

## Archivos del Instituto de Cardiología de México

Volumen **70**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Febrero **2000**  
January-February

*Artículo:*

**Manejo de la aterosclerosis en fase crónica**

Derechos reservados, Copyright © 2000:  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***

# REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

## MANEJO DE LA ATEROSCLEROSIS EN FASE CRÓNICA

Juan Verdejo,\* Guillermo Llamas.\*\*

**Palabras clave:** Aterosclerosis. Colesterol. Cardiopatía isquémica.  
**Key words:** Atherosclerosis. Cholesterol. Ischemic heart disease.

### INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis se consideró durante mucho tiempo un padecimiento que afectaba a la capa media de las arterias de mediano y gran calibre y se consideró únicamente como el depósito exagerado de lípidos en el espacio entre el endotelio y la media que condicionaba una obstrucción progresiva y crónica de la luz del vaso afectado.

Los estudios realizados a lo largo de 20 años permitieron conocer tanto el metabolismo de los lípidos en una forma detallada y su interrelación con la pared vascular lo que ha permitido conocer la función de lo que en la actualidad se considera como un órgano de importancia en el funcionamiento del organismo y éste es el endotelio vascular.<sup>1</sup>

Aunque de manera aislada se conocían determinadas sustancias producidas por el endotelio o acciones del mismo sobre el torrente circulatorio, no es sino hasta hace 5 años cuando se le reconocen y estudian diversas funciones a este órgano. Estas acciones y sus alteraciones tienen una primordial importancia en el desarrollo del proceso de la aterosclerosis y sus complicaciones.<sup>2</sup> El desarrollo de la aterosclerosis al llevarse al cabo de una manera tan lenta y silenciosa desde el punto de vista clínico impone el reto de diagnosticarlo en sus primeras etapas. Cuando es posible identificar los factores de riesgo o los primeros cambios en la función del endotelio hablamos de prevención primaria de la enfermedad, a diferencia de tener que tratarla cuando se ha presentado alguna de sus complicaciones que en su mayoría implican daño de carácter irreversible hacia algún órgano o región del organismo.

Cuando el diagnóstico no ha sido posible en estas etapas, nos enfrentamos a dos circunstancias, la primera es la de minimizar o compensar el daño causado por una oclusión vascular sobre un determinado territorio (corazón, cerebro, riñón, etc.) y la segunda y no menos importante, la de retrasar, detener y (en casos ideales) regresar el proceso de disfunción endotelial que lleva al desarrollo de la aterosclerosis.

A estas medidas, consecutivas a la presentación de una complicación aterosclerótica, se le conoce como prevención secundaria o tratamiento de la fase crónica de la aterosclerosis e incluye una serie de procedimientos que tratarán de modificar las condiciones clínicas del paciente para mantener un estado de equilibrio entre los factores que inducen el depósito de lípidos en espacio subendotelial y la progresión de la placa aterosclerótica.

En México la prevalencia de la aterosclerosis como tal se desconoce ya que los estudios realizados con objeto de conocer esta enfermedad son pequeños y llevados a cabo en poblaciones seleccionadas o con características particulares.<sup>3,4</sup> De los estudios que han intentado obtener una muestra representativa de la población general destacan la Encuesta Nacional Seroepidemiológica<sup>4</sup> y la Declaración de Aguascalientes contra la Aterosclerosis.<sup>5</sup>

Llama, sin embargo, la atención el hecho de que las cifras de colesterol varían entre las diferentes zonas del país y aparentemente estos cambios están dados por las costumbres locales de alimentación ya que las zonas en donde se encuentran las más altas cifras de colesterol sérico son también áreas donde la mortalidad por cardiopatía isquémica ocupa los primeros lugares en las estadísticas,

\* Departamento de Consulta Externa. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1. 14080. México, D.F.)

\*\* Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes y Colegio de Médicos Cirujanos de Aguascalientes.

Aceptado: 14 de marzo de 1998.

corroborando la conocida relación entre las cifras elevadas de colesterol sérico y la incidencia de cardiopatía isquémica.<sup>6</sup>

#### *Aterosclerosis y función endotelial*

El endotelio representa la primera línea de defensa contra el proceso de la aterosclerosis y es la alteración en la función del mismo el principio de la cadena de eventos que lleva a la formación de la placa aterosclerosa.

El análisis de las lesiones aterosclerosas desde el punto de vista morfológico establecen ciertas características comunes a ellas.

1. Una distribución focal de las lesiones en donde las fuerzas hemodinámicas tienen un papel muy importante.
2. La predilección de las lesiones para localizarse, aunque no de manera exclusiva, en la íntima.
3. La naturaleza compleja de los elementos de la lesión aterosclerosa, conformada por lípidos migrados del plasma, tejido necrótico en su base, tejido fibromuscular de migración que forma una cubierta que separa a la placa de otros elementos de la luz vascular.<sup>7</sup>

En la génesis de las lesiones aterosclerosas, la hiperlipidemia tiene un papel preponderante ya que el estímulo que representan los niveles altos en plasma de LDL induce la adhesión de los monocitos y macrófagos al endotelio y la migración de los mismos al espacio subendotelial con la consiguiente diferenciación hacia células espumosas al fagocitar los lípidos.

Las células espumosas pueden migrar a la pared arterial y regresar a la luz vascular, a éste se le considera como un mecanismo de eliminación del exceso de lípidos en la íntima, sin embargo, los macrófagos saturados de LDL tienen otras capacidades como la de secretar factores de crecimiento de las plaquetas y que influyen en la migración y desarrollo de las células de músculo liso que se observa en el daño arterial producido por la trombosis.

Las células espumosas además se destruyen y al fragmentarse conforman parte del tejido necrótico de la placa y liberan también enzimas de lisosomas que condicionan parte de la reacción inflamatoria que se encuentra adyacente a la estructura de la lesión aterosclerosa.

Los macrófagos además son capaces de generar radicales superóxido y por ende oxidar no sólo los lípidos fagocitados sino también los lípidos insaturados presentes en la membrana celular.

La estimulación de los macrófagos se ha demostrado en animales de experimentación, en ellos, la sola hiperlipidemia es capaz de incrementar a adhesividad de estas células entre un 50 a 80% y además estimular la migración de las células musculares lisas del vaso sanguíneo a través de quimiotaxis<sup>8,9,10</sup> (Figura 1).

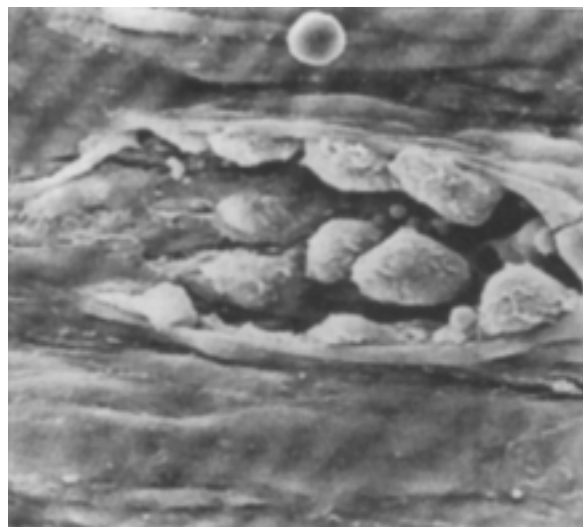


FIG. 1: Micrografía electrónica de barrido que muestra un defecto endotelial en la aorta de un conejo hiperlipidémico y a través de él pueden verse varios macrófagos. (825 x). Tomado de Woolf (Ref. No. 7).

Con base en estos estudios, se ha podido demostrar que los mecanismos y medicamentos que estabilicen la función endotelial tendrán un efecto benéfico en la función reguladora del flujo a través de los vasos sanguíneos y además prevendrán tanto la formación de las lesiones primarias de aterosclerosis como la progresión de las mismas.<sup>11,12</sup>

### **EL ENFERMO CON ATEROSCLEROSIS**

#### *Evaluación:*

La historia clínica sigue siendo nuestra arma fundamental para evaluar al paciente con aterosclerosis. El antecedente de complicaciones de la aterosclerosis como es la isquemia en cualquier territorio (corazón, cerebro, miembros inferiores, etc) debe orientar hacia la posible presencia de aterosclerosis, sin que considere que ésta es la única causa de disminución de flujo sanguíneo a algún órgano. Las manifestaciones físicas de disminución en la amplitud de pulsos en una zona, las secuelas de un infarto cerebral, la presencia de úlceras isquémicas, son datos que apoyan más el diagnóstico de una aterosclerosis significativa.

De los exámenes de laboratorio que nos resultan útiles para la evaluación del enfermo, destacan tanto la química sanguínea como el perfil de lípidos. Con la primera podemos evaluar, en forma gruesa, si el enfermo es diabético o no, o si existe cierta disfunción renal, ambos son factores de riesgo que afectan la función endotelial y favorecen la aparición de lesiones aterosclerosas. El perfil de lípidos nos permite conocer los niveles en sangre de lípidos totales, colesterol con sus dos variedades principales y el nivel de triglicéridos, con estos datos podemos realizar una evaluación de lo que se conoce como índice aterogénico ya que una elevación de LDL o una falta de HDL implicarían una predisposición aumentada para el desarrollo de placas aterosclerosas.

En relación a los estudios de gabinete, nos enfocaremos primordialmente a la cardiopatía isquémica por su importancia en sus repercusiones sobre la salud pública.

El electrocardiograma sigue siendo, hasta la fecha, el elemento más accesible para el estudio del paciente con cardiopatía isquémica. Nos permite identificar a aquellos enfermos que han tenido un infarto del miocardio, a los que tienen isquemia miocárdica y a quienes tienen hipertrofia ventricular izquierda la cual es un factor de riesgo bien establecido para las complicaciones de la aterosclerosis.<sup>13</sup> Sin embargo la baja sensibilidad del electrocardiograma de reposo nos obliga, en los pacientes con sospecha de lesiones aterosclerosas, a realizar estudios de más alta especificidad como son las pruebas de esfuerzo, el ecocardiograma en sus diferentes modalidades, los estudios de perfusión miocárdica con Medicina Nuclear e incluso angiografías para poder determinar las condiciones de los vasos sanguíneos.

Con estos estudios trataremos de evaluar la magnitud y extensión del proceso ateroscleroso, la repercusión sobre la perfusión y función del corazón, la reactividad de los vasos en respuesta a un estímulo como es el ejercicio o drogas que causen vasodilatación.

#### *Otros factores de riesgo*

Una vez establecido el diagnóstico sobre la magnitud del proceso de la aterosclerosis, es necesario evaluar la presencia de otros factores que favorecen o exacerban al desarrollo de la enfermedad.

La hipertensión arterial representa el primer factor de riesgo con el que se asoció la aterosclerosis y sus complicaciones y hacia su control se han enfocado diversas modalidades terapéuticas. El adecuado control de la hipertensión arterial disminuye las fuerzas de fricción y la presión hidrostática sobre el

endotelio vascular, ambas favorecen el depósito de lípidos en la íntima de los vasos. Mediante este mecanismo es posible disminuir la progresión de la aterosclerosis y se ha demostrado que con la medición antihipertensiva se recupera la función vasodilatadora endotelial.<sup>14</sup> En este sentido vale la pena mencionar que los tratamientos que eviten las fluctuaciones amplias de la presión arterial, es decir con un índice valle-pico alto, son los que han demostrado tener un mejor efecto para el control de la presión y en la prevención de las complicaciones.<sup>15,16</sup>

La hiperlipidemia, por sí misma, altera la función endotelial favoreciendo la generación y progresión de la placa aterosclerosa a través de los mecanismos señalados previamente. El control de los niveles de lípidos ha podido demostrar una estabilización de la placa aterosclerosa y los diferentes estudios realizados con medicamentos hipolipemiantes muestran una menor velocidad en el desarrollo de las obstrucciones vasculares por placas aterosclerosas. La detención del proceso e incluso su regresión será analizado más adelante en esta breve comunicación. Hasta la fecha no se ha determinado cuáles son las cifras ideales para estabilizar el proceso ateroscleroso, sin embargo se ha llegado al consenso de que todo paciente que tiene manifestaciones francas de aterosclerosis o sus complicaciones debe mantener cifras menores a 200 mg por decilitro de colesterol total.

La diabetes mellitus favorece también la disfunción endotelial y la aparición de aterosclerosis por lo que debe hacerse énfasis en un adecuado control de la diabetes para mantener estable el endotelio vascular de una manera independiente de las complicaciones renales, oftalmológicas y metabólicas que tiene la diabetes.<sup>17</sup>

El tabaquismo altera la función endotelial tanto por las sustancias inhaladas como por los metabolitos que se producen a nivel orgánico, como la carboxihemoglobina, que favorecen la agregación plaquetaria. Asimismo la nicotina induce una mayor frecuencia cardíaca y bloquea la vasodilatación normal.<sup>18</sup>

La deficiencia estrogénica en el caso de las mujeres postmenopáusicas representa un factor de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis ya que se ha podido demostrar una alteración en la función endotelial en estas pacientes. La vasodilatación y la respuesta endotelial normal se restablecen con la administración de estrógenos incluso a dosis bajas.<sup>19</sup>

El sedentarismo también se ha asociado a un incremento en complicaciones de la aterosclerosis posiblemente mediado por una pérdida de la función endotelial normal y a factores incrementados de

trombosis por tiempos de circulación más lentos en este grupo de la población.

### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Control de las cifras de colesterol en pacientes con cardiopatía isquémica:

#### Medición

Los análisis de niveles de colesterol deben hacerse cuando el enfermo se encuentra en un estado metabólico estable. Si el enfermo ha tenido un infarto del miocardio, los niveles de colesterol pueden estar anormalmente bajos por un lapso de hasta 12 semanas, sin embargo una determinación durante este periodo puede dar una información basal importante para empezar un tratamiento. Vale la pena recordar que cualquier situación crítica causa una movilización de ácidos grasos con elevación de los triglicéridos y caída de los niveles de HDL y LDL, por lo que pacientes con cirugía reciente, infección, dietas extremas o pérdidas de peso importante por otras causas, deben estabilizarse antes de considerar las cifras de colesterol como representativas del estado metabólico real del enfermo.

#### Dieta

La dieta es un elemento fundamental en los pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis manifiesta cuyas cifras de LDL sean superiores a los 100 mg/dL. La meta de la dieta en estos casos es la de reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol, buscar un balance calórico entre ingesta y ejercicio para mantener o llegar al peso ideal y recordar que la dieta no es a corto plazo sino que implica una serie de cambios en los hábitos alimentarios del paciente que deben mantenerse a largo plazo.

#### Dieta tipo II

En la dieta tipo II se busca reducir la ingesta, sobre todo, de las grasas saturadas ya que las mismas son las que elevan en una mayor proporción el colesterol LDL. En la *Tabla I* se muestran los cambios sugeridos en este tipo de dieta; con ellos, se reducirá el colesterol LDL en un 10 a 20% dependiendo de la cantidad de grasas saturadas que consumiesen previamente.

#### Actividad física

La actividad física es importante en todo paciente con cardiopatía isquémica o aterosclerosis manifies-

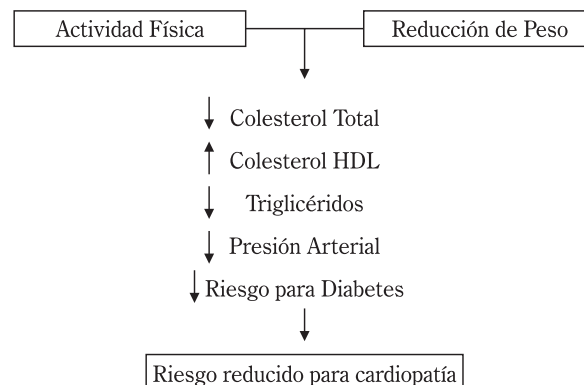
**Tabla I**  
**Dieta tipo II**

Grasa Saturada	< 7% de las Calorías totales
Grasa Total	< 30% de las calorías totales
Colesterol	< de 200 mg al día
Calorías Totales	Suficientes para lograr y mantener el peso deseable

Recomendaciones de la dieta tipo II para disminuir el consumo de grasas en la alimentación de los pacientes con cardiopatía isquémica.

ta y los efectos benéficos para reducir el riesgo de cardiopatía isquémica se muestran en la *Tabla II*. Para que este esquema sea efectivo, el programa de ejercicio debe individualizarse con objeto de adaptarlo a las condiciones físicas, estado cardiovascular y las posibilidades del paciente para realizar ejercicio. Un ejemplo de estos lineamientos son los programas de rehabilitación cardiaca en los que se cuenta con facilidades de monitoreo, entrenadores e información sobre las modificaciones en hábitos de estilo de vida.

**Tabla II**



Efectos de la actividad física y la reducción de peso sobre los aspectos metabólicos de pacientes con cardiopatía isquémica.

La suspensión del tabaquismo es una medida de gran importancia para el enfermo con aterosclerosis, además de reducir los riesgos para el desarrollo de otros padecimientos en el aparato respiratorio, la eliminación del hábito ha demostrado una mejora en la función endotelial con recuperación de la capacidad vasodilatadora del endotelio tanto en respuesta al flujo como a la administración de acetilcolina.

La administración de antioxidantes también ha demostrado mejorar la función endotelial en los pacientes con manifestaciones de aterosclerosis. Tanto la vitamina C como la E se han utilizado en pacientes

con función endotelial deprimida y con estas sustancias se logra mejorar la respuesta vasodilatadora.

La utilización de estrógenos en pacientes postmenopáusicas ofrece ventajas cuando se evalúa la función del endotelio y mejora la respuesta vasodilatadora. Para estos efectos se obtuvo una respuesta semejante con la administración de 1 mg. de estrógenos que con el doble de la dosis.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Generalmente el tratamiento farmacológico está indicado en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica y cuyo colesterol LDL en condiciones basales es superior a los 130 mg/dl. En estos niveles, las medidas antes mencionadas no alcanzarán la meta de reducir el colesterol LDL a los 100 mg/dl, en la *Tabla III* se muestra una secuencia para determinar la necesidad de tratamiento en pacientes con cifras de colesterol elevadas.

**Tabla III**  
**Tratamiento farmacológico en pacientes con Cardiopatía Isquémica**

Niveles de Colesterol LDL	Dieta y cambio de estilo de vida	Tratamiento Farmacológico
< 100 mg/dl	Sí (Perfil de Lípidos anual)	No
100-129 mg/dl	Sí	juicio Clínico
> 130 mg/dl	Sí	Sí

Secuencia para elegir el tratamiento hipolipemiente en pacientes con cardiopatía isquémica.

#### *Selección del medicamento adecuado*

La selección de una medicación hipolipemiente adecuada es importante para obtener las cifras de Colesterol LDL buscadas y también el seguimiento del tratamiento por parte del enfermo.

#### *Agentes hipolipemiantes*

La respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio se encuentra alterada en pacientes con manifestaciones de aterosclerosis lo mismo que en enfermos con alteraciones de los lípidos séricos. La utilización de medicamentos que disminuyen los niveles plasmáticos de lípidos han demostrado efectos benéficos al recuperar la vasodilatación dependientes del endotelio de acuerdo al grado de descenso de los lípidos.

El uso de inhibidores de la HMG Co A reductasa tanto solos como en combinación con otros hipolipemiantes han demostrado mejorar la función endotelial razón por la cual disminuyen los eventos coronarios más allá de lo que pudiera esperarse por un fenómeno de regresión de la aterosclerosis.

Los resultados obtenidos en los estudios como el 4S20 o el CARE21 hacen de estos medicamentos los de elección para el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica y niveles altos de colesterol LDL, las estatinas pueden utilizarse en combinación con ácidos nicotínico sobre todo en los pacientes en donde coexiste una disminución de HDL o con fibratos como el gemfibrozil cuando hay elevación marcada de los triglicéridos.

El efecto de mejoría de la función endotelial es rápido, sin embargo también se pierde en forma acelerada en cuanto vuelve a presentarse la hipercolesterolemia, por ello es necesario en control persistente de las cifras de lípidos séricos para obtener el beneficio del tratamiento sobre la prevención de eventos cardiovasculares.

#### *Secuestradores de ácidos biliares*

Los secuestradores de ácidos biliares o resinas interrumpen la recaptación de los ácidos biliares por el circuito entero-hepático y promueven la conversión del colesterol en bilis en el hígado. Esta reducción del colesterol hepático induce la formación y regulación a la alta de los receptores de LDL por lo que este tipo de lipoproteína es removida de la sangre.

Las resinas pueden causar una disminución de un 10 a 20% en las cifras de colesterol LDL y su uso en forma crónica parece ser seguro y están especialmente indicados en pacientes con elevaciones moderadas de colesterol LDL. Pueden usarse en combinación con las estatinas ya que sus efectos son aditivos.

#### *Ácido nicotínico*

El ácido nicotínico es una vitamina del grupo B (niacina) de tipo hidrosoluble que tiene efectos favorables sobre los niveles de los lípidos séricos cuando se usa a dosis muy superiores a su efecto vitamínico. Reduce las cifras de colesterol LDL en un 10 a 25% y las cifras de triglicéridos entre un 20 a 50% e incrementa los niveles de HDL de 15 a 35%. La dosis de administración inicial es de 125 mg cada 12 horas y se incrementa progresivamente hasta llegar a dosis de 1.5 a 3 gramos diarios. El principal problema con el ácido nicotínico son los efectos indesea-

bles como los bochornos o manifestaciones gastrointestinales que incluyen náusea, vómito, diarrea, meteorismo, etc. Deben considerarse otros efectos colaterales graves como la hepatotoxicidad, gota e hiperglicemia.

### Fibratos

Los derivados del ácido fibrico conocidos como fibratos se usan principalmente en aquellos pacientes con cifras elevadas de triglicéridos.

La reducción de las cifras de triglicéridos varían de un 20 a un 50% y la elevación de las cifras de HDL son del orden de un 10 a 15%. En términos generales no se considera a los fibratos como medicación única en los pacientes con cardiopatía isquémica ya que su efecto benéfico sobre los eventos cardiovasculares no es tan significativo como con las estatinas.

Los fibratos son, en general, bien tolerados pero debe ponerse atención en el hecho de que favorecen la aparición de litiasis vesicular en los pacientes en tratamiento crónico. Cuando se usan en combinación con estatinas se incrementa la frecuencia y severidad de la miopatía y en pacientes anticoagulados debe recordarse que potencializan el efecto de los anticoagulantes.<sup>22</sup>

### Antagonistas de canales de Calcio

Los antagonistas de los canales lentos de calcio tanto del grupo de las dihidropiridinas como de las benzodiazepinas han demostrado tanto el evitar el desarrollo de nuevas lesiones aterosclerosas como recuperar la respuesta vasodilatadora del endotelio al ejercicio en pacientes con aterosclerosis.<sup>23,24,25</sup>

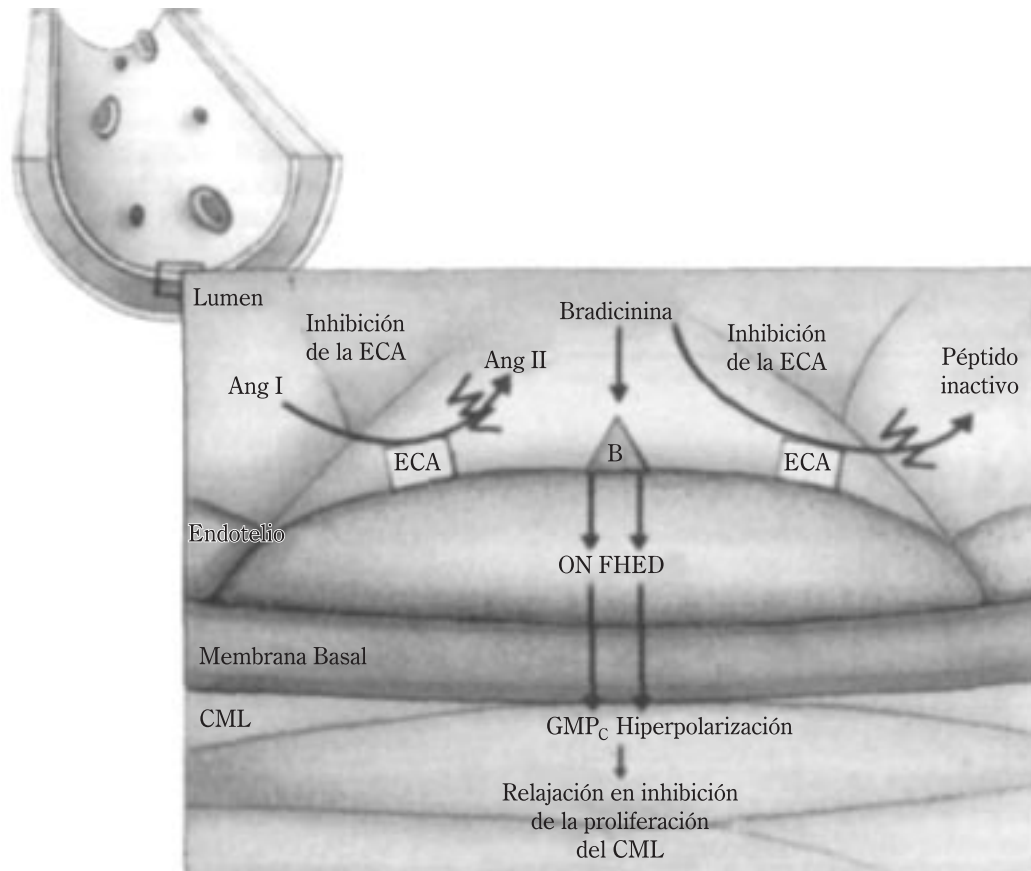


FIG. 2: Esquema del endotelio vascular que muestra las acciones consecutivas al bloqueo de la enzima convertidora de angiotensina.

B<sub>2</sub>: niacina.

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

CML: célula del músculo liso.

GMPc: guanosín-monofosfato cíclico.

ON: óxido nítrico.

FHED: factor de hiperpolarización del endotelio.

*Inhibidores de la ECA*

Los inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina actúan por diferentes mecanismos tanto en la génesis como en la progresión de las lesiones aterosclerosas y parte de los mismos se esquematizan en la *Figura 2*.

Los inhibidores de la ECA son vasodilatadores y tan sólo este mecanismo pudiese afectar la función endotelial en una forma benéfica, sin embargo existe evidencia de que no sólo la disminución de las cifras de presión arterial actúan sobre el endotelio sino que además el bloqueo de la angiotensina II y el incremento en la acción de la bradicinina mejoran la capacidad del endotelio para mantener su respuesta vasodilatadora y disminuir la producción de radicales superóxido y la oxidación de las LDL.<sup>26-28</sup>

La acción de los inhibidores de la ECA se encuentra aún en estudio y es necesario esperar los resultados de estudios como el BANF (Brachial Artery Normalization of Forearm) para conocer las ventajas de diferentes substancias como el enalapril, quinapril,

losartán o amlodipina sobre las condiciones y acciones del endotelio y así poder evaluar la función antiaterosclerosa de los diferentes tratamientos.

**CONCLUSIONES**

Tanto la evaluación como el seguimiento de los pacientes con aterosclerosis debe realizarse de una manera individualizada ya que las manifestaciones y consecuencias de la enfermedad se presentan de una forma personal y única en cada enfermo y de acuerdo a la convergencia de los factores de riesgo que hemos analizado, la presencia de patología previa que contribuya al desarrollo de la enfermedad y primordialmente a factores genéticos que permiten que la aterosclerosis se manifieste en una forma particular.

El tratamiento para estos pacientes debe ser, también, personalizado y de las diferentes modalidades que hemos presentado deberá seleccionarse la que mejor se adapte a las condiciones del enfermo y aquellas con las que el médico se sienta con mayor control.

**REFERENCIAS**

1. RUBANYI GM: *The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases*. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (suppl 4):S1-S14.
2. VANE JR, ANGGARD EE, BOTTING RM: *Regulatory functions of the vascular endothelium*. N Engl J Med 1990; 323:27-36.
3. CUETO GL, BRITO E, BARRERA GJ, GUTIÉRREZ AM: *Prevención de la aterosclerosis coronaria (III). Prevalencia de factores de riesgo en burócratas de la Ciudad de México, Distrito Federal*. Arch Inst Cardiol Mex 1989; 59:19-27.
4. CALVA R, CERQUEIRA MI, ESPINOZA A, ET AL: *Factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares en una población seleccionada*. Rev Servicio Médico PEMEX 1978; 1:101-106.
5. POSADAS-ROMERO C, SEPÚLVEDA J, TAPIA-CONYER R, MAGOS C, CARDOSO-SALDAÑA G, ZAMORA-GONZÁLEZ J, ET AL: *Valores de Colesterol Sérico en la población mexicana*. Sal Pública Mex 1992; 34:157-167.
6. LLAMAS-ESPERÓN G, TRUJILLO JL, VILCHIS V, ET AL: *Prevalencia de factores de riesgo ateroscleroso en la Ciudad de Aguascalientes. Resultados de la encuesta "Declaración de Aguascalientes contra la aterosclerosis (DACA)"*. Arch Inst Cardiol Mex 1997; 67:323-334.
7. WOOLF N: *Morphological changes in atherosclerosis and the effects of hyperlipidemia on the artery wall*. En Atherosclerosis reviews, Stokes J, Mancini M eds. New York, Raven Press NY; 18:25-48.
8. MITCHINSON MJ: *Macrophages, oxidized lipids and atherosclerosis*. Med Hypoth 1983; 12:171-178.
9. NATHAN CF, BRUCKNER LH, SILVERSTEIN SC, COHN ZA: *Extracellular cytolysis by activated macrophages and granulocytes. I. Pharmacologic triggering of effector cell and the release of hydrogen peroxide*. J Exp Med 1979; 149:84-99.
10. NATHAN CF, MURRAY HW, COHN ZA: *The macrophage as an effector cell*. N Engl J Med 1980; 303:622-626.
11. BOND MJ, BULLOCK BC, LEHNER WD, CLARCKSON TB: *Regression of atherosclerosis at plasma cholesterol levels achievable in man*. En Atherosclerosis IV G Schettler, Y Goto, Y Hata, G Klose eds. Berlin. Springer Verlag, 1994; 278-280.
12. BILSTRA PJ, SMITS P, LUTTERMAN JA, THIEN T: *Effect of long term angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with the insulin resistance syndrome*. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25:658-664.
13. *The Expert Panel, National Cholesterol Education Program: Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults*. Circulation 1994; 1329-1445.
14. PANZA JA, QUYYUMI AA, CALLAHAM TS, EPSTEIN SE: *Effect of antihypertensive treatment on endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1145-1151.
15. MANCINI GBJ, HENRY GC, 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.
16. PANCERA P, AROSIO E, PRIANTE F, RIBUL M, DE MARCHI S, LECHI A: *Hemodynamic changes induced by cilazapril and atenolol during isometric stress in hypertensive patients*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993; 31:582-587.



17. SCHWARTZ CJ, VALENTE AJ, SPAGUE EA, ET AL: *Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: Implications for diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 1992; 15:1156-67.
18. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *The health benefits of smoking cessation: A report of the Surgeon General*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for disease control; 1990. DHHS publication (CDC) 90-8416.
19. GERHAND M, GANZ P: *How do we explain the clinical benefits of estrogen? From bedside to bench*. *Circulation* 1995; 92:5-8.
20. SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet* 1994; 344:1383-89.
21. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ET AL: *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
22. *Cholesterol lowering in the patient with coronary heart disease*. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. *National Cholesterol Education Program*. NIH Publication No. 97-3794, September 1997.
23. BORHANI NO, MERCURI M, BORHANI PA, ET AL: *Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MI-DAS): a randomized trial*. *JAMA* 1996; 276: 785-791.
24. FRIELINGS DORF J, SEILER C, KAUFMANN P, ET AL: *Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension*. *Circulation* 1996; 93:1380-1387.
25. LICHTLEN PR, HUGENHOTTZ PG, RAFFLENBEUL W, ET AL: *Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine*. *Lancet* 1990; 335:1109-1113.
26. PEPINE CJ, PITT B, BERTRAND M, TIMMIS A: *Emerging role of ACE inhibitors in vascular protection*. *J Myocard Ischemia* 1995; 7(Suppl I):50-58.
27. DREXLER H, KURZ S, JESERICH M, MÜNDEL T, HORNIG B: *Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure*. *Am J Cardiol* 1995; 76:13E-18E.
28. HIROOKA Y, IMAZUMI T, MASAKI H, ET AL: *Captopril improves impaired endothelium-dependent vasodilatation in hypertensive patients*. *Hypertension* 1992; 20:175-180.

