

De la disfunción endotelial a la clínica

Alberto Francisco Rubio Guerra*

* FACP. PhD. Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital General de Ticomán. Servicios de Salud Pública SS DF. Profesor Adjunto al Curso de Especialización en Medicina Interna, División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México. Correspondencia: Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra. Plan de San Luis S/N Esq Bandera. Col Ticomán. México D.F. C.P. 07330. Tel y Fax (52 555) 754 13 90. Correo electrónico: clinhta@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte en el mundo, y la aterosclerosis coronaria la responsable del 90% de los casos de isquemia cardiovascular. **Objetivo:** hacer una revisión de la fisiopatología de la aterosclerosis, desde los factores que promueven la disfunción endotelial hasta la aparición de las entidades clínicas que resultan de esta enfermedad. **Conclusiones:** la aterogénesis es un proceso largo y complejo que inicia en etapas tempranas de la vida y en el cual participan varios mecanismos que favorecen el crecimiento y desarrollo de la placa de ateroma, tales como la disfunción endotelial y la inflamación. El entendimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis desde su inicio, permitirá el desarrollo de herramientas terapéuticas que contribuyan finalmente a la reducción de la mortalidad cardiovascular. (MÉD.UIS.2013;26(2):51-7)

Palabras clave: Aterosclerosis. Inflamación. Riesgo.

From endothelial dysfunction to clinic

ABSTRACT

Background: coronary heart disease is the main cause of death worldwide, and coronary atherosclerosis is responsible of about 90% of ischemic heart events. **Objective:** review the pathophysiology of atherosclerosis, from the factors that promote endothelial dysfunction, until the apparition of the diseases secondary to this disease. **Conclusions:** atherosclerosis is a chronic and complex process that begins during childhood, several mechanisms contributes to atherogenesis including endothelial dysfunction and inflammation. A better understanding of the pathogenesis of atherosclerosis will provide us with tools for reducing mortality resulting from coronary artery disease. (MÉD.UIS.2013;26(2):51-7)

Key Words: Atherosclerosis. Inflammation. Risk.

INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular fue considerado durante mucho tiempo como una barrera que separaba al flujo sanguíneo de la pared vascular, ahora se sabe que se trata de un órgano complejo, de hecho, es el órgano más grande del organismo, que se distribuye por toda la economía y su principal función es mantener la integridad del sistema vascular y coordinar múltiples funciones regulatorias sobre el flujo sanguíneo tisular, las plaquetas, los leucocitos y el músculo liso vascular. Cuando funciona adecuadamente mantiene el tono vascular y regula las resistencias periféricas porque controla la contracción y relajación del

músculo liso vascular, también evita la adhesión plaquetaria y ejerce un efecto antitrombótico y antiinflamatorio, el endotelio también es capaz de influir sobre su propia permeabilidad¹.

El mecanismo fundamental para que el endotelio realice adecuadamente todas sus funciones es mediante la producción y actividad de una serie de sustancias, siendo sin duda las de más relevancia tanto para su función normal, como por sus implicaciones en la patología, el Óxido Nítrico (ON), Angiotensina II (AII) y endotelina, del balance entre las acciones de ellas dependerá la adecuada función endotelial o su disfunción² (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Agentes endoteliales vasoactivos.

Promueven vasoconstricción, inflamación, hipertrofia y trombosis	Vasodilatadoras, antiinflamatorias, antitrombóticas y revierten hipertrofia
Endotelina	Óxido nítrico
Angiotensina	
Factor de crecimiento derivado de plaquetas B	

Como puede observarse, los efectos vasoprotectores dependen de la acción del ON. La disfunción endotelial se presenta cuando la biodisponibilidad del ON disminuye, lo que lleva a un estado vasoconstrictor, de proliferación celular, proinflamatorio y procoagulante, esta condición facilita el daño vascular, la hipertensión y la aterosclerosis².

Para lograr un buen funcionamiento endotelial es necesaria la producción y disponibilidad constante de óxido nítrico. La síntesis endotelial del ON la realiza la Enzima Sintasa de Óxido Nítrico (eNOS por sus siglas en inglés), en una reacción que requiere de la oxidación del aminoácido L-arginina y da como resultado citrulina y ON. La tetrahydrobiopterina (BH4) es un cofactor indispensable para el funcionamiento de la eNOS, donando electrones al complejo Heme-Fe-O-O de la enzima, permitiendo así la oxidación de L-arginina y la liberación de ON (Ver Figura 1), en esta reacción BH4 se transforma en el radical trihydrobiopterina-H+ (BH3-H+), quien es reducido a BH4 por la acción de las flavinas ligadas a eNOS, mediante transferencia de electrones³.

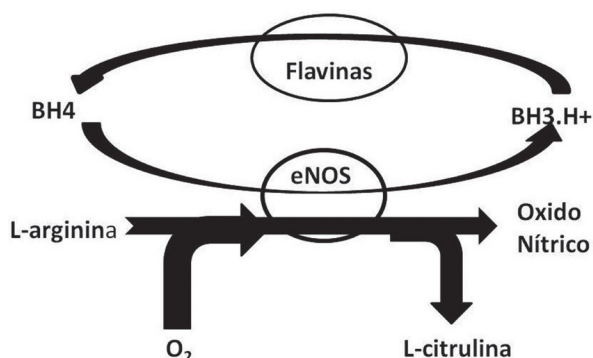


Figura 1. Representación de la síntesis de óxido nítrico y de la participación de Tetrahydrobiopterina (BH4). Fuente: Adaptado de: Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ramos-Brizuela LM, Escalante-Acosta BA. Is tetrahydrobiopterin a therapeutic option in diabetic hypertensive patients? *Integr Blood Press Contr.* 2010;3:125-32.

Una de las causas de reducción de la síntesis del ON se da cuando los niveles de BH4 en la célula endotelial decrecen (por disminución en su síntesis o aumento en la oxidación), lo que da lugar a un desacoplamiento entre el oxígeno y el proceso de oxidación de L-arginina, esto genera aniones superóxido y menor producción de óxido nítrico, llevando finalmente a la disfunción endotelial³.

Los distintos factores de riesgo coronario, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial, el incremento en los niveles de LDL, la obesidad y el tabaquismo son mecanismos importantes de generación de estrés oxidativo, a su vez, el aumento del estrés oxidativo juega un papel importante en las complicaciones de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, así como en la progresión de la aterosclerosis, como veremos a continuación⁵.

La estimulación del receptor AT1 de angiotensina por esta hormona, tiene como parte de sus acciones vasculares estimular la acción de la nicotin adenin dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), el resultado es un aumento en los radicales superóxido, los cuales son altamente reactivos, y al acumularse en el citoplasma generan estrés oxidativo, siendo este un desbalance entre producción de especies reactivas de oxígeno, mecanismos antioxidantes y reparadores de daño celular, esto tiene repercusiones importantes que favorecen la disfunción endotelial, la inflamación y la aterosclerosis⁵.

Cuando el estrés oxidativo se incrementa dentro de la célula endotelial, favorece entre otras cosas que BH4 se oxide a dihydrobiopterina (BH2), quien carece de actividad como cofactor pero compete con BH4 por el dominio de oxigenasa de eNOS, y de esta forma interfiere con la actividad de la enzima, reduce aún más la producción de ON y genera disfunción endotelial⁴.

DISMINUCIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE ÓXIDO NÍTRICO E INFLAMACIÓN VASCULAR

Se sabe que una acción muy importante del ON en la célula endotelial es mantener estable la unión del Factor Nuclear KB (NFKB por sus siglas en inglés) con su inhibidor (IκB), de tal forma que la disminución en la biodisponibilidad endotelial de ON favorece la separación de IκB, dejando libre NFKB y permitiéndole emigrar al núcleo celular para activar sus genes blanco⁶.

El NFKB es crucial en el control de la transcripción de diversos genes que participan en el desarrollo de la aterosclerosis, y en realidad es el nombre de una familia de cinco miembros, los que suelen formar complejos tanto de homodímeros como de heterodímeros, es importante reiterar que en condiciones de reposo se mantienen inactivos por encontrarse unidos a I κ B, esta unión mantiene al NFKB secuestrado en el citoplasma⁶.

Cuando existe un estímulo para que entre en actividad el NFKB, como el factor de necrosis tumoral, interleukina 1, o como se comentó previamente, un aumento en el estrés oxidativo, se activa la I κ B kinasa, quien fosforila al I κ B, separándolo del NFKB y degradándolo¹³. Una vez liberado de su inhibidor, NFKB se trasloca al núcleo, donde activa diversos genes, sobre todo aquellos que codifican para la síntesis de varios mediadores de la inflamación, de moléculas de adhesión, particularmente la Molécula de Adhesión Celular -1 (VCAM-1 por sus siglas en inglés), la Molécula de Adhesión Intercelular (ICAM por sus siglas en inglés) y E-selectina⁷. NFKB también regula la liberación del factor estimulante de colonias de macrófagos, que favorece la diferenciación de monocitos a macrófagos, aunque su papel en la transformación de estos a células espumosas se desconoce, este factor también regula varias de las proteínas que median en el proceso aterogénico, como el angiotensinógeno, interleukina 6, y la proteína quimioatrayente de macrófagos-1⁷.

Cuando el cuerpo responde a la invasión de un microorganismo patógeno, las células endoteliales venosas presentan en su superficie luminal a la molécula de adhesión E-selectina, quien permite que los leucocitos se adhieran y rueden sobre la pared vascular, otras moléculas de adhesión presentes tanto en las células endoteliales como en los leucocitos continúan el proceso inflamatorio, así, ICAM-1 participa fundamentalmente en la captura de los leucocitos a nivel endotelial, pero actuando localmente, lo que hace a los leucocitos mantenerse adheridos donde se desarrolla el proceso inflamatorio, pero no en el resto del endotelio, y VCAM-1 permite el paso de estas células de la pared vascular a los tejidos⁸, en condiciones normales esto sucede solo a nivel venular, y da como resultado una respuesta inflamatoria que elimina al patógeno⁹. La disfunción endotelial provoca que este proceso ocurra a nivel arterial, con expresión patológica de las moléculas de adhesión de ese lado del esfínter precapilar, el problema cuando esto sucede es que el

proceso deriva hacia la lesión arterial, pues permite el acúmulo de macrófagos en el espacio subendotelial de la arteria^{7,8}.

Los macrófagos ubicados en el espacio subendotelial arterial fagocitan lipoproteínas de baja densidad (oxidadas) y se convierten en células espumosas, las que al acumularse en la zona ocasionan el crecimiento y desarrollo de la placa de ateroma. Por otra parte, el factor estimulante de colonias de macrófagos atrae más de estos leucocitos al sitio de lesión, estos además de fagocitar LDL, liberan citoquinas que atraen más macrófagos, y proteasas al medio, lo que mantiene la inflamación y el daño tisular a ese nivel¹⁰.

DEL DAÑO INFLAMATORIO VASCULAR A LA CLÍNICA

Los niveles de varios marcadores de la inflamación se encuentran aumentados en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, tal es el caso de interleukina 1 β y 6, de la Proteína C Reactiva (PCR), las moléculas de adhesión, el factor de necrosis tumoral α , y las fracciones C3 y C4 del complemento¹¹, sus valores séricos y el número de mediadores involucrados tienden a incrementarse conforme coexisten más factores de riesgo cardiovascular.

El papel de la inflamación en el desarrollo de la placa de ateroma es un evento bien estudiado¹², incluso se sabe que animales modificados genéticamente para no expresar mediadores de inflamación no desarrollan aterosclerosis¹³ y que diversos componentes de la inflamación predicen la presencia de aterosclerosis en humanos^{13,14}. Se ha reportado que los niveles circulantes de ICAM-1 se correlacionan con el grosor de la íntima media de la carótida común en pacientes hipertensos diabéticos¹³, y los niveles séricos de PCR se correlacionan con la mortalidad cardiovascular¹⁵.

También hay estudios que muestran la participación de la inflamación en las complicaciones renales de la diabetes mellitus, pues tanto la infiltración renal por macrófagos en estos enfermos, como los niveles séricos de algunos marcadores de inflamación, se correlacionan con el grado de albuminuria y la severidad de la nefropatía, dejando claro que en el proceso de daño renal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, la inflamación juega un papel muy importante^{16,17}.

El estilo de vida actual, que incluye sedentarismo, un alto consumo de grasas saturadas y sal desde la niñez, ocasiona que el problema disfunción

endotelial-inflamación y aterosclerosis adquiere proporciones alarmantes desde el punto de vista epidemiológico. Actualmente la aterosclerosis es la principal causa de muerte en el mundo, tan solo en los Estados Unidos es responsable de más de un millón de muertes anuales y origina gastos por más de un billón de dólares al año. El padecimiento origina el 30% del gasto total en salud, el 80% de la carga global sucede en países de bajo y mediano ingreso económico, pero lo más importante de este asunto, y que debe tener en cuenta los médicos y la población en general, es que la aterosclerosis es una enfermedad prevenible¹⁹ (Ver Figura 2).

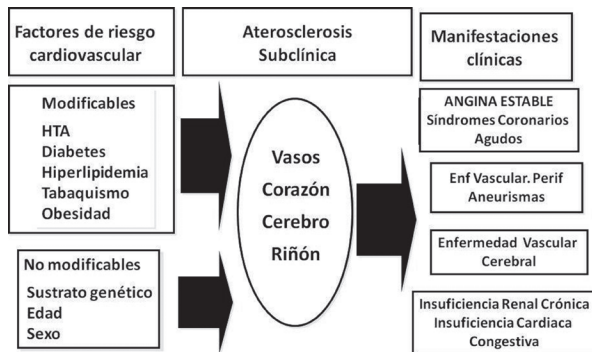


Figura 2. Evolución de la aterosclerosis. Fuente: Adaptado de: Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl 1:1-6.

La aterosclerosis ha dejado de ser un padecimiento de poblaciones en edad avanzada, estudios en adolescentes muestran que la placa de ateroma inicia a edades pediátricas, y está presente en uno de cada seis sujetos menores de 20 años, de hecho, Tzucu encontró placas de ateroma en 17% de 262 donantes de corazón menores de 19 años, y en 37% de los menores de 29 años¹⁸.

Por ello es importante resaltar que si bien la enfermedad inicia desde la infancia y se desarrolla lentamente, las manifestaciones clínicas se dan en la edad adulta, después de muchos años de evolución y de oportunidades de intervención, cuando la placa deja < 30% de la luz del vaso permeable. Por ello desde un punto de vista cardiovascular, más que sanos o enfermos, los pacientes se deben catalogar como sintomáticos y asintomáticos¹⁹, la evidencia muestra sin lugar a dudas, que el que un paciente no tenga manifestaciones clínicas de aterosclerosis no significa que no la padezca, pues el infarto del miocardio, el síndrome coronario isquémico o la muerte súbita, son la primera manifestación de aterosclerosis en el 62% de los hombres y en el 46% de las mujeres²⁰.

En México, cada diez minutos muere un sujeto por enfermedad isquémica del corazón, lo que en 2002 implicó más de 50 000 muertes por esa razón, y el 7% de la población mexicana mayor de 50 años ha sufrido algún tipo de isquemia cerebral, casi 27 000 enfermos en 2003²¹.

CUADRO CLÍNICO

Como la disfunción endotelial y la aterosclerosis se desarrollan lentamente, el sujeto suele permanecer asintomático, y la mayoría de los pacientes no son diagnosticados en forma oportuna, la sintomatología aparece cuando se presenta alguna complicación (Ver Figura 2), los síntomas dependen fundamentalmente del territorio arterial en que se encuentra la placa, y el grado de isquemia que genere en el órgano afectado (Ver Tabla 2)²².

Tabla 2. Sintomatología de la enfermedad aterosclerótica.

Territorio afectado	Manifestaciones clínicas
Arterias cerebrales	Ataque isquémico transitorio
	Infarto cerebral
Arterias coronarias	Angina de pecho estable
	Angina de pecho inestable
	Infarto agudo del miocardio
Arterias periféricas	Claudicación intermitente
	Enfermedad arterial periférica
	Necrosis
	Disfunción eréctil

Sin embargo, lo común es que más de un territorio arterial se encuentre dañado en los pacientes, de tal forma que suelen coexistir la enfermedad arterial coronaria con enfermedad arterial cerebral y periférica, la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad arterial periférica son el infarto agudo del miocardio y la enfermedad vascular cerebral²³, al final de cuentas, son los mismos factores de riesgo, por ello la disfunción eréctil al ser manifestación de daño endotelial, es sinónimo de enfermedad arterial y aumento de riesgo cardiovascular³.

IDENTIFICANDO AL PACIENTE CON ENFERMEDAD ARTERIAL

Deben buscarse los factores de riesgo aterogénico, tales como edad avanzada, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo en todo

paciente adulto que acuda a consulta (Ver Tabla 3), e incluso desde la adolescencia en aquellos sujetos con sobrepeso y síndrome metabólico, con antecedentes de sedentarismo o trastornos en el metabolismo glúcido. Los exámenes de laboratorio que deben solicitarse son los necesarios para la evaluación del riesgo cardiovascular, tales como glucemia, perfil de lípidos y un examen general de orina, donde la presencia de microalbuminuria es un dato útil que habla de disfunción endotelial¹⁹.

Tabla 3. Factores de riesgo aterogénico.

Tipo de factor	Entidad clínica
No modificables	Edad
	Sexo
Hábitos	Tabaquismo
	Sedentarismo
	Tipo de dieta
	Ingesta de alcohol y/o drogas como cocaína o anfetaminas
Enfermedades sistémicas	Diabetes mellitus
	Obesidad
	Hipertensión arterial
	Dislipidemia
	Estados procoagulantes
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	Infarto de miocardio
	Angina de pecho
	Enfermedad vascular cerebral
	Enfermedad vascular periférica
	Disfunción eréctil

El Índice Brazo Tobillo (IBT) es un método diagnóstico fácil de realizar, es rápido y no invasivo, que se realiza con un Doppler portátil y puede realizarse en el consultorio, es un procedimiento validado para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica, se obtiene valorando el cociente de la presión sistólica de la arteria tibial posterior y arteria pedía de cada miembro inferior, entre la presión sistólica de la arteria braquial, en ambos casos se registra en la extremidad izquierda y derecha y se utiliza la mayor determinación; se considera normal un valor de 0,90 a 1,30²³.

La importancia del IBT en la valoración de estos pacientes, radica en que es considerado un marcador de daño vascular, ya que un IBT por debajo de 0,9 triplica el riesgo de muerte cardiovascular, además existe un 10,2% de incremento en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares por cada 0,1 de disminución

en el ITB²³. Es importante señalar que un IBT mayor a 1,4 también se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares²⁴.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular de estos pacientes debe iniciar con modificaciones al estilo de vida, sin embargo se debe insistir en que cuando se aborda el tratamiento de un paciente que ha desarrollado una placa de ateroma se está llegando tarde, estas medidas deben aplicarse desde la infancia, cuando el endotelio aún funciona adecuadamente, para que la profilaxis sea realmente efectiva¹⁸.

Una dieta adecuada, alta en fibra, con restricción de sodio y grasas saturadas y sin bebidas azucaradas, que aporte el 50% de las calorías proveniente de carbohidratos (de preferencia complejos), 30% de calorías de proteínas y un 20% de ellas de las grasas (de preferencia no saturadas), es la recomendada para los jóvenes, y para la población en general, aunque en la realidad los mexicanos menores de 20 años consumen una dieta poco apropiada para preservar la función endotelial²⁵.

La supresión total del tabaquismo y un consumo moderado de alcohol, 60 ml de destilados, dos vasos de vino de mesa o 600 ml de cerveza en el varón o la mitad en la mujer, al día, ayuda a mejorar la función endotelial²⁶.

Un programa racional de ejercicio, adaptado a las condiciones particulares de cada paciente mejora la función endotelial, debe iniciarse con lo que el paciente tolere hasta llegar, progresivamente, a 30 minutos de ejercicio aeróbico de baja intensidad al día (es más importante el tiempo que la intensidad del mismo), debe informarse al paciente que desafortunadamente el beneficio se pierde si se suspende el ejercicio, y que el peso tiende a incrementarse los primeros meses por la hipertrofia muscular que el ejercicio promueve, el músculo que se forma pesa más que la grasa que se consume, esto para evitar que se desanime, en cambio debe reforzarse el que las medidas del perímetro abdominal disminuyan²⁵.

Con el paso del tiempo y la aparición de enfermedades como hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes mellitus, se agregan medidas terapéuticas dirigidas a prolongar la vida y disminuir el daño, las estatinas

y los inhibidores del eje renina angiotensina son fármacos que han demostrado que mejoran la función endotelial y aumentan niveles de BH₄, sin embargo, cuando se usan es porque ya hay alguna patología y su papel es más terapéutico que profiláctico³.

En animales de experimentación la administración de L-arginina como precursor de ON inhibe la formación de la placa. Hay varios estudios en humanos con resultados contradictorios, al parecer el aminoácido es útil, a dosis de 3 g diarios, en la modificación del deterioro funcional y en la prevención de la enfermedad vascular, pero no como tratamiento para revertir la aterosclerosis desarrollada³. Podría ser de utilidad como complemento alimenticio, aunque su sabor amargo sigue siendo una limitación.

La administración de BH₄ mejora la función endotelial en pacientes diabéticos, en hipertensos, en fumadores y en sujetos con enfermedad coronaria, a dosis de 400 mg diarios reduce la presión arterial en pacientes hipertensos de difícil control. Un estudio mostro que BH₄ es útil para el manejo de la disfunción eréctil que como se mencionó previamente, es equivalente de enfermedad arterial y se asocia a mayor riesgo cardiovascular, por lo que es una opción para el tratamiento de la disfunción endotelial. Aunque su papel en el manejo de la aterosclerosis no está establecido, hay resultados prometedores en ratas hipercolesterolémicas³.

Se ha planteado que el uso de antioxidantes pueda inhibir los efectos perjudiciales de las especies reactivas de oxígeno sobre la función endotelial. Aunque hay estudios de corta duración con resultados alentadores, los estudios clínico controlados de más de tres meses de duración no solo no pudieron demostrar un efecto protector de los antioxidantes, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, sino que incluso un meta análisis de 385 publicaciones que incluye a 232 606 pacientes, encontró que el uso de diversos antioxidantes, incluida la vitamina E, aumentan la mortalidad cardiovascular²⁷. Por lo anterior, el uso de antioxidantes no ha mostrado beneficios a largo plazo y si tiene riesgos, por lo no se recomienda su administración.

CONCLUSIONES

La aterosclerosis es la principal causa de muerte a nivel mundial, y como se describe en esta revisión, es un proceso complejo que inicia en etapas tempranas de la vida y en el que participan varios mecanismos

que favorecen el crecimiento y desarrollo de la placa de ateroma, destacando la disfunción endotelial y la inflamación.

El entendimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis desde su inicio, permitirá el desarrollo de herramientas terapéuticas que contribuyan finalmente a la reducción de la mortalidad cardiovascular.

Aunado a lo anterior, es importante resaltar que la aterosclerosis es un proceso prevenible, por lo que el entendimiento de los procesos que se han desarrollado en estas páginas, da herramientas para aplicar las medidas necesarias para evitar o al menos retrasar su desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ghanem FA, Movahed A. Inflammation in high blood pressure: a clinical perspective. *J Am Soc Hypertens.* 2007;1:113-9.
- Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes.* 2004;53(8):2060-6.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Ramos-Brizuela LM, Escalante-Acosta BA. Is tetrahydrobiopterin a therapeutic option in diabetic hypertensive patients? *Integr Blood Press Control.* 2010;3:125-32.
- Alp NJ, Channon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):413-20.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):29-38.
- de Winter MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):904-14.
- Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Rodríguez-López L, Vargas-Ayala G, Lozano-Nuevo JJ. Papel de la inflamación y la adhesión leucocitaria en la fisiopatología del daño orgánico en la hipertensión arterial. *Medicina Universitaria.* 2010;12(48):181-6.
- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules--Part 1. *N Engl J Med.* 1996;334(23):1526-9.
- Smith CW, Burns AR, Simon SI. Co-operative signaling between leucocytes and endothelium mediating firm attachments. In: Pearson JD, Editors. *Vascular adhesion molecules and Inflammation.* Basel; Boston; Berlin: Birkhauser; 1999. p.39-64.
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Medina-Santillán R, Escalante-Acosta BA. Niveles de moléculas de adhesión solubles en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos e hipertensos. *Gac Med Mex.* 2008;144(1):11-4.
- Galen FX. Cell adhesion molecules in hypertension: endothelial markers of vascular injury and predictors of target organ damage? *J Hypertens.* 2002;20(5):813-6.
- Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Maceda A, Vargas-Ayala G, Rodríguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(5):308-10.
- Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes GR. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2005;112(7):976-83.
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 6:9-16.

16. Nguyen D, Ping F, Mu W, Hill P, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(3):226-31.
17. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano JJ, Escalante-Acosta BA. Correlation between circulating adhesión molecules levels and albuminuria in type 2 diabetic hypertensive patients. *Kydney Blood Press Res*. 2009;32(2):106-9.
18. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-10.
19. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007;58(5):513-22.
20. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
21. Secretaría de Salud. Base de datos de defunciones INEGI. México: Dirección General de Información en Salud; 2003.
22. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 1:1-6.
23. Resnick HE, Lindsay RS, McGrae M, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality. The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-9.
24. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126.
25. Rubio AF. Hipertensión arterial en el paciente obeso. En: Pliego CL, Rubio AF. *Temas Selectos de Medicina Interna 2008*. México: Edit Alfil; 2008. p. 129-138.
26. Estruch R, Coca A, Rodicio JL. High blood pressure, alcohol and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2005;23:226-9.
27. Rubio AF. Medicina alternativa e hipertensión arterial. En: Vargas G, Rodríguez L. *Hipertensión arterial sistémica. Casos especiales*. México: Edit Alfil; 2013. p. 313-8.