

Disfunción endotelial, aterogénesis y aterotrombosis

Enrique Melgarejo Rojas, MD.

El endotelio está íntimamente ligado al proceso aterogénico en humanos y es la vía final común y letal de la disfunción endotelial.

Aterogénesis

La enfermedad cardiovascular actualmente es la primera causa de mortalidad en el mundo occidental y para el año 2020 será la principal y primera causa de mortalidad en todo el planeta (1, 2). La enfermedad aterosclerótica en sólo EE.UU., ocasiona la muerte cada año a más gente que a todos los norteamericanos que murieron en las cuatro grandes guerras del siglo pasado.

Muchas de estas muertes se presentan incluso antes de que el individuo pueda llegar a un hospital, y de todas las causas cardiovasculares, la enfermedad coronaria ocupa el primer lugar.

Múltiples estudios estratificados y meta-análisis, muestran que la disminución de las cifras de colesterol conlleva una significativa reducción de la tasa de mortalidad, no sólo en pacientes que han sufrido un ataque cardíaco, sino también en gente que aún no ha sufrido un evento isquémico agudo. Sin embargo, el 35% al 40% de la población que sufre un evento isquémico agudo (muerte súbita, infarto del miocardio o angina inestable), no tiene dislipidemia, hecho que será analizado más adelante (3, 4).

Tanto *in vivo* como de manera clínica, se ha demostrado que la hiperlipidemia ocasiona disfunción endotelial directa, la cual se demuestra por una acción vasoconstrictora (paradójica) a la acetil colina, incluso mucho antes de que se pueda detectar cualquier placa en el lecho arterial (5).

Factores metabólicos y aterosclerosis

La distribución de la grasa en el organismo implica un comportamiento metabólico y aterogénico diferente (5-7).

La distribución de la grasa central (en manzana o androide, o concentrada más en el abdomen) es más aterogénica, en parte, debido a la asociación con la resistencia a la

insulina y a los niveles más elevados de lipoproteínas. La grasa abdominal es un fiel reflejo de la grasa visceral. Por otra parte, ya se sabe que el adipocito no es simplemente una célula reservorio de grasa sino una célula proinflamatoria que no sólo expresa citokinas sino que además es capaz de activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Finalmente, altera la producción de liponectina y de esta manera se agrava el problema al impedir el mecanismo de saciedad. La gente con sobrepeso (no obesidad) de morfología androide, tiene mayores niveles de glucosa e insulina después de un examen de tolerancia a la glucosa. Esto se debe a que predominan los lipocitos hipertróficos y estas células demuestran resistencia a la insulina. También son metabólicamente más activos liberando ácidos grasos libres (FFA) a partir de la lipólisis, los cuales interfieren con la depuración de la insulina y exacerbando la hipertrigliceridemia. Finalmente, hay una disminución concomitante de la fracción HDL del colesterol, con lo cual se altera el transporte reverso del colesterol y se cierra este círculo vicioso (7).

En la actualidad, el fenotipo de abdomen prominente usualmente va asociado al síndrome metabólico, en el cual ya hay evidencia de daño vascular, siendo además antesala a la diabetes mellitus 2.

La mejor manera de establecer esta anomalía es midiendo la circunferencia abdominal. Los valores normales son < 102 cm en hombres y < 82 cm en mujeres.

Otro factor metabólico que cobra mayor importancia por su aumento cada vez más acentuado, es la diabetes. La diabetes mellitus 2 es una enfermedad vascular de origen metabólico, que inicia su daño vascular desde los picos hiperglicémicos post-prandiales. Esto implica que no se debe esperar a tener niveles altos de glicemia para establecer el diagnóstico de diabetes, sino que en las poblaciones susceptibles o con carga genética, se deban descartar los picos de hiperglicemia post-carga de glucosa e intervenirlos en forma precoz.

Otra entidad que va ligada a la anterior y que ha crecido casi como pandemia, es el síndrome metabólico y su fenotipo de obesidad asociado. Hoy se habla de «diabesity», ya que este síndrome metabólico con sus conocidos elementos, se considera prácticamente como una pre-diabetes si no se

ajusta el estilo de vida (cambios terapéuticos en el estilo de vida). Desde esta etapa hay daño y disfunción endotelial demostrada.

Otros factores de riesgo modificables y aterogénesis

Se sabe que otros factores de riesgo inducen (e independientemente) aterogénesis y/o disfunción endotelial, la cual terminará en daño vascular. Entre los conocidos está la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo (usualmente copartícipes en el síndrome metabólico), y el manejo inadecuado del estrés con una alta carga de hostilidad.

Últimamente, han aparecido los llamados factores de riesgo emergentes, los cuales comprenden en resumen un fondo de inflamación crónica. Dentro de éstos se destacan infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus y *Helicobacter pylori*, y por factores como hiperhomocisteinemia, depresión e incluso epidemias de influenza.

No está dentro del contexto de este tema el desarrollo de estos factores emergentes, pero se recuerda que deben tenerse en cuenta (4).

Endotelio y aterogénesis

El endotelio está estratégicamente ubicado entre la sangre y los tejidos, y como tal, forma una barrera dinámica y funcional.

El endotelio puede considerarse como un (nuevo) órgano ubicuo y como una extensa malla que funciona además como una fábrica metabólica que produce continuamente moléculas y sustancias, incluso con funciones disímiles (cumple el principio del ying y el yang). Produce sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, mitógenas y antimitógenas, oxidantes y antioxidantes, proliferativas y antiproliferativas. De su equilibrio depende la homeostasis y la salud vascular. De otra manera, de su desequilibrio dependerá la disfunción endotelial reconocida hoy día como el primer detonante y marcador de enfermedades cerebro-cardiovasculares, inflamación, crecimiento y propagación de tumores sólidos e incluso alteración de la memoria.

La aterogénesis es el resultado de una disfunción endotelial y la consecuencia de la pérdida de la integridad vascular.

La disfunción endotelial puede ser causada por efectos genéticos, bioquímicos, hemodinámicos y ambientales (inadecuados estilos de vida), influenciados por los conocidos factores de riesgo, en donde la fracción del colesterol LDL es el mecanismo desencadenante más frecuente, además de la hipertensión, el tabaquismo, la homocisteína, los procesos inmuno-inflamatorios y la diabetes.

Al someter modelos animales a dietas ricas en colesterol, se produce un cambio en el fenotipo del endotelio, en el cual éste cambia su estructura «lisa» por una estructura «pegajosa», facilitando la adhesión del monocito, simplemente por la expresión de las moléculas de adhesión (7-10).

Consecuencias aterogénicas de la disfunción endotelial

Una vez que el endotelio se convierte en disfuncionante por la agresión producida por los denominados factores de riesgo, se inicia una cascada de eventos que, de no ser intervenidos, inexorablemente llevan a daño funcional y estructural, y hasta a la muerte misma (10-13). Esta enorme cascada puede resumirse en:

- Reducción en la producción de óxido nítrico.
- Pérdida del control del tono vascular.
- Aumento de la adhesión plaquetaria.
- Aumento de adherencia leucocito-monocito.
- Reducción en la producción de otros inhibidores de crecimiento (PGI₂).
- Aumento en la producción de estimuladores de factores de crecimiento.
- Aumento en el depósito de lípidos.
- Alteración de la relación tPA y PAI-1 convirtiendo al endotelio en una estructura pro-trombótica y antifibrinolítica.
- Hiperproducción de radicales libres.

Músculo liso y placa aterosclerótica

El músculo liso tiene un papel crucial en este proceso. Normalmente, el músculo liso tiene un fenotipo contráctil, el cual es responsable de las respuestas tanto vasodilatadoras como vasoconstrictoras.

Las células de músculo liso que han migrado de la media al espacio subendotelial, cambian su fenotipo a un fenotipo sintético (fetal). Estas células sintéticas proliferan, captan la fracción LDL del colesterol y sintetizan cantidades enormes y anormales de colágeno, elastinas y proteoglicanos. De esta manera, las células del músculo liso que son contráctiles en la media, llegan a ser fenotípicamente diferentes cuando migran a la íntima. Las poliaminas tales como la putrecina, la espermidina y la espemina están involucradas en la migración y transición hacia un fenotipo sintético.

A su vez, este proceso se hace más complejo debido a la interacción de una serie de mitógenos y de factores de crecimiento, siendo uno de los más importantes el factor de crecimiento derivado de la plaqueta, el cual interactúa en diferentes receptores. Ocasiona una rápida y transitoria entrada de calcio intracelular que conlleva un aumento en la síntesis de ADN a nivel del músculo liso, facilitando su proliferación y migración. También interactúa con otros factores de crecimiento tales como el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) para potencializar o reforzar este mismo proceso.

Enfermedad aterosclerótica

Hasta hace poco se pensaba que esta enfermedad era de adultos. La evidencia ha demostrado que se inicia desde la vida fetal; los fetos de madres dislipidémicas ya tienen estrías grasas en sus nacientes arterias (11).

Las lesiones ateroscleróticas están constituidas estructuralmente por la placa aterosclerótica, la cual está formada por un núcleo lipídico rodeado por una capa fibrosa.

El núcleo lipídico surge a partir de la lisis del monocito-macrófago transformado en célula espumosa, y la capa fibrosa se forma a partir de la síntesis de colágeno, elastina y proteoglicanos, sintetizados por las células del músculo liso y los macrófagos que han migrado a la íntima.

En etapas precoces, se mostrará cómo la estría grasa crece y evoluciona para formar la placa aterosclerótica.

El proceso de inicio de la estría grasa

El simple aumento de la fracción LDL del colesterol ocasiona un daño directo sobre el endotelio, haciendo que éste pierda sus propiedades de «portero» o de barrera biológicamente activa y selectiva, facilitando el paso de ésta hacia el espacio subendotelial. Es allí donde se inicia la oxidación del LDL, distinguido como LDL medianamente oxidado. Éste hace que se expresen moléculas de adhesión tales como VCAM (vascular cell adhesion molecule) y otras proteínas tales como el MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) el MCSF (monocyte colony-stimulating factor). Como consecuencia de esto, el endotelio cambia su fenotipo y se torna en una superficie rugosa y pegajosa, haciendo que el monocito se adhiera a la superficie del endotelio, facilitando que migre a la subíntima (13-15).

El monocito se transforma en macrófago activado, y un hecho crucial es que este macrófago acaba de oxidar el LDL.

Se debe recordar que el colesterol es necesario para los sistemas biológicos: de éste se forman corticoides y hormonas sexuales y es constituyente fundamental de las membranas celulares. Normalmente, la célula capta el colesterol necesario y cierra su receptor hasta la próxima vez que lo necesite. Pero el LDL oxidado ya no se une a su receptor específico o nativo, sino que se liga a otro tipo de receptor llamado basuriego o carroñero («scavenger»), el cual tiene la propiedad de no sufrir infrarregulación. Esto es, no cierra su compuerta o no se borra, sino que, por el contrario, sigue incorporando más colesterol LDL, literalmente hinchándose cada vez más, para originar de esta manera la célula espumosa.

Por otro lado, el macrófago libera citocinas como la interleukina-1 (IL-1) lo cual causa mayor proliferación de macrófagos y estimula al músculo liso para que prolifere y produzca factores de crecimiento que finalmente aumentarán la proliferación y migración de las células del músculo liso.

Los linfocitos T también se acumulan en la lesión grasa y contribuyen al proceso inflamatorio crónico de la aterosclerosis.

La formación de la placa aterosclerótica

La formación de la estría grasa es un proceso dinámico documentado desde la vida fetal. El hecho de que progrese a mayor velocidad en el tiempo, depende de los factores de riesgo asociados y del tiempo de exposición a éstos.

Las moléculas biológicamente activas involucradas en la aterogénesis, se relacionan con la activación y proliferación de la placa aterosclerótica, en la cual participan no sólo el endotelio sino las plaquetas, el músculo liso, los monocitos-macrófagos, las citocinas y, a su vez diferentes factores de crecimiento y moléculas de adhesión, cuya lista de por sí ya es extensa.

El paso siguiente a la formación de la estría grasa es el «estallido» de las células espumosas que liberan su contenido de colesterol en forma de ésteres de colesterol, constituyendo de esta manera el núcleo lipídico y central de la placa ateromatosa.

A su vez, la proliferación y la migración de células del músculo liso al espacio subendotelial, constituirán la capa fibrosa.

La suma del núcleo lipídico y la capa fibrosa forma la placa aterosclerótica, confluyendo de esta manera el proceso de aterosclerosis (grasa) y esclerosis (fibrosis).

Esta placa aterosclerótica puede presentar un amplio espectro que varía desde una placa blanda lipídica a una placa fibro-calcinada y, por ende, dura.

En la placa grasosa o lipídica blanda, la subíntima contiene macrófagos hinchados de grasa (células espumosas), depósitos de lípidos extracelulares y pocas células de músculo liso.

A medida que la placa progresa, puede contener un núcleo necrótico con desechos, depósitos de colesterol y el desarrollo de micro-trombos que pueden organizarse dentro de la placa. Sobre este trombo organizado se produce un depósito de matriz que a su vez estimula la proliferación

celular, haciendo que la placa progrese de una manera cíclica hasta producir oclusión, o en caso de fisura o ruptura, se puede producir un trombo mayor, desencadenando eventos isquémicos agudos, e incluso muerte súbita.

En este proceso de microtrombosis o de microhemorragia en la placa, la plaqueta es la gran responsable, pues permite que paulatinamente esta placa crezca, hasta ocluir significativamente la luz del vaso.

Por otro lado, la resolución del trombo o su lisis puede ser responsable de la «regresión» de la placa, tal como se puede observar falsamente en seguimiento angiográfico.

Conversión de la placa a una lesión compleja

Este proceso involucra los mecanismos de trombosis oclusiva, ruptura de la placa y vasoespasmo.

Las placas ateroscleróticas complejas llegan a ser calcificadas y están constituidas por una matriz de tejido conectivo con necrosis del núcleo lipídico. La progresión del proceso trombótico y la fisura o ruptura de la placa es la responsable de los eventos isquémicos agudos.

La placa complicada

Por estímulos reológicos, físicos, humorales o de estrés, la placa (especialmente si su núcleo lipídico es muy blando o inmaduro, o si su capa fibrosa es muy débil) puede fracturarse, ulcerarse o sufrir disrupción, exponiendo su material, además del colágeno y en general los constituyentes de la neointima al torrente sanguíneo, activando el proceso de coagulación y produciendo la formación del trombo; éste puede ocluir totalmente la luz del vaso, manifestándose en forma de muerte súbita (arritmias) o infarto agudo. Si la luz se ocluye parcialmente, se producirá la asociación de trombo-vasoespasmo, lo cual se manifiesta clínicamente como angina inestable.

Aterotrombosis

La aterotrombosis es la confluencia final (y potencialmente letal) de la disfunción endotelial inducida por los factores de riesgo tanto clásicos como emergentes.

A la luz de los conocimientos actuales, el proceso aterosclerótico desempeña un importantísimo papel en la morbi-mortalidad cardiovascular, y como factor desencadenante y amplificador de la disfunción endotelial. Sin embargo, el ser humano vive con aterosclerosis, pero lo que lo mata es la aterotrombosis.

En el proceso de aterotrombosis se involucran múltiples mecanismos interactuantes, tales como:

- Genes
- Endotelio
- Monocito-macrófago
- Plaquetas
- Músculo liso
- Radicales libres
- Citokinas
- Gamma-interferón
- LDL-LDL oxidado
- Obesidad
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial sistémica
- Deficiencia de estrógenos
- Diabetes mellitus
- Envejecimiento
- Lipoproteína a (LP(a))
- Fuerza de rozamiento
- Catecolaminas
- Moléculas de adhesión
- Factor tisular
- Fibrinógeno
- Proteína C reactiva (inflamación, virus, bacterias)
- Factor von Willebrand
- Homocisteína
- Pai-1
- Receptores PPAR
- Otros elementos que aún no han sido descubiertos o que no se entienden.

El material expuesto por la placa aterosclerótica, es el material más trombogénico conocido hasta la fecha. Es precisamente esta exposición del material del corazón de la placa, la que origina la trombosis (aterotrombosis), la cual, como ya se ha mencionado, es responsable de la fisiopatología de los eventos isquémicos agudos (16).

Lo que hace que una placa estable se convierta en inestable en un momento dado (y sin previo aviso) es la interacción no lineal de tres factores: el grosor de la capa fibrosa, el tamaño del núcleo lipídico y el grado de inflamación de la capa fibrosa. Uno de los mecanismos mediante los cuales se cree que la capa fibrosa se degrada, es probablemente la apoptosis de la célula muscular lisa, y por la expresión del macrófago activado de diferentes metaloproteinasas, que van a degradar colágeno tipo III de la cápsula fibrosa (17-20).

A su vez, el macrófago activado expresa el factor tisular, que como se sabe, es el desencadenante de la vía extrínseca de la coagulación, y que una vez expresada esta glicoproteína de superficie celular, desencadena el proceso trombogénico en presencia de un endotelio disfuncionante y/o de una placa compleja (21).

Por otra parte, el endotelio disfuncionante y la plaqueta expresan moléculas de adhesión (VCAM-ILAM) y selectina P, la cual va a activar al monocito-macrófago para que también produzca metaloproteinasas y factor tisular. Producen además citokinas que mediante la cadena inflamatoria, magnifican el proceso aterotrombótico (22-24).

El FGDP, por otro lado, va a promover mayor migración y proliferación del músculo liso, y a conseguir mayor formación de colágeno, ayudando a constituir la formación de la capa fibrosa.

Una placa estable puede, dependiendo del grado de disrupción, generar la formación de un trombo masivo, o puede autodetenerse (bien sea por saturación por parte del fibrinógeno de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa, o por hiperactividad del sistema fibrinolítico), abortándose de esta manera el proceso aterotrombótico (25).

Pero ¿Qué puede hacer que una placa estable (aún microscópica) se desestabilice? A la luz de la evidencia actual, el estado redox (reducción-oxidación) de la zona de la placa (radicales libres), puede iniciar el proceso apoptótico del músculo liso, con disminución crítica del componente fibrótico. Se ha postulado además que fuerzas mecánicas y un proceso inflamatorio pueden también involucrarse en éste. Un aspecto definitivo es que este tipo de alteraciones y de elementos se concentran en el hombro de la placa, la cual es más vulnerable, y generalmente es allí donde se inicia la disrupción de la misma.

Celularidad de la capa inestable

Se ha demostrado que la placa inestable es rica en ésteres de colesterol, linfocitos T, y macrófagos, y es pobre en células de músculo liso. Obviamente, hay metaloproteinasas y alta expresión del factor tisular.

Diagnóstico de placas estables vs. inestables

Hasta la fecha, la ateriografía coronaria se considera como el patrón de oro para el diagnóstico de la «enfermedad coronaria». Pero esto sólo muestra lesiones o placas extraluminares, que en caso de obstrucción de la luz de más del 70%, puede llevar a un evento oclusivo. La realidad es que las placas que no obstruyen la luz del vaso (10-20%) son las responsables de los desenlaces isquémicos agudos. Aun más, las lesiones abluminales (las cuales no se detectan angiográficamente), también pueden ulcerarse y producir un desenlace. Puede ser el caso de un «infarto con coronariografía normal».

Afortunadamente, el campo evolutivo de la imagenología en medicina, ha permitido desarrollar nuevas tecnologías tales como el angioTAC multicorte (método no invasivo y que mide además el «score» de calcio), el ultrasonido endovascular (IVUS), y más recientemente, la resonancia magnética, la cual se convertirá en un método capaz de detectar las placas «vulnerables» o inflamadas, y no simplemente la escueta y fría imagen anatómica.

Todos estos conocimientos han reorientado cada vez más la investigación molecular; han permitido entender mejor y reforzar el concepto crucial de la prevención, especialmente a nivel primario. Es así como surge el concepto y la estrategia de riesgo global y sus metas.

Para este siglo, muy seguramente el manejo de la aterosclerosis será el control de cada uno de los factores de riesgo, la aplicación del riesgo global, la detección y control de la inflamación vascular y del estrés oxidativo, y la prevención de la trombosis con mayor desarrollo de antiplaquetarios y la mejor manipulación de receptores IIb-IIIa y de los receptores PPAR.

Además, inducir o producir angiogénesis (vascularización a partir del endotelio mediante el uso de las células progenitoras endoteliales obtenidas a partir de células madre de la médula ósea o embrionarias), y una vez se entienda mejor el genoma humano, emplear farmacogenómica manipulando el gen que induce la fracción HDL del colesterol. Finalmente la nanotecnología será un complemento muy útil para acceder al sitio preciso. Sólo así será factible controlar este azote del hombre moderno.

Radicales libres-estrés oxidativo-endotelio

Cada día existe más evidencia acerca del papel que juegan los radicales libres y su interacción con el endotelio (22).

Los radicales libres son especies químicas con un electrón suelto o no-pareado. Esto los convierte en una especie muy reactiva, haciendo que no requieran receptores para actuar, sino que se comportan como verdaderos misiles biológicos, atacando todo lo que encuentren al frente, produciendo daño de estructuras (membranas, cito esqueleto), peroxidación lipídica, daño directo al ADN, etc. (23).

El estrés oxidativo no es otra cosa que un desbalance entre las defensas antioxidantes (intrínsecas o extrínsecas) y un exceso en la producción de radicales libres (24-26).

En medicina cardiovascular, el síndrome isquemia-reperusión es un buen ejemplo de la acumulación de radicales libres dondequiera que éstos se produzcan, después de un estado de reoxigenación, una vez se ha inducido isquemia (25).

Lo anterior produce «aturdimiento» miocárdico (disdinámica de relajación), con compromiso reversible de la función ventricular, el cual puede prevenirse si se administran antioxidantes antes de que se produzca la reperusión o reoxigenación.

Este síndrome de aturdimiento miocárdico se observa frecuentemente durante trombólisis o angioplastia, y es además el responsable de las arritmias de reperusión.

El proceso aterosclerótico se inicia con peroxidación lipídica, y como ya se mencionó, es el colesterol LDL

oxidado el responsable del inicio de la estría grasa, primer paso de la cadena atero-trombótica (27, 28).

El estudio CHAOS, demostró que la suplencia de vitamina E fue capaz de reducir los infartos fatales y no fatales en enfermos con aterosclerosis. Sin embargo, nuevos estudios y en mayor escala (HOPE, HPS, y más recientemente el WHI), no demostraron beneficio alguno de la vitamina E en prevención cardiovascular.

Los estrógenos naturales, además de sus beneficios a nivel de la expresión de la sintetasa del óxido nítrico, ejercen un potente efecto antioxidante, y se cree que uno de sus mecanismos antiaterogénicos y retardadores del envejecimiento, sea dado por este efecto antioxidante.

Otro hecho interesante, es el de la «paradoja francesa», en donde en la zona mediterránea, donde hay mayor consumo de vino tinto (flavonoides y antioxidantes), aceitunas (fitoestrógenos) y aceite de oliva, hay menor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En fin, existe ya un sinnúmero de evidencia acerca del deletéreo papel de los radicales libres, especialmente a nivel cardio-neuro-pulmonar. Se han dilucidado en gran parte sus mecanismos de acción, pero no hay, hoy por hoy, una clara evidencia epidemiológica y clínica acerca del beneficio de los antioxidantes como suplencia vitamínica. Otra historia es su consumo «natural» en la dieta.

Colofón

La endotelología ha hecho cambiar la concepción de la medicina vascular, al descubrir (hace ya justo 20 años) que el endotelio no eran simplemente células «tapizadoras cual celofán».

El descubrimiento de la biología del endotelio (definitivamente estratégicamente situado), ha permitido comprender y entender que la biología molecular confluye en y hacia un punto, el cual encierra los principios y misterios de salud y enfermedad, muerte y vida, y que el equilibrio y/o la integridad del endotelio, es sinónimo de preservación de cantidad y calidad de vida y de preservación de la especie.

Al conocer todo el proceso aterogénico, se comprende que la aterosclerosis es una misma enfermedad y su manejo deberá ser integral, independientemente del

sitio en el cual se manifieste inicialmente o por el tipo de especialista que la trata (neurólogo, cardiólogo, endocrinólogo, nefrólogo o vascular periférico). Lamentablemente, cada una de estas disciplinas la aborda de una manera diferente, pero nuevamente, es la misma enfermedad ocasionada por los mismos factores de riesgo y los mismos mecanismos.

La prevención primaria debe ser el objetivo para impedir que el endotelio disfuncionante sea cómplice o culpable de las entidades más homicidas, y un medio ambiente libre en lo posible de polución, permitirá que la especie humana continúe sus pasos por la tierra para que los médicos pueden ofrecerle a sus pacientes estos conocimientos y una farmacología adecuada, una mayor cantidad y calidad de vida, aplicando la ciencia en su dimensión perfecta, la cual deberá ser el bienestar del hombre.

El endotelio muestra que aún hay una luz al final del túnel.

Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with MI in 52 countries. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
2. Breslow JL. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat Med* 1997; 3: 600-601.
3. Braunwald E. Shattuck Lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
4. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S. For the WHO MONICA Project* Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-87.
5. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-77, 420.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488.
7. Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 221-226.
8. Bentzon JF, Falk E. Coronary plaques calling for action why, where and how many? *EHJ* 2001 (suppl 3): I3-I9.
9. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332-1339.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
11. D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-2690.
12. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
13. Ross R. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* 1981; 1: 293-311.
14. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-138.
15. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25): 3481-8.
16. Kluff C. Identifying patients at risk of coronary vascular disease: the potential role of inflammatory markers. *EHJ* 2003; 1: 585-94.
17. Raines EW, Rosenfeld ME, Ross R. The role of macrophages. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven 2003. p. 539-55.
18. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-20966.
19. Nilsson J, Ares MPS, Lindholm M, Fredrikson GN, Jovinge S. Inflammation and cholesterol. *EHJ* 2002 (Suppl 4): A18-A25.
20. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 348-358.
21. Morel DW, Hessler JR, Chisholm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 1983; 24: 1070-1076.
22. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265.
23. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME, et al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest* 1989; 84: 1086-1095.
24. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
25. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 441-60.
26. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 25: 29-38.
27. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381-1478.
28. Hao H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: implications for atherosclerosis and restenosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1510-1520.