

Disfunción endotelial. Mecanismos e implicancias en Covid-19

Felipe Maldonado C.^(1,6), Catalina Valdés A.⁽¹⁾, Catalina Díaz P.⁽²⁾, Nicolás Valls J.⁽¹⁾, Carlos Romero P.⁽³⁾, Óscar Cerda A.^(4,5,6), Mónica Cáceres Ll.^(4,5,6).

⁽¹⁾*Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, HCUCH.*

⁽²⁾*Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽³⁾*Unidad de Pacientes Críticos, Departamento de Medicina, HCUCH.*

⁽⁴⁾*Programa de Biología Celular y Molecular, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina.*

⁽⁵⁾*Millennium Nucleus of Ion Channels-Associated Diseases.*

⁽⁶⁾*The Wound Repair, Treatment and Health (WoRTH) Initiative.*

SUMMARY

Endothelium is the inner layer of vessels that separates circulating blood from the rest of the body tissues. Since its discovery, it has been involved in various functions, both systemic and organ specific. Currently, endothelial damage and failure in its functions is considered a key element in pathophysiology of various clinical scenarios, among which we may find COVID-19. Hence, it has been a target in development of strategies that seek to maintain, enhance or repair its function. The purpose of the following review is to describe what an endothelial function is about, its relation with current medical practice, and its implications in the SARS-CoV-2 pandemic.

Fecha recepción: marzo 2021 | Fecha aceptación: junio 2021

INTRODUCCIÓN

El endotelio es la capa interna de los vasos sanguíneos que no solo actúa como barrera física, sino que también tiene función metabólica. Se considera un órgano metabólicamente activo que participa en la homeostasis⁽¹⁾. Separa la circulación sanguínea de los tejidos, los que a su vez modifican el fenotipo vascular⁽²⁾. Su alteración favorece la inflamación, trombosis, vasoconstricción y formación de ateromas⁽³⁾. La falla en la función

endotelial se encuentra relacionada a tabaquismo crónico, diabetes, aterosclerosis, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, sepsis y procesos inflamatorios^(4,5). Además, no deja de ser interesante que la denominada “disfunción” endotelial esté implicada en respuestas inadecuadas a estresores fisiológicos como ejercicio o emociones, y en ocasiones, generando isquemia por vasoconstricción, lo que precipita eventos como angina, infarto al miocardio o muerte. Más aún, en pacientes que

cursan con cuadros de sepsis grave, la alteración en el endotelio se ha asociado a un aumento en la mortalidad en unidades de pacientes críticos.

Proteger y reestablecer su función es tema de constante estudio. En esta revisión describiremos la función del endotelio, los mecanismos que lo producen, aproximaciones al diagnóstico de disfunción endotelial y las eventuales intervenciones para protegerlo. Finalmente, mencionaremos las implicancias de este fenómeno en la enfermedad por SARS-CoV-2.

FUNCIÓN ENDOTELIAL

Las células endoteliales junto a los pericitos mantienen la integridad estructural del endotelio, generando una unidad mecano-protectora vascular que se extiende desde arteriolas a capilares y vénulas⁽⁶⁾. La capacidad de síntesis de óxido nítrico y su acción vasodilatadora es quizás la principal característica de su actividad. Por otra parte, la producción de prostaglandinas como factores de relajación endotelial en contraposición con la producción de endotelina, tromboxano A2, especies reactivas de oxígeno o angiotensina 2, que producen vasoconstricción, completan la característica de regular el tono y permeabilidad vascular⁽⁷⁾.

Al activarse el endotelio, se genera la liberación de mediadores de inflamación y adhesión celular que aumentan la permeabilidad vascular, la que normalmente es suprimida con producción de óxido nítrico. Es por esto que la falla en la generación de óxido nítrico en respuesta a estresores ha definido a un endotelio no funcional^(6,8).

Por otro lado, la monocapa celular no es igual en todo el territorio vascular. Existen variaciones fenotípicas normales en territorios de un mismo individuo que permiten a un mismo estímulo generar respuestas diferentes según las distintas expresiones

de antígenos y receptores de superficie⁽⁴⁾. Más aún, en un mismo territorio las células pueden presentar diferentes respuestas a estímulos, algo que es mucho más marcado *in vitro*, cuando se realizan cultivos celulares o se trabaja con líneas endoteliales inmortalizadas. Es importante mencionar que, en dicho caso, la pérdida del contexto tisular genera a su vez la pérdida de algunos de los elementos no constitutivos del tejido. En cáncer, el ambiente tumoral genera que los vasos y el epitelio vascular adquieran propiedades anormales tanto morfológicos como funcionales⁽⁹⁾. Por todo esto, el endotelio es un órgano fundamental para la homeostasis; su daño, pérdida de función o activación son factores claves en la fisiología y fisiopatología corporal (Tabla 1). Esta heterogeneidad de funciones es finalmente lo que caracteriza al endotelio^(1,10).

MECANISMOS DE DAÑO ENDOTELIAL

Las células endoteliales se encuentran en constante exposición a moléculas presentes en la sangre. En este sentido, el microambiente que rodea al tejido es determinante en la heterogeneidad de sus funciones. Por ejemplo, durante la formación de vasos sanguíneos tumorales existe una mezcla de señales extracelulares que incluyen hipoxia, cambios en el flujo sanguíneo, acidosis, hipoglicemia, todos ellos sumados a la liberación de factores de crecimiento desde las células tumorales, que, junto a citoquinas inflamatorias, lleva finalmente al desarrollo de vasos sanguíneos aberrantes con un endotelio patológico. Por otra parte, la exposición sostenida en el tiempo a citoquinas proinflamatorias, episodios de hipoxia e incluso fuerzas mecánicas anormales (estrés laminar o presión cíclica) pueden llevar a la pérdida de su función^(2,11,12). Es por esto que el endotelio se considera un tejido que adapta su función al territorio en el que se encuentra.

Además de estímulos crónicos, eventos agudos puntuales dañan el endotelio o sus componentes.

Tabla 1. Subtipo de función endotelial

El endotelio está involucrado en funciones de transporte de sustancias, de regulación del tono vascular y en la defensa del huésped. Cada una de estas funciones está caracterizada a través de diversos procesos fisiológicos ⁽⁴⁾ .	
<u>Funciones de transporte endotelial</u>	Transporte de glucosa (GLUT -1 y -4) Transporte de aminoácidos Transcitosis vía caveolas Uniones estrechas (<i>tight junctions</i>)
<u>Regulación del tono vascular</u>	Secreción de óxido nítrico / prostaciclina Secreción de endotelina / Tromboxano A2 / Radicales libres Metabolización de leucotrienos
<u>Defensa del huésped</u>	Secreción de citoquinas quimiotácticas (quimiocinas) Regulación de moléculas de adhesión Secreción de factores de crecimiento Regulación de la coagulación Angiogénesis

El glicocáliz, una matriz de glicoproteínas que se encuentra anclada a la superficie endotelial, es constantemente blanco de daño mediado por inflamación, cambios en el flujo sanguíneo o fármacos. Esta capa se encuentra altamente sulfatada, por lo que es principalmente de carga negativa⁽¹³⁾. Su composición es dinámica dado que existe un equilibrio entre sus moléculas y las que se encuentran en circulación, por lo que constantemente se modifica la estructura de esta matriz⁽¹⁴⁾. La pérdida de la integridad de la glicocáliz contribuye a la pérdida de integridad de la barrera endotelial, lo que se traduce en aumento de permeabilidad, edema y finalmente daño tisular que puede contribuir a la falla orgánica.

En condiciones de isquemia y reperfusión existe daño del glicocáliz⁽¹⁵⁾, lo cual se ha descrito en cirugías bajo paro circulatorio hipotérmico, aneurismas de aorta infrarenal, eventos de isquemia regional de corazón y pulmón⁽¹⁶⁾, en pacientes en ventilación monopolmonar^(17,18) y con la administración de grandes volúmenes de fluidos⁽¹⁹⁾. Este

daño causa un aumento en los niveles plasmáticos de syndecan-1 y heparan sulfato, parte del glicocáliz^(20,16), que son liberados a la circulación luego de la destrucción de dicha estructura. Los mecanismos que explican este fenómeno aún no se encuentran establecidos, pero se han relacionado al aumento de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α) y especies reactivas derivadas del oxígeno⁽¹³⁾. El daño al glicocáliz se ha descrito como daño endotelial superficial, el que ocurre de manera temprana frente a una lesión al endotelio⁽²¹⁾. Este tipo de daño debe distinguirse del daño endotelial profundo que se genera por alteración directa de la célula endotelial⁽²²⁾, el cual puede ser medido por la liberación de trombomodulina, una proteína integral de la membrana celular⁽²³⁾. Es así como los niveles plasmáticos de trombomodulina soluble pueden predecir disfunción orgánica y muerte en pacientes con sepsis grave. La combinación de biomarcadores de daño endotelial superficial y profundo se ha relacionado a alteraciones de la función endotelial en pacientes sépticos⁽²⁴⁾.

Frente a los constantes daños que tiene el endotelio a lo largo de la vida, los mecanismos de reparación son fundamentales para mantener la integridad del tejido. Dos mecanismos han sido propuestos para esta función. El primero es la formación de nuevas células endoteliales a partir de células maduras cercanas a la lesión, las que migrarían y ayudarían a reemplazar el tejido dañado. El segundo, a partir del reclutamiento de células progenitoras endoteliales desde la médula ósea, las que se movilizan gatilladas por mecanismos dependientes de óxido nítrico y al llegar al sitio de lesión, se diferencian para ayudar a la recuperación y reparación endotelial⁽²⁵⁾.

DIAGNÓSTICO DE FALLA ENDOTELIAL

Realizar un diagnóstico certero de falla en la función endotelial no se considera en la práctica clínica habitual. Se tiende a sospechar frente a pacientes con enfermedades crónicas que se asocian a daño del endotelio e injuria vascular, como hipertensión, diabetes y en los que se desarrolla aterosclerosis, entre otros, y su confirmación se realiza prácticamente para fines de investigación.

Varios métodos se basan en la descripción clásica de la respuesta a la administración de acetilcolina en arterias coronarias y la vasodilatación mediada por liberación de óxido nítrico (endotelio indemne). Esta descripción definió al endotelio no funcionante como aquél donde la acetilcolina actúa como vasoconstrictor directo de la musculatura lisa, sin la respuesta vasodilatadora mediada por óxido nítrico. Tomando esto en cuenta, se han desarrollado métodos no invasivos que evitan la instrumentalización de los vasos sanguíneos y evalúan los cambios de la resistencia vascular.

El uso de técnicas derivadas de la pletismografía de oclusión venosa asociada al ultrasonido permiten medir el cambio en el diámetro arterial antes y

después de un estímulo que genere aumento del *shear stress* (vasodilatación mediada por flujo)⁽²⁶⁾. Para esto, se infla un mango de presión en el antebrazo, distal a la arteria braquial, y se genera una presión sostenida de 200 mmHg por 4 a 5 minutos. Al liberarse, genera liberación de óxido nítrico que a nivel braquial puede ser evaluado como cambios en la velocidad y flujo sanguíneo post vasodilatación⁽²⁶⁾.

Además de la indemnidad funcional entre endotelio y musculatura lisa, el daño endotelial puede evaluarse indirectamente al cuantificar la liberación plasmática de los componentes endoteliales, como por ejemplo componentes del glicocálix (syndecan o heparán sulfato). También se ha utilizado la medición de trombomodulina como componente de la célula endotelial. Estos biomarcadores pueden ser identificados en plasma, suero u orina mediante el uso de técnicas de ELISA. Es así como se ha sido descrito su aumento en escenarios de pacientes críticos y eventos de isquemia, reperfusión, entre otros.

INTERVENCIONES PARA PROTECCIÓN ENDOTELIAL

Distintas estrategias se han desarrollado para mitigar el daño que se genera en el endotelio. Cada una de estas estrategias apunta a alguno de los componentes que participan en el mecanismo detrás del daño. Entre estos podemos mencionar terapias que van desde el control de la dieta, ejercicio, uso de estatinas para evitar la progresión del daño aterosclerótico, hasta el uso de anticuerpos, inhibidores o moduladores de inflamación. Mencionaremos algunos de ellos en su uso de investigación:

Inhibidores de autofagia: El proceso de autofagia permite la degradación regular y la recirculación de los componentes celulares y así llevar a la sobrevivencia celular. Un desbalance del proceso puede

llevar a un aumento de la muerte celular⁽²⁷⁾. Existe evidencia contradictoria en donde la inhibición del proceso de autofagia a través de distintas vías metabólicas protegería al endotelio pulmonar sometido a eventos de isquemia reperfusión⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Protección de glicocáliz: Distintos grupos de trabajo han identificado la liberación de componentes del glicocáliz como biomarcadores de daño endotelial. En pacientes quirúrgicos se ha observado el efecto protector del anestésico inhalatorio sevoflurano en modelos de trasplante pulmonar⁽³¹⁾, lo que también había sido observado con el uso de lidocaína⁽³²⁾. Esto no ha sido reproducido por otros grupos en pulmón⁽³³⁾ ni por nuestro grupo en Cirugía Traumatológica⁽³⁴⁾. En este último escenario, el uso de metilprednisolona preoperatoria ha mostrado disminuir la elevación de biomarcadores de daño endotelial y la respuesta inflamatoria quirúrgica⁽³⁵⁾. Debemos considerar que esta área del conocimiento está en boga y es materia de investigación básica y clínica.

Modulación enzimática: La enzima convertidora de angiotensina se ha identificado como un marcador específico de lesión endotelial, dado que aumenta frente a daño endotelial por isquemia y reperfusión. En el contexto de daño endotelial inducido por leucocitos, el uso de anticuerpos monoclonales contra la enzima permite generar un estado antioxidante que protege al endotelio. Distintos autores han trabajado en esta línea, buscando realizar inmunomodulación enzimática^(27,36,37).

Mejora de la función endotelial: EL uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores de receptores de angiotensina y el uso de estatinas se han utilizado por el efecto antioxidante y antiinflamatorio que llevan a una mejora en la función endotelial. Gemfibrozilo además de su efecto en triglicéridos, activa la guanilil ciclasa, lo que aumentaría el efecto protector vascular⁽⁵⁾.

Modulación de la vía renina angiotensina aldosterona: Angiotensina 2 (ANG2) ha sido caracterizada como una de las moléculas importantes en el desarrollo de disfunción endotelial asociado a aterosclerosis. Limitar su generación es otro de los beneficios del uso de IECA, aunque también potenciar su degradación ha sido blanco de estudio. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es la responsable de degradar ANG2 a angiotensina-(1-7), molécula que actúa como antiinflamatorio y vasodilatador, por lo que potenciar ANG2 es otra estrategia en estudio⁽³⁸⁾.

ENDOTELIO Y COVID-19

La pandemia Covid-19, causado por el virus SARS-CoV-2, ha llevado al límite a los sistemas de salud y ha aunado los esfuerzos mundiales por entender y tratar esta enfermedad. El virus ingresa a la célula principalmente al unirse a la enzima ACE2 y la proteasa de serinas transmembrana TMPRSS2⁽³⁹⁾. ACE2 se encuentra altamente expresada en pulmón, corazón, riñones, páncreas y otros tejidos⁽⁴⁰⁾. Como mencionamos anteriormente, a nivel vascular, ACE2 es altamente activa, degradando ANG2 y manteniendo un estado vasodilatador⁽³⁸⁾. Es por esto que además de ser una enfermedad que se presenta principalmente por síntomas respiratorios, se considera también como una enfermedad vascular.

SARS-CoV-2 infecta directamente a la célula endotelial, generando una alteración en la barrera vascular, promueve un estado procoagulante, induce inflamación endotelial e infiltración por leucocitos^(6,41). Este efecto sería mayor en pacientes con enfermedad vascular crónica, en quienes la respuesta endotelial inadecuada podría llevar a la activación de la cascada de coagulación, explicando los altos niveles de dímero D en plasma, el aumento en la incidencia de enfermedad tromboembólica y la mortalidad asociada^(42,43).

Recientemente se observó una mayor mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 que mostraban una elevación de biomarcadores de daño endotelial al ingreso a unidades de cuidados intensivos. Esto abre la puerta a la monitorización de marcadores de daño endotelial en Covid-19 y su posible rol en focalizar e intensificar el tratamiento en pacientes de riesgo⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSIONES

El daño endotelial se ha descrito en distintos escenarios clínicos; sin embargo, su evaluación no

se realiza de manera rutinaria, aunque sus efectos contribuyen al desenlace en el ámbito cardiovascular, de la medicina intensiva y quirúrgica. Por otra parte, su tratamiento se ha enfocado de forma multimodal, desde potenciar la actividad física, dieta, hasta el uso de fármacos que disminuyan el desarrollo de aterosclerosis, siendo su manejo un campo activo de investigación. Su influencia en la actual pandemia Covid-19 es materia de estudio y su diagnóstico podría ayudar a comprender y mejorar los resultados clínicos de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006429.
2. Deanfield John E, Halcox Julian P, Rabelink Ton J. Endothelial function and dysfunction. *Circulation* 2007;115:1285-95.
3. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-2.
4. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *B J Anaesth* 2004;93:105-13.
5. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I *et al.* Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017;174:1591-619.
6. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:293.
7. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:e108-14.
8. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803-15.
9. Nagy JA, Chang S-H, Shih S-C, Dvorak AM, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:321-31.
10. Burrige KA, Friedman MH. Environment and vascular bed origin influence differences in endothelial transcriptional profiles of coronary and iliac arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H837-846.
11. Yun E, Kook Y, Yoo KH, Kim KI, Lee M-S, Kim J *et al.* Endothelial to mesenchymal transition in pulmonary vascular diseases. *Biomedicines* 2020;8: 639.
12. Krenning G, Barauna VG, Krieger JE, Harmsen MC, Moonen J-RAJ. Endothelial plasticity: shifting phenotypes through force feedback. *Stem Cells Int* 2016;2016:9762959.
13. Annecke T, Rehm M, Bruegger D, Kubitz JC, Kemming GI, Stoekelhuber M, *et al.* Ischemia–reperfusion-induced unmeasured anion generation and glycocalyx shedding: sevoflurane versus propofol anesthesia. *J Investigative Surgery* 2012;25: 162-8.
14. Kolářová H, Ambrůzová B, Švihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators of Inflammation* 2014;2014:1-17.
15. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP *et al.* Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *B J Anaesth* 2010;104:414-21.
16. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M *et al.* Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation* 2007;116:1896-906.
17. Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesthesia & Analgesia* 2015;121:302-18.
18. Slinger P, Kilpatrick B. Perioperative lung protection strategies in cardiothoracic anesthesia. *Anesthesiol Clin* 2012;30:607-28.
19. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51.
20. Chappell D, Dörfler N, Jacob M, Rehm M, Welsch U, Conzen P *et al.* Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock* 2010;34:133-9.

21. Stepan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E *et al.* Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011;165:136-41.
22. Johansen M, Johansson P, Ostrowski S, Bestle M, Hein L, Jensen A *et al.* Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis. *Thromb Haemost* 2015;41:016-25.
23. Ishii H, Uchiyama H, Kazama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells. *Thromb Haemost* 1991;65:618-23.
24. Ostrowski SR, Haase N, Müller RB, Møller MH, Pott FC, Perner A *et al.* Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Critical Care [Internet]* 2015; 19(1).
25. Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1728-30.
26. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, *et al.* Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation* 2011;123:163-9.
27. Jungraithmayr W. Novel strategies for endothelial preservation in lung transplant ischemia-reperfusion injury. *Front Physiol [Internet]* 2020;11.
28. Zhang D, Li C, Zhou J, Song Y, Fang X, Ou J *et al.* Autophagy protects against ischemia/reperfusion-induced lung injury through alleviating blood-air barrier damage. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:746-55.
29. Liu W-C, Chen S-B, Liu S, Ling X, Xu Q-R, Yu B-T *et al.* Inhibition of mitochondrial autophagy protects donor lungs for lung transplantation against ischaemia-reperfusion injury in rats via the mTOR pathway. *J Cell Mol Med* 2019;23:3190-201.
30. Zhang J, Wang J-S, Zheng Z-K, Tang J, Fan K, Guo H *et al.* Participation of autophagy in lung ischemia-reperfusion injury in vivo. *J Surg Res* 2013;182:e79-87.
31. Casanova J, Simon C, Vara E, Sanchez G, Rancan L, Abubakra S *et al.* Sevoflurane anesthetic preconditioning protects the lung endothelial glycocalyx from ischemia reperfusion injury in an experimental lung autotransplant model. *J Anesth* 2016;30:755-62.
32. Rancan L, Simón C, Sánchez Pedrosa G, Aymonnier K, Shahani PM, Casanova J *et al.* Glycocalyx degradation after pulmonary transplantation surgery. *Eur Surg Res* 2018;59:115-25.
33. Kim H-J, Kim E, Baek S-H, Kim HY, Kim J-Y, Park J *et al.* Sevoflurane did not show better protective effect on endothelial glycocalyx layer compared to propofol during lung resection surgery with one lung ventilation. *J Thorac Dis* 2018;10:1468-75.
34. Maldonado F, Morales D, Gutiérrez R, Barahona M, Cerda O, Cáceres M. Effect of sevoflurane and propofol on tourniquet-induced endothelial damage: a pilot randomized controlled trial for knee-ligament surgery. *BMC Anesthesiol* 2020;20:121.

35. Lindberg-Larsen V, Ostrowski SR, Lindberg-Larsen M, Rovsing ML, Johansson PI, Kehlet H. The effect of pre-operative methylprednisolone on early endothelial damage after total knee arthroplasty: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesthesia* 2017;72:1217-24.
36. Atochina EN, Muzykantov VR, Al-Mehdi AB, Danilov SM, Fisher AB. Normoxic lung ischemia/reperfusion accelerates shedding of angiotensin converting enzyme from the pulmonary endothelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1114-9.
37. Nowak K, Weih S, Metzger R, Albrecht RF, Post S, Hohenberger P *et al.* Immunotargeting of catalase to lung endothelium via anti-angiotensin-converting enzyme antibodies attenuates ischemia-reperfusion injury of the lung in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L162-169.
38. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC *et al.* Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1377-1384.
39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8.
40. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Medicine* 2004;2:19.
41. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8.
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
43. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovascular Research* 2020;116:e132-3.
44. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, Gallos P, Dimopoulou I, Kotanidou A *et al.* ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 Patients. *Cells* [Internet] 2021;10.

CORRESPONDENCIA

Dr. Felipe Maldonado Caniulao
 Departamento de Anestesiología
 y Medicina Perioperatoria
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: fmaldonado@uchile.cl
 Teléfono: 562 2978 8021

