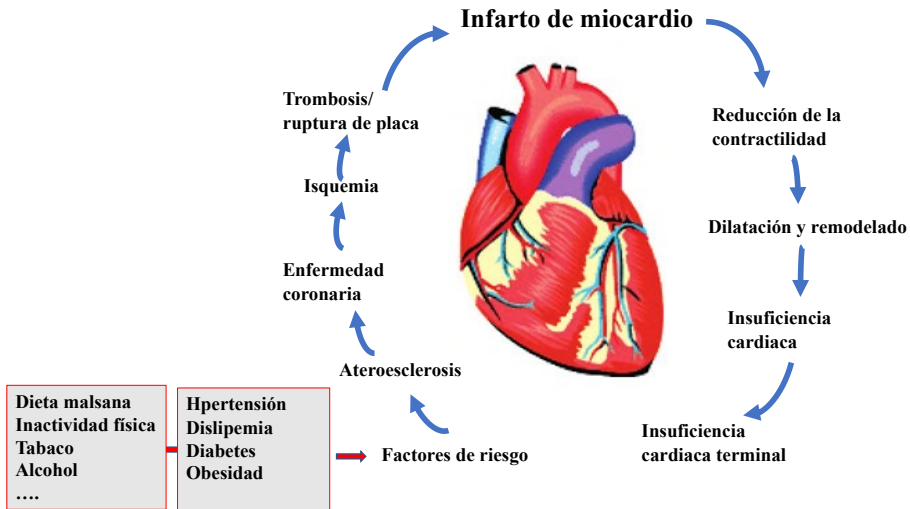
En Europa, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares han disminuido, entre 1990 y 2020, en más del 50% en los países de ingresos altos, mientras que en los países de ingresos medios la disminución fue de menos del 12% (6). De forma similar, la OMS indica que las tasas de mortalidad por isquemia cardiaca e ictus ha descendido en países ricos, cuando se compara dicha mortalidad en 2000 y 2019 (7). Sin embargo, no ocurre lo mismo en los países pobres donde se observa que la mortalidad por estas causas ha aumentado. Estas desigualdades entre países reflejan exposiciones heterogéneas a factores de riesgo ambientales, socioeconómicos y clínicos y a que no en todos los países se dispone de los mismos medios para prevenir, diagnosticar y tratar adecuadamente estas enfermedades, entre otras causas.

El manejo mejor de los factores de riesgo, la habilidad en las técnicas y tratamientos que utilizan los cardiólogos, así como el avance en la investigación cardiovascular puede justificar la bajada en las tasas de mortalidad en países “ricos” como el nuestro. La esperanza de vida al nacimiento en España ha aumentado más de 10 años, desde 1980 (8). Es indudable que el descenso de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares ha contribuido a ese aumento. Sin embargo, parece contrario a la lógica que, disponiendo del conocimiento y los medios para evitarlas, todavía las ECV sigan siendo una de las principales causas de muerte e incapacidad en España y en los países de nuestro entorno. Entre las razones que explican este hecho se encuentra, que probablemente se aplican las medidas preventivas demasiado tarde, cuando la enfermedad, bien clínica o subclínica, está ya avanzada y donde las posibilidades terapéuticas son menores.

Los factores de riesgo conductuales más importantes de las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares son la dieta malsana, la inactividad física, el consumo de tabaco y el consumo nocivo de alcohol. Los efectos de los factores de riesgo conductuales pueden manifestarse en las personas en forma de hipertensión, hiperglucemia e hiperlipidemia, además de sobrepeso y obesidad. También hay una serie de determinantes subyacentes de las enfermedades cardiovasculares, que son un reflejo del cambio social, económico y cultural: la globalización, la urbanización y el envejecimiento de la población. Otros determinantes de estas enfermedades son la pobreza, la contaminación, el estrés, el insomnio, la exposición a algunos fármacos (como los antineoplásicos) y algunos factores hereditarios. Los términos colesterol, hipertensión, diabetes, obesidad o inactividad física forman parte de la jerga diaria de los ciudadanos, que son conscientes de la asociación de estas condiciones con la incidencia de enfermedades tan mortales

o invalidantes como el infarto de miocardio o el ictus. Sin embargo, la adecuada detección de aquellos sujetos con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad no es una tarea fácil y, entre los propios profesionales, en ocasiones es difícil coincidir en una definición unánime de estos factores de riesgo. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la hipertensión no controlada, seguida de la hiperlipidemia, son los factores de riesgo que más contribuyen a la aparición de eventos cardiovasculares (2,9).

Los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares son episodios agudos debidos principalmente a una obstrucción arterial, que impide que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la acumulación de depósitos de grasa en las paredes internas de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los accidentes cerebrovasculares pueden deberse también a hemorragias. Como consecuencia de la exposición a los distintos factores de riesgo, las arterias se deterioran, ya que se favorece el desarrollo de la aterosclerosis, lo que en el caso de las arterias coronarias y el corazón lleva a la enfermedad coronaria, que puede desembocar en isquemia y/o ruptura de la placa de ateroma o trombosis, lo que llevaría a infarto de miocardio, que incluso en el caso que no sea fatal lleva con frecuencia a una insuficiencia cardíaca y en última instancia a la muerte (Figura 2). Algo similar ocurre con los accidentes cerebrovasculares.



**Figura 2.** Secuencia fisiopatológica de eventos que van desde los factores de riesgo hasta la enfermedad cardiovascular.

La aterosclerosis afecta a un gran porcentaje de personas, incluso a las aparentemente sanas, y puede afectar a muchas arterias y, por tanto, al funcionamiento de muchos órganos. Así, por ejemplo, la aterosclerosis en las arterias carótidas, está relacionado con el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. La aterosclerosis se inicia de forma temprana y progresa rápidamente, pero puede detenerse, o incluso mejorar, si se modifican los hábitos de vida (dieta, ejercicio, sueño reparador, entre otros) y se controlan factores de riesgo, como la hipertensión, el colesterol alto, la diabetes y la obesidad de forma temprana. Controlar estos factores de riesgo, de forma sostenida en el tiempo, puede prevenir la progresión de la aterosclerosis y reducir así el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de deterioro cognitivo.

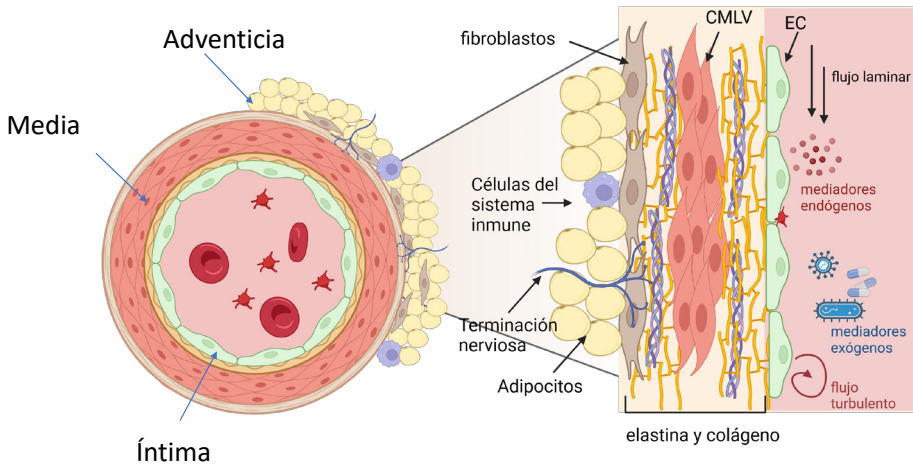
Por tanto, muchas de las enfermedades cardiovasculares, incluidas las que afectan al propio corazón, al cerebro o a otros órganos, son realmente o se inician por una alteración de las arterias y la causa subyacente es, la mayoría de las veces, el desarrollo de aterosclerosis.

## **EL ENDOTELIO**

Las arterias se organizan anatómicamente y funcionalmente en tres capas, la íntima, la media y la adventicia, compuestas de diferentes tipos celulares embebidos en una matriz extracelular (Figura 3). Al tejido adiposo perivascular lo podríamos considerar como la cuarta capa de la pared vascular, no un componente de la adventicia, debido al importante papel que tiene en el funcionamiento vascular.

La principal función de las arterias, aunque no la única, es contraerse o relajarse en función del volumen sanguíneo y las necesidades de los tejidos, lo cual va a depender de la contractilidad de las células musculares lisas vasculares y de la estructura arterial, que dependen, a su vez, del equilibrio entre factores vasodilatadores, antiproliferativos, antifibróticos y antiinflamatorios y factores vasoconstrictores, proliferativos, profibróticos y proinflamatorios, liberados en parte por los distintos tipos celulares de la pared vascular, en respuesta a estímulos mecánicos o químicos. Las diferentes capas de la pared vascular ejercen su propia influencia en el tono, la estructura vascular y la agregación plaquetaria, con un resultado final, consecuencia de la interrelación de los mediadores liberados por los distintos tipos celulares de la pared vascular y su interacción con variadas células y factores circulantes.





**Figura 3.** Estructura básica arterial y función de las células endoteliales (EC), que son capaces de interactuar con las células circulantes, con las de la pared vascular y con las de otros órganos, e iniciar diversas vías de transducción de señales en respuesta, tanto a mediadores endógenos como a mediadores exógenos y a fuerzas biomecánicas ejercidas por el flujo sanguíneo. Modificada de Cheng y Huang, 2024 (10).

La íntima está formada por una monocapa de células endoteliales, que tapiza todos los vasos sanguíneos por el lado luminal y que constituyen el llamado endotelio. Comprende un área de más de 1000 metros cuadrados y por él pasan 7.200 litros de sangre al día. Las células endoteliales son muy dinámicas y capaces de modificar su forma y funciones para adaptarse al medio. Por ejemplo, y de manera muy simplificada, cuando nos hacemos una herida, son estas células las que emiten un mensaje a las plaquetas para que acudan a detener el sangrado y la herida pueda cicatrizar. Dada su posición crítica entre la sangre circulante y la pared vascular, son capaces de interactuar tanto con las células circulantes como con las de la pared vascular, lo que les permite jugar un papel esencial, no sólo en la regulación de la función vascular, sino también en situaciones patológicas, como el desarrollo aterosclerótico, cuando su función se altera en respuesta a diferentes estímulos nocivos.

La superficie de las células endoteliales está recubierta de receptores, que les permite responder a diferentes estímulos bioquímicos y biomecánicos para modular la homeostasis vascular. Así, las células endoteliales actúan como una interfaz para iniciar diversas vías de transducción de señales, en respuesta tanto a factores en-

dógenos (péptidos, citocinas, metabolitos, miARNs.), como a factores exógenos (fármacos, nanomateriales, terapias génicas.). Además, son sensibles a las fuerzas biomecánicas ejercidas por el flujo sanguíneo, que pueden variar entre diferentes regiones arteriales o durante el ejercicio (Figura 3). Esta estimulación mecánica puede desencadenar respuestas endoteliales específicas, como la liberación de sustancias vasoactivas y la modulación de los perfiles transcriptómicos (10).

La función de las células endoteliales también puede verse influenciada por células próximas, como células inmunes, los fibroblastos o los adipocitos de la adventicia o las células musculares lisas vasculares (CMLV) de la capa media y, a su vez, las células endoteliales pueden afectar el comportamiento de dichas células (lo que se llama el “interactoma” endotelial) (11). Por tanto, las alteraciones en su función probablemente afectarán el correcto funcionamiento de distintos órganos. Para agregar mayor complejidad, las recientes tecnologías “*RNAseq*” unicelulares han mostrado heterogeneidad de las células endoteliales en distintos órganos y tanto en situación de salud como de enfermedad (12).

La visión actual del endotelio es la de un tejido ubicuo, que posee funciones secretoras, sintéticas, metabólicas e inmunológicas, que son fundamentales para la vida. Sin embargo, durante mucho tiempo el endotelio fue considerado como una mera barrera física, sin ninguna actividad fisiológica. El microscopista, Florey, se refirió a estas células como “células de celofán nucleadas” (“*nucleated cellophane cells*”) (13). En 1967, Rhodin, uno de los pioneros del microscopio electrónico, que también observó el endotelio, sugirió intuitivamente que las sustancias transmisoras, presentes en la sangre, podrían ser transportadas desde el lado luminal de las células endoteliales y reenviadas hacia las células del músculo liso (14).

El descubrimiento de la prostaciclina ( $PGI_2$ ), por el grupo de John Robert Vane (15), contribuyó a mejorar el conocimiento de la función endotelial. Describieron que la prostaciclina se producía en mayor cantidad en la capa endotelial, que en el resto de capas vasculares, y que esta capa endotelial también mostraba mayores propiedades antiagregantes, por lo que a la prostaciclina endotelial se le consideró como factor importante para la hemostasia, más que para el control del tono vascular. Estos descubrimientos y la posterior explicación del mecanismo de acción de la aspirina supusieron que a Vane se le otorgara el Premio Nobel de Medicina en 1982. Descubrimientos posteriores fueron importantes para conocer, lo que hoy sabemos del efecto antitrombótico de bajas dosis de aspirina y, por el contrario, el efecto protrombótico de los inhibidores selectivos de la ciclooxige-

nasa-2 (COX-2) (16). Este último efecto debido a la inhibición de la producción de prostaciclina por la COX-2 endotelial.

In 1980, hubo un cambio de paradigma en la investigación vascular, con el descubrimiento, por Furchgott y Zawadzki (17), de un factor relajador derivado del endotelio (EDRF, del inglés “*endothelium derived relaxing factor*”) y la posterior demostración de que el EDRF era óxido nítrico (NO), por el grupo de Salvador Moncada (18). Estos descubrimientos supusieron el comienzo de una nueva etapa en las funciones del endotelio y en la investigación vascular, que incluso fue más allá del campo de la biología vascular. Entre otras consecuencias supimos finalmente cual era el mecanismo de acción de los nitritos y nitratos, que habían sido introducidos en la terapéutica para aliviar el dolor anginoso en 1867, por el médico británico Lauder Brunton, y cuyo mecanismo de acción era desconocido hasta entonces.

Furchgott demostró la necesidad de las células endoteliales para que las arterias relajaran en respuesta a estímulos como la acetilcolina; postuló que la acetilcolina actuaba en receptores muscarínicos en las células endoteliales y daba lugar a la liberación del EDRF, que difundía a las células musculares lisas vasculares y ocasionaba la relajación. Estos resultados le valieron el premio Nobel de Medicina en 1998, y dieron lugar a numerosas investigaciones que revolucionaron el conocimiento de la fisiopatología vascular.

La demostración de que el EDRF era NO fue realizada por el grupo de Salvador Moncada en 1987 (18) y un año después, este mismo grupo demostró que el NO era producido a partir de la conversión metabólica de la L-arginina a NO y citrulina, por medio de la NO sintasa (19). A partir de ahí se describieron tres isoformas de esta enzima, que se pueden encontrar a nivel vascular, pero también en otras localizaciones. Así, la nNOS se expresa en neuronas específicas del Sistema Nervioso Central y está implicada en el aprendizaje y la formación de la memoria; a nivel periférico el NO derivado de nNOS actúa como un neurotransmisor atípico y media el peristaltismo intestinal y la vasodilatación de las arterias peneanas, descubrimiento que hizo posible la introducción del sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil. La iNOS expresada en macrófagos es esencial para la defensa inmune contra los patógenos.

La eNOS se expresa predominantemente en el endotelio, pero también en otros tipos celulares como cardiomiocitos, plaquetas, algunas neuronas o en el epitelio

tubular renal. El NO endotelial, no solo produce vasodilatación, sino que también inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación de las células musculares lisas vasculares y ejerce una importante función antiinflamatoria. El NO previene la expresión de moléculas proinflamatorias y de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), así como la adhesión e infiltración de leucocitos. Todo ello explica las propiedades antiaterogénicas y antitrombóticas del endotelio vascular.

Además de NO, del endotelio se liberan otros factores que median la vasodilatación como el factor hiperpolarizante (EDHF, todavía no identificado), PGI<sub>2</sub>, sulfuro de hidrógeno, monóxido de carbono o agua oxigenada. El endotelio también produce factores vasoconstrictores como endotelina-1 (ET-1), angiotensina II (Ang-II), tromboxano o trombina y otros factores (hormonas, especies reactivas de oxígeno, citoquinas, factores de crecimiento, factor activador tisular del plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, quimoquinas moléculas de adhesión...), que regulan múltiples funciones del endotelio. La microestructura de las células endoteliales, compuesta de distintas proteínas (glicoproteínas de superficie, proteoglicanos, sialoglicoproteínas, glicosaminoglicanos y otros componentes), que constituyen el llamado glicocalix endotelial, también contribuye a la integridad y al mantenimiento de distintas funciones endoteliales a través de procesos de mecanotransducción (20).

### **Funciones del endotelio**

Además de regular el tono vascular, equilibrando la producción de vasodilatadores (NO, PGI<sub>2</sub>, SH<sub>2</sub>, EDHF) y vasoconstrictores (ET-1, Ang-II, prostanoideos), un endotelio sano tiene muchas otras funciones biológicas (11, 20) (Figura 4):

- Sirve como barrera semipermeable y regula el intercambio y transporte de sustancias. Así, mantiene el suministro de oxígeno y nutrientes a todos los tejidos del organismo. No es una barrera pasiva, sino dinámica, que regula activamente la transferencia de células sanguíneas, lipoproteínas, macromoléculas, moléculas pequeñas, nutrientes, electrolitos y líquidos. Esta función difiere entre los distintos territorios vasculares; por ejemplo, a nivel cerebral la barrera hematoencefálica es muy restrictiva, mientras que los capilares del hígado son muy permeables.
- Es capaz de reparar el daño vascular acelerando la reendotelización mediante la liberación de factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF), NO y otros factores de crecimiento.

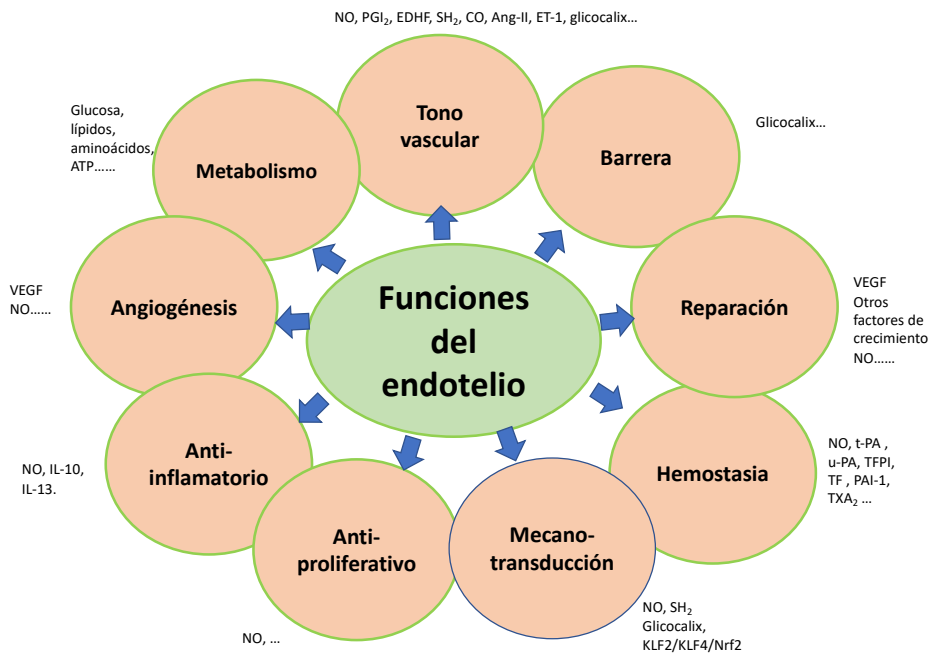


Figura 4. Funciones del endotelio y algunos de los mediadores endoteliales implicados.

- Previene la agregación plaquetaria y la coagulación, secretando moléculas antiplaquetarias y anticoagulantes como NO, activador tisular del plasminógeno (t-PA), activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA), inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y trombomodulina (Thbd), mientras se reduce el factor tisular (TF) y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).
- Media señales mecánicas a través de mecanosensores, que activan factores de transcripción, como KLF2/KLF4/Nrf2, que conducen a una mayor producción de NO y SH<sub>2</sub>.
- Regula la proliferación y crecimiento de las células adyacentes, no solo las vasculares sino también las de diferentes tejidos.
- Controla la inflamación local y participa activamente en la respuesta inmune innata y adaptativa; las células endoteliales son las primeras en detectar patógenos y señales de daño en la circulación, pero en condiciones fisiológicas secretan citoquinas antiinflamatorias, como interleukina-10 (IL-10) e IL-13.
- Regula la angiogénesis a través de la liberación de diferentes factores, incluidos VEGF, lo que desencadena la proliferación, migración y formación de tubos endoteliales.

- Interviene en el metabolismo de la glucosa, lípidos, aminoácidos, ácidos grasos, ATP, lactato y acetil-CoA, entre otros.

El endotelio vascular es, por tanto, un órgano con múltiples funciones, capaz de percibir estímulos (tanto sistémicos como locales) por lo que podemos afirmar que la “salud de nuestro endotelio” está íntimamente relacionada con nuestra salud y el envejecimiento de nuestros órganos.

## LA DISFUNCION ENDOTELIAL

A partir del descubrimiento del importante papel del endotelio en la homeostasis vascular, surge el concepto de disfunción endotelial, que inicialmente se definió como una disminución de la vasodilatación o una alteración de sus funciones vasoprotectoras debido, fundamentalmente, a una disminución en la biodisponibilidad del NO. Sin embargo, el concepto de disfunción endotelial ha ido cambiando, teniendo en cuenta las distintas funciones del endotelio y se han incluido muchos otros cambios en la función endotelial, como el deterioro de la función de barrera y secretora, el aumento de la trombogenicidad y el aumento de la inflamación. Hoy en día la disfunción endotelial se define como *“todos los cambios fisiopatológicos de las células endoteliales relacionados con la enfermedad; estos cambios incluyen cambios genéticos, epigenéticos, transcriptómicos, proteómicos, metabólicos, morfológicos y funcionales”* (11).

A mediados de los años 80 se empezó a describir este fenómeno, asociado a varias patologías, y cuya importancia derivaba de su posible relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En 1990 se describió como los pacientes hipertensos mostraban una menor vasodilatación de la arteria braquial frente a acetilcolina que los pacientes normotensos, lo que podía contribuir a la elevación de la resistencia vascular, que también presentan los pacientes hipertensos (21). Lo mismo se observa en diferentes modelos de hipertensión, como ratas espontáneamente hipertensas o ratones infundidos con Ang-II (22). Esta disminución de la relajación suele estar asociada un déficit en la biodisponibilidad de NO (10, 11, 20).

La disfunción endotelial no solo aparece en la hipertensión, sino que muchos otras patologías cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular se asocian a disfunción endotelial (Figura 5). Entre ellas, aterosclerosis, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, ictus, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o en enfermedades aparentemente no vas-

culares, como las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Incluso se ha asociado la disfunción endotelial a los síntomas severos que muestran los pacientes con COVID-19 (11, 20, 23). Se presenta también asociada al envejecimiento o a la exposición al tabaco o a contaminantes ambientales, como metales pesados. Ello lleva no solo a pérdida de la vasodilatación, sino que también conlleva alteraciones en el crecimiento celular, la agregación plaquetaria, el remodelado y la inflamación vascular, entre otras; alteraciones, todas ellas que ocurren en las enfermedades cardiovasculares. La disfunción endotelial se puede clasificar en grados de leve a grave. La leve será subclínica, con solo una disminución de la producción de óxido nítrico, mientras que la grave conducirá a la muerte de las células endoteliales (11).

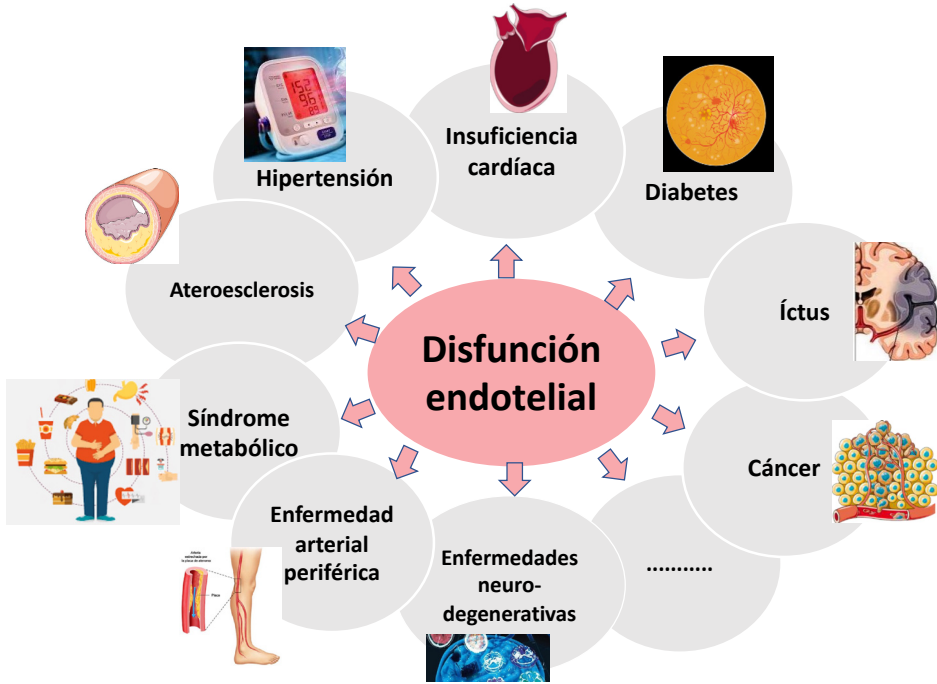


Figura 5. Algunas de las enfermedades asociadas a disfunción endotelial.

Como hemos comentado, la aterosclerosis es la principal causa de la mayoría de las ECV. Es un proceso crónico que se caracteriza por un depósito de colesterol en la pared arterial y la subsiguiente obstrucción arterial. Ross y col., en 1977,

ya postularon que la aterosclerosis se producía como respuesta a una “*lesión del endotelio y la adherencia y agregación plaquetaria, al sitio de la superficie endotelial expuesta*” (24). Comienza ya en la infancia por infiltración y acumulo de lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos. Este proceso desencadena una respuesta inflamatoria en la pared arterial, que hace que desde las estrías lipídicas se progrese hacia la formación de placas de ateroma. Si bien la aterosclerosis puede aparecer en cualquier persona es mucho más frecuente en personas que tiene factores de riesgo cardiovascular. La disfunción endotelial, que produce la exposición a los factores de riesgo, va a ser la principal causa del desarrollo de aterosclerosis y un marcador temprano de la aparición de eventos cardiovasculares. Si nos centramos solo en el NO, la secreción inadecuada de NO, por un endotelio disfuncional, provoca cambios en el estrés de la pared y en la expresión de proteínas de adhesión en la superficie endotelial, que atraen neutrófilos y monocitos, que penetran en la pared arterial, los monocitos se diferencian en macrófagos y engullen a las LDL oxidadas formándose las células espumosas, que son una característica histopatológica de la aterosclerosis.

Hoy sabemos que la disfunción endotelial tiene un valor pronóstico de la aparición de eventos cardiovasculares, como se observa en varios estudios (25, 26) realizados en pacientes, en los que se demuestra la relación entre una vasodilatación disminuida frente a acetilcolina o frente al flujo y la aparición de eventos cardiovasculares. Así, conocer el grado de disfunción endotelial puede ser útil para conocer el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Sin embargo, la mayoría de los médicos no aprecian la importancia de las células endoteliales en sus pacientes. Probablemente debido a la suposición de que la disfunción endotelial se limita a las enfermedades vasculares y al hecho de que el endotelio no puede examinarse con los métodos diagnósticos tradicionales de inspección, palpación, percusión y auscultación. Las células endoteliales son difíciles de estudiar en la práctica clínica diaria, a diferencia de, por ejemplo, las células sanguíneas. Si bien es verdad que las pruebas de imagen, que actualmente se utilizan, permiten ver placas ateroscleróticas muchos años antes de que la enfermedad se manifieste y nos dan una pista importante de daño endotelial.

Existen varias técnicas para medir la función endotelial en humanos (11, 23). La prueba “estándar” es la pletismografía por oclusión venosa, con fármacos vasoactivos inyectados directamente en la arteria braquial. Una evaluación menos invasiva y más utilizada es la medida de la capacidad vasodilatadora de la arteria braquial en respuesta al flujo (FMD). La FMD evalúa la función endotelial en los



grandes vasos de conductancia. Las alteraciones estructurales y funcionales de las pequeñas arterias periféricas de resistencia se han evaluado tradicionalmente mediante micromiografía en biopsias de grasa subcutánea. Un lecho vascular que permite una fácil evaluación de los cambios estructurales y funcionales en sus vasos es la retina del ojo. Es posible comprobar las alteraciones funcionales del endotelio a este nivel por la vasodilatación inducida por una luz parpadeante. Por otro lado, la sangre circulante está en contacto directo con las células endoteliales y contiene numerosos biomarcadores endoteliales, incluidos metabolitos del NO, citocinas proinflamatorias, factores vasoconstrictores, células progenitoras endoteliales, células angiogénicas circulantes, micropartículas endoteliales, fragmentos endoteliales del glicocálix o determinados microARNs, que también pueden ser utilizados como medida de la función endotelial.

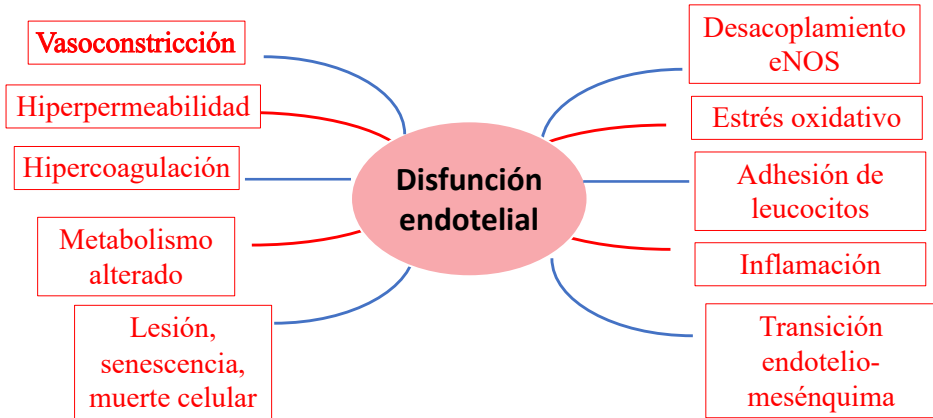
Por tanto, hay formas evaluar el daño endotelial en los pacientes, que podría servir como otro parámetro clínico para prevenir eventos cardiovasculares. Lamentablemente, es habitual que los pacientes lleguen a la consulta una vez ya han tenido un evento, por lo que el trabajo principal de los cardiólogos se centra en *“intentar prevenir un segundo evento”*.

### **Mecanismos implicados en la disfunción endotelial**

La disfunción endotelial se caracteriza por un desplazamiento de las funciones fisiológicas del endotelio vascular hacia vasoconstricción, alteraciones en la permeabilidad, la coagulación y el metabolismo endotelial, lesión, muerte y senescencia celular, desacoplamiento de la eNOS, estrés oxidativo, adhesión de leucocitos e inflamación (11, 20, 23). Además, las células endoteliales pierden sus características endoteliales para adquirir morfología y patrones de expresión genética similares a las mesenquimales. Va a ser una combinación de estos aspectos disfuncionales, que además están interrelacionados, lo que van a perpetuar la disfunción endotelial, el daño tisular y por tanto la enfermedad cardiovascular (Figura 6).

Los distintos factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, así como el envejecimiento, el tabaquismo, la inactividad física, una dieta poco saludable o la contaminación ambiental, van a llevar al endotelio a este estado disfuncional. Las numerosas vías intracelulares que se desencadenan tras la exposición a los distintos factores de riesgo pueden representar potenciales dianas terapéuticas. A continuación, me centraré en al-

gunos mecanismos implicados, que conllevan incremento del estrés oxidativo, menor biodisponibilidad de NO e inflamación.



**Figura 6.** Alteración de las funciones fisiológicas del endotelio en la disfunción endotelial. Modificado de Xu et al., 2021 (20).

El estrés oxidativo se produce cuando se altera el equilibrio entre mecanismos prooxidantes y antioxidante. Ocurre, por tanto, cuando hay un incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS del inglés “*reactive oxygen species*”) (anión superóxido, agua oxigenada, peroxinitrito, etc) o una deficiencia en la actividad de las enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, etc). El estrés oxidativo endotelial se produce en respuesta a estímulos como LDL oxidadas, el ácido úrico, niveles altos de glucosa, ácidos grasos libres, Ang-II o alteraciones en el flujo sanguíneo, entre otros. A nivel vascular la generación de ROS se produce a partir de la NADPH oxidasa, pero también por otras enzimas como la xantina oxidasa, la COX o cuando la eNOS se desacopla. Así, en situación de salud la eNOS produce NO que contribuye a las funciones fisiológicas del endotelio. Sin embargo, cuando hay una deficiencia de su sustrato, la L-arginina, o de su cofactor, BH<sub>4</sub>, la eNOS deja de producir NO y lo que produce es anión superóxido. Este fenómeno se conoce como desacoplamiento de eNOS y se ha demostrado en varios modelos de enfermedad cardiovascular (27, 28). Varios factores reducen la biodisponibilidad de BH<sub>4</sub>, incluido el estrés oxidativo y la Ang-II. Así, el propio anión superóxido y el peroxinitrito oxidan el BH<sub>4</sub> a dihidropterina (BH<sub>2</sub>), desacoplando aún más la eNOS (27, 28).

El exceso de ROS va a dar lugar a la oxidación de macromoléculas, incluidos lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Además, reaccionan con el NO disminuyendo su biodisponibilidad y dan lugar a una especie reactiva muy dañina, como es el peroxinitrito. Se activa también el factor de necrosis tumoral  $\kappa\beta$  (NF $\kappa\beta$ ) y el inflammasoma (NLPR3), con la consecuente producción de mediadores proinflamatorios y la inflamación vascular, que contribuyen a la disfunción endotelial (29, 30). Múltiples estudios han demostrado que diferentes antioxidantes e inhibidores de la producción de ROS mejoran la función endotelial en diferentes modelos de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos con antioxidantes han arrojado resultados conflictivos, que podrían deberse a diferentes factores biológicos, medición inadecuada o incompleta de ROS, o aspectos fisiopatológicos o farmacocinéticos (31).

Subyacente a la disfunción endotelial se produce un proceso inflamatorio que impacta en el desarrollo de muchas ECV. Así, hoy se considera que son enfermedades inflamatorias de bajo grado, en las que hay mayor producción de mediadores inflamatorios (eicosanoides, como PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> y leucotrienos, y citoquinas, como interferones, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), que impactan en las células endoteliales para inducir daño vascular. Ello implica a una variedad de procesos que incluyen al estrés oxidativo, la activación del inflammasoma, respuestas inmunitarias y mal plegamiento de proteínas, que en conjunto contribuyen al daño endotelial. Además, factores epigenéticos, incluida la metilación del ADN, modificaciones de las histonas y diferentes microARNs, influyen en la inflamación y la disfunción endotelial. Estos fenómenos pueden adquirirse durante el proceso de envejecimiento o debido a la exposición a los diferentes factores de riesgo. En definitiva, la activación de vías de señalización proinflamatorias y distintos eventos moleculares, que ocurren a nivel endotelial, inducen inflamación crónica con el consiguiente daño cardiovascular (29, 32, 33). La identificación de estos mecanismos puede brindar oportunidades en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.

El resultado ideal de cualquier respuesta inflamatoria es su resolución y, con ello, la recuperación de la homeostasis. Para que la inflamación progrese de forma adecuada hacia la resolución, es necesario un cambio temporal en el tipo de mediadores lipídicos que se producen, pasando de mediadores proinflamatorios a mediadores pro-resolutivos. Estos mediadores pro-resolutivos (SPM del inglés "*specialized pro-resolving lipid mediators*"), impiden que se sigan reclutando neutrófilos y estimulan la conversión de los macrófagos al fenotipo M2, lo cual es importante para la reparación de los tejidos. Por tanto, la resolución de la infla-

mación, mediada por los SPM es crucial, ya que, si esta resolución no funciona, la inflamación se puede cronificar dando lugar a la patología.

Durante la fase inicial de la inflamación, la producción local de citocinas proinflamatorias (por ejemplo,  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{IL-6}$ ) y eicosanoides promueve el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la lesión tisular. En esta fase, las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa catalizan la conversión del ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado (PUFA)  $\omega$ -6, en una serie de mediadores proinflamatorios, que incluyen prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Posteriormente, se produce un “cambio “ en la biosíntesis de mediadores lipídicos, a través de un proceso que involucra a las propias prostaglandinas, generadas en la fase de inicio de la inflamación, lo que conduce a la síntesis de mediadores pro-resolutivos y comienza la fase de resolución de la inflamación. Los precursores de todos esos mediadores son los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -6 u  $\omega$ -3. El ácido araquidónico produce lipoxinas y los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), son los precursores de una serie de mediadores lipídicos, que incluyen diversas resolvinas, protectinas y maresinas.

La hipótesis que se está manejando en los últimos años es que el daño endotelial asociado a la enfermedad cardiovascular podría ser explicado, al menos en parte, por una resolución de la inflamación deficiente o insuficiente. En este sentido hay numerosos estudios que demuestran efectos protectores, cuando se activan mecanismos de resolución de la inflamación, fundamentalmente en aterosclerosis. Específicamente varios estudios demuestran que los SPM disminuyen la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (34-38). Por tanto, el tratamiento con PUFAS o con los propios mediadores pro-resolutivos podría ser una terapia efectiva en patologías cardiovasculares, como se comentará más adelante.

## **TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL**

La OMS indica que el 80% de las muertes prematuras por ECV (lo que supone 3 de cada 4 personas) son evitables controlando los factores de riesgo. Una encuesta, realizada por la Fundación Española del Corazón hace unos años, puso de manifiesto que casi el 60% de los adultos españoles y al menos el 35% de los menores de 15 años tiene dos o más factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, además del tratamiento de la enfermedad, cuando se presenta, deben diseñarse estrategias basadas en la prevención, mediante la educación y la promoción de la salud a través de estilos de vida saludables y ya desde la infancia. Para mantener

la salud cardiovascular es necesario conocer y minimizar la exposición a factores de riesgo a lo largo de la vida e impulsar hábitos saludables que promuevan mecanismos de reparación vascular. Debido a que la disfunción endotelial es un factor desencadenante o contribuyente de muchas ECV es necesario encontrar estrategias terapéuticas para prevenirla o hacer que retroceda, con la finalidad de mantener la salud vascular.

Está demostrado que el abandono del tabaco, la reducción de la sal y las grasas saturadas en la dieta, el consumo de frutas, legumbres y verduras en mayor cantidad (la dieta mediterránea es nuestra “mejor aliada”) y la actividad física periódica (bien mediante la práctica de algún deporte o realizando uno o dos paseos diarios de al menos 30 minutos), reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, en buena parte porque mejoran la función endotelial (23, 39). Por tanto, las políticas de salud que crean entornos propicios para que estas opciones saludables sean asequibles y estén disponibles, así como aquellas encaminadas a mejorar la calidad del aire y reducir la contaminación, son esenciales para animar a las personas a que adopten y mantengan unos comportamientos saludables. En estos momentos hay decenas de iniciativas, proyectos y programas con esta finalidad en cada uno de los estados europeos, y también se han ejecutado medidas conjuntas dentro de la UE. Entre esas medidas, destacan, por ejemplo, el European Heart Health, el EuroHeart Project y la revisión de las “Guías europeas para la Prevención de la ECV” en la práctica clínica. El reto es conseguir que los estados miembros implementen todas estas recomendaciones, teniendo en cuenta el impacto sanitario, económico y social de las ECV.

La hipertensión, la dislipidemia, la hiperglucemia, o la obesidad, aumentan el estrés oxidativo vascular y causan disfunción endotelial, lo que en última instancia conduce al desarrollo de aterosclerosis. Por ello, tratar con fármacos la hipertensión, la diabetes y la dislipemia es una medida necesaria para reducir el riesgo cardiovascular y prevenir infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, el control poblacional de dos importantes factores de riesgo cardiovascular, como son la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, es todavía muy bajo en España; se estima que solo un 33% y un 24,2% de pacientes, respectivamente, tienen controlados estos dos factores de riesgo (40, 41). De acuerdo con ello, un estudio reciente, del Hospital 12 de octubre, muestra que ocho de cada diez pacientes no cumplen con alguna de las medidas terapéuticas, al año de sufrir un infarto cardiaco (42).

Muchos fármacos utilizados en pacientes con estas enfermedades cardiometabólicas, protegen o preservan la función endotelial a través de diversos mecanismos de acción, lo cual puede estar relacionado con la mejora del riesgo cardiovascular que estos fármacos aportan. Entre estos fármacos podemos incluir los antihipertensivos (inhibidores del enzima conversor de angiotensina, IECAS; antagonistas del receptor AT1 de Angiotensina II, ARAII; antagonistas de calcio, beta bloqueantes), los hipolipemiantes (estatinas y otros) y los antidiabéticos (insulina, metformina, agonistas de GLP-1, inhibidores del del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2i), inhibidores de DPP-4 (DPP-4i)], (20, 23, 29) (Figura 7). Por ejemplo, los fármacos antihipertensivos han demostrado múltiples acciones protectoras de las células endoteliales, al aumentar la expresión de eNOS y los niveles vasculares de BH4 y reducir el estrés oxidativo, lo que en definitiva aumenta la biodisponibilidad de NO. Otros efectos protectores están relacionados con la disminución de los niveles de Ang-II y la señalización del receptor AT1 de Ang-II, junto con la acumulación de bradicinina. Los IECAS y ARAII también atenúan la producción de prostanoides vasoconstrictores y reducen la inflamación vascular, lo que contribuye a sus acciones protectoras endoteliales (20, 23, 43-46). Además, varios estudios han demostrado que las estatinas y otros hipolipemiantes exhiben efectos favorables sobre la función endotelial, probablemente atribuidos a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, más que a sus efectos reductores de lípidos (47, 48). Asimismo, las acciones protectoras de los antidiabéticos se deben, por supuesto, a la disminución de los niveles de glucosa en sangre, pero también a la mejora de la función endotelial, que por diferentes mecanismos producen (49).

A pesar del importante arsenal terapéutico disponible hoy en día, los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica establecida, que alcanzan los objetivos de tratamiento, en cuanto a reducción de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), siguen presentando eventos cardiovasculares recurrentes; es lo que se llama “riesgo residual”. Asimismo, los pacientes, que logran un control razonable de la presión arterial, aún tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con personas no tratadas y con niveles similares de presión arterial (50, 51). Como se ha mencionado, la inflamación está muy involucrada en la disfunción endotelial asociada a la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, por lo que una posible explicación del riesgo residual mencionado es que la inflamación vascular esté subtratada en estos pacientes. Por tanto, combatir la inflamación puede resultar en una reducción de eventos cardiovasculares, probablemente al mejorar la fun-

ción vascular. Ensayos clínicos, como el CANTOS, (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*), COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) o LoDoCo2 (*Low Dose Colchicine - 2*), han demostrado que terapias antiinflamatorias, con canakinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-1 $\beta$ , o con colchicina, un fármaco antiinflamatorio de amplio espectro, reducen los eventos cardiovasculares (52-54), a pesar de no tener efectos significativos en la presión arterial (55). En apoyo de la importancia de abordar la inflamación en las ECV están los resultados de un estudio reciente con más de 30.000 pacientes, que demostraron que, entre los pacientes que recibían estatinas, la inflamación, evaluada por PCR de alta sensibilidad, era un predictor mejor del riesgo de futuros eventos cardiovasculares y muerte que los niveles de c-LDL (56). Estos datos sugieren que podrían necesitarse terapias antiinflamatorias para reducir aún más el riesgo aterosclerótico. Sin embargo, algunas de las terapias mencionadas pueden producir inmunosupresión o están contraindicadas en algunos pacientes.

Durante las últimas décadas, numerosos ensayos clínicos han evaluado el papel de los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 en la ECV, generándose resultados contradictorios, probablemente debido a la heterogeneidad de la población ensayada, la proporción de los dos PUFA  $\omega$ -3 utilizados, EPA y DHA, la formulación de los mismos, así como la dosis relativamente baja utilizada en la mayoría de los ensayos (57). Sin embargo, varios ensayos clínicos, como JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention*), REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl- Intervention Trial*) o EVAPORATE (*Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy*), han demostrado que el tratamiento de pacientes con EPA o con un éster etílico purificado de EPA, el icosapento de etilo, condujo a una importante reducción de los eventos cardíacos clínicos y una regresión significativa de la placa (58-60). Los mecanismos subyacentes a estos efectos beneficiosos van más allá de la reducción de los lípidos, e incluyen la mejora de la función endotelial, la disminución del estrés oxidativo y de la inflamación vascular y la reducción de la acumulación de macrófagos (61-62). Como se ha mencionado, el EPA es el precursor de resolvinas, que tienen efectos antiinflamatorios y mejoran la disfunción endotelial en diferentes ECV, como la aterosclerosis, los aneurismas aórticos, la obesidad, la hipertensión o la insuficiencia cardíaca (34-38). Todavía se está investigando si los efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular de los ácidos grasos  $\omega$ -3 podrían deberse también a la producción de mediadores pro-resolutivos.

ANTIHIPERTENSIVOS	HIPOLIPEMIANTES	ANTIABIÉTICOS	ANTIINFLAMATORIOS	OTROS
IECAS	Estatinas	SGLT2i	Canakinumab	Antioxidantes
ARAI	PCSK9i	Agonistas GLP-1	Colchicina	Activadores eNOS,
Antagonistas de calcio	Otros	DPP4i	EPA/DHA	Agonistas B2
Bloqueantes beta		Metformina	Resolvinas	Inhibidores del glicocálix
Otros		Insulina	Inhibidores del inflammasoma	miRNAs, siRNAs...

**Figura 7.** Fármacos que mejoran la disfunción endotelial. IECAS: Inhibidores del enzima conversor de Angiotensina; ARAII: Antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II; DPP4i: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; PCSK9i: inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SGLT2i: inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa.

Además de los fármacos mencionados, la investigación en la fisiopatología del endotelio ofrece muchas otras dianas, que pueden ser útiles para diseñar fármacos que mejoren la función endotelial y así el reducir el riesgo cardiovascular (20, 23, 29, 30). Entre ellos, activadores de la eNOS, agonistas del receptor B2 de bradiquinina, inhibidores del inflammasoma, micropartículas endoteliales o inhibidores de ciertas proteínas del glicocálix endotelial. La regulación de la disfunción endotelial por ARNs no codificantes ha proporcionado conocimientos que permiten nuevos enfoques terapéuticos. Técnicas basadas en el ARN, como oligonucleótidos antisentido, siARNs o miARNs, han surgido recientemente como posibles nuevas herramientas terapéuticas para prevenir o tratar la hipercolesterolemia, hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca... etc (63). Así, en estas patologías se ha pasado de utilizar moléculas pequeñas a poder utilizar ARN pequeños de interferencia. Diversos fármacos epigenéticos (inhibidores de la metilación del ADN o de la desacetilación de histonas) pueden ser también de utilidad, algunos de ellos ya se han aprobado para su uso clínico en oncología (64), pero se necesita más investigación para evaluar su eficacia y seguridad en enfermedades cardiovasculares.



## CONCLUSIÓN

Desde las observaciones de Robert Furchgott en 1980, acerca de la importancia de las células endoteliales para que los vasos sanguíneos se relajaran y los hallazgos que siguieron, que demostraron la existencia de disfunción endotelial en diferentes enfermedades cardiovasculares, los esfuerzos se han centrado en dilucidar los mecanismos subyacentes responsables del daño endotelial. La disminución de la biodisponibilidad del NO y de la consecuente vasodilatación representan el sello distintivo de la disfunción endotelial y algunos de los mecanismos implicados incluyen el estrés oxidativo, la inflamación, la lesión y muerte celular o la senescencia de las células endoteliales.

Hoy sabemos que las células endoteliales son guardianas de primera línea de la salud cardiovascular, por lo que es importante preservar su integridad; el control exhaustivo de los factores de riesgo y la utilización de fármacos con propiedades protectoras del endotelio puede ofrecer beneficios clínicos en los pacientes. Sin embargo, a pesar del enorme progreso de la investigación en las últimas décadas, nuestra comprensión de la función y disfunción endotelial sigue siendo incompleta.

En 1954 Rudolf Altschul (Universidad de Saskatchewan, Canadá) afirmaba: *“Mientras trabajaba en problemas de arteriosclerosis, me di cuenta no sólo de lo poco que sabía sobre el endotelio, sino también de lo mucho que debería saber para la comprensión adecuada de la arteriosclerosis”* (65). Siete décadas después y mientras preparaba este discurso he tenido el mismo pensamiento; sabemos ya mucho del endotelio, de sus funciones y de los mecanismos implicados en la disfunción endotelial, pero nos queda todavía mucho por saber, para poder diseñar nuevas estrategias terapéuticas, que consigan reducir el riesgo residual que todavía tienen los pacientes con los tratamientos, que ahora disponemos, y conseguir así que las enfermedades cardiovasculares no sigan siendo la primera causa de muerte en el mundo.

He dicho.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). (11 June 2021). Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *JACC*. 2023; 82: 2350-2473.
3. Eurostat. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn-20240325-2>
4. Instituto Nacional de Estadística, 2024. Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2023. (17 de diciembre de 2024). Disponible en: [https://www.ine.es/infografias/infografia\\_causas\\_muerte.pdf](https://www.ine.es/infografias/infografia_causas_muerte.pdf)
5. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2023. Datos provisionales. (26 de junio de 2024). Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/pEDCM2023.htm>
6. Timmis A, Aboyans V, Vardas P, et al. European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics. *Eur Heart J*. 2024; 45: 4019-4062.
7. World Health Organization. The top 10 causes of death. (7 August 2024). Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
8. Ministerio de Sanidad, 2023. Esperanzas de vida en España, 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/ESPERANZAS\\_DE\\_VIDA\\_2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/ESPERANZAS_DE_VIDA_2022.pdf).
9. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023; 389: 1273-1285.
10. Cheng CK, Huang Y. Vascular endothelium: The interface for multiplex signal transduction. *J Mol Cell Cardiol*. 2024; 195: 97-102.

11. Segers VFM, Bringmans T, De Keulen GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023; 325: H398-H413.
12. Bondareva O, Rodríguez-Aguilera JF, Oliveira F, et al. Single-cell profiling of vascular endothelial cells reveals progressive organ-specific vulnerabilities during obesity. *Nat Metab.* 2022; 4: 1591-1610.
13. Florey. The endothelial cell. *Br Med J.* 1966; 2: 487-490.
14. Rhodin JA. The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters. *J Ultrastruct Res.* 1967; 18: 181-223.
15. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI<sub>2</sub>) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res.* 1977; 11: 323-344.
16. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005; 112: 759-770.
17. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288: 373-376.
18. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327: 524-526.
19. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988; 333: 664-666.
20. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al., Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021; 73: 924-967.

21. Panza JA, Quyyumi AA, Brush Jr JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990; 323: 22-27.
22. Martínez-Revelles S, Avendaño MS, García-Redondo AB, et al. Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18: 51-65.
23. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm (2020).* 2024; 5:e651.
24. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol.* 1977; 86: 675-684.
25. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104: 191-196.
26. Daiber A, Steven S, Weber A et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol:* 2017; 174: 1591-1619.
27. Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, Zou MH. Oxidative Stress, GTPCH1, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34: 750-764.
28. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, et al. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021; 128: 993-1020.
29. Rios FJ, de Ciuceis C, Georgiopoulou G, et al. Mechanisms of Vascular Inflammation and Potential Therapeutic Targets: A Position Paper From the ESH Working Group on Small Arteries. *Hypertension.* 2024; 81: 1218-1232.
30. Wu J, Shyy M, Shyy JY, Xiao H. Role of inflammasomes in endothelial dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2024; 181: 4958-4972.
31. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radic Biol Med.* 2020; 157: 15-37.

32. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2024; 21:396-416.
33. Wang L, Cheng CK, Yi M, et al. Targeting endothelial dysfunction and inflammation. *J Mol Cell Cardiol.* 2022; 168: 58-67.
34. Conte MS, Desai TA, Wu B, et al. Pro-resolving lipid mediators in vascular disease. *J Clin Invest.* 2018; 128:3727-3735.
35. Díaz Del Campo LS, Rodrigues-Díez R, Salaices M, et al. Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators: New Therapeutic Approaches for Vascular Remodeling. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3592.
36. Díaz Del Campo LS, García-Redondo AB, Rodríguez C, et al. Resolvin D2 Attenuates Cardiovascular Damage in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension.* 2023; 80: 84-96.
37. Rodrigues-Diez R, Ballesteros-Martínez C, Moreno-Carriles RM, et al. Resolvin D2 prevents vascular remodeling, hypercontractility and endothelial dysfunction in obese hypertensive mice through modulation of vascular and proinflammatory factors. *Biomed Pharmacother.* 2024; 174: 116564.
38. Fredman G, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediators in vascular inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2024; 21: 808-823.
39. Roque F, Hernanz R, Salaices M, Briones AM. Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15:204-124.
40. Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, et al. Numerical values and impact of hypertension in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2024; 77: 767-778.
41. Cosin J. Explorando los 360° de Bempedoíco y su perfil completo en el control del c-LD24. Simposio: Nuevas estrategias en el abordaje de la EVA. Congreso de la Sociedad Española de Cardiología, Bilbao, 2024. Disponible en: <https://web.congresosec.org/programa>

42. Moreno G, Vicent L, Rosillo N et al. Do sex and gender aspects influence non-adherence to secondary prevention measures after myocardial infarction?. *Am J Prev Cardiol.* 2024, 19: 100713.
43. Silva IVG, De Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3458.
44. Williams C, Han D, Takagi H, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitors on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM registry. *Atherosclerosis.* 2023; 383: 117301.
45. Awad K, Zaki MM, Mohammed M, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effect of the renin-angiotensin system inhibitors on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97: 1808-1823.
46. Dona MSI, Hsu I, Meuth AI, et al. Multi-omic analysis of the cardiac cellulome defines a vascular contribution to cardiac diastolic dysfunction in obese female mice. *Basic Res Cardiol.* 2023; 118: 11.
47. Altun I, Oz F, Arkaya SC, et al. Effect of statins on endothelial function in patients with acute coronary syndrome: a prospective study using adhesion molecules and flow-mediated dilatation. *J Clin Med Res.* 2014; 6: 354-361.
48. Zaric B, Obradovic M, Trpkovic A, et al. Endothelial dysfunction in dyslipidaemia: molecular mechanisms and clinical implications. *Curr Med Chem.* 2020; 27: 1021-1040.
49. Triggle CR, Ding H, Marei I, Anderson TJ, and Hollenberg MD. Why the endothelium? The endothelium as a target to reduce diabetes-associated vascular disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020; 98: 415-430.
50. Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: The PRIME Study. *J Hum Hypertens.* 2010; 24: 19-26.

51. Lieb W, Enserro DM, Sullivan LM, et al. Residual cardiovascular risk in individuals on blood pressure-lowering treatment. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002155.
52. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-1131.
53. Tardiff J-C, Kouz S, Waters D, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2497-2505.
54. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1838-1847.
55. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition on blood pressure, incident hypertension, and residual inflammatory risk: a secondary analysis of CANTOS. *Hypertension*. 2020; 75: 477-482.
56. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023; 40: 1293-1301.
57. Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 38100997.
58. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; 369: 1090-1098.
59. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11-22.

60. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020; 41: 3925-3932.
61. Chapman MJ, Zamorano JL, Parhofer KG. Reducing residual cardiovascular risk in Europe: Therapeutic implications of European medicines agency approval of icosapent ethyl/eicosapentaenoic acid. *Pharmacol Ther.* 2022; 237:108172.
62. Bäck M. Icosapent ethyl in cardiovascular prevention: Resolution of inflammation through the eicosapentaenoic acid - resolvin E1 - ChemR23 axis. *Pharmacol Ther.* 2023; 247: 108439.
63. Abdul-Rahman I, Lizano-Jubert I, Bliss ZSB, et al. RNA in cardiovascular disease: A new frontier of personalized medicine. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024; 85: 93-102.
64. Esteller M. Fármacos Epigenéticos y Epitranscriptómicos. *An R Acad Farm.* 2024; 90: 7-19.
65. Altschul R (1954) *Endothelium: Its Development, Morphology, Function and Pathology*, The Macmillan Co., New York.





MINISTERIO  
DE CIENCIA, INNOVACIÓN  
Y UNIVERSIDADES