



# Multidisciplinary Health Education Journal

## EDITORIAL COMMITTEE FOR THIS ISSUE:

Dra. Myriam Vilegas Berzunza / Dr. J. Jesús Padilla Frausto  
Editorial Managers  
[journalmhe@gmail.com](mailto:journalmhe@gmail.com)

### AREA COEDITORS:

#### **National associate editors:**

- Microbiology / clinical toxicology area  
Dr. Joaquin L. Urquidez Galicia  
Cinvestav. México
- Immunology and medical area  
Dr. Daniel Rojas Castro  
Universidad de Colima, México
- Education and learning sciences area  
Dra. Claudia Luz Navarro Villarruel  
Universidad de Guadalajara, México
- Biotechnology and food sciences area  
Dra. Martha María Arévalo Sánchez  
Universidad Autónoma de Chihuahua,  
México

#### **International associate editors:**

- Epidemiology area  
Dra. Myriam Vilegas Berzunza  
Universidade Estadual Paulista, Brasil
- Legal area  
Dra. Herminia Gutiérrez Rojas  
Universidad de Granada, España
- Health education area  
Yu George Ph.D.  
University of Texas at Austin, EEUU

### GUEST CO-EDITORS / REVIEWERS FOR THIS ISSUE:

- Dr. José Agustín Navarro Gómez, Universidad de Colima, México
- Dr. Eduardo Picand Torrijo, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, España
- Dr. Ernesto Lagos Llamas, Universidad Autónoma de Sinaloa, México
- Dra. Rosa María Martínez López, Universidad Autónoma de Querétaro, México
- Phyllis N. Della, Ph.D., Haverford College, Pennsylvania, EEUU
- Dr. Juan Ignacio Pereyra Roldan, Universidad Nacional de Rosario, Escuela de Ciencias de la Educación, Provincia de Santa Fe, Argentina
- Dra. Francisca González Gil, Universidad de Salamanca, España
- Dr. Oscar Silva Marrufo, Universidad Tecnológica de Rodeo, Durango, México
- Dra. Eladia Marcano de Blanco, Caracas, Venezuela.
- Dr. Jaime Padilla Anzaldo, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador
- Dra. Mónica Herrero Vázquez, Universidad de Oviedo, España
- Christopher Miller, Ph.D., University of North American Global Studies, Texas, EEUU
- Dra. Danny Francis Gómez Romero, University Johnson & Wales, Venezuela
- Dr. Iván Gómez Samudio. Fundación Social, Educativa y Cultural del Claustro Gómez, Panamá
- Dra. María Elena Mamani Choque, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia
- Dr. Franklin Jesús Pacheco Coello, Universidad de Carabobo, Venezuela
- Dra. Claudia Luz Navarro Villarruel, Universidad de Guadalajara, México
- Dr. Diego Paul Moreno Parra Ceo, Asuntos Regulatorios, Ecuador
- Dra. Elvia Cecilia Freire Cedillo, Universidad Central del Ecuador, Ecuador
- Dr. Joaquin L. Urquidez Galicia, Cinvestav. México
- Rebecca Johnson, Ph.D., Pacific International Education Center, California, EEUU
- Dr. Andrés Felipe Gallego Hurtado, Corporación Universitaria Minuto de Dios, Colombia
- Dra. Melissa García Condori, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia



## ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

# **Disfunción Endotelial Sistémica como Eje Fisiopatológico Común de la Enfermedad Cardiovascular, Renal y Metabólica: Del Daño Subclínico a la Falla Orgánica Progresiva**

## **Systemic Endothelial Dysfunction as a Common Pathophysiological Axis of Cardiovascular, Renal, and Metabolic Disease: From Subclinical Damage to Progressive Organ Failure**

Samuel Alejandro Lucano Tello<sup>1</sup> y Sheyla Johanna Hernandez Del Vecchio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Miembro de la American College of Cardiology (ACC), Colombia

<sup>2</sup>Miembro del Grupo de interés de Cardiología de la Universidad Libre (GIC-UL), Colombia

### Article history:

Received May 16, 2026

Received in revised from

May 17, 2026

Accepted May 17, 2026

Available online

July 2, 2026

### \* Corresponding author:

Samuel Alejandro Lucano Tello

Electronic mail address:

Samuela-lucanot@unilibre.edu.co

ORCID: [https://orcid.org/0009-](https://orcid.org/0009-0001-0525-9842)

0001-0525-9842

### ABSTRACT

Endothelial dysfunction is a central pathophysiological mechanism driving the progression of cardiovascular, renal, and metabolic diseases by promoting inflammation, oxidative stress, thrombogenicity, and vascular homeostasis impairment. This narrative review aimed to examine the role of the endothelium as the unifying axis of the cardio-renal-metabolic continuum, describing its molecular mechanisms, clinical manifestations, early biomarkers, and current therapeutic implications. A structured literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, complemented by high-impact clinical guidelines and review articles. Current evidence indicates that reduced nitric oxide bioavailability, increased reactive oxygen species production, and activation of inflammatory pathways contribute to the concurrent development of atherosclerosis, chronic kidney disease, insulin resistance, and metabolic syndrome. In addition, biomarkers such as albuminuria and endothelial adhesion molecules enable the early identification of subclinical vascular injury. Recognizing endothelial dysfunction as a systemic process provides a comprehensive framework for prevention, risk stratification, and therapeutic strategies aimed at preserving vascular integrity and delaying progression to overt organ failure.

*Keywords:* Endothelial dysfunction, Cardio-renal-metabolic disease, Oxidative stress.

### RESUMEN

La disfunción endotelial representa un mecanismo fisiopatológico central en la progresión de las enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas, al favorecer inflamación, estrés oxidativo, trombogenicidad y alteraciones de la homeostasis vascular. El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar el papel del endotelio como eje integrador del continuo cardio-reno-metabólico, describiendo los mecanismos moleculares involucrados, las manifestaciones clínicas, los biomarcadores tempranos y las implicaciones terapéuticas actuales. Se realizó una revisión estructurada de la literatura mediante PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, complementada con guías clínicas y revisiones de alto impacto. La evidencia muestra que la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, el aumento de especies reactivas de oxígeno y la activación de vías inflamatorias favorecen el desarrollo simultáneo de aterosclerosis, enfermedad renal crónica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Asimismo, biomarcadores como la albuminuria y las moléculas de adhesión permiten identificar daño vascular subclínico. Comprender la disfunción endotelial como un proceso sistémico fortalece las estrategias de prevención, estratificación del riesgo y tratamiento integral dirigidas a preservar la función vascular y retrasar la progresión hacia la falla orgánica.

*Palabras clave:* Disfunción endotelial, Enfermedad cardio-reno-metabólica, Estrés oxidativo.

## INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular es un monocapa celular metabólicamente activa que mantiene la homeostasis circulatoria a través de funciones vasomotoras, antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas (1–4). No constituye solo una barrera anatómica, sino una interfaz endocrina y paracrina que modula la relación entre sangre, pared vascular y tejidos diana mediante la liberación de óxido nítrico, prostaciclina y otros mediadores (2,3).

En presencia de hiperglucemia, hipertensión, obesidad visceral, lipoproteínas aterogénicas, inflamación crónica y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el endotelio adquiere un fenotipo vasoconstrictor, prooxidante, proadhesivo y protrombótico (3–5). Esta transición explica por qué múltiples enfermedades crónicas frecuentemente coexisten y progresan en paralelo, más que comportarse como entidades fisiopatológicas completamente aisladas (3,6–8).

Bajo este marco, la disfunción endotelial puede interpretarse como un eje integrador del continuo cardio-reno-metabólico. El objetivo de esta revisión narrativa es analizar la fisiología del endotelio normal, las vías principales de lesión endotelial, su expresión cardiovascular, renal y metabólica, los marcadores tempranos de daño y sus implicaciones terapéuticas contemporáneas (3,7–10).

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa estructurada con orientación fisiopatológica y clínica. La estrategia se planteó para identificar literatura relevante sobre biología endotelial, mecanismos de disfunción, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y terapias con posible efecto endotelial protector.

Se consideraron como fuentes principales PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, complementadas por guías clínicas y revisiones de alto impacto. Se priorizaron publicaciones de los últimos años para la síntesis principal, aunque se incluyeron referencias clásicas para conceptos fundacionales relacionados con función endotelial y óxido nítrico (1,2).

Fueron elegibles revisiones narrativas y sistemáticas, guías de práctica clínica, artículos mecanísticos y estudios clínicos con relevancia para el eje cardio-reno-metabólico. La información se organizó por dominios temáticos: fisiología endotelial, mecanismos moleculares de daño, manifestaciones cardiovasculares, manifestaciones renales, alteraciones metabólicas, biomarcadores e implicaciones terapéuticas.

### **Estrategia de búsqueda**

Las ecuaciones de búsqueda sugeridas para documentar el proceso metodológico del manuscrito se presentan a continuación. Estas estrategias son adaptables según los filtros de idioma, fecha, tipo de documento o especificidad temática requerida.

### **PubMed / MEDLINE**

("Endothelium, Vascular"[MeSH] OR "Endothelial Dysfunction"[MeSH]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH] OR "Kidney Diseases"[MeSH] OR "Metabolic Syndrome"[MeSH] OR "Insulin Resistance"[MeSH]) AND ("Nitric Oxide"[MeSH] OR "Oxidative Stress"[MeSH] OR

"Inflammation"[MeSH] OR "Reactive Oxygen Species"[MeSH] AND (progression OR pathophysiology OR mechanism\* OR dysfunction)

### **Cardiovascular específico**

("Endothelial Dysfunction"[MeSH]) AND ("Cardiovascular Diseases"[MeSH] OR "Atherosclerosis"[MeSH] OR "Hypertension"[MeSH]) AND ("Nitric Oxide"[MeSH] OR "Oxidative Stress"[MeSH])

### **Renal / eje cardiorrenal**

("Endothelium, Vascular"[MeSH]) AND ("Kidney Diseases"[MeSH] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH] OR "Chronic Kidney Disease") AND ("Nitric Oxide"[MeSH] OR "Inflammation"[MeSH] OR "Microcirculation"[MeSH])

### **Metabólico**

("Endothelial Dysfunction"[MeSH]) AND ("Metabolic Syndrome"[MeSH] OR "Insulin Resistance"[MeSH] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH]) AND ("Oxidative Stress"[MeSH] OR "Inflammation"[MeSH])

### **Eje fisiopatológico mecanístico**

("Endothelium, Vascular"[MeSH]) AND ("Nitric Oxide"[MeSH] OR "Reactive Oxygen Species"[MeSH] OR "NF-kappa B"[MeSH]) AND (pathophysiology OR mechanism\*)

### **Scopus / Web of Science**

TITLE-ABS-KEY(("endothelial dysfunction" OR "vascular endothelium") AND ("cardiovascular disease" OR atherosclerosis OR hypertension OR "chronic kidney disease" OR "metabolic syndrome") AND ("nitric oxide" OR "oxidative stress" OR inflammation OR "reactive oxygen species") AND (pathophysiology OR mechanism OR progression))

## **RESULTADOS**

### **Fisiología del endotelio normal**

En condiciones fisiológicas, el endotelio mantiene un balance entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, regula la permeabilidad vascular y limita la activación inflamatoria y trombótica (1–4). El óxido nítrico es uno de sus mediadores centrales, ya que favorece relajación del músculo liso vascular, inhibe la adhesión leucocitaria y plaquetaria y atenúa la proliferación de células musculares lisas (2,3).

La homeostasis endotelial depende también de prostaciclina, factores hiperpolarizantes derivados del endotelio y de la integridad de un sistema antioxidante capaz de modular especies reactivas de oxígeno. Cuando estas interacciones se conservan, la superficie endotelial mantiene un fenotipo anticoagulante, antiinflamatorio y protector de la microcirculación (1,3,4).

### **Disfunción endotelial: punto de convergencia**

La disfunción endotelial se caracteriza por menor biodisponibilidad de óxido nítrico, aumento de especies reactivas de oxígeno, sobreexpresión de mediadores vasoconstrictores y transición hacia un estado inflamatorio y protrombótico (2–5). La hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión y la obesidad

visceral son los principales estímulos clínicos que activan estas vías en el contexto cardio-reno-metabólico (3–5).

La formación de productos finales de glicación avanzada, la activación de RAGE, el aumento de NADPH oxidasa y el desacople de eNOS perpetúan un círculo vicioso de estrés oxidativo e inflamación. De forma paralela, la activación de NF-kappa B aumenta ICAM-1, VCAM-1 y otras moléculas de adhesión, facilitando el reclutamiento leucocitario y la lesión microvascular progresiva (3–5,9).

### **Vías fisiopatológicas clave**

La reducción de óxido nítrico altera la vasodilatación dependiente del endotelio y favorece incremento de resistencia vascular, rigidez arterial y deterioro de perfusión tisular (2–4). El exceso de especies reactivas de oxígeno aumenta formación de peroxinitrito, daño mitocondrial y consumo de óxido nítrico, profundizando la pérdida de función endotelial (3–5,9).

La activación inflamatoria mediante NF-kappa B y citocinas proinflamatorias transforma al endotelio en una superficie proadhesiva y procoagulante. A ello se suma activación plaquetaria, liberación de micropartículas y alteración de la barrera endotelial, con mayor riesgo de microtrombosis, rarefacción capilar y daño de órgano blanco (3,4,8,9).

### **Manifestaciones cardiovasculares**

En el sistema cardiovascular, la disfunción endotelial participa de forma temprana en la aterosclerosis al facilitar entrada de lipoproteínas modificadas, adhesión monocitaria e inflamación de la pared vascular (1,3,6). También contribuye al desarrollo y mantenimiento de hipertensión arterial por predominio de vasoconstricción, aumento de rigidez vascular y remodelado arterial (3,4,6).

La disfunción microvascular coronaria y la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada representan expresiones clínicas donde la lesión endotelial adquiere gran relevancia. En estos escenarios, la inflamación metabólica y la alteración de la perfusión microvascular se asocian con fibrosis, disfunción diastólica y peor reserva hemodinámica (3,4,9).

### **Manifestaciones renales**

El riñón es altamente susceptible a la lesión endotelial debido a su compleja red microvascular y a la dependencia del glomérulo de una autorregulación hemodinámica precisa. La disfunción endotelial favorece aumento de permeabilidad glomerular, albuminuria, hipoxia tisular y progresión de fibrosis renal (7,8).

La enfermedad renal crónica comparte con la enfermedad cardiovascular mecanismos comunes como estrés oxidativo, inflamación persistente, disfunción microcirculatoria y activación neurohormonal. Esta convergencia explica por qué la disminución del filtrado glomerular y la albuminuria se asocian con incremento sustancial del riesgo cardiovascular, incluso en etapas no terminales (7,8).

### **Manifestaciones metabólicas**

La insulinorresistencia y el síndrome metabólico mantienen una relación bidireccional con la disfunción endotelial. La alteración de la señalización PI3K/Akt reduce la activación de eNOS, mientras persisten rutas vasoconstrictoras y proinflamatorias que empeoran la perfusión tisular y la captación de glucosa (3,5).

La obesidad visceral, el exceso de ácidos grasos libres y la dislipidemia aterogénica amplifican inflamación de bajo grado, lipotoxicidad y estrés oxidativo. En consecuencia, el endotelio se convierte en un blanco y a la vez en un amplificador de la enfermedad metabólica sistémica (3,5).

### **Marcadores tempranos**

La detección de lesión endotelial en fases subclínicas tiene valor pronóstico porque permite reconocer vulnerabilidad vascular antes de la falla orgánica manifiesta. Entre las herramientas funcionales, la dilatación mediada por flujo se ha utilizado ampliamente para evaluar respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio (1,3,4).

Entre los biomarcadores circulantes destacan ICAM-1, VCAM-1, selectinas, micropartículas endoteliales, vesículas extracelulares, ADMA y marcadores inflamatorios. La albuminuria conserva especial interés clínico como expresión accesible de daño microvascular sistémico y como componente central de estratificación pronóstica en enfermedad renal crónica según KDIGO 2024 (3,4,7,8).

### **Implicaciones terapéuticas**

Las estatinas poseen efectos pleiotrópicos sobre el endotelio, ya que favorecen restauración parcial del óxido nítrico, reducen señalización inflamatoria y disminuyen adhesión leucocitaria, más allá de su acción sobre el perfil lipídico (3).

Los agonistas del receptor de GLP-1 muestran propiedades vasculoprotectoras relacionadas con activación de eNOS, modulación inflamatoria y posible mejoría de la función endotelial en contextos cardiometabólicos. Aunque la magnitud de su efecto directo aún requiere mayor definición, su inclusión es coherente dentro del enfoque cardio-reno-metabólico moderno (3).

Los inhibidores de SGLT2 han mostrado en estudios experimentales y revisiones recientes reducción de especies reactivas de oxígeno, mejoría de biodisponibilidad de óxido nítrico y supresión de vías inflamatorias endoteliales, ofreciendo una base mecanística plausible para parte de sus beneficios cardiovasculares y renales (9). Además, un metaanálisis en red reportó mejoría de función endotelial y rigidez arterial en personas con diabetes, aunque con certeza baja de la evidencia, por lo que su interpretación debe mantenerse prudente (10).

En el ámbito renal, KDIGO 2024 recomienda un abordaje integral del riesgo cardiorrenal que incluye estrategias con beneficio clínico probado, especialmente inhibidores de SGLT2 cuando están indicados. Aunque la guía no se formula exclusivamente desde la biología endotelial, sus recomendaciones son congruentes con la idea de modificar de forma temprana el entorno hemodinámico, inflamatorio y metabólico que perpetúa la lesión vascular sistémica (7).

## **DISCUSIÓN**

Interpretar la disfunción endotelial como fenotipo compartido ofrece una narrativa integradora para fenómenos que suelen discutirse por órganos separados. Este enfoque permite enlazar aterosclerosis, albuminuria, hipertensión, resistencia a la insulina y progresión multiorgánica dentro de un mismo continuo de daño microvascular (3,4,6–8).

No obstante, persisten limitaciones. La disfunción endotelial es un constructo heterogéneo, evaluable por métodos funcionales y biomarcadores no siempre equivalentes, y gran parte de la evidencia mecanística deriva de estudios experimentales o asociaciones observacionales. Por ello, la plausibilidad biológica del modelo es fuerte, pero la traducción causal exacta entre marcador, lesión endotelial y desenlace clínico continúa en evolución (4,8–10).

## CONCLUSIÓN

La disfunción endotelial sistémica representa un eje fisiopatológico común que conecta la enfermedad cardiovascular, renal y metabólica desde el daño subclínico hasta la falla orgánica progresiva. La convergencia entre menor biodisponibilidad de óxido nítrico, exceso de especies reactivas de oxígeno, inflamación sostenida y trombogenicidad microvascular explica el solapamiento clínico del continuo cardio-reno-metabólico (2–5,7,8).

Este marco conceptual tiene utilidad diagnóstica y terapéutica, ya que permite interpretar biomarcadores tempranos como señales de riesgo sistémico y justifica intervenciones dirigidas no solo al control de factores de riesgo tradicionales, sino también a la preservación de la integridad endotelial como objetivo transversal de prevención y tratamiento (3,7,9,10).

### *Conflict of interests*

Los autores declaran que no mantiene conflicto de interés que puedan afectar los resultados y conclusiones presentadas en este artículo.

## REFERENCIAS

1. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-1295. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859.
2. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837. doi:10.1093/eurheartj/ehr304.
3. Gallo G, Savoia C. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2973. doi:10.3390/ijms25052973.
4. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm* (2020). 2024;5(8):e651. doi:10.1002/mco2.651.
5. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines*. 2020;8(7):182. doi:10.3390/biomedicines8070182.
6. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021. PMID:34088867.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4 Suppl):S1-S150.
8. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a clinical perspective. 2025. PMID:40423627.
9. Mylonas N, Nikolaou PE, Karakasis P, Stachteas P, Fragakis N, Andreadou I. Endothelial Protection by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Literature Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7274. doi:10.3390/ijms25137274.

10. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Improve Endothelial Function and Arterial Stiffness in Diabetic Individuals: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2025;23(4):272-280. doi:10.2174/0115701611337138241226101956.



**Mexican Academy of Health Education A.C. Membership:** Our commitment is to keep professionals and students in training updated in this constantly evolving area. If you are interested in being part of our community and accessing exclusive benefits, the first step is to obtain your membership. Join us and stay up to date with advances in health education.

MEMBERSHIP SUBSCRIPTION IS FREE.  
Request your membership to the  
<https://forms.gle/kVYBYRdRnYZff14y9>

