

3

FUNDAMENTOS DE FISIOLÓGÍA: IMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DEL ENDOTELIO

Cristhiaan D. Ochoa¹

Hamed F. Gómez¹

Marco A. González; MD. FCCM.²

RESUMEN

Por mucho tiempo se creyó que las células epiteliales que forman el endotelio eran un sistema de membrana que facilitaba el intercambio gaseoso. Además se entendía que al hacer parte de un sistema de conducción su función era la de distribuir la sangre por todo el organismo. A comienzos de los años ochenta se demostró la importancia de éste en la regulación del tono del músculo liso vascular y con ello, de la perfusión tisular. Desde entonces, se ha tratado de esclarecer el papel jugado directamente por el endotelio en el corazón. Hoy existe evidencia que implica al endotelio cardíaco, tanto el endocárdico como

1 *Estudiante Undécimo Semestre. Monitor de Fisiología. Investigador Grupo de Investigaciones en Cuidado Crítico (GICC). Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia.S.A.*

2 *Internista-Intensivista Clínica Medellín. Jefe Programa de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Director Grupo de Investigaciones en Cuidado Crítico (GICC). Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Fellow American College of Critical Care Medicine.*

Separatas: cdoa@epm.net.co

el coronario microvascular, en la regulación de la función de la bomba cardíaca; jugando un papel tan importante como el de la precarga, la poscarga, la perfusión coronaria y el control neurohumoral.

El propósito de este artículo es revisar las implicaciones fisiológicas que tiene el endotelio en la regulación de la dinámica cardíaca y vascular, con base en principios bioquímicos y moleculares.

Palabras clave: Endotelio; Endocardio; Óxido Nítrico; Endotelinas.

ABSTRACT

For a long time it was believed that epithelial cells forming endothelium were a membrane system that permitted gas exchange. In addition, it was understood that as a member of a conduction system, its function was to deliver blood through the human body. In the early eighties, the importance of this organ in controlling vascular smooth muscle tone was demonstrated, and with it, tissue perfusion. Since then, scientists have tried to clarify the endothelium's task in the heart. Today, there is scientific evidence that connects cardiac endothelium, endocardial and coronary microvascular, with the regulation of cardiac pump function; playing a role as important as the one played by cardiac preload, cardiac afterload, coronary perfusion and neurohumoral control.

The purpose of this article is to review the physiological implications, based on biochemistry and molecular biology principles, which have the endothelium in the regulation of cardiac and vascular dynamics.

Key words: Endothelium; Endocardium; Nitric Oxide; Endothelins.

INTRODUCCIÓN

El endotelio representa el órgano más grande del cuerpo humano. En un adulto constituye 1,5 Kg. de su peso(1,2). No sólo es una barrera entre el lecho intravascular y el extravascular. Tiene una serie de propósitos comunes y multifuncionales. Regula el crecimiento vascular(3) y mantiene el equilibrio entre coagulación, hemostasia y fibrinólisis(4). También expresa hacia su luz receptores para la activación de leucocitos durante los procesos inflamatorios(5). En los diferentes sistemas cumple funciones adicionales produciendo sustancias como el óxido nítrico, prostaglandinas, endotelinas y factores hiperpolarizantes que no sólo actúan como agentes vasoactivos sino como activadores de factores de transcripción(6). El endotelio es capaz de modificar la presión de perfusión tisular a órganos tan importantes como el cerebro y el riñón a través de controles específicos sobre la dinámica cardíaca y vascular.

1. DINÁMICA VASCULAR

Histológicamente el endotelio es un epitelio plano simple. Tiene distintas variaciones morfológicas de las cuales se derivan tres tipos de capilares: continuo, fenestrado y sinusoidal(7).

La regulación de la dinámica vascular es facilitada por el equilibrio entre los Factores Relajantes Derivados del Endotelio (FRDE) y los Factores de Contracción Derivados del Endotelio (FCDE). (Fig. 1)

Óxido Nítrico (NO)

Este gas es una molécula muy inestable y con una vida media de segundos que cumple dos funciones: como **neurotransmisor** y como **autacoide**(6). La primera es exclusiva de la vía olfatoria y la segunda es la responsable de su participación en la regulación del tono del músculo liso vascular y la hemostasia.

El NO se produce a partir de la L-arginina y otros cofactores como el oxígeno y el NADH, que por medio de una enzima, la Óxido Nítrico Sintasa (NOS), es convertida en NO y en citrulina; el primero tiene acción paracrina y la segunda es vertida a la sangre

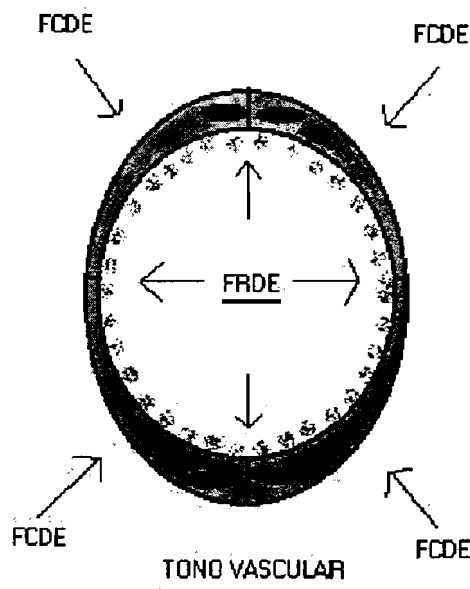


Fig 1. La regulación de la dinámica vascular es facilitada por el equilibrio entre los factores relajantes derivados del endotelio (FRDE) y los factores de contracción derivados del endotelio (FCDE) (8).

y sus concentraciones plasmáticas son un fiel marcador de la producción de NO.

La NOS posee tres isómeros: NOS I, NOS II y NOS III(2). La **NOS I** es una enzima constitutiva que se encuentra en el Sistema Nervioso Central (SNC) y es la responsable de la función del NO como neurotransmisor. La **NOS II** es una enzima inducible, se encuentra en los macrófagos y es clave en la activación de estas células durante la respuesta inflamatoria. La **NOS III** es constitutiva e inducible; cuando es constitutiva es la responsable de la producción basal de NO; es inducible cuando se requieran las propiedades antiagregantes y vasodilatadoras del NO. Cuando la enzima es inducible, puede ser activada por sustancias vasoactivas como la bradicinina, acetilcolina, adenosina, histamina y trombina.

Una vez se produce el NO, éste difunde hacia el tejido conectivo subendotelial y de allí pasa a las células musculares lisas, en éstas estimula la actividad de la enzima Guanilil Ciclasa, es así como las concentraciones de GTP caen y las de GMPc aumentan (Fig 2). Las acciones del GMPc están mediadas por una proteína, la Proteinkinasa-G (PKG)(9). Ésta, activa otro polipéptido conocido con el nombre de SERCA, el cual es una bomba acoplada a la membrana del retículo sarcoplásmico cuya función es introducir el Ca^{++} a dicha organela y así disminuir las concentraciones intracelulares de este ión. Además, la fosforilación de la PKG activa una proteína acoplada a la membrana celular, la PMCA, la cual aumenta la salida de Ca^{++} de la célula. Se produce entonces la relajación de las proteínas contráctiles, ocasionando vasodilatación(10).

El principal estímulo para la producción de NO son las fuerzas de cizallamiento o "shear stress" las cuales ejercen una acción mecánica sobre la célula endotelial (Fig. 3). Esta fuerza cortante hace que se abran canales de Ca^{++} y las concentraciones de este catión aumenten en el citoplasma. Así se activa el complejo calcio-calmodulina. Es este complejo el que estimula la NOS (10, 11). En condiciones normales, este estímulo es el responsable de la producción basal de NO. La producción de NO es inhibida por el azul de metileno, análogos de L-arginina y especialmente por otros radicales libres, entre ellos el anión superóxido (12).

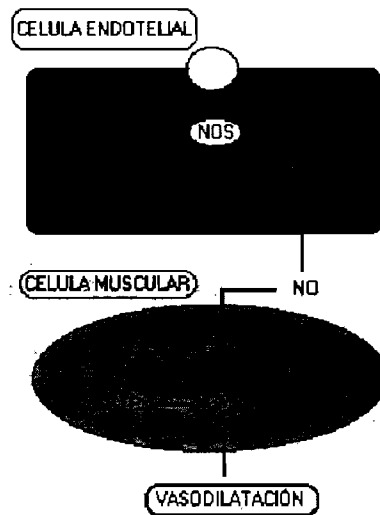


Fig 2. Una vez se produce el NO éste difunde hacia el tejido conectivo subendotelial y de allí pasa a las células musculares lisas, en éstas estimula la actividad de la enzima Guanilil Ciclasa, es así como las concentraciones de GTP caen y las GMPc aumentan.

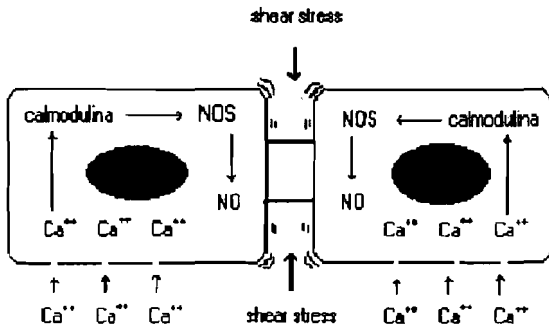


Fig 3. El principal estímulo para la producción de NO es las fuerzas de cizallamiento o "shear stress" las cuales ejercen una acción mecánica sobre la célula endotelial.

Endotelinas (ETs)

Las endotelinas son hormonas que se sintetizan a partir de una Pro-endotelina en el retículo endoplásmico; ésta, por medio de una endopeptidasa, es convertida en pro-endotelina, la cual, gracias a la Enzima Convertidora de Endotelina (ECE-1) se transforma en endotelina, polipéptido de 21 aminoácidos (Fig. 4). Se han descrito dos tipos de ECE-1: la ECE-1a y la ECE-1b siendo la más importante la primera (13-14).

Se conocen tres tipos de endotelinas: ET_1 , ET_2 y ET_3 . La ET_1 es producida exclusivamente por las células endoteliales y es el vasoconstrictor más potente que se conoce; la ET_2 es un vasodilatador pobre y a la ET_3 no se le conoce su función. Existen tres tipos de receptores para ETs: ET_A , ET_B y ET_C (14).

El ET_A se encuentra en las células del músculo liso vascular que una vez activado por su ligando, estimula la fosfolipasa C, la

cual, aumenta las concentraciones intracelulares de Inositol Trifosfato (IP3) y Diacilglicerol (DAG). Estos se encargan de elevar las concentraciones intracitoplasmáticas de Ca^{++} abriendo canales para este catión tanto en el retículo endoplásmico como en la membrana celular, originando vasoconstricción. Al receptor ET_B se le han atribuido propiedades vasodilatadoras e incluso se ha relacionado con la depuración de ET-1 de la circulación (15). El principal estímulo para un aumento en la síntesis de ETs es la disminución en la perfusión tisular (14).

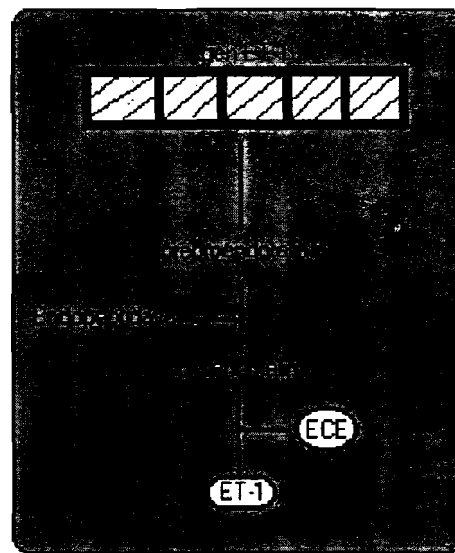


Fig 4. Las Endotelinas son hormonas que se sintetizan a partir de una pro-endotelina en el retículo endoplasmático; ésta, por medio de una endopeptidasa es convertida en pro-endotelina, la cual, gracias a la Enzima Convertidora de Endotelina (ECE-1) se transforma en endotelina, polipéptido de 21 aminoácidos.

Existen datos que sugieren una regulación del NO a la ET-1 y viceversa, a través de un asa de retroalimentación paracrina. ET-1 estimula la actividad de la NOS vía receptor ET_B , mientras que la producción de GMP_c dependiente de NO, además de inhibir la secreción de ET-1, es capaz de aumentar el número de receptores ET_A en la célula muscular lisa (16, 17, 18, 19). Se ha propuesto entonces que la vía final para llegar a la hipertensión esencial y a la hipertensión pulmonar primaria sea un desequilibrio en el mecanismo regulador anteriormente mencionado (18, 20, 21, 22, 23, 24).

Eicosanoides

Los Eicosanoides son las sustancias derivadas del metabolismo del Ácido Araquidónico (A.A.): Prostaglandinas (PGs), Tromboxanos (Tx) y Leucotrienos (LTs). El A.A. resulta del ácido linoleico, el cual se encuentra esterificado en los fosfolípidos de la membrana celular. Por acción de la fosfolipasa A2, el ácido linoleico es convertido en A.A. Una vez allí, el A.A. puede seguir dos vías: la de la Ciclooxygenasa (COX) y la de la Lipooxigenasa (LOX) (25).

- Vía de la ciclooxygenasa: La COX posee dos isómeros: COX I y COX II. La COX I es una enzima constitutiva. La COX II es una enzima inducible y es la que se activa como consecuencia de procesos inflamatorios. Los productos finales de esta vía son las PGs y los Tx. Dentro de las PGs, la que cumple funciones vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias es la PGI_2 ó prostaciclina; se produce principalmente en la células endoteliales y la

enzima responsable de su síntesis, dentro de esta vía, es la Prostaciclina Sintasa (PGI_2 -S). Una vez producida, la prostaciclina difunde al tejido subendotelial y de allí a la célula muscular lisa, en donde activa la enzima Adenilil Ciclasa aumentando las concentraciones intracelulares de AMPc; este aumento lleva a la activación de la PMCA y SERCA.

Por otro lado, dentro de los tromboxanos, el más importante es el Tromboxano A_2 (TxA_2). Éste es producido por la enzima TxA_2 sintetasa (TxA_2 -S). Esta enzima se encuentra principalmente en las plaquetas. Su actividad radica en la activación de la enzima fosfolipasa C, esta convierte el fosfatidilinositol 4,5 difosfato que se encuentra en la membrana, en IP3 y DAG. El IP3 estimula la salida de Ca^{++} hacia el citosol a partir del retículo endoplásmico, aumentando así su disponibilidad intracitoplasmática y por ende la interacción entre las proteínas contráctiles mediando una leve vasoconstricción. Ahora bien, el DAG activa la enzima proteinkinasa-C, ésta frena la actividad de la Adenilil Ciclasa, reduciendo las concentraciones de AMPc.

- Vía de la Lipooxigenasa: los productos finales son los LTs, estas moléculas son indispensables durante la respuesta inflamatoria pues aumentan la permeabilidad vascular y estimulan la quimiotaxis. No es el propósito de esta revisión aclarar el mecanismo de acción de los LTs por lo cual se remite al lector a los artículos especializados (26).

Normalmente existe una producción basal de estas sustancias. El principal estímulo para la activación de la fosfolipasa A₂ es la injuria tisular, cualquiera que ella sea, ya que a partir de ésta se desencadena una respuesta inflamatoria.

Sistema Renina-Angiotensina

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) se expresa en la membrana endotelial. Convierte la angiotensina I (Ag I) en angiotensina II (Ag II) a su paso por la circulación pulmonar (27,28). Además la ECA destruye la bradicinina, un conocido vasodilatador. Cerca del 90% de la Ag II se produce por esta vía. El restante 10% puede originarse directamente desde el Angiotensinógeno a través de la Toponina, el Activador Tisular del Plasminógeno (T-Pa) y la Catepsina G (29).

Factor Hiperpolarizante Derivado del Endotelio (FHDE), Monóxido de Carbono (CO) y Radicales Libres de Oxígeno

Todo parece indicar que FHDE puede causar vasodilatación al activar un grupo de canales de potasio en el músculo liso de los vasos sanguíneos (30). El CO podría actuar en la circulación pulmonar de los cerdos y mediar la relajación dependiente del endotelio. El CO es generado como producto secundario del metabolismo de la Hemoglobina. *In vitro* se ha demostrado que CO puede estimular una producción de GMP_c similar a la del NO (31). Hoy se desconoce si el CO tiene alguna actividad fisiológica en seres humanos. El anión superóxido interviene directamente en la contracción del músculo liso vascular. El superóxido inactiva el NO al reaccionar con

él y formar el anión peroxinitrito, un radical tóxico que ocasiona igualmente contracción del músculo liso (31).

2. DINÁMICA CARDÍACA

El endocardio (EE) es la túnica de la luz del corazón. Cubre el tejido muscular y el aparato valvular. La capa de células que revisten la luz de las arterias coronarias es conocida como endotelio coronario microvascular (ECM) (32).

El endotelio cardíaco afecta el desempeño contráctil del tejido muscular subyacente. Altera la duración e intensidad de la sístole y modula el comienzo de la relajación ventricular isovolumétrica (33). Dicho control es el producto de la homeostasis iónica del corazón y de la síntesis de sustancias cardioactivas capaces de modificar las propiedades contráctiles de la célula muscular.

Barrera Hematocardiaca (BHC):

Al igual que el tejido nervioso, el miocardio es un tejido excitable (33). La homeostasis iónica de éste es vital para su función como órgano. La posición única del EE en la interfase sangre-miocitos, así como su gran superficie, lo hace el candidato perfecto para regular el microambiente subyacente.

La evidencia que introdujo el concepto de BHC sugiere la existencia de un flujo eléctrico transendotelial miocardio-sangre, similar al reportado en la barrera hematoencefálica, capaz de modificar las concentraciones intersticiales de algunos iones, insinuando la posibilidad de un papel protector contra altas concentraciones de algunos cationes (33). En estudios

animales se pudo demostrar que cuando se sometía el corazón a grandes concentraciones de cloro y de potasio, el EE lesionado se hacía más inestable eléctricamente que el no lesionado (34).

Sustancias Cardioactivas

Los controles del endotelio cardíaco al trabajo contráctil del corazón son fruto de la acción de dos sistemas. El primero es el *sistema intracavitario de autorregulación contráctil* comandado por EE; el segundo es el *sistema intracoronario de retroalimentación inotrópica* dirigido por el ECM (33). Ambos, producen una serie de factores capaces de modificar la interacción entre las proteínas contráctiles, no las concentraciones intracitoplasmáticas de Ca^{++} (35, 36).

Óxido Nítrico

Las fuentes del NO son dos: el EE y el ECM. Sus acciones sobre el corazón pueden dividirse en acciones directas e indirectas.

Así, cambios en la resistencia vascular sistémica producidos por este gas afectan la poscarga y en consecuencia la tensión de las fibras musculares después de iniciada la contracción; las modificaciones en la resistencia al retorno venoso alteran la precarga, variando la tensión muscular antes de la sístole. El NO hace parte de los controles metabólicos que se ejercen en la autorregulación al flujo coronario (37).

Ya sobre el miocardio, el NO regula la distensibilidad de la fibra muscular y por ende la adaptabilidad de ésta a distintas situaciones. Cuando se compararon EE sanos contra EE no sanos, se pudo

determinar que el NO induce una reducción significativa en el pico de presión sistólica del ventrículo izquierdo y un comienzo más temprano de la relajación del mismo (38). También se comprobó que el volumen telediastólico fue mayor sin aumentos en la presión al final de la diástole. Estos cambios no afectaron la fracción de eyección ni el volumen sistólico. Durante el ejercicio, los incrementos de la velocidad pulsátil del flujo coronario liberan NO, esto prolonga el intervalo diastólico y como consecuencia se optimizan la presión de llenado del ventrículo y la perfusión coronaria. El mecanismo subcelular responsable no son las modificaciones intracitoplasmáticas de las concentraciones de Ca^{++} , sino, una reducción de la sensibilidad de los miofilamentos a este ión.

Además de las fuerzas de cizallamiento, la deformación mecánica del EE que ocurre durante el ciclo cardíaco estimula la producción de NO (39).

Endotelinas

Las propiedades inotrópicas de la ET-1 se describieron hace más de una década. Su acción se inicia típicamente de manera lenta, prolongada y relativamente difícil de revertir. El mecanismo subcelular consiste en aumentar la respuesta de las proteínas contráctiles al calcio.

Las concentraciones plasmáticas de ET-1 capaces de aumentar la fuerza de contracción miocárdica, son las mismas que inducen vasoespasmo coronario. Estas acciones son consideradas opuestas. Es por esto que algunos han propuesto a la ET-1 como una molécula deletérea para el miocardio. De hecho, un estudio

experimental demostró que al utilizar anticuerpos monoclonales contra la ET-1 en corazones isquémicos, disminuía el área infartada (14). La ET-1 tiene un efecto arritmogénico directo, disminuyendo el umbral de fibrilación. Es mitógeno, produciendo hipertrofia y remodelación (40).

El papel de moléculas como la Ag II y la PG-I₂ en el miocardio aún no es claro (39).■

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Deborah A. Quinn, profesora e investigadora de la Unidad de Neumología y Cuidados Intensivos del Hospital General de Massachussets y la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard por la revisión crítica y las sugerencias hechas al presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Furchgott RF, Zawadzki JY: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
2. Brutsaert, D: Endothelial Function in Different Organs. *Prog Cardiovasc Dis.* 1996; 39: 209-228.
3. McMahon G: VEGF Receptor Signaling in Tumor Angiogenesis. *Oncologist* 2000; 5: 3-10.
4. Lijnen R, Collen D. Endothelium in Hemostasis and Thrombosis. *Progr Cardiovasc Dis* 1997; 39:343-350.
5. Redl H. The Endothelium as an Immune Organ: Active Player and Passive Target. En: Marshall J., Cohen J. Editores. *Immune Response in the Critically Ill.* Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2000. p. 292-311.
6. Vanhoutte P, Mombouli JV. Vascular Endothelium: Vasoactive Mediators. *Progr Cardiovasc Dis* 1996; 39: 229-238.
7. Gartner L, Hiatt J. *Histología Texto y Atlas.* México D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1997.
8. Moncada S, Higgs A. Mechanism of Disease: The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Eng J Med.* 1993; 27
9. Delpon E; Tamargo J. Fisiología del Músculo. En: Tresguerres J, Editor. *Fisiología Humana* 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 14-35.
10. Shen J, Lusinskas FW, Connolly A, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Fluid shear stress modulates cytosolic free calcium in vascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1993; 262: C384-C390.
11. Bassenge E: Endothelium-mediated regulation of coronary tone (abstract). *Basic Res Cardiol* 1991; 86: 69-76.
12. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332:411-415.

13. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46:325-415.
14. Dupuis J, Goresky CA, Fournier A. Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ET_B receptors. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1510-1515.
15. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin-1 from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest.* 1990; 85:587-590.
16. Luscher TF, Yang Z, Tschudi M, Von Segesser L, Stulz P, Boulanger C, Sieberman R, et al. Interaction between endothelin-1 and endothelium derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res* 1990; 66:1088-1094.
17. Redmon EM, Cahill PA, Hodges R, Zhang S and Sitzman JV. Regulation of endothelin receptors by nitric oxide in cultured rat vascular smooth muscle cells. (Abstract). *J Cell Physiol* 1996; 166: 469-479.
18. Ovadia B, Bekker JM, Fitzgerald RK, Kon A, Thelitz S, Johengen M, et al. Nitric oxide-endothelin-1 interactions after acute ductal constriction in fetal lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: 862-871.
19. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Essential hypertension. *N Eng J. Med.* 1990; 323:22-27.
20. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-depending vascular relaxation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87:1468-1474.
21. Giaid, A, and Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221
22. McMullan DM, Bekker JM, Johengen M, Hendricks-Munoz K, Gerrets R, Black SM, et al. Inhaled nitric oxide-induced rebound pulmonary hypertension: a role for endothelin-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 777-785.
23. Pearl JM, Nelson DP, Raake JL, Manning PB, Schwartz SM, Koon L, et al. Inhaled nitric oxide increases endothelin-1 levels: A potential cause of rebound pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002; 30:89-93.
24. Moncada S, Higgs E, Vane J. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelets aggregation. *Lancet* 1997; 1: 18-21
25. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of Asthma with Drugs Modifying the Leukotriene Pathway. *N Eng J Med* 1999; 340:197-206.
26. Paul M, Bachman J, Ganten D. The tissue renin-angiotensin systems in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 1992; 2:94-99.
27. Navarro J, Cachifeiro V, Maeso R, Lahera V. Fisiología de la pared vascular. En: Tresguerres J, Editor. *Fisiología Humana 2ª ed.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana 1999. p. 531-539.
28. López-Jaramillo P. Fisiología del endotelio vascular. En: López-Jaramillo P. Editor. *Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas. 5ª ed.* Bucaramanga: Horizonte Impresores. 2001. p. 41-58.
29. Gaine S, Brower R, Wiener C. Fisiología del lecho vascular pulmonar. En: Dantzker D, Sharf S. Editores. *Cuidados Intensivos Cardiopulmonares 3ª ed.* México D.E: McGraw-Hill Interamericana. 2000. p. 51-75.
30. Bustamante J, Valbuena J. El corazón como órgano de bombeo. En: Bustamante J. Valbuena J. Editores. *Biomecánica Cardiovascular.* Medellín: Editorial Universidad Pontificia Bolivariana. 1999. p. 193-247.
31. Brutsaert D, De Keulenaer G, Franssen P, Mohan P, Kaluza G, Andries L et al. The Cardiac Endothelium: Function Morphology, Development and Physiology. *Progr Cardiovasc Dis* 1996; 39: 239-262.
32. Ito H, Matsuda H, Noma A. Ion channels in the luminal membrane of endothelial cells of the bull-frog heart. *Jap J Physiol* 1993; 43: 191-206

33. Meulemans A, Andries L, Brutsaert D. Endocardial Endothelium mediates positive inotropic response to α_1 -adrenoceptor agonist in mammalian heart. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22: 667-685.
34. Shah A, Andries L, Meulemans A, Brutsaert D. Endocardium modulates myocardial inotropic response to 5-hydroxytryptamine. *Am J Physiol* 1989; 257: H1790-H1797.
35. Paulus W, Vantrimpont P, Shah A. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in men. *Circulation* 1994; 89: 2070-2078.
36. Paulus W, Vantrimpont P, Shah A. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995; 92: 2119-2126.
37. Shah A, Grocott-Mason R, Pepper C, Mebazaa A, Henderson A, Lewis M et al. The Cardiac Endothelium: Cardioactive Mediators. *Progr in Cardiovasc Dis* 1996; 39: 263-284.
38. Li K, Stewart D, Rouleau J. Myocardial contractile actions of endothelin-1 in rat and rabbit papillary muscles. *Circ Res* 1991; 69: 301-312.
38. Johnson L, Dodam J, Harold L. Endothelium-dependent relaxation differs in porcine pulmonary arteries from the left and right caudal lobes. *J Appl Physiol* 2000; 88: 827-834.
39. Nilius B, Droogmans G. Ion Channels and Their Functional Role in Vascular Endothelium. *Physiol Rev* 2001; 81: 1415-1459.
40. Linke A, Li W, Huang H, Wang Z, Hintze T. Role of cardiac eNOS expression during pregnancy in the coupling of myocardial oxygen consumption to cardiac work. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1208-H1214.