

1120559



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.
SECRETARÍA DE SALUD

“EVALUACIÓN DE LA DISFUCIÓN ENDOTELIAL EN EL PACIENTE CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO”

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO CENTRALIZADO

T R A B A J O F I N A L :
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

**MEDICO ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA**



DIRECCION DE ENSEÑANZA

P R E S E N T A :

DRA. LILIANA LIMÓN GERMÁN



2000

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE, 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



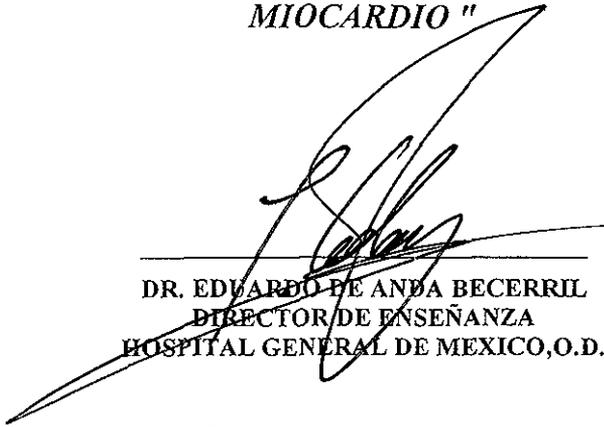
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

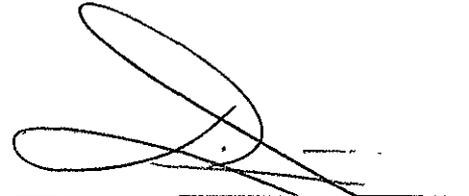
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“EVALUACION DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL
EN EL PACIENTE CON INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO ”**



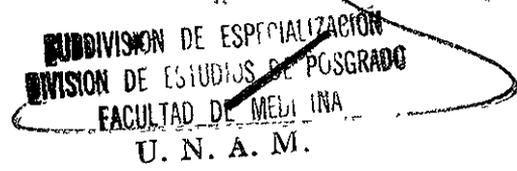
**DR. EDUARDO DE ANDA BECERRIL
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.**



**DR. LUIS ALCOCER DIAZ-BARREIRO
CARDIOLOGO
MEDICO JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
TUTOR DE TESIS**



**DR. ENRIQUE CAMPOS FRANCO
CARDIOLOGO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
ASESOR DE TESIS**



**DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

AGRADECIMIENTOS

Al **DR. LUIS ALCOCER DIAZ-BARREIRO**, por ser guía en mi formación y en la elaboración de este trabajo final, además por su peculiar forma de estímulo para con nosotros, para el estudio de la Cardiología y los avances de la misma

Al **DR. ENRIQUE CAMPOS FRANCO**, por su gran e incondicional ayuda en el proyecto y desarrollo de este trabajo

A la **DRA. LILIA AVILA RAMIREZ**, quien me abrió las puertas de este Hospital y me brindó así la oportunidad de ser lo que algún día soñé ser Cardióloga

A los **DRES. LUIS MOLINA, JAVIER GONZALEZ MACIEL, JORGE ALMADA, MA. LUZ BAUTISTA, ROCIO PEREZ, RODOLFO OCAMPO, FROYLAN LIMON Y ARTURO GOMEZ**, por su atención y compartir ampliamente sus conocimientos conmigo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEDICATORIA

A **DIOS**, simplemente por TODO, sus constantes bendiciones para conmigo y a quien debo todo lo que soy

A **MIS PADRES** y especialmente a mi MADRE, por vivir conmigo tan de cerca toda mi formación profesional, por su comprensión y apoyo, fundamentales para mí y para este momento

A **MIS HERMANOS**, por su comprensión en los momentos difíciles y su incondicionalidad

A mis **ABUELOS**, quienes estoy segura estarían orgullosos y felices en la conclusión de este sueño y de quienes siempre recibí palabras de aliento

Al **HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**, centro de Formación de Grandes Médicos y a sus **PACIENTES** por su nobleza y por permitir sin condición, gracias a su estudio, que se sigan formando generaciones de médicos agradecidos con ellos

CONTENIDO:

TEMA	PAGINA
I. INTRODUCCION.	
1 Histotia	01
2 Estado Actual	02
3 Justificación	03
II. ESTRUCTURA VASCULAR Y ENDOTELIO	
1 Definición y estructura	05
1 1 Endotelio	05
1 2 Túnica media y células de músculo liso vascular	13
1 3 Adventicia	14
III. FISILOGIA DEL ENDOTELIO	15
IV. ATEROSCLEROSIS	
1 Aterosclerosis como síndrome clínico	
1 1 Definición	26
1 2 Eptdemiología	26
1 3 Fases Evolutivas de la Aterosclerosis	27
2 Rotura de la Placa	32
3 Papel de la inflamación y la Infección	33
4 Trombosis aguda	35
V. DISFUNCION ENDOTELIAL	
1 Definición	37
2 Mecanismos Etiopatogénicos	37
3 Actuales terapéuticas sobre el endotelio	38
VI. EL ESTUDIO DE LA FUNCION ENDOTELIAL CORONARIA EN EL CAMPO CLINICO	
1 Técnicas Invasivas	41
2 Técnicas No Invasivas	43
3 Utilidad Clínica de la Medición de la Disfunción Endotelial	46
VII. CONCLUSIONES.	48
VIII. REFERENCIAS.	50

INTRODUCCION

1. HISTORIA

Desde hace ya varios años ha quedado establecido que el endotelio no es únicamente una barrera física que separa la sangre circulante de la pared vascular, sino también que actúa como la más extensa glándula endócrina y parácrina del cuerpo. Las células endoteliales, además de cumplir sus funciones de soporte de los vasos sanguíneos y de regulación del transporte de macromoléculas y otras sustancias entre el plasma y el intersticio, también producen una serie de moléculas biológicamente activas. Éstas son liberadas como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos (38)

En un artículo publicado en 1953, Robert F Furchtgott reportó respuestas de interacciones entre drogas y receptores de drogas en aorta de conejo, con respuestas a un número de catecolaminas, nitrato de sodio, histamina y acetilcolina, reconociendo “un potente vasodilatador”, que se estudiaría con más detalle años adelante (11)

El estudio capital de Furchtgott y Zawadzki (12, 13), en el año 1980, demostró la importancia fundamental del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial. Estos investigadores observaron que la función normal del endotelio dependía de la presencia de una sustancia que ellos denominaron “factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)”. En 1986, Moncada et al (28) establecieron, mediante una serie de experimentos, la identidad del EDRF. Estos autores demostraron que el EDRF es el óxido nítrico (ON) y sentaron las bases para el desarrollo del conocimiento de las múltiples funciones biológicas de esta molécula.



Las células endoteliales, además de ON, producen otras sustancias vasodilatadoras, como la prostaciclina (PGI₂) y la bradicinina. Estas células también son causantes de la formación de sustancias con actividad vasoconstrictora, como la de endotelina-1. El endotelio modula asimismo la actividad vasomotora arterial mediante la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que la enzima de conversión de la angiotensina I (ECA), que regula el paso hacia la angiotensina II, se expresa en la célula endotelial.

El ON, la molécula del año 1996 y aquella que valiera el Premio Nobel de Medicina en 1998 a Furchgott, Ignarro y Murad, es el principal modulador de la función vascular. Esta sustancia tiene una potente acción vasodilatadora y, además, inhibe tanto la agregación plaquetaria como la activación de moléculas de adhesión y frena el crecimiento de las células musculares lisas vasculares. De esta forma, en el sistema cardiovascular, con una vida media en plasma de apenas 3 a 5s, el ON actúa como un mecanismo adaptativo por el cual el endotelio responde rápidamente a los cambios en su entorno.

2. ESTADO ACTUAL.

La creciente globalización de la economía en el mundo contemporáneo ha provocado, entre otras cosas, la universalización de las costumbres y hábitos propios de las sociedades industriales occidentales dominantes.

Al parecer, la dieta es el factor más importante en el aumento de los índices de prevalencia y mortalidad de la aterosclerosis, aunque existen pruebas importantes de que otros muchos factores contribuyen a la génesis de la enfermedad. La extendida prevalencia de la enfermedad aterosclerótica y los elevados índices de morbi-mortalidad que originan sus

síndromes clínicos la convierten en el primer problema de salud pública, no sólo en los países industrializados sino también en los de desarrollo intermedio, como el nuestro

En México, los efectos de la aterosclerosis no han sido suficientemente reconocidos, pero basta con examinar las cifras publicadas por la Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), para percatarse de la creciente importancia de esta enfermedad, ahora como primera causa de muerte, de discapacidad y de gastos onerosos en la atención de sus víctimas (20)

México vive un periodo al que se ha designado *la transición epidemiológica*. Este término alude a la creciente importancia de algunas enfermedades degenerativas y a la disminución de otras causadas por la pobreza extrema, la ignorancia y la insalubridad. En nuestro país, como en otras muchas regiones del mundo, se ha evidenciado, una vez más, que el surgimiento de la epidemia aterosclerosa es el resultado de la modificación masiva de los hábitos de vida, que ha traído consigo la mayor prevalencia de los llamados factores de riesgo aterogénicos. Un factor de primera importancia son las dislipidemias, las cuales, en buena medida, se deben a la adopción masiva de la llamada dieta nórdica, que se caracteriza por un elevado contenido de colesterol, grasas saturadas, hidratos de carbono simples, calorías, alcohol y sal.

3 JUSTIFICACION.

La biopatología de las lesiones ateroscleróticas comprende varios aspectos en los cuales está involucrado el endotelio. Esta estructura que interviene en el desarrollo de las placas

aterosclerosas también desempeña un papel sobresaliente en el destino final de las lesiones, en la génesis de las complicaciones y el pronóstico de la enfermedad

Por estas razones es importante disponer de técnicas que permitan identificar y cuantificar la presencia y severidad de la disfunción endotelial (DE)

En el presente trabajo se reseña, la estructura fundamental del endotelio, su histopatología, función y disfunción, así como los factores que la determinan para comprender, sobre todo en pacientes con enfermedad subyacente de enfermedad coronaria (infarto agudo del miocardio), los procesos básicos de la enfermedad, para fundamentar en forma racional el tratamiento y la prevención, en base a un diagnóstico no invasivo la evaluación de la disfunción endotelial mediante ultrasonido de alta resolución, en la arteria braquial

ESTRUCTURA VASCULAR Y ENDOTELIO

1. DEFINICION Y ESTRUCTURA.

1.1 Endotelio.

La estructura vascular de las arterias consiste en tres capas básicas la íntima, la media y la adventicia

La capa de la pared vascular más próxima a la luz arterial recibe el nombre de íntima. Está formada por una sola capa de células escamosas, llamada *endotelio*, que descansa en una delgada lámina basal que la separa de un breve espacio subendotelial, éste colinda, a su vez, con la capa media fibromuscular de la que esta separado por una estructura laminar fenestrada, conocida como lámina elástica interna (32)

El concepto es que el endotelio es un órgano muy activo, que cubre una inmensa área de superficie de más de $1,000\text{m}^2$, y cuyo peso total es de 3kg, constantemente sintetiza y libera una variedad de moléculas que pueden todas contribuir a la regulación del tono arterial “El endotelio aparece para servir como un mecanoreceptor entre la vasculatura que sensa flujo o presión y modula el tono vascular en forma adecuada” (27)

Las células endoteliales, de 0.2 a 0.5mm de diámetro, son de tipo fusiformes, cuyo eje mayor tienen la misma dirección que el eje longitudinal del vaso. Están firmemente adheridas entre sí mediante firmes complejos de unión intracelular, los cuales regulan la

permeabilidad y la comunicación de las células entre sí y entre éstas y las capas más externas del vaso

La capa subendotelial está formada por fibras elásticas y conectivas, en particular proteoglucanos, pero también de colágena y elastina, que sirven de cimiento a la capa endotelial, con la que se unen por medio de moléculas de adhesión. La región subendotelial es más evidente en los grandes vasos elásticos y puede no existir en arterias de mediano y pequeño calibre. Esta capa delgada aumenta su grosor y su contenido de fibras conectivas al avanzar la edad. De la misma manera, el espacio puede ser invadido por células, cuyo número aumenta con la edad y que son principalmente miocitos y, en menor cuantía proteoglucanos, cuyo origen es materia de controversia (14)

Pueden observarse junto a células musculares idénticas a los miocitos de la capa media, otras indiferenciadas, cuya morfología y función son diferentes a las de los miocitos diferenciados. Estas células, que reciben el nombre de células mioíntimas, podrían ser el resultado de la transformación de los miocitos plenamente diferenciados, activados por sustancias llamadas citocinas, que modifican el fenotipo y la estructura del miocito, o bien, provenir de miocitos embrionarios (*stem cells*), que mantienen su estado indiferenciado por largo tiempo, o de células de diferente linaje. Es muy posible que las células mioíntimas sean el resultado de la combinación de varios o de todos los posibles orígenes mencionados. El hecho es que a diferencia de los miocitos completamente diferenciados, que son células “quietas”, con fenotipo contráctil y poca capacidad de migración y reproducción, las células mioíntimas se convierten en células activas, con un fenotipo secretor, capaces de migrar y reproducirse (27)

Como estas células de diferente fenotipo aparecen como respuesta a la lesión de la íntima, se puede especular que su proliferación obedece a un propósito de reparación vascular. En efecto, algunas de estas células producen y secretan todos los elementos de la llamada matriz extracelular, fundamentalmente, los diferentes tipos de colágena, elastina, fibronectina y otros que forman parte de la reacción fibrosa cicatrizal. El debate continúa en torno a si el origen de estas células son los miocitos maduros, los miocitos que retienen su capacidad embrionaria, o las células de diferente linaje. El hecho de que se encuentren algunas de estas células junto a miocitos diferenciados en arterias normales podría indicar que se trata de un mecanismo normal y habitual de reparación constante de la porción de la pared arterial que más sufre el efecto de las fuerzas hidráulicas que se gestan en el interior del vaso (30).

Las células endoteliales tienen un frente o cara luminal, bañada por la corriente sanguínea y la cara abluminal, opuesta en relación con la lámina basal y el espacio subendotelial. Las células endoteliales están contenidas por la *membrana plasmalémica o plasmalema* que tiene diferentes funciones y características, según los dominios del interior de la célula que están relacionados con el lumen o el espacio subendotelial. Las funciones del *plasmalema luminal*, en relación con la corriente sanguínea, son regular el reclutamiento y transmigración de los leucocitos y el flujo bidireccional de múltiples sustancias que se establece entre la célula endotelial y la corriente sanguínea.

La actividad del plasmalema va más allá, y se extiende a su rico *glucocáliz*. El glucocáliz constituye, entonces, un dominio externo del plasmalema. Su lámina externa está formada esencialmente por glucoconjugados (glucoproteínas y glucolípidos), que forman una red donde quedan atrapados iones, fibrinógeno, albúmina, globulinas y otras sustancias.

A diferencia de la gran actividad del plasmalema luminal, el abluminal es, desde todos los puntos de vista, una estructura más estable. Su principal función es la de unir la célula a su basamento conectivo y a la matriz extracelular. Esta unión, es producida por las *moléculas de adhesión*, las cuales son proteínas de distinta naturaleza que forman parte de los complejos de unión entre células de distinto origen, o entre las células y diferentes materiales extracelulares.

Hay otra porción de la membrana plasmalémica que tiene funciones especiales y pone en contacto de frente o por la cara lateral, una célula endotelial con otra. Se le denomina plasmalema de unión y de su estructura y función depende no sólo la firme adhesión de una célula con la otra, sino fenómenos más complejos, como el tránsito de macromoléculas y la *diapédesis* (la transmigración de leucocitos desde la corriente sanguínea hasta el espesor de la pared vascular).

Una de las características del endotelio sano es su impermeabilidad relativa tanto a las moléculas simples como a las complejas. Esta función se debe a las firmes uniones entre célula y célula debido a los llamados complejos de unión, que sellan prácticamente el espacio intercelular en ciertas áreas del plasmalema de unión. Las uniones intercelulares del endotelio son estructuras complejas formadas por moléculas de adhesión ligadas a una trama de proteínas endocelulares que son parte del citoesqueleto celular. Este arreglo estructural permite la impermeabilidad relativa del endotelio, pero también tránsito controlado de intercambio entre la pared vascular y la luz arterial. Muchas circunstancias fisiológicas y patológicas pueden influir en la permeabilidad del endotelio, modificando las propiedades bioquímicas de estos complejos de unión.

En la unión intercelular hay tres zonas diferentes, cuya naturaleza estructural depende de la proteína que las forma. En la porción cercana al lumen vascular, se encuentra la *unión estrecha*. Esta región es un área en donde las membranas celulares de las dos células contiguas se fusionan a tal punto que no permiten siquiera el paso de pequeñas moléculas. La segunda zona recibe el nombre de *brecha de unión* (*gap junction, communicating junction o macula communicans*), y está formada por proteínas tubulares que permiten la comunicación intercelular y el paso de señales eléctricas o sustancias químicas muy pequeñas, ya que los claros que forman tienen diámetros de alrededor de 20 Å. Finalmente, la *unión adherente* (*close junction o adherens junction*), a pesar de que mantiene muy cercanas las superficies laterales de las células endoteliales, deja un espacio detectable de alrededor de 40 Å. Las uniones intercelulares del endotelio de las grandes arterias muestran los tres tipos de estas, en forma intercalada.

En general, hay cuatro tipos de moléculas que forman estos complejos de unión: integrinas, inmunoglobulinas, cadherinas y conexas. Las *integrinas*, son glicoproteínas (GP) transmembrana heterodiméricas (formadas por cadenas diferentes de aminoácidos), están compuestas por subunidades α y β cuya composición diferente sirve para identificarlas y clasificarlas. Las dos subunidades son proteínas integrales o constitutivas de la membrana plasmalémica, a estas proteínas se deben muchas funciones de adhesión entre las células endoteliales, entre leucocitos y endotelio y entre las plaquetas y la pared vascular (4,27,45).

La superfamilia de las *inmunoglobulinas* tiene considerable importancia tanto en la regulación fisiológica normal del endotelio, como en la génesis de enfermedades vasculares, particularmente la aterosclerosis. La *molécula de adhesión intercelular* mejor

conocida por ICAM-1(*Intercellular Adhesion Molecule*) es una inmunoglobulina constitutiva que expresa la célula endotelial, y cuya función principal es la servir como cemento intercelular y de interactuar con los monocitos y dispersarlos sobre la superficie luminal de la célula endotelial. Entonces, la expresión de esta proteína de origen endotelial mantiene firmes las uniones intercelulares y refuerza la impermeabilidad del endotelio, sobre todo en las macromoléculas, a la vez que dispersa a los monocitos e impide, en esa forma, su inmovilización y trans migración posterior.

La ICAM-2, al parecer, tiene como función primordial, la conexión entre el plasmalema y las proteínas citoesqueleticas, aparte de interactuar con los leucocitos. La *molécula de adhesión de las células vasculares* es una inmunoglobulina llamada VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule*) que es expresada sólo por las células endoteliales activadas por diversas citocinas o por subproductos del metabolismo oxidativo de las lipoproteínas.

Finalmente, la *molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial*, conocida por PECAM-1 (*Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule*), interviene en la unión intercelular, actuando a la vez como ligando y receptor de otra molécula homóloga de PECAM. En las células endoteliales activadas, la molécula puede sufrir cambios en su conformación que modifican su poder adhesivo homofílico, lo que facilita el desensamble de las uniones intercelulares y la migración de los monocitos (4,27,45).

Las *cadherinas* predominan en las uniones adherentes, se llaman así porque son proteínas adhesivas dependientes de Ca^{++} . Mediante su porción intracelular, se ligan a otras proteínas llamadas *caterinas* con las que se fijan a las fibras de actina del citoesqueleto.

Las *conexinas* son proteínas tubulares, situadas en las brechas de unión que sirven como pasajes entre dos células endoteliales adyacentes. Estos puentes comunicantes

permiten que aunque el endotelio esté formado por células individuales, tenga muchas de las características de un sincicio

Entre las proteínas que se encuentran en el endotelio humano están las *sialoproteínas*, otros complejos proteínicos que sirven de receptores de múltiples agentes, por ejemplo, insulina, angiotensina II, bradicininas y otras sustancias vasodilatadoras, enzimas como la convertidora de la angiotensina (ECA), glucoproteínas que funcionan como receptores de ligandos de plaquetas, proteoglicanos que tienen acciones anticoagulantes, enzimas lipolíticas y antioxidantes, y proteínas que conforman las vesículas pinocíticas, entre otras

Los sistemas de comunicación entre la pared vascular y la corriente sanguínea son múltiples y complejos. La más simple es la difusión de algunas sustancias (principalmente agua y solutos de dimensiones pequeñas) a través de la membrana plasmalémica o de las uniones intercelulares. Algunas sustancias mayores pueden atravesar el plasmalema en sitios de gran acidez, mediante un fenómeno llamado *endocitosis por absorción*, y luego quedan incluidas en los endosomas, organelos especializados en la digestión de las sustancias que llegan al entorno intracelular.

La segunda forma de transporte de macromoléculas es el transporte pinocítico, en donde se utilizan las vesículas plasmalémicas con receptores de diferente afinidad para las macromoléculas. Las vesículas están compuestas por proteínas que forman fosas u hoyuelos revestidos, que no contienen sitios con residuos ácidos y consiguiente carga negativa, a diferencia del resto de la superficie de los dominios luminal y abluminal de la célula (4,27,45)

Alrededor del 30% de las vesículas, que miden alrededor de 65 a 70 nm, se distribuyen en la cara luminal del plasmalema, el 40% en la cara abluminal y el resto se encuentran libres en el citoplasma, en tanto que unas cuantas se abren en la proximidad de las uniones intercelulares

En la mayor parte de los vasos, con la excepción de los vasos hepáticos, suprarrenales y sinusoides de la médula renal, el endotelio es una barrera efectiva que separa el lumen arterial del resto de la pared vascular

Las macromoléculas las hormonas, la albúmina o las lipoproteínas pueden atravesar esta barrera a través de las uniones intercelulares, lo que constituye otro mecanismo de transporte macromolecular. En el caso de las vesículas pinocíticas o plasmalémicas, las macromoléculas se unen a receptores o ingresan al citosol mediante el mecanismo de transcitosis inespecífica por absorción

Aunque el transporte por endocitosis mediado por receptores es un mecanismo frecuente de tránsito macromolecular, no hay duda que el endotelio puede formar pequeñas brechas entre sus diferentes células, contrayendo sus elementos celulares, utilizando un sistema actina/miosina parecido al del músculo, o desintegrando las uniones intercelulares estrechas que unen firmemente una célula endotelial con las adyacentes

Los agentes vasoactivos, por ejemplo, contraen este aparato, que se fija en el citoesqueleto de las células y abre pequeños poros en la superficie de la unión celular. También pueden inducir el cambio de la conformación estructural de las moléculas de adhesión

1.2 Túnica media y células de músculo liso vascular.

Esta es la capa media de la pared arterial. Sus dos componentes mayores son (1) las células de músculo liso que están sobre contactos de estimulación apropiados para estrechar el diámetro de la pared arterial y (2) el soporte de la matriz que ata las células de músculo liso dentro de los haces y los mantiene en la orientación correcta en la pared arterial. En las pequeñas arteriolas musculares, esas células de músculo liso responden a un incremento de la concentración de calcio citosólico por contracción y así de ese modo disminuyen el diámetro del lumen arteriolar, con el aumento de las resistencias vasculares periféricas y consecuentemente, el incremento de la presión arterial (32).

La *matriz* de la capa media es el componente que determina una mayor extensión al mismo tiempo que la adventicia, las propiedades mecánicas de la arteria. Primero, el radio de la matriz para las células musculares varía. En las arterias grandes de conducción como la aorta y sus ramas mayores, la elastina es el más importante componente de la pared arterial. La elastina en la pared aórtica permite que ésta se expanda en sístole así como la sangre es rápidamente expulsada del ventrículo izquierdo, luego en diástole la ayuda elástica retrocede para impulsar el flujo sanguíneo hacia delante y para mantener la presión sanguínea diastólica. Esta es la función de la presión-ídéntica de la capa elástica de la aorta.

La *elasticidad* de la elastina es explicada por sus propiedades hidrofóbicas. Cuando se relaja, las regiones cruciales hidrofóbicas tienen mínimos contactos con el agua circundante del espacio extracelular. Cuando se estrecha, el contacto con el agua se incrementa y el área hidrofóbica reacciona en tanto que las fibras regresan a sus largos caminos originales. La síntesis de elastina desde proelastina es disparada mecánicamente, cuando esta es ruptura por elastasaes acelerada en la edad avanzada.

La *colágena* es la otra proteína mayor de tejido conectivo de la matriz y es afín en estructura a la colágena establecida en el miocardio. La colágena es un importante componente de la capa media, ayuda a mantener esta forma a causa de la alta presión intraluminal ejercida por la sangre. La colágena tiene grandes propiedades elásticas y está distribuida en cada trayecto en la capa media para que las arterias sean altamente resistentes a la presión intraluminal. Diferentes tipos de colágena tienen respuestas diversas al estrés mecánico. La colágena Tipo I y II, los más comunes en la media, consisten en fibrillas de cerca de 20 a 90nm de diámetro. La colágena Tipo III es más elástica, mientras que la colágena Tipo IV está colocada primeramente en la íntima y la Tipo V existe en la membrana basal de la pared arterial.

Otras proteínas de la matriz son las glucoproteínas, incluyendo la fibronectina, un “pegamento” fisiológico y los glucosaminoglucanos (GAG), quienes son hidrofílicos, formando agregados que hacen un gel que contiene ambos electrolitos y pequeñas moléculas en el paso de la sangre a través de la pared de los vasos hacia los diversos tejidos (32)

1.3 Adventicia.

Es la capa de cubierta externa separada de la media por la lámina elástica externa. Histológicamente esta capa contiene colágena, fibroblastos y pocas células musculares al lado de los vasos sanguíneos. En las grandes arterias de conducción, la adventicia es delgada y la capa elástica de la media es dominante. En las pequeñas arterias musculares, el sitio de las resistencias vasculares periféricas, la adventicia es densa (32)

FISIOLOGIA DEL ENDOTELIO.

Como se comentó previamente, el endotelio no es únicamente una barrera física que separa la sangre circulante de la pared vascular, sino también que actúa como la más extensa glándula endócrina y parácrina del cuerpo. Las células endoteliales además de cumplir sus funciones de soporte de los vasos sanguíneos y de regulación del transporte de macromoléculas y otras sustancias entre el plasma y el intersticio, también producen una serie de moléculas biológicamente activas. Éstas son liberadas como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos (27,33)

El frente o la cara luminal de la célula endotelial es la única estructura hemocompatible, lo que significa que su contacto con la sangre no activa a las plaquetas ni a la cascada enzimática de la trombosis. También se mencionó que esta propiedad se debe a la producción de sustancias antiagregantes, antitrombóticas y trombolíticas.

Una de las funciones de mayor trascendencia para la fisiología vascular es la participación del endotelio en el control del flujo sanguíneo.

Los conocimientos actuales permiten decir que el papel del endotelio en esta función reguladora es la consecuencia de numerosos mecanismos y moléculas. El llamado *Factor Relajante Derivado del Endotelio (ÉDRF)*, es el óxido nítrico (NO), el cual es un gas paramagnético de corta vida biológica, rápidamente difusible, con funciones no sólo vasodilatadoras, sino antiproliferativas (5,28)

Las preparaciones de aorta con endotelio conservado, cuando son expuestas a concentraciones crecientes de acetilcolina, el neurotransmisor propio del sistema parasimpático, muestran una disminución progresiva del tono vascular. En cambio, cuando la arteria es denudada (se destruye su endotelio), no sólo hay disminución del tono vascular, sino que hay vasoconstricción paradójica cuando la arteria es expuesta a altas concentraciones de acetilcolina.

La vía de la biosíntesis del NO es relativamente simple. Las isoformas de la enzima conocida con el nombre de *sintetasa del óxido nítrico* (*sintetasa de NO*) actúan sobre un sustrato, que es un aminoácido esencial, la L-arginina, para formar NO y un metabolito L-citrulina.

Más complejos que este mecanismo bioquímico son los procesos metabólicos que gobiernan la expresión de la familia de las sintetetas del NO y sus influencias autocrinas y paracrinas. Esta familia de enzimas está formada por tres isoformas que genéricamente se conocen como NOS. La de origen cerebral o neuronal recibe el nombre de nNOS, la que se genera en macrófagos se le conoce como NOS inducible o iNOS, y la producida constitutivamente por el endotelio se le llama NOS endotelial o eNOS. Estas tres isoformas comparten del 50% al 60% de homología en la secuencia de aminoácidos, aunque son expresadas por tres diferentes genes. Las tres isoformas tienen una porción estructuralmente homóloga a la *reductasa del citocromo P-450* y un dominio de oxigenasa, con sitios de unión para la L-arginina y el *hem* (la unión de protoporfirina + hierro, paso esencial para la formación de hemoglobina), además de dos porciones conectadas a un dominio de unión con la calmodulina, la proteína reguladora del Ca^{++} .

El NADH que se forma a partir de la hidrólisis de los substratos en el ciclo de Krebs, provee los electrones que son transferidos al complejo hem-hierro unido a la sintetasa. El hem es activado por dichos electrones y se une al O₂. En presencia de su substrato, la L-arginina, la sintetasa activada, forma el NO, con la formación intermedia del N-hidroxil-L-arginina. La unión de la calmodulina y la sintetasa es indispensable para permitir la transferencia de electrones de las flavinas al grupo hem.

La activación de los tres tipos de NOS y su capacidad de aceptar electrones, requiere también la acción de otra molécula, la *tetrahidrobiopterina* (THB4), que se une a la sintetasa en el mismo dominio que el hem y la L-arginina. Cuando el substrato de la síntesis de NO, la L-arginina, es insuficiente, la transferencia de electrones se desvía al O₂ y se forman aniones superóxidos y H₂O₂, que son especies de oxígeno libre, altamente reactivas y lesivas para las membranas celulares (45).

Es muy importante considerar los genes que codifican la expresión de las diferentes isoformas de NOS y las condiciones en que éstas lo hacen. El gen NOS 1 codifica a la nNOS, cuya importancia cardiovascular es menor pues la enzima se produce en el músculo estriado, pero no en los miocitos cardiovasculares. También se le encuentra en las terminaciones nerviosas de las fibras colinérgicas y adrenérgicas, en epitelios y en el sistema de conducción cardíaco.

Por su parte, el gen NOS 2 expresa a la iNOS, que aunque se encontró primero en los macrófagos, es producida por otras células, como el endotelio, los miocitos vasculares y cardíacos y los fibroblastos. Se le llama *sintetasa inducible* porque sólo se expresa en las células que han sido activadas previamente por diferentes *citocinas* (por ejemplo, la

endotoxina, diversas interleucinas, el factor de necrosis tumoral y el interferón, entre otras)

La sintetasa inducible es producida por diversas células endoteliales, endocárdicas, miocitos cardiacos y vasculares y fibroblastos

Finalmente, el gen NOS 3 codifica a la eNOS, que es producida en una variedad de células el endotelio, en primer lugar, a todo lo largo del aparato vascular, pero también en las células del epitelio renal, del músculo estriado, de algunas neuronas, los miocitos cardiacos y las células especializadas de los nodos sinusal y auriculoventricular A diferencia de la iNOS, la eNOS es expresada en forma constitutiva, es decir, sin que las células que la producen tengan que ser activadas por citocinas Por ello, la eNOS es la sintetasa que realiza las funciones normales del endotelio Algunas hormonas esteroides, como el estradiol, aumentan la transcripción del gen NOS 3 En la misma forma, algunas moléculas formadas en el transcurso del metabolismo oxidativo de los lípidos (la *lisofosfatidilcolina* y las *lipoproteínas de baja densidad oxidadas*, *LDLmm* y *LDLox*) estimulan la producción de la enzima en las células endoteliales, lo que tiene una gran trascendencia en la génesis de la aterosclerosis (8,40,42)

La síntesis de eNOS puede ser modificada por factores extraconstitutivos, por ejemplo el estiramiento, la compresión pulsátil, el rozamiento del endotelio y otras deformaciones que puede sufrir este También se han descrito modificaciones en la formación de la eNOS como consecuencia de algunas citocinas

Recientemente, se ha observado que las fosas plasmalémicas contienen altas concentraciones de eNOS rica en derivados de los ácidos saturados palmítico y mirístico Como ya se comentó, dichas fosas son microdominios de la membrana endotelial donde se facilita el tránsito de macromoléculas, lo que significa que probablemente tenga una función en este mecanismo esencial del plasmalema

El NO expresado constitutivamente tiene claras propiedades angio y cardioprotectoras. Junto a la ya comentada función vasodilatadora, la eNOS y el NO que produce, ejercen acciones biológicas destinadas a evitar la adhesión de los receptores de superficie plaquetario con las integrinas de la pared vascular y la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial. Asimismo, este NO disminuye el efecto de la activación endotelial así como la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1, que como ya se estableció, produce fijación estacionaria de los monocitos, requisito previo para la internalización y conversión en macrófagos residentes.

La acción de NO también inhibe la movilización y reproducción de los miocitos y las células menos diferenciadas, conocidas como células mioíntimas con fenotipo secretor. Esta acción se traduce en una disminución de la proliferación cicatrizal secundaria a diferentes clases de lesiones endoteliales, desde la causada por la dislipidemia hasta la que se observa después del inflado intraluminal de un balón, en condiciones experimentales, y en condiciones clínicas, por ejemplo, después de la angioplastia transluminal coronaria.

El miocardio también se beneficia con las acciones conservadoras del NO. Por un lado, la sustancia actúa como mecanismo atenuador del efecto simpático sobre el inotropismo, por otro, disminuye la fuerza de contracción ventricular, mediante lo cual se reduce el consumo miocárdico de O_2 (MVO_2). Como a la vez se aumenta la velocidad de relajación ventricular, primer fenómeno de la diástole que depende de la velocidad con la que el Ca^{++} es expulsado del citosol del miocito, hay una adecuación entre el flujo coronario y la demanda metabólica ventricular, esta situación mejora o evita la isquemia (18,19,29).

Estímulos de diverso origen son capaces de inducir la producción de NO constitutivo. De un lado hay una serie de activadores bioquímicos, que al interactuar con receptores específicos de la membrana, estimulan la expresión de eNOS.

La acetilcolina, por ejemplo, que es el neurotransmisor parasimpático, interactúa con el receptor muscarínico M₂, las bradicininas utilizan un receptor específico de la superfamilia R7G (parecido al receptor de la angiotensina II), la cual es una proteína con siete dominios intracelulares, acoplada al traductor de señales que es la proteína G, llamado receptor BK₂.

En el mismo sentido, los compuestos adrenérgicos se acoplan a los receptores α₂, la adenosina, el ADP y el ATP, a los receptores purinérgicos, la histamina, al receptor histaminérgico H₂, la serotonina, al receptor serotoninérgico, la vasopresina, con el receptor vasopresinérgico, la trombina, con el receptor de trombina, etc. La interacción de estos mediadores con sus respectivos receptores de membrana acarrea señales, que son llevadas al citosol por sistemas de traducción. La mayor parte de los receptores de interés cardiovascular son del tipo de la superfamilia R7G.

Una vez que el agonista específico se acopla, es activado el complejo conocido como proteína G. Este complejo tiene tres subunidades α, β y γ. La subunidad α, activada por la interacción agonista-receptor, hace que cambie el guanosindifosfato (GDP) a guanosintrifosfato (GTP). Una vez activada, la subunidad α activa a su vez a una fosfodiesterasa ubicua en las membranas, la *fosfolipasa C (FLC)* que hidroliza fosfolípidos. La fosfolipasa activada actúa sobre el ciclo del fosfatidilinositol.

Este compuesto está formado por inositol y dos ácidos grasos, y forma parte del material lipídico de las membranas celulares. Durante su ciclo, el inositol citoplasmático es

fosfatado y forma primero monofosfato y, luego, bifosfato de fosfatidilinositol, que es el sustrato de la fosfolipasa C, forma finalmente el trifosfato de fosfatidilinositol. De este compuesto se derivan dos mensajeros: el diacilglicerol (DAG) que ejerce sus acciones sin salir de la membrana, y el trifosfato de inositol (IP_3) del sistema tubular endoplásmico, cuya misión es servir de depósito de Ca^{++} . La interacción del mensajero con este receptor endoplásmico, abre los canales y el Ca^{++} pasa del interior de los tubos endoplásmicos al citosol, debido a su gradiente osmótico.

Ya en el citosol, el Ca^{++} modifica la forma inactiva de la proteína calmodulina (CaM) y la convierte en la forma activa (Ca^{++} -CaM). La función de esta proteína reguladora es estimular el autocontrol de la concentración de Ca^{++} en el citosol. Cuando aumenta la concentración del catión en el citosol, la activación de la mencionada proteína reguladora da lugar a diversas acciones que disminuyen la concentración intracelular del ion.

En la célula endotelial, la calmodulina cálcica activa a la sintetasa eNO, que transforma, como ya se mencionó, a la L-arginina en L-citrulina y NO. Una vez formado, el gas se difunde desde las células endoteliales a los miocitos subyacentes y activa la guanilciclase (ciclase de guanilato), la forma activa de la enzima que hidroliza el GTP para formar GMP cíclico (GMPc). A consecuencia de la mayor concentración de este mensajero, se modifica la liberación de Ca^{++} del retículo endoplásmico y la entrada del catión vía los canales transmembrana y el resultado neto es menor concentración intracitosólica y disminución del tono vascular.

Hay que mencionar que la concentración intracelular del NO es el resultado de la suma del gas producido en la célula y el producido en células aledañas que se difundió.

parácrinamente En la célula, el NO tienen varios blancos moleculares el primero y más importante es la porción de hem de la guanilciclase soluble o inactiva (GCI), que es transformada en su conformación para adoptar la forma activada que hidroliza el GTP para formar GMPc Este nucleótido cíclico activa a su vez varias fosfocinasas donadoras de fósforo, que modulan la acción de varias proteínas citosólicas y canales transmembrana La oxihemoglobina y la mioglobina inactivan el NO Las especies reactivas de oxígeno afectan al NO, lo que tiene primordial importancia para comprender los procesos oxidativos que se llevan a cabo en la pared vascular y las acciones contrarreguladoras de los antioxidantes naturales, como la vitamina E y las *lipoproteínas de alta densidad (HDL)* Por ejemplo, el NO en contacto con radicales superóxidos, forma compuestos como el peroxi-nitrito, que en alta concentración es muy oxidante y deletéreo para las membranas y las proteínas del citoesqueleto (45)

Las citocinas son polipéptidos solubles producidos por diversas células, con capacidad inmunológica y sin ella, que tienen la capacidad de estimular la activación metabólica de las células blanco, promover el crecimiento y la diferenciación celular, estimular la quimiotaxis e inducir la *apoptosis* (muerte celular programada) Cuando las células blanco están sujetas a tales influencias y modifican su comportamiento funcional, se dice que están *activadas* Las citocinas ejercen dichas acciones mediante su acoplamiento con receptores de superficie de alta afinidad, tal como lo hacen las hormonas, diversos agonistas y los neurotransmisores Se sabe que varias citocinas intervienen en el proceso de activación de las células capaces de expresar iNOS

Muchos mediadores químicos parecen intervenir en el fenómeno de la activación endotelial, por ejemplo, la angiotensina II, la estimulación α -adrenérgica y la estimulación

de las fosfocinasas, promueven la expresión de la NOS inducible en los miocitos cardiacos
La expresión de la iNOS tiene varias consecuencias de interés, como la depresión de la capacidad contráctil de los miocitos adyacentes

Un segundo mecanismo que regula la producción de NO en la célula endotelial, diferente al de la estimulación debida a mediadores bioquímicos y citocinas, resulta de la habilidad del endotelio para regular el efecto de las fuerzas hidráulicas que enfrenta constantemente mediante la producción de sustancias vasoactivas reguladoras y contrarreguladoras
Muchos aspectos de las condiciones vasculares alteradas que se observan tanto en la aterosclerosis como en la HAS, dependen de las relaciones entre los fenómenos hidromecánicos que se gestan en la luz y paredes arteriales y los procesos moleculares regulados por el endotelio

La pared arterial está expuesta a los efectos de varias fuerzas mecánicas que resultan del flujo y la presión oscilatoria, que estiran y deforman las capas más internas de la arteria, las cuales están en contacto más estrecho con el lumen, principalmente el endotelio

Muchos de los mecanismos básicos mediante los cuales las células endoteliales perciben y traducen los estímulos biomecánicos no están del todo esclarecidos y son objeto de profundo interés de muchos investigadores básicos y clínicos. Ha habido considerables avances en la identificación de los sensores y canales iónicos de rozamiento y estiramiento y los genes endoteliales regulados por las fuerzas hemodinámicas. Ahora se sabe que la *remodelación vascular*, es decir, las modificaciones estructurales que se efectúan en las

arterias con el fin de adecuar la estructura con la función alterada, están determinadas por los cambios en la presión, el flujo y el estrés mecánico

Uno de los aspectos sobresalientes de la biología endotelial es la constante adaptación de este tejido a las fuerzas biomecánicas vasculares que impide a los procesos mecánicos afectar la función y la estructura del endotelio normal. Estos cambios adaptativos incluyen las modificaciones de la forma de las células y de la estructura del citoesqueleto que alteran la permeabilidad del endotelio, la producción de sustancias vasoactivas y de moléculas de adhesión, y de un sistema de señalización que traduce los estímulos hidromecánicos en señales bioquímicas y moleculares (4,14)

Las células endoteliales tienen la misma impermeabilidad a los cationes que muchas otras células de diferente linaje. La concentración desigual de aniones proteínicos intracelulares y los cationes extracelulares determinan que la célula tenga una diferencia de potencial sólo un poco menor que los miocitos ($\sim 30-70$ mV). Como acontece con el miocito, la célula endotelial necesita varios tipos de mecanismos para el transporte catiónico transmembrana: canales operados por voltaje (canales rápidos de Na^+ , canales de K^+ y canales de Ca^{++} , tipos L y T), o por estiramiento y rozamiento (mecanorreceptores), que al abrir sus compuertas permiten el transporte pasivo del ion movido por su gradiente osmótico del sitio de mayor concentración al de menor.

En condiciones de reposo, los canales de K^+ permiten una corriente dominante de este ion del interior, donde es muy abundante, al exterior, que es donde se encuentra en concentraciones menores. Por ello, el canal del K^+ permite mayor negatividad intracelular (hiperpolarización) cuando está abierto. La célula endotelial también tiene otros

mecanismos de transporte catiónico, como la bomba de Na^+ , K^+ -ATPasa, que desplaza al Na^+ hacia fuera de la célula y al K^+ en sentido inverso, en contra del gradiente osmótico, mediante un proceso que consume la energía almacenada en el ATP

Asimismo, al igual que el miocito y otras células, la endotelial tiene proteínas membranales De *anti transporte*, llamadas también *intercambiadores iónicos*, que utilizan el gradiente generado por la bomba de cationes ATPasa y el gradiente electroquímico (la atracción de cargas contrarias) para mover un ion en contra de su gradiente osmótico, sin consumo de ATP Un mecanismo similar, pero en el que intervienen iones de diferente carga, es llamado *cotransporte*

Ya se mencionó que la producción de eNOS requiere, aparte de los substratos y los cofactores mencionados, la entrada de Ca^{++} Este catión se encuentra en muy bajas concentraciones intracitosólicas en estado de reposo, por la impermeabilidad de la membrana y el secuestro del ion en el retículo endoplásmico (27,45)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ATEROESCLEROSIS

1. DEFINICION.

La Organización Mundial de la salud define a la aterosclerosis como “una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias (no de las arteriolas) consistente en la acumulación de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y productos de la sangre, tejido fibroso y depósitos de calcio, asociados a manifestaciones clínicas” y ha propuesto los siguientes términos: estria grasa, placa fibrosa, ateroma (placa de predominio graso) y lesiones complicadas (45)

2. EPIDEMIOLOGIA.

La aterosclerosis es una enfermedad lentamente progresiva que comienza en la infancia y tiene su máxima incidencia de los 45 a los 60 años, aunque en el viejo sigue siendo la enfermedad más frecuente y de mayor mortalidad

La aterosclerosis tiene una gran influencia genética. Los estudios de Neufeld demostrando en autopsias de lactantes que los niños judíos askheanazi tenían lesiones de preateroma mucho más frecuentemente que los yemenitas y éstos, a su vez, más que los niños beduinos demostraban que la incidencia de cardiopatía isquémica en askheanazis (muy frecuentemente), en yemenitas (frecuencia intermedia) y beduinos (muy rara) estaba ya predeterminada en la lactancia. Y la prevalencia familiar de la enfermedad lo demuestra sin lugar a dudas, aunque también es cierto que los factores ambientales tienen importancia extraordinaria. Sólo cuando un factor genético es muy importante, como en la

ATEROESCLEROSIS

1. DEFINICION.

La Organización Mundial de la salud define a la aterosclerosis como “una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias (no de las arteriolas) consistente en la acumulación de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y productos de la sangre, tejido fibroso y depósitos de calcio, asociados a manifestaciones clínicas” y ha propuesto los siguientes términos: estria grasa, placa fibrosa, ateroma (placa de predominio graso) y lesiones complicadas (45)

2. EPIDEMIOLOGIA.

La aterosclerosis es una enfermedad lentamente progresiva que comienza en la infancia y tiene su máxima incidencia de los 45 a los 60 años, aunque en el viejo sigue siendo la enfermedad más frecuente y de mayor mortalidad

La aterosclerosis tiene una gran influencia genética. Los estudios de Neufeld demostrando en autopsias de lactantes que los niños judíos askheanazi tenían lesiones de preateroma mucho más frecuentemente que los yemenitas y éstos, a su vez, más que los niños beduinos demostraban que la incidencia de cardiopatía isquémica en askheanazis (muy frecuentemente), en yemenitas (frecuencia intermedia) y beduinos (muy rara) estaba ya predeterminada en la lactancia. Y la prevalencia familiar de la enfermedad lo demuestra sin lugar a dudas, aunque también es cierto que los factores ambientales tienen importancia extraordinaria. Sólo cuando un factor genético es muy importante, como en la

hipercolesterolemia familiar homocigótica, los factores de riesgo ambientales pasan a un plano secundario (14,45)

3. FASES EVOLUTIVAS DE LA ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis tiene, desde el punto de vista clínico, dos fases evolutivas muy claras. Las fases iniciales de formación de ateroma y la trombosis de la placa ya formada que da lugar a la angina inestable, el infarto del miocardio y la muerte súbita.

1 La etapa inicial de la aterosclerosis comienza con la formación de la *estría grasa*, aunque no todas las estrias grasas progresan hasta formar placas de aterosclerosis y muchas de ellas regresan y desaparecen. La estría grasa está formada por células espumosas que son macrófagos transformados cargados de colesterol en forma de inclusiones de gotas de lípidos.

La formación de la estría grasa tiene, a su vez, tres fases claramente delimitadas.

A) *La retención de lípidos en el espacio subendotelial*. El colesterol circulante en las lipoproteínas LDL, en primer lugar, se transporta a través del endotelio intacto y es atrapado en la matriz tridimensional de fibras y fibrillas de colágeno segregadas por las células de la pared arterial. En la aterogénesis experimental, el acontecimiento clave inicial es la *retención de lipoproteínas* en el espacio subendotelial. Son las proteínas de la matriz extracelular, particularmente el proteoglicano segregado por las propias células endoteliales y, quizás, enzimas lipolíticas como la lipoproteinlipasa y esfingomielinasa las que producen el secuestro de las lipoproteínas.

hipercolesterolemia familiar homocigótica, los factores de riesgo ambientales pasan a un plano secundario (14,45)

3. FASES EVOLUTIVAS DE LA ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis tiene, desde el punto de vista clínico, dos fases evolutivas muy claras. Las fases iniciales de formación de ateroma y la trombosis de la placa ya formada que da lugar a la angina inestable, el infarto del miocardio y la muerte súbita.

1 La etapa inicial de la aterosclerosis comienza con la formación de la *estría grasa*, aunque no todas las estrias grasas progresan hasta formar placas de aterosclerosis y muchas de ellas regresan y desaparecen. La *estría grasa* está formada por células espumosas que son macrófagos transformados cargados de colesterol en forma de inclusiones de gotas de lípidos.

La formación de la *estría grasa* tiene, a su vez, tres fases claramente delimitadas.

A) *La retención de lípidos en el espacio subendotelial*. El colesterol circulante en las lipoproteínas LDL, en primer lugar, se transporta a través del endotelio intacto y es atrapado en la matriz tridimensional de fibras y fibrillas de colágeno segregadas por las células de la pared arterial. En la aterogénesis experimental, el acontecimiento clave inicial es la *retención de lipoproteínas* en el espacio subendotelial. Son las proteínas de la matriz extracelular, particularmente el proteoglicano segregado por las propias células endoteliales y, quizás, enzimas lipolíticas como la lipoproteinlipasa y esfingomielinasa las que producen el secuestro de las lipoproteínas.

B) El proceso de atrapamiento y coalescencia de las gotas de LDL se acelera considerablemente si se oxida el LDL. Las células de la pared arterial segregan productos oxidantes procedentes de múltiples fuentes que inician la oxidación del LDL atrapado en la matriz colágena subendotelial. Por otra parte, el LDL atrapado en el colágeno fibrilar de la matriz subendotelial está aislado de las sustancias antioxidantes circulantes en el plasma, como la misma vitamina C, que podría protegerle.

El proceso de oxidación del LDL ocurre también en dos etapas, una primera etapa de *oxidación parcial* y una segunda etapa de *oxidación total*. La primera etapa tiene lugar antes del reclutamiento de los monocitos y se hace, fundamentalmente, por lipooxigenasas de las células endoteliales, aunque pueden intervenir también radicales libres de oxígeno, tal como el anión superóxido. Una vez que el LDL se ha "inseminado" con lipoperóxidos, iones de cobre en el medio darán lugar a radicales peroxi y una reacción en cadena de peroxidación de los lípidos.

Durante la modificación oxidativa del LDL (ox-LDL) hay activación de la fosfolipasa A₂, presente en la apoproteína B de la propia molécula de LDL con una extensa conversión de lecitina a lisolecitina y la propagación de los peróxidos lipídicos.

El Ox-LDL mínimamente oxidado, que todavía se reconoce por los receptores de LDL, tiene un profundo efecto sobre la expresión génica de las células de la pared arterial. Aumenta la permeabilidad del endotelio al LDL nativo, aumenta la adhesividad de monocitos a la pared endotelial, promoviendo la expresión de una proteína de superficie inducible, la VCAM-1 (un miembro del gen de la superfamilia de inmunoglobulinas Ig), y los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos y, muy especialmente, se incrementa la producción de la proteína quimiotáctica de los monocitos-1 (MCP-1). La MCP-1 pertenece a una familia de citoquinas producidas por las células endoteliales y el

músculo liso que promueven el reclutamiento y la emigración subendotelial de los monocitos e impide su salida. Su mecanismo de actuación está ligado a la producción de AMP cíclico por medio de una proteína G. Es muy posible también que haya una molécula distinta, de cadena hidrocarbonada, que una el endotelio al monocito inducida por el LDL mínimamente oxidado. De modo que el Ox-LDL mínimamente oxidado tiene un profundo efecto sobre varios potentes factores quimiotácticos, citoquinas y factores de crecimiento que juegan un papel importante en el comienzo y ulterior desarrollo de la placa de aterosclerosis.

La segunda etapa comienza cuando, una vez reclutados, los monocitos se convierten en *macrófagos* y contribuyen, con su enorme capacidad oxidativa, a la oxidación completa del LDL y de su porción proteica, la apo B. Esta modificación del LDL hace que no sea reconocido por los receptores naturales del LDL, sino que lo sea por unos receptores "barrendero" de los macrófagos. Los macrófagos emiten receptores de la superficie celular que captan ávidamente el Ox-LDL completamente oxidado y se transforman en las células espumosas, cargadas de colesterol, que constituyen la base celular de la estria grasa. La clave de la formación de la célula espumosa es el receptor del macrófago que, al perder la lisina la carga positiva por acetilación de su amino terminal, reconoce la carga negativa de la proteína del LDL. El receptor (tipo I y tipo II) es un trímero que recuerda a la estructura de triple hélice del colágeno, con un tallo largo enroscado y sus tres C-terminales ricas en cisteína con gran apetencia por ligandos de moléculas cargadas negativamente.

El colágeno se une a muchas moléculas, incluyendo el LDL oxidado, tal como ocurre en los tejidos ricos en colágeno como los tendones (xantomas) o la placa de aterosclerosis, los receptores "barrendero" de los macrófagos pueden competir con el colágeno en ligar Ox-LDL y, quizá, otras moléculas tóxicas, o bien deslizarse por las fibrillas colágenas,

utilizando sus receptores “barrendero” como aspiradoras que chupan las lipoproteínas oxidadas y otros polianiones pegados al colágeno

El resultado es una acumulación masiva de colesterol en los macrófagos que tienen un citoplasma de apariencia espumosa constituyendo la marca de la estría grasa

2 El segundo paso en la formación de la aterosclerosis es el acumulo de lípidos extracelulares en el subendotelio, acumulo extracelular que se ha llamado *preateroma*

Los efectos tóxicos de los derivados del oxi-colesterol no acaban con la activación de las moléculas de adhesión. Los lípidos oxidados pueden poner en marcha el segundo gran mecanismo de la aterosclerosis, la trombosis. El efecto citotóxico del oxicolesterol puede necrosar el endotelio y la desendotelización poner en marcha el proceso de adhesión plaquetaria y liberación de los factores de crecimiento. Además, el LDL oxidado expresa en los macrófagos el factor tisular de la coagulación que al unirse al factor VII inicia la vía extrínseca de la cascada de la coagulación. Y aún hay más, el colesterol y el oxicolesterol inhiben la vía de la formación de óxido nítrico por el endotelio, el EDRF, que es vasodilatador y antiagregante, favoreciendo por consiguiente, tanto la agregación plaquetaria como el vasoespasmo, ambos favorecedores de la trombosis.

Por el contrario, el colesterol HDL previene la oxidación del LDL y evita la producción del LDL mínimamente oxidado. Dos sistemas enzimáticos de la lipoproteína HDL inhiben la oxidación del LDL *in vitro*: la acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas (PAF) y la paraoxonasa. Además, el colesterol HDL retira el colesterol LDL no oxidado y lo transporta al hígado, donde es secretado como ácidos biliares.

Los efectos tóxicos del LDL completamente oxidado pueden iniciar la muerte del macrófago lleno de colesterol, amplificando la respuesta inflamatoria y conduciendo al

franco depósito de lípidos insolubles. Esta semilla lipídica extracelular constituye inicialmente la verdadera lesión preateromatosa y posteriormente forma el núcleo graso de la placa de ateroma.

3 La verdadera lesión ateroesclerosa es la *placa fibrosa y el ateroma (placa de predominio graso)*. En la formación de la placa es fundamental la proliferación y emigración del músculo liso de la capa media a la íntima, así, el músculo liso o la matriz a que da lugar rodea el núcleo graso, formando la placa elevada de ateroma. Si domina el elemento fibroso se denomina placa fibrosa y si tiene un núcleo graso rodeado de una cápsula fibrosa se denomina fibroateroma o, simplemente, ateroma.

Así, se considera a la ateroesclerosis como una respuesta proliferativa del músculo liso a una lesión vascular. Las placas, que aparecen elevadas sobre el resto de la pared endotelial, lo hacen en las zonas que han sido más abundantes en estrías grasas.

Así como en la estría grasa el elemento celular protagonista es el macrófago, en la placa de aterosclerosis el elemento celular protagonista es el músculo liso que prolifera y emigra de la capa media a la íntima. El músculo liso en la media está dispuesto en capas concéntricas de miofilamentos, constituyendo el denominado fenotipo “contráctil”. En cambio, en la capa de ateroma, el músculo liso emigrado a la íntima ha perdido esta apariencia, apenas tiene miofilamentos y sí un abundante retículo sarcoplásmico constituyendo el denominado fenotipo “sintético”. El fenotipo “sintético” de músculo liso da origen a toda la matriz proteica de la placa: colágeno, sobre todo colágeno tipo I, pero también colágenos tipos III, IV y V y proteoglicano y elastina.

La placa fibrosa, que puede ser excéntrica o concéntrica, aunque es más frecuentemente concéntrica, es una placa estable que permanece sin modificaciones durante

años, dando lugar al cuadro clínico de la angina estable. Pero que puede progresar también por pequeñas fisuras asintomáticas que producen lesión del endotelio, trombos de plaquetas y fibrina que se incorporan en la placa. Este crecimiento lento y subclínico puede conducir a la oclusión total del vaso, que en 75% de los casos es asintomática porque se crea circulación colateral compensadora.

4. ROTURA DE LA PLACA.

La rotura de la placa es un fenómeno común que suele ocurrir durante el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, y en la mayoría de los casos, se produce de un modo clínicamente silencioso. Probablemente es el mecanismo subyacente más importante para que se produzca un empeoramiento brusco y rápido de la placa. Con frecuencia se encuentran eritrocitos, plaquetas, fibrina y otras proteínas del plasma, bien cubriendo las placas ateroscleróticas o en su interior, indicando que la trombosis y la hemorragia, después de la rotura de la placa, pueden contribuir significativamente a la evolución de las placas bien desarrolladas (3,36).

La rotura de las placas vulnerables (aquellas constituidas en su mayor parte por componente ateromatoso, sobre el tejido de colágeno) va seguida de trombosis intraluminal o de hemorragia de intensidad variable en el seno de la papilla blanda, provocando un aumento de tamaño rápido de la lesión.

El riesgo de rotura de las placas depende de ciertas características intrínsecas de cada placa (de su vulnerabilidad) y de fuerzas extrínsecas que actúan sobre las placas (desencadenantes de la rotura). Las primeras predisponen o favorecen la rotura de las

años, dando lugar al cuadro clínico de la angina estable. Pero que puede progresar también por pequeñas fisuras asintomáticas que producen lesión del endotelio, trombos de plaquetas y fibrina que se incorporan en la placa. Este crecimiento lento y subclínico puede conducir a la oclusión total del vaso, que en 75% de los casos es asintomática porque se crea circulación colateral compensadora.

4. ROTURA DE LA PLACA.

La rotura de la placa es un fenómeno común que suele ocurrir durante el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, y en la mayoría de los casos, se produce de un modo clínicamente silencioso. Probablemente es el mecanismo subyacente más importante para que se produzca un empeoramiento brusco y rápido de la placa. Con frecuencia se encuentran eritrocitos, plaquetas, fibrina y otras proteínas del plasma, bien cubriendo las placas ateroscleróticas o en su interior, indicando que la trombosis y la hemorragia, después de la rotura de la placa, pueden contribuir significativamente a la evolución de las placas bien desarrolladas (3,36).

La rotura de las placas vulnerables (aquellas constituidas en su mayor parte por componente ateromatoso, sobre el tejido de colágeno) va seguida de trombosis intraluminal o de hemorragia de intensidad variable en el seno de la papilla blanda, provocando un aumento de tamaño rápido de la lesión.

El riesgo de rotura de las placas depende de ciertas características intrínsecas de cada placa (de su vulnerabilidad) y de fuerzas extrínsecas que actúan sobre las placas (desencadenantes de la rotura). Las primeras predisponen o favorecen la rotura de las

placas, mientras que las segundas pueden desencadenar esa rotura si existen placas vulnerables

La rotura o fisurización de la placa se debe a adelgazamiento, debilidad y final rotura o aparición de grietas en la caperuza fibrosa. Como la fuerza elástica de esa caperuza depende en gran parte de la cantidad de colágeno es un paso decisivo hacia la rotura de la placa. La pérdida de matriz colágena podría deberse a degradación excesiva o a menor síntesis de la matriz (es decir, a disregulación de la matriz). Actualmente se ha demostrado que los macrófagos y, en menor grado, las células espumosas derivadas de las fibras musculares lisas que se encuentran en las placas ateroscleróticas producen una familia de *metaloproteinasas (MMP)* neutras que degradan la matriz y son capaces de descomponer prácticamente todos los componentes de la matriz extracelular (3,36)

5. POSIBLES FACTORES QUE PROVOCAN LA ROTURA DE LA PLACA: PAPEL DE LA INFLAMACION Y LA INFECCION.

El dato histológico de la presencia de células inflamatorias activadas (macrófagos, linfocitos T, mastocitos) que se acumulan en las placas ateroscleróticas, especialmente en los sitios de la placa rotos o expuestos a una rotura inminente, unido al aumento de los niveles circulantes de los marcadores de la inflamación (proteína C reactiva, amiloide A sérica, moléculas de adhesión leucocitarias) en la enfermedad vascular aterosclerótica ha hecho pensar que podría existir relación entre la inflamación y la aterotrombosis. Esta idea

placas, mientras que las segundas pueden desencadenar esa rotura si existen placas vulnerables

La rotura o fisurización de la placa se debe a adelgazamiento, debilidad y final rotura o aparición de grietas en la caperuza fibrosa. Como la fuerza elástica de esa caperuza depende en gran parte de la cantidad de colágeno es un paso decisivo hacia la rotura de la placa. La pérdida de matriz colágena podría deberse a degradación excesiva o a menor síntesis de la matriz (es decir, a disregulación de la matriz). Actualmente se ha demostrado que los macrófagos y, en menor grado, las células espumosas derivadas de las fibras musculares lisas que se encuentran en las placas ateroscleróticas producen una familia de *metaloproteinasas (MMP)* neutras que degradan la matriz y son capaces de descomponer prácticamente todos los componentes de la matriz extracelular (3,36)

5. POSIBLES FACTORES QUE PROVOCAN LA ROTURA DE LA PLACA: PAPEL DE LA INFLAMACION Y LA INFECCION.

El dato histológico de la presencia de células inflamatorias activadas (macrófagos, linfocitos T, mastocitos) que se acumulan en las placas ateroscleróticas, especialmente en los sitios de la placa rotos o expuestos a una rotura inminente, unido al aumento de los niveles circulantes de los marcadores de la inflamación (proteína C reactiva, amiloide A sérica, moléculas de adhesión leucocitarias) en la enfermedad vascular aterosclerótica ha hecho pensar que podría existir relación entre la inflamación y la aterotrombosis. Esta idea

se basa también en los estudios epidemiológicos que demuestran las consecuencias pronósticas desfavorables que implican las concentraciones elevadas de los marcadores circulantes de la inflamación, así como en los convincentes apoyos fisiopatológicos de la rotura de la placa y la trombosis citados anteriormente

Siguen sin estar cien por ciento definidos los factores exactos que desencadenan la inflamación en la aterosclerosis, pero se ha responsabilizado a la hipercolesterolemia, a las lipoproteínas alteradas que contiene la placa aterosclerótica y, a las infecciones de la pared arterial por *Chlamydia pneumoniae* o de sitios distantes, como las causadas por *Helicobacter pylori*, la bronquitis crónica y la gingivitis

La infección por *Chlamydia* estimula la actividad coagulante de las células endoteliales y la formación de células espumosas por los macrófagos expuestos a las lipoproteínas de baja densidad

Se ha probado que la proteína del golpe de calor de las clamidias regula al alza las MMP de los macrófagos mantenidos en cultivo de tejidos. Finalmente, hay dos estudios que señalan el tratamiento de las clamidias con antibióticos macrólidos puede disminuir el riesgo de repetición de los síndromes coronarios agudos en los pacientes con coronariopatías (3,39)

6. TROMBOSIS AGUDA.

TROMBOSIS CONSECUTIVA A LA ROTURA DE LA PLACA.

La fractura de la caperuza fibrosa provoca un cambio en la geometría de la placa y pone en contacto al material subyacente trombogénico con los mediadores de la coagulación y la trombosis intravascular, dando lugar a una lesión complicada o de tipo VO. El conglomerado de plaquetas y fibrina que cubre el área expuesta está formando un coágulo blanco por encima de la placa rota. Sobre ese conglomerado, la fibrina y los hematíes forman un coágulo rojo, el trombo se agranda y el riego sanguíneo se altera, apareciendo estasis circulatoria local.

El trombo mural, que la mayoría de las veces no produce oclusión y es asintomático, sufre un proceso de organización que va seguido del empeoramiento de la lesión aterosclerótica. Los trombos que reducen el flujo provocan isquemia del miocardio situado abajo del punto ocluido, especialmente si no hay circulación colateral.

En una placa rota y ulcerada hay varios componentes que tienen un marcado efecto trombógeno. De ellos, el núcleo rico en lípidos y con abundantes ésteres de colesterol es el más trombógeno y donde mejor se tiñe el factor tisular.

Se cree que el *factor tisular (FT)*, una glucoproteína elaborada por las células que infiltran la placa, es un regulador importante de la coagulación, la trombosis y la hemostasia. El FT forma un complejo de gran afinidad con los factores de la coagulación VII/VIIa, el complejo FT/VIIa activa a los factores IX y X, que generan la trombina. El FT se encuentra normalmente en la adventicia arterial, pero todas las células importantes que existen en la placa aterosclerótica (fibras musculares lisas, macrófagos y células

endoteliales) son capaces de expresar el FT. Este factor se encuentra también en sitios extracelulares, en el núcleo rico en lípidos y en la matriz fibrosa.

Algunos factores hemostáticos, como el fibrinógeno, el factor de von Willebrand y el factor VIIa, se asocian a mayores riesgos de enfermedad cardiovascular. Puede aparecer el déficit de la fibrinólisis debido a la producción por las plaquetas del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

Como consecuencia de las primeras lesiones del endotelio vascular, puede aparecer vasoconstricción local y una interacción entre las plaquetas y la pared vascular. La interacción entre la superficie vascular desprovista de su endotelio y las plaquetas circulantes estimula a las fibras musculares lisas y la síntesis de matriz extracelular, efectos ambos debidos a la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Así se produce una vasoconstricción dependiente de las plaquetas que está mediada por la serotonina y por el tromboxano A₂. Tras la lesión de la pared vascular y la pérdida de su endotelio, se produce vasoconstricción dependiente de la trombina, lo que sugiere la existencia de una interacción directa de estas sustancias con las fibras musculares lisas de la pared vascular (14,36).

DISFUNCION ENDOTELIAL

1. DEFINICION.

La disfunción endotelial (DE) representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular. Además constituye un episodio temprano de la aterosclerosis que precede a la formación de la placa de ateroma. Estudios recientes indican que la DE en el árbol coronario es un marcador pronóstico (38)

2. MECANISMOS ETIOPATOGENICOS.

En las últimas dos décadas se ha demostrado cómo los factores de riesgo coronario clásicos (dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc), así como otros factores de riesgo más recientemente implicados en la aterogénesis (homocisteína, radicales libres de O₂, infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico), son capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales y alterar sus múltiples funciones (9,31,44)

La DE resulta en la adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular, liberación de factores de crecimiento con tendencia a la proliferación de células musculares lisas y perturbación del equilibrio trombótico-trombolítico, también da lugar a una regulación anormal del tono vascular. La DE representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el tono vascular y para inhibir los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y de proliferación celular.

Diversos estudios clínicos han probado que la DE, producida por los llamados factores de riesgo coronario, no sólo ocurre en los grandes vasos, como pueden ser las

DISFUNCION ENDOTELIAL

1. DEFINICION.

La disfunción endotelial (DE) representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular. Además constituye un episodio temprano de la aterosclerosis que precede a la formación de la placa de ateroma. Estudios recientes indican que la DE en el árbol coronario es un marcador pronóstico (38)

2. MECANISMOS ETIOPATOGENICOS.

En las últimas dos décadas se ha demostrado cómo los factores de riesgo coronario clásicos (dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc), así como otros factores de riesgo más recientemente implicados en la aterogénesis (homocisteína, radicales libres de O₂, infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico), son capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales y alterar sus múltiples funciones (9,31,44)

La DE resulta en la adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular, liberación de factores de crecimiento con tendencia a la proliferación de células musculares lisas y perturbación del equilibrio trombótico-trombolítico, también da lugar a una regulación anormal del tono vascular. La DE representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el tono vascular y para inhibir los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y de proliferación celular.

Diversos estudios clínicos han probado que la DE, producida por los llamados factores de riesgo coronario, no sólo ocurre en los grandes vasos, como pueden ser las

arterias coronarias epicárdicas, sino también en la microcirculación y en la circulación periférica. La presencia de factores de riesgo resulta en un déficit en la disponibilidad del ON aun en presencia de coronarias angiográficamente normales. Este déficit es debido a la producción de radicales de superóxido en las células endoteliales lesionadas o en otras células circulantes (7,19,24)

Otra observación de importancia clínica es que se ha comprobado que la modificación de los factores de riesgo coronario resulta en la mejoría de la DE, la cual puede llegar a normalizarse aun en fases avanzadas de aterosclerosis. Estas intervenciones sobre los factores de riesgo logran, de esta forma, aumentar la biodisponibilidad del ON, ya sea por aumento de su producción, por disminución de la formación de superóxido O_2 o por una combinación de ambos (31)

3. ACTUACIONES TERAPÉUTICAS SOBRE EL ENDOTELIO.

Además de la modificación, o supresión, de los factores de riesgo anteriormente mencionados, existen en la actualidad medicamentos que han demostrado mejorar la función vasodilatadora del endotelio en diversos ensayos clínicos. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los hipolipemiantes como las estatinas, diversas sustancias antioxidantes, los estrógenos sintéticos y el ácido fólico (21,22,23,26)

Con respecto al efecto de los IECA sobre la función endotelial, el estudio TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) demostró que, después de 6 meses de tratamiento con quinapril, mejoró la DE coronaria en pacientes con mínima aterosclerosis y

arterias coronarias epicárdicas, sino también en la microcirculación y en la circulación periférica. La presencia de factores de riesgo resulta en un déficit en la disponibilidad del ON aun en presencia de coronarias angiográficamente normales. Este déficit es debido a la producción de radicales de superóxido en las células endoteliales lesionadas o en otras células circulantes (7,19,24)

Otra observación de importancia clínica es que se ha comprobado que la modificación de los factores de riesgo coronario resulta en la mejoría de la DE, la cual puede llegar a normalizarse aun en fases avanzadas de aterosclerosis. Estas intervenciones sobre los factores de riesgo logran, de esta forma, aumentar biodisponibilidad del ON, ya sea por aumento de su producción, por disminución de la formación de superóxido O_2 o por una combinación de ambos (31)

3. ACTUACIONES TERAPÉUTICAS SOBRE EL ENDOTELIO.

Además de la modificación, o supresión, de los factores de riesgo anteriormente mencionados, existen en la actualidad medicamentos que han demostrado mejorar la función vasodilatadora del endotelio en diversos ensayos clínicos. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los hipolipemiantes como las estatinas, diversas sustancias antioxidantes, los estrógenos sintéticos y el ácido fólico (21,22,23,26)

Con respecto al efecto de los IECA sobre la función endotelial, el estudio TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) demostró que, después de 6 meses de tratamiento con quinapril, mejoró la DE coronaria en pacientes con mínima aterosclerosis y

leve hiperlipidemia. Además de su influencia beneficiosa sobre la motilidad de las arterias epicárdicas, los IECA parecen tener también un efecto positivo en la regulación de la motilidad de los vasos de resistencia. Varios mecanismos pueden ser la causa de estos efectos: la disminución del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II sobre las paredes de los vasos, la inhibición de la producción de endotelina, que es estimulada por la angiotensina II y, además, la liberación de bradicinina, la cual promueve, a su vez, la producción de ON (25,34)

El tratamiento de la hipercolesterolemia también tiene un efecto beneficioso sobre la DE. La reducción del colesterol sérico se ha visto asociada a una reducción de episodios coronarios, mejoría de la supervivencia y disminución de la isquemia miocárdica. Sin embargo, es importante reconocer que el tratamiento con estatinas puede mejorar la función endotelial independientemente de la reducción de las cifras de colesterol en pacientes con enfermedad coronaria. En los estudios con HIPOLIPEMIANTEs se observó una disminución de episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos, e incluso en aquellos que tenían un valor medio de colesterol, a pesar de que en la angiografía se evidenciase sólo una mínima regresión de las placas de ateroma. Estos resultados orientan hacia la posibilidad de que el efecto beneficioso de estos fármacos se asocie no sólo a su capacidad para disminuir las cifras de colesterol, sino a una reducción de la actividad inflamatoria de las placas de ateroma. Las ESTATINAS pueden también, de este modo, mejorar la función del endotelio. Otros estudios experimentales demostraron asimismo que las estatinas ejercen un efecto modulador directamente sobre la enzima que regula la producción de ON (22,26,37,43)

El aumento del estrés oxidativo se ha relacionado también con una alteración de la función endotelial en la aterosclerosis. De acuerdo con esto se ha señalado que el efecto

antioxidante de las vitaminas C y E puede mejorar la función endotelial en pacientes con una alta concentración de LDL (44)

Más recientemente se ha demostrado que, en sujetos con hiperhomocisteinemia, el *suplemento de ácido fólico mejora la DE asociada a esta alteración metabólica, con potenciales beneficios en el proceso aterosclerótico* (33)

EL ESTUDIO DE LA FUNCION ENDOTELIAL CORONARIA EN EL CAMPO CLINICO.

1 TECNICAS INVASIVAS

La función endotelial coronaria ha sido ampliamente estudiada en los últimos años mediante la observación indirecta del comportamiento del endotelio ante diversos estímulos fisiológicos y farmacológicos

Entre estos estímulos, la administración de *acetilcolina* ha sido uno de los más utilizados, ya que los mecanismos por los que actúa dicha sustancia sobre el endotelio son, en la actualidad, mejor comprendidos (38)

La respuesta fisiológica del árbol coronario frente a la acetilcolina es la vasodilatación, y dicha respuesta está mediada por el endotelio. La acetilcolina endógena penetra en el endotelio por vía extraluminal a través de las terminaciones nerviosas de la adventicia produciendo la apertura de los canales de calcio en la membrana de las células endoteliales. El calcio entonces se une a la calmodulina y se produce la estimulación de la enzima óxido nítrico-sintetasa (NOS), que es la causante de la conversión de la L-arginina en ON, el ON actúa finalmente sobre la musculatura lisa produciendo una respuesta de vasodilatación. Cuando la acetilcolina se administra de forma exógena por vía intraluminal, su mecanismo de acción depende del efecto neto de esta sustancia sobre la musculatura lisa. Cuando el endotelio está intacto, su acción final es la de producir vasodilatación por medio de la estimulación de la producción de ON, sin embargo, cuando el endotelio está lesionado, la acetilcolina actúa directamente sobre los receptores muscarínicos del músculo liso y produce vasoconstricción (1,2)

Este mecanismo explica por qué en individuos con factores de riesgo cardiovascular, o con síntomas de aterosclerosis coronaria establecida, existe una respuesta anómala de vasoconstricción frente a la acetilcolina, que se conoce con el nombre de “vasoconstricción paradójica”

Los estímulos mecánicos, como el hiperflujo sanguíneo, también son capaces de estimular la producción de la enzima NOS y, por tanto, producir ON e inducir vasodilatación

Disponer de inhibidores de la NOS ha permitido estudiar el papel funcional de esta enzima y del ON sobre en endotelio en condiciones basales y experimentales. Se ha observado que, tras la infusión de *L-Ngmonometil-arginina (L-NMMA)*, un inhibidor de la enzima NOS, se suprime la respuesta de vasodilatación frente a la acetilcolina

De acuerdo con estos hechos, se ha postulado que la actividad vasodilatadora de la acetilcolina depende de la integridad del sistema del ON endotelial. Así pues, la presencia de vasoconstricción arterial ante la acetilcolina puede considerarse un signo de disfunción endotelial, particularmente relacionado con la modulación del tono vascular

Como era de esperar, estas observaciones utilizando técnicas invasivas estimularon la búsqueda de métodos no invasivos que pudieran sustituir a la angiografía en el estudio de la DE. Un método invasivo como la angiografía no resulta el más práctico para el estudio sistemático de procesos evolutivos como la aterosclerosis y tampoco estaría justificado su uso en la investigación de alteraciones vasculares prematuras en sujetos libres de síntomas. Esta metodología invasiva también representa una limitación para el seguimiento de la progresión y/o reversibilidad de la enfermedad coronaria

2. TECNICAS NO INVASIVAS.

En 1992 Celermajer et al, utilizaron por primera vez un método no invasivo para la evaluación de la DE en arterias periféricas, que estaba basado en el uso de ultrasonidos. La técnica empleada por Celermajer et al se basa en la observación, por medio de ultrasonidos de alta resolución, de los cambios de diámetro que se producen en la arteria braquial como respuesta a un estímulo que, en condiciones fisiológicas, produce un aumento de la liberación de ON. Este estímulo puede ser mecánico como, por ejemplo, un aumento de flujo sanguíneo dentro de las arterias. Esto puede producirse inflando un manguito de presión en el antebrazo, lo que provoca la oclusión temporal de la arteria humeral. Por medio del ultrasonido se mide el diámetro de la arteria en estudio en situación basal, y luego se valora primero la respuesta de la arteria ante el incremento de flujo secundario a la oclusión. Posteriormente se mide la respuesta al diámetro arterial ante la administración de nitroglicerina. En arterias sanas, el incremento de flujo tras la oclusión causa dilatación de los vasos, por liberación de ON, "*vasodilatación endotelio dependiente*", (VDED). Este mecanismo, sin embargo, falla en presencia de DE. La respuesta vascular de vasodilatación a la nitroglicerina es "*endotelio-independiente*", ya que ésta tiene una acción directa sobre el músculo liso y, por tanto, su acción no se ve afectada por la presencia de DE (6).

Utilizando este método, aplicado a la arteria braquial, Celermajer et al, demostraron que la DE está presente en sujetos jóvenes con alto riesgo de padecer aterosclerosis, aun antes de que exista otra evidencia clínica de ella. En este estudio, la VDED se hallaba notablemente reducida o ausente en sujetos con alto riesgo, en comparación con el grupo de control. En este último se observó que, en arterias de diámetro inferior o igual a 6mm, se

conseguía una dilatación media del 10% (actualmente considerada como la respuesta fisiológica a este estímulo en particular)

El método propuesto por Celermajer et al ha sido posteriormente validado en diferentes estudios, los cuales han confirmado una adecuada exactitud y reproducibilidad Leeson et al estudiaron, en un grupo de jóvenes sanos de ambos sexos, la relación entre la respuesta de VDED y la duración de la oclusión del antebrazo. Estos autores observaron y cuantificaron el tipo de respuesta obtenida al aplicar la oclusión durante 6 tiempos diferentes (30s y 1.5, 2.5, 3.5, 4.5 y 8 min) posteriormente, administraron nitroglicerina de forma seriada, en seis dosis (10, 20, 50, 100, 200 y 400µg) y observaron que tanto la magnitud de la dilatación de la arteria braquial como la duración del cambio máximo de diámetro se incrementaban de forma proporcional a la duración del tiempo de la oclusión. Esto ocurría hasta alcanzar un tiempo de 4.5min, que era el momento en el que se obtenía la máxima respuesta (dilatación media de 9.6%). Ocluyendo la arteria más allá de este tiempo no se apreciaban incrementos mayores en el diámetro vascular. En este estudio también se *observó que el máximo aumento de la respuesta vasodilatadora se producía con dosis de 200µg de nitroglicerina* (15,16,17)

En cuanto a la variabilidad de esta técnica, Sorensen et al, en 1995, demostraron que la respuesta de VDED en adultos sanos se mantiene constante a lo largo del tiempo. Estos autores observaron a los cuatro meses sólo una pequeña variabilidad de dicha respuesta con respecto a la inicial (38)

En relación con la utilidad diagnóstica de esta técnica en el campo de la enfermedad coronaria, tiene mucha importancia el estudio realizado por Anderson et al, en el que se confirma la relación entre la respuesta vasodilatadora de la circulación periférica (arterias braquial y femoral) y la respuesta de la circulación coronaria ante estímulos para la

producción y liberación de ON. En este estudio se obtuvieron los siguientes resultados: a) la vasodilatación de la arteria braquial, secundaria a la hiperemia, fue mayor en pacientes cuyas coronarias tenían una función endotelial normal (determinada por la respuesta normal de vasodilatación frente a la acetilcolina) que en aquellos que presentaban DE en el árbol coronario, b) en contraste, la respuesta a la nitroglicerina fue normal en ambos casos, tanto en arterias coronarias como en las periféricas, y c) los pacientes con coronarias normales tuvieron una respuesta VDED de la arteria braquial significativamente mayor que aquellos con evidencia de enfermedad coronaria, en este caso, la respuesta a la nitroglicerina también fue similar entre ambos grupos. La interacción entre enfermedad coronaria y función endotelial también fue explorada por estos autores: los pacientes que presentaban tanto enfermedad coronaria como DE tuvieron la respuesta VDED más baja, los pacientes con coronarias normales, pero con DE tuvieron una respuesta VDED intermedia, y los pacientes con coronarias normales y sin DE tuvieron la mejor respuesta VDED (1).

Schroeder et al publicaron un trabajo cuyo objetivo fue determinar el valor de esta técnica como monitorización en 122 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. El valor predictivo de la respuesta VDED fue comparado con el de la clínica, el de la prueba de esfuerzo y el de la prueba de imagen de perfusión miocárdica. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una coronariografía de forma programada. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en comparación con la clínica de angina (sensibilidad, 95%, especificidad, 47,6%), la prueba de esfuerzo (sensibilidad, 82,4%, especificidad, 57,1%) y la prueba de imagen (sensibilidad, 100%), la respuesta VDED tuvo la mejor especificidad en el diagnóstico de enfermedad coronaria (81%) y además presentó una sensibilidad del 71%, un valor predictivo del 95% y un valor predictivo negativo del 41% (35).



En pacientes con síndrome X (angina de esfuerzo, prueba de esfuerzo positiva y coronarias normales), Lekakis et al comunicaron una respuesta de VDED significativamente menor en estos pacientes que en voluntarios sanos (grupo control) La respuesta de los pacientes con síndrome X fue similar a la observada en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria establecida El resultado de estas observaciones indica que la angina microvascular forma parte de un proceso generalizado que envuelve tanto la circulación coronaria como la arterial periférica, y que altera la VDED de modo similar a como lo hace el proceso aterosclerótico (24)

3. UTILIDAD CLINICA DE LA MEDICION DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL.

Con respecto a la utilidad de esta técnica, en el momento actual, no se sabe con certeza si la presencia de DE aporta información adicional a aquella que ahora podemos obtener con otros métodos, particularmente en relación con el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad coronaria Tampoco existe suficiente evidencia científica sobre el efecto a largo plazo (mortalidad y episodios coronarios) de intervenciones terapéuticas que mejoran la DE

El estudio de la VDED de la arteria braquial por ultrasonidos se ha utilizado como marcador de actividad inflamatoria en el seguimiento de los pacientes En un reciente trabajo, Simisalo et al, se demostró que existe una relación entre los valores de proteína C

En pacientes con síndrome X (angina de esfuerzo, prueba de esfuerzo positiva y coronarias normales), Lekakis et al comunicaron una respuesta de VDED significativamente menor en estos pacientes que en voluntarios sanos (grupo control) La respuesta de los pacientes con síndrome X fue similar a la observada en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria establecida El resultado de estas observaciones indica que la angina microvascular forma parte de un proceso generalizado que envuelve tanto la circulación coronaria como la arterial periférica, y que altera la VDED de modo similar a como lo hace el proceso aterosclerótico (24)

3. UTILIDAD CLINICA DE LA MEDICION DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL.

Con respecto a la utilidad de esta técnica, en el momento actual, no se sabe con certeza si la presencia de DE aporta información adicional a aquella que ahora podemos obtener con otros métodos, particularmente en relación con el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad coronaria Tampoco existe suficiente evidencia científica sobre el efecto a largo plazo (mortalidad y episodios coronarios) de intervenciones terapéuticas que mejoran la DE

El estudio de la VDED de la arteria braquial por ultrasonidos se ha utilizado como marcador de actividad inflamatoria en el seguimiento de los pacientes En un reciente trabajo, Simisalo et al, se demostró que existe una relación entre los valores de proteína C

reactiva y otros marcadores de inflamación con la presencia de DE y la existencia de aterosclerosis coronaria (39)

Todas las aplicaciones de la técnica de ultrasonidos, requieren ser objetivamente estudiadas para establecer su utilidad. En cuanto a su uso como indicador de progresión de aterosclerosis, Suwaidi et al observaron que los pacientes con signos de DE severa tuvieron una peor evolución clínica, con mayor tasas de episodios coronarios, en comparación con aquellos pacientes con DE leve o sin signos de ella. Esta observación es interesante, ya que esta técnica quizá pueda, si los estudios así lo demuestran, ser utilizada como marcador de vulnerabilidad de la placa de ateroma. Su uso para predecir la probable aparición de episodios coronarios agudos representaría una contribución muy importante a la Cardiología contemporánea (35,40,41)



CONCLUSIONES

El endotelio es un órgano muy activo, que cubre una inmensa área de superficie de más de 1,000m², y cuyo peso total es de 3kg, constantemente sintetiza y libera una variedad de moléculas que pueden todas contribuir a la regulación del tono arterial “El endotelio aparece para servir como un mecanoreceptor entre la vasculatura que sensa flujo o presión y modula el tono vascular en forma adecuada” (32)

La disfunción endotelial es un fenómeno temprano en la génesis y evolución de la aterosclerosis y la hipertensión arterial, además, mediante diversos mecanismos, éstos terminan dañando todavía más, estructural y funcionalmente, el endotelio

Tanto en la prevención primaria de los desórdenes cardiovasculares mencionados, como en la prevención primaria y secundaria de sus complicaciones parenquimatosas, aparte de intentar modificar los factores patogénicos primarios (dislipidemia, hipertensión, entre otros), es imperativo establecer asimismo estrategias de vasoprotección

Despierta un gran interés disponer de una técnica no invasiva que nos permita conocer el estado del endotelio vascular periférico y relacionarlo con la presencia de enfermedad coronaria además de servir de instrumento para el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, aportando datos sobre su progresión y reversibilidad tras las adecuadas intervenciones terapéuticas

El estudio de la respuesta vasomotora de la arterial braquial por ultrasonidos constituye una técnica prometedora hasta el momento

Otra aplicación interesante de esta técnica podría ser su uso en la identificación de pacientes que pudieran beneficiarse de determinada intervención terapéutica, por ejemplo, aquellos con bajo o moderado perfil de riesgo coronario de acuerdo con los factores de

riesgo convencionales, pero sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica, en los que se observen signos de DE. En éstos podría iniciarse la prevención primaria con fármacos (IECAS, Estatinas, antiagregantes plaquetarios, etc.), a pesar del riesgo relativamente bajo que los mismos tendrían desde la perspectiva de los factores de riesgo convencionales.

El estudio no invasivo de la VDED podría ser útil también en el seguimiento de los pacientes con enfermedad coronaria establecida, en los que la persistencia de DE, a pesar de la correcta intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular, puede orientarnos hacia un subgrupo con mayor probabilidad de desarrollar episodios adversos y que, por tanto, requerirán una mayor vigilancia e intensificación del tratamiento. Así mismo, pacientes con enfermedad aterosclerótica demostrada, en los que se observe una regresión de la DE en respuesta al tratamiento, podrían ser considerados quizá como un grupo de menor riesgo, ante el cual las armas terapéuticas aplicadas están resultando eficaces.

La técnica de la medición del diámetro de la arteria braquial por ultrasonidos parece, en el momento actual, una herramienta idónea que deberá ser adecuadamente investigada para determinar su utilidad en el campo clínico.

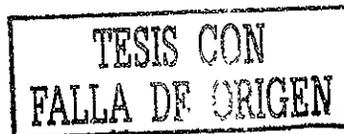
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS.

- 1 Anderson T , Uehata A , Gerhard M , et al Close relation of Endothelial Function in the Human Coronary and Peripheral Circulations *J Am Coll Cardiol* 1995, 26 1235-41
- 2 Anderson T , Elstem E , Haber H , et al Comparative Study of ACE-Inhibition, Angiotensin II Antagonism, and Calcium Channel Blockade on Flow- Mediated Vasodilation in Patients With Coronary Disease (BANFF Study) *J Am Coll Cardiol* 2000, 35 60-6
- 3 Berg R H , Falk E Fisiopatología de la Rotura de la placa *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica* Vol 2, 1999 Mc Graw-Hill Interamericana
- 4 Braunwald E , Zipes D , Libby P *Heart Disease*, Vol 2, 6th Edition W B Sanders Company, USA 2001 1087-1363
- 5 Cannon R O , Role of nitric oxide in cardiovascular disease focus on the endothelium *Clinical Chemistry* 1998, 44 (8 Pt 2) 1809-19
- 6 Celermajer D S , Sorensen K E , Gooch V M , et al Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis *Lancet* 1992, 340 1111-5
- 7 Cooper A , Heagerty A M , Endothelial dysfunction in human intramyocardial small arteries in atherosclerosis and hypercholesterolemia *Am J. Physiol* 275 (*Heart Circ Physiol* 44) 1998, H1482-H1488
- 8 Dugi K A , Rader D J , Lipoproteins and the endothelium insights from clinical research *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 26(5) 513-9, 2000

- 9 Feron O , Dessy Ch , Desager J , et al Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibition Promotes Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation Through a decrease in Caveolin Abundance *Circulation* 103(1) 113-118, 2001
- 10 Fischer A , Guststein D E , Fuster Valentin Trombosis y Trastornos de la Coagulación en los Síndromes Coronarios Agudos *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica* Vol 2, 1999 Mc Graw-Hill Interamericana
- 11 Furchgott R F , Bhadrakom S Reactions of strips of rabbit aorta to epinephrine, isopropylarterenol, sodium nitrite and other drugs *J Pharmacol Exp Ther* 1953, 108 129-143
- 12 Furchgott Robert F , PhD The Discovery of Endothelium-Derived Relaxing Factor and Its Importance in the Identification of Nitric Oxide *JAMA*, 1996, 276 1186-1188
- 13 Furchgott R F , Zawadzki J V , The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine *Nature*, 1980, 288 373-376
- 14 Fuster V , Wayne R , O'Rourke R *The Heart* 10th Edition Volume 1 International Edition McGraw-Hill, New York, USA 2001 1065-1131
- 15 Guler N , Bilge M , Eryonucu B , et al Brachial Artery Blood Flow Velocity Pattern in Patients with Congestive Heart Failure Duplex Doppler Ultrasonographic Assessment *Angiology*, 2000, 51(3) 207-211
- 16 Hamabe A , Takase B , Uehata A , et al Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in the Brachial Artery in Variant Angina Pectoris and the Effect of Intravenous Administration of Vitamin C *The American Journal of Cardiology* 2001, 87(10) 1154-1159
- 17 Hata A , Reid Ch L , Ogata T , et al Reproducibility of Brachial artery Ultrasound Measurements *Echocardiography*, 1999, 16 367-372



- 18 Herrmann J , Leiman A The endothelium dysfunction and beyond *Journal of Nuclear Cardiology*, 2001, 8(2) 197-206
- 19 Holubarsch CJ Endothelial dysfunction impact on epicardial coronary arteries and microcirculation *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, 2000, 26 (5) 547-51
- 20 Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática *Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social*, Cuaderno Núm 14, México , D F , 1996
- 21 Iráculis E , Cequier A , Sabaté M , et al Mejoría de la Disfuncion endotelial al reducir las concentraciones lipídicas en pacientes con hipercolesterolemia y arterias coronarias normales *Rev Esp Cardiol.*, 2001, 54 685-692
- 22 Knopp R H Drug Treatment of Lipid Disorders *N Engl J Med*, 1999, 341 (7) 498-511
- 23 Landmesser U , Hornig B , Drexler H Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia mechanisms, pathophysiological importance and therapeutic interventions *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, 2000, 26(5) 529-37
- 24 Lekakis J , Papamichael Ch , Vemmos C , et al Peripheral Vascular Endothelial Dysfunction in Patients With Angina Pectoris and Normal Coronary Arteriograms *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 541-6
- 25 Mancini J , Henry G , Macaya C , et al Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study *Circulation*, 1996, 94 258-265
- 26 Maron D , Fazio S , Linton M Current Perspectives on Statins *Circulation*, 2000, 101(2) 207-220

- 27 Meaney E *El papel del Endotelio en las Enfermedades Cardiovasculares*, México, D F , Mercadotecnia de Innovación y desarrollo, S A de C V , 1999
- 28 Moncada S , Palmer RM, Higgs E A Nitric Oxide physiology, pathophysiology and pharmacology *Pharmacol Rev* 1991, 43 109-142
- 29 Mullen M , Kharbanda R , Cross J , et al Heterogenous Natures of Flow-Mediated Dilatation in Human Conduct arteries In Vivo Relevance to Endothelial Dysfunction in Hypercholesterolemia *Circulation Reseach*, 2001, 88(2) 145-151
- 30 Murphy J G *Mayo Clinic Cardiology Review*, Second Edition Lippincott Williams & Wilkins, USA 2000 99-144
- 31 O'Keefe J , Conn R , Lavie C , et al The New Paradigm for Coronary Artery Disease Altering Risk Factors, Atherosclerotic Plaques and Clinical Prognosis *Mayo Clinic Proceedings*, 1996, 71(10) 957-965
- 32 Opie Lionel H *The Heart Physiology, from the cell to circulation* Lippincott-Raven, USA 1997 233-263
- 33 Prakash C Deedwania,MD, FAAC Endothelium A New target for Cardiovascular Therapeutics *J Am Coll Cardiol* , 2000, 35(1) 67-70
- 34 Rajagopalan S , Harrison D G Reversing Endothelial Dysfunction With ACE Inhibitors A New TREND? *Circulation*, 1996, 94 240-243
- 35 Schroeder S , Enderle M , Ossen R , et al Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation as a screening test for coronary artery disease pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography and myocardial perfusion imaging *Am Heart Journal*, 1999,138 731-739



- 36 Shah Prediman K Rotura de la placa y trombosis *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica* Vol 2, 1999 Mc Graw-Hill Interamericana
- 37 Sharma N, Andrews TC Endothelial function as a therapeutic target in coronary disease *Current Atherosclerosis Reports*, 2000, 2 (4) 303-7
- 38 Simón A, Castro A, Kaskı J C Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica *Rev Esp Cardiol* , 2001, 54 211-217
- 39 Sinisalo J, Paronen J, Mattila K, et al Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease *Atherosclerosis*, 2000, 149 403-411
- 40 Steinberg H, Bayazeed B, Hook G, et al Endothelial Dysfunction Is associated With Cholesterol Levels in the High Normal Range in Humans *Circulation*, 1997, 96 3287-3293
- 41 Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, et al Endothelial Dysfunction in Men With Small LDL Particles *Circulation*, 2000,102(7) 716-721
- 42 Vita J, Treasure Ch, Nabel E, et al Coronary Vasomotor Response to Acetylcholine Relates to Risk Factors for Coronary Artery Disease *Circulation*, 1990,81 491-497
- 43 Vogel, Robert A MD Cholesterol Lowering and Endothelial Function *The American Journal of Medicine*, 1999, 107(5) 479-487
- 44 Warnholtz A, Mollnau H, Oelze M, et al Antioxidants and Endothelial Dysfunction in Hyperlipidemia *Current Hypertension Reports*, 2001, 3(1) 53-60
- 45 Zarco, Pedro *Bases Moleculares de la Cardiología Clínica* Editorial Médica Panamericana Madrid, España, 1996 127-155