

## ATEROGENESIS

Marco Antonio Arce-Torres\*, María Elena Haro Acosta\*, Gisela Ponce y Ponce De León \*\*, Andrés Alonso Núñez Soria\*\*\*, Josefina Ruiz-Esparza Cisneros\*, Octavio Manuel Robinson Navarro\*

\*Facultad de Medicina UABC (Mexicali, B.C., México); \*\*Facultad enfermería UABC (Mexicali, B.C., México); \*\*\*ISSSTECAli (Mexicali, B.C., México);

E-mail: marcoarce@uabc.mx



### Introducción

El término arteriosclerosis se refiere a un conjunto de trastornos de las arterias que cursan con engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial. La aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis que afecta a las arterias de mediano y gran calibre, y se caracteriza por el depósito de lípidos en la íntima vascular (1).

La aterosclerosis humana es un proceso patológico complejo, de causa multifactorial que se compone de dos fenómenos íntimamente relacionados: la aterosis, que es la acumulación lipídica focal intra y extracelular, con formación de células espumosas y reacción inflamatoria, y la esclerosis, endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el aumento en el número de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación necrobiosis y mayor infiltración inflamatoria (2). Es precisamente el carácter de enfermedad inflamatoria que ha sido considerada la aterosclerosis ya que es mucho más que la simple acumulación de lípidos en la íntima arterial. La evolución de la lesión aterosclerótica es un proceso lento ya que al parecer comienza desde el nacimiento y la niñez hasta llegar a la formación de lesiones tempranas ó estrías grasas en el adolescente (3). En el adulto joven, algunas de estas lesiones se convierten en placa fibrosa (ateroma) y lesión avanzada por la continua acumulación de lípidos<sup>4</sup>. El desarrollo de la placa fibrolípida puede llevar varias décadas de tal forma que el cuadro clínico de la enfermedad se puede observar a partir de la cuarta ó quinta décadas de la vida (4). Se ha demostrado que los factores de riesgo que se presentan en la infancia son predictivos de riesgo en el adulto y que la exposición a factores de riesgo cardiovascular en etapas tempranas de la vida puede producir cambios en la fisiología arterial que contribuya al desarrollo de aterosclerosis (5).

Las lesiones ateroscleróticas se asocian de modo importante a las concentraciones séricas elevadas de colesterol y a la presencia de otros factores de riesgo como diabetes, tabaquismo e hipertensión arterial (6). Es el aumento de la concentración sanguínea del colesterol el factor más importante que determina la aterogénesis (7). La hipercolesterolemia constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables y se ha encontrado una asociación continua y gradual entre hipercolesterolemia y mortalidad debido a enfermedad coronaria.

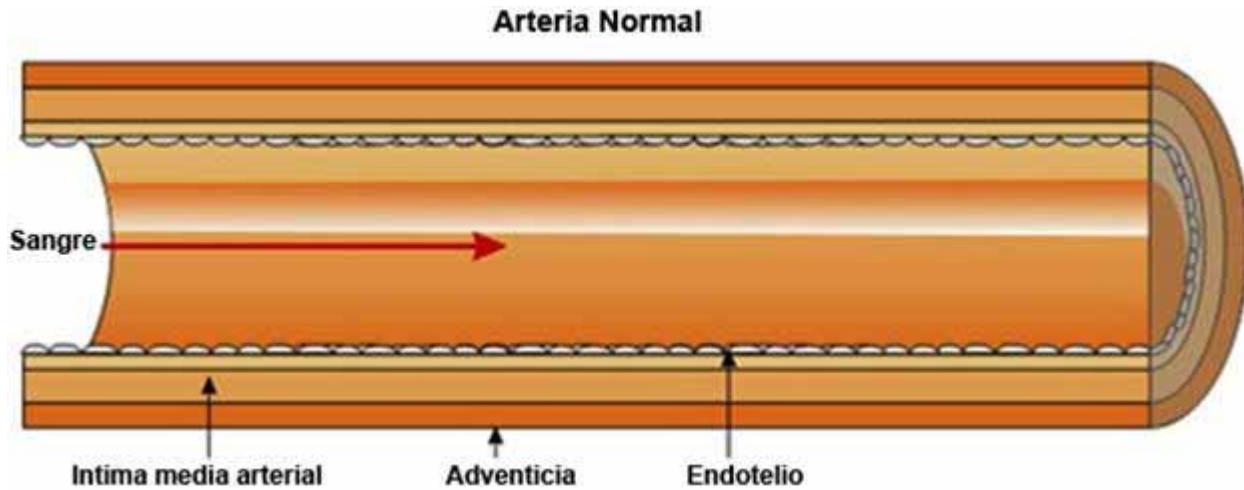
La disminución en los niveles de colesterol sanguíneo produce a su vez una reducción en la tasa de incidencia y mortalidad a causa de cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general. Berenson y Mahoney han reportado que en la población joven, la gravedad de la aterosclerosis coronaria y aortica aumenta en la medida que

se incrementa la presencia simultánea de varios factores de riesgo (8).

### **El endotelio y la aterogénesis**

La pared arterial tiene tres capas: la íntima, media y la adventicia (Ver Figura 1). La íntima está compuesta por una capa de células endoteliales y una lámina basal de tejido conectivo. La capa media se compone de células musculares lisas, fibras de colágeno y fibrillas elásticas contenidas como paquete en una matriz extracelular. Finalmente, se encuentra la capa adventicia, la cual se halla separada de la media por la lámina elástica externa, compuesta por tejido fibroelástico denso que contiene los *vasa vasorum* y fibras nerviosas.

**Figura 1. Capas de la pared arterial en condiciones normales**



El endotelio es quizás el órgano más grande del cuerpo humano con funciones endocrinas, autócrinas y parácrinas (9). El endotelio vascular realiza varias funciones, a saber: a) regula el intercambio de moléculas entre la sangre y la pared vascular, b) controla el tono vascular produciendo óxido nítrico (NO) y prostaglandina  $I_2$  que induce la relajación de músculo liso vascular, c) posee acciones antitrombóticas-fibrinolíticas, d) regula la proliferación celular vascular, e) ejerce un efecto antiinflamatorio (al regular la interacción endotelio-leucocitos) y f) regula la contractilidad miocárdica. Todas las funciones anteriores, confieren al endotelio arterial características de centro reacional y modular, en el que ocurren fenómenos que van a desencadenar el proceso de la aterosclerosis y causar los síndromes coronarios agudos (10).

Cuando se altera la función endotelial, como en la hipercolesterolemia, el endotelio promueve la aparición de algunos procesos como la vasoconstricción, trombogénesis, adhesión de plaquetas y monocitos, liberación de factores de crecimiento y el aumento de los factores de la coagulación. Esta situación de disfunción endotelial antecede a las primeras manifestaciones de la aterosclerosis y puede representar un importante estadio inicial de su desarrollo (11). Se han utilizado diversas moléculas endógenas para indicar la presencia de disfunción endotelial, como los niveles sanguíneos elevados del factor de von Willebrand, moléculas de adhesión y endotelina-1. Tales marcadores se han encontrado en la aterosclerosis, en presencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad renal y en la insuficiencia cardíaca. Los niveles elevados de endotelina-1 se correlacionan inversamente con el pronóstico (12).

### **Oxido nítrico y disfunción endotelial**

El aspecto clave en la disfunción endotelial es la disminución en la concentración del óxido nítrico (NO), lo cual puede deberse a un aumento en su degradación metabólica ó bien a una disminución en su síntesis. Es sabido que las células endoteliales liberan NO como respuesta a algunas sustancias que estimulan a los receptores acoplados a

proteínas G<sub>i</sub> sensibles ó no sensibles a la toxina *pertussis* (13). La vía dependiente de las proteínas G<sub>i</sub> sensibles a la toxina *pertussis* es la primera que se altera en la aterosclerosis (14). Por otro lado, las lipoproteínas LDLox afectan la expresión de la sintetasa III de NO, la enzima que sintetiza al óxido nítrico en las células del endotelio, y este efecto al parecer, es debido parcialmente a un aumento en la concentración de la dimetil-L-arginina asimétrica, un compuesto endógeno que inhibe a la enzima productora de NO y cuyos niveles (del inhibidor), aumentan en la hipercolesterolemia (15). Otra causa en la disminución en la concentración del NO puede estar en un aumento en su degradación. Normalmente el NO se degrada por reacción de la oxihemoglobina y superóxido y puede generarse estrés oxidativo por ciertos factores de riesgo coronario. Además, en la aterosclerosis, se presenta un incremento en la producción de superóxidos, lo que puede causar un incremento en el catabolismo del NO (16).

#### ***Relación entre el sistema renina-angiotensina y óxido nítrico***

El sistema renina-angiotensina tiene también una participación importante en el trastorno de la función endotelial. La angiotensina II es un compuesto con potente acción vasoconstrictora y un marcado efecto oxidativo que incrementa la síntesis de aniones superóxido a través de la activación de la NADH/NADPH oxidasa in vitro y en la pared de los vasos in vivo. Rajagopalan y cols en 1996, han sugerido que la angiotensina II pudiera infraregular la expresión de la sintetasa III de NO a través de una vía de la proteína cinasa C (17)<sup>16</sup>, de esta manera, un incremento en la concentración de angiotensina II, contribuiría a un catabolismo aumentado y una reducción de la síntesis de NO. Al parecer, esto se relacionaría con la mejoría de la función endotelial que presentan los pacientes que son tratados con fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina (18)<sup>17</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que en los pacientes con aterosclerosis, se presenta un aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (19).

#### ***El papel de los lípidos y lipoproteínas en la aterogénesis***

Constituyen factores de gran importancia en la generación de la aterosclerosis, además de los factores hereditarios. Los lípidos como el colesterol, triglicéridos y fosfolípidos al ser insolubles en un medio acuoso como el plasma, tienen que unirse a proteínas específicas (apoproteínas) para formar las lipoproteínas para poder circular por el torrente sanguíneo. Las lipoproteínas son macromoléculas metabólicamente diferentes, con una determinada densidad, composición química, características de flotación y movilidad electroforética por ultracentrifugación. Dentro de éstas se hallan lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), quilomicrones y la lipoproteína A. Es importante señalar que las lipoproteínas son partículas heterogéneas, con diverso grado de aterogenicidad entre ellas.

El colesterol es un lípido con un núcleo esteroide en su estructura básica que participa en la renovación constante en las membranas celulares, en la fabricación de esteroides y hormonas sexuales, además de la formación de ácidos biliares requeridos para la emulsificación y absorción de las grasas en el intestino (20). Todo el colesterol que necesita el cuerpo (aproximadamente 750 mg), lo fabrica el hígado. Por otra parte, los triglicéridos tienen la función esencial de proporcionar energía a las células y los que no se ocupen se almacenan en el tejido graso, en espera de ser utilizados.

Las lipoproteínas son complejos químicos formados por triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas, estructurados de tal manera, que los lípidos no polares (colesterol y triglicéridos), ocupan la porción central de la partícula esférica. La envoltura ó casco de la partícula está formada por una sola capa de moléculas de colesterol no esterificado, orientadas en de tal forma, que su porción hidroxilo, que es polar e hidrosoluble, forma la cubierta externa de la estructura. También son componentes de esta membrana, fosfolípidos polares y proteínas estructurales conocidas con el nombre de apolipoproteínas:

La Tabla 1 presenta algunas de las características de las lipoproteínas (21). En cuanto al tipo de lípido asociado a la

proteína, los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), contienen de manera importante triglicéridos, en cambio, las HDL (lipoproteínas de alta densidad) y las LDL (lipoproteínas de baja densidad) son ricas en colesterol. El tamaño de las partículas es inversamente proporcional con la densidad plasmática de las mismas (a mayor tamaño menor densidad y viceversa). Las lipoproteínas son más aterogénicas mientras contengan más colesterol, a excepción de las HDL, que regula el transporte inverso del colesterol, por lo que ejercen una acción vasoprotectora.

**Tabla 1. Clasificación y características de las lipoproteínas.**

Lipoproteínas	%TG	%Col	Densidad (mg/dL)	Tamaño (nm)
Quilomicrón	90 - 95	2 – 5	< 0.95	80 - 1000
VLDL	50 - 65	20	< 1.006	30 - 80
IDL	30 - 35	40	1.006 – 1.019	25 – 35
LDL	5 – 7	45 – 65	1.019 – 1.063	18 – 28
HDL <sub>2</sub>	6	40	1.063 – 1.125	8 – 13
HDL <sub>3</sub>	7	38	1.125 – 1.210	5 - 8

Las apolipoproteínas son componentes integrales de la membrana de las lipoproteínas que proporcionan con su estructura polar e hidrosoluble sus características hidrofílicas. Además, su gran rigidez molecular contribuye a estabilizar y fortalecer el revestimiento externo de la lipoproteína. Algunas apolipoproteínas son cofactores enzimáticos de determinadas enzimas claves en el metabolismo de lípidos y otras actúan como ligandos de receptores membranales de alta afinidad, de gran importancia en el metabolismo de las lipoproteínas (22).

#### ***Distribución selectiva de las lesiones ateroscleróticas***

A pesar de su naturaleza inflamatoria, la aterosclerosis presenta diferencias con las vasculitis sistémicas. Una de ellas es la distribución selectiva de las lesiones ateroscleróticas, que se observan principalmente en grandes y medianos vasos, en donde la arteria deja de presentar la forma de un tubo recto, sobre todo: a) zonas de división del flujo, y b) la cara interna de las curvaturas de los vasos. En estas regiones, las características del flujo aumentan el depósito de moléculas dentro de la pared arterial (23). Esto se debe probablemente a disturbios en el flujo sanguíneo, el cual varía en los distintos vasos. Existe una disminución de las fuerzas de rozamiento que impide al endotelio expresar su fenotipo habitual de células uniformes en forma y tamaño, con los cuerpos oblongos alineados en la dirección del flujo (24). En 1933, el fisiólogo alemán Schretzenmayr demostró que las arterias se dilatan cuando se incrementa el flujo y otros investigadores como Smiesko (1985) y Pohl (1986), demostraron que esta mecanorespuesta depende del endotelio. En 1997 Davies y cols comprobaron que el vector friccional de la fuerza hemodinámica es el mayor determinante de la vasodilatación mediada por flujo (25).

Es necesario señalar que a baja tensión de roce ó en ausencia de ésta como se refirió anteriormente, el endotelio se halla configurado por células poligonales de superficies lisas y redondeadas sin alineación u orientación preferencial (de apariencia “anaplásica”), y cuando se exponen a una tensión de roce unidireccional en el flujo laminar (12 dinas/cm<sup>2</sup>) se vuelven elongadas con bordes superficiales prominentes y se alinean en dirección del flujo (26). En estas áreas del tejido endotelial, aumenta el recambio celular y, como consecuencia, hay un descenso en los sitios de unión, lo que produce un aumento de la permeabilidad de las capas endoteliales a las moléculas sanguíneas y la íntima se engrosa en estas zonas, inclusive en individuos sanos. A baja tensión de roce no se produce óxido nítrico y

existe un aumento en la adhesividad para monocitos y plaquetas. Cuando se aumenta la tensión de roce, también aumenta la síntesis de NO con inhibición de la adhesividad celular. Se ha observado que las áreas de baja tensión de roce se hallan predispuestas al desarrollo de aterosclerosis y que el gradiente de flujo ó turbulencia es más importante que la magnitud del flujo para originar una respuesta endotelial (27).

### **Proceso de la aterogénesis**

Aunque se han propuesto diversas teorías patogénicas desde el siglo pasado, la que mejor describe la generación de las lesiones ateroscleróticas es la de Ross (28). Esta teoría denominada de la lesión/reparación hace énfasis en un punto fundamental: el exceso de colesterol plasmático lesiona de alguna forma el endotelio vascular, aunque la responsable del posterior desarrollo de la placa ateromatosa es la reacción reparadora. En la Tabla 2 se describe la secuencia biopatológica descrita en la clasificación de Stara (29). Es requisito esencial para el desarrollo de la aterosclerosis la disfunción del endotelio, la que puede deberse a factores como el tabaquismo, hipercolesterolemia y agentes infecciosos entre otros (30).

**Tabla 2. Clasificación de Stary. Biopatología de la placa aterosclerosa (31).**

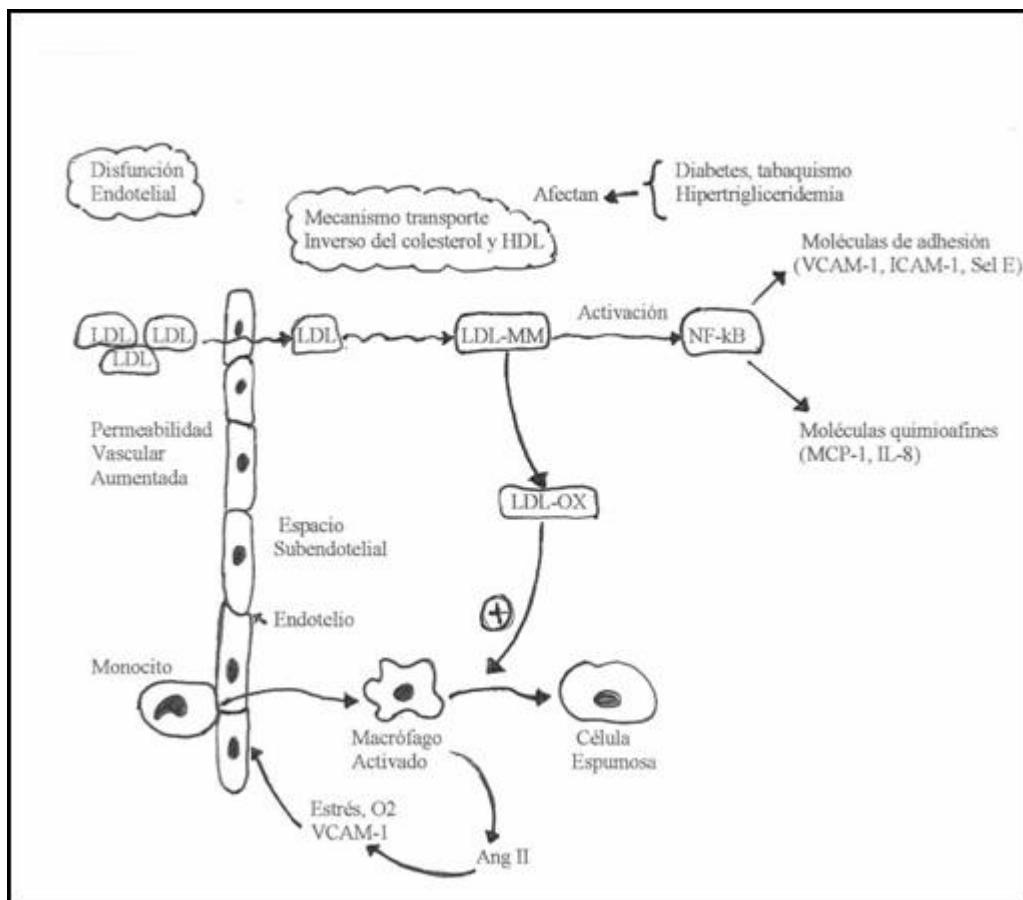
Tipo de Lesión	Secuencia	Mecanismo de Crecimiento	Principio	Correlación Clínica
<b>Tipo I</b> (lesión inicial) células espumosas aisladas	I	Crecimiento por acumulo de lípidos	Primera década	Clínicamente silenciosa
<b>Tipo II</b> (mancha de grasa) acumulación lípida intracelular	II			
<b>Tipo III</b> (lesión intermedia) tipo II + de grasa extracelular	III		Tercera década	
<b>Tipo IV (ateroma)</b> tipo II + un centro lípido extracelular	IV			Clínicamente silenciosa o manifiesta
<b>Tipo V (fibroateroma)</b> Centro lípido + capas fibrosas + calcificación	V	Hipertrofia miocitica y displasia de la matriz extracelular	Cuarta década	
<b>Tipo VI (placa complicada)</b> denudación, hemorragia y trombosis	VI	Trombosis y hemorragia		

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que ingresan en el espacio subendotelial regresan a la sangre circulante a través de un mecanismo de transporte inverso del colesterol, en el cual pueden participar las lipoproteínas HDL (32). Sin embargo, cuando hay disfunción endotelial, la permeabilidad vascular aumentada, causa un incremento en el ingreso al espacio intimal arterial de LDL, que excede al sistema de transporte inverso del colesterol para regresarlo al torrente sanguíneo. En el mecanismo de la aterogénesis, la entrada de LDL y monocitos atraídos e inmovilizados en el espacio subendotelial es un evento fundamental. Por otra parte, además de la incapacidad del transporte inverso del colesterol para devolver a la sangre el colesterol asociado a LDL, condiciones como diabetes (33) y el hábito tabáquico (34) reducen las concentraciones de HDL, disminuyendo aún más la eliminación de LDL.. Este proceso puede agudizarse en pacientes con diabetes mellitus debido a la glicosilación de proteínas (LDL), que reduce el reconocimiento de éstas lipoproteínas por los receptores de LDL, lo que disminuye a su vez su eliminación. Como resultado de todo lo anterior, las LDL permanecerán más tiempo en el espacio subendotelial, donde se oxidarán a un grado mínimo, lo que las convierte en LDL mínimamente modificables (MM-LDL). Estas lipoproteínas

modificadas, en combinación con el estrés oxidativo, la angiotensina II y una disminución en la fuerza de cizallamiento en zonas propensas a aterosclerosis, pueden activar el factor nuclear kappa-B (ver Figura 2).

Una vez en el espacio subendotelial, las LDL atrapadas en la matriz extracelular son oxidadas (modificadas) en sus ácidos grasos por especies reactivas de oxígeno producidas durante el metabolismo celular (35). Las células que participan directamente en la formación de la placa ateromatosa son los monocitos, que al madurar en el espacio subendotelial se convierten en macrófagos. En este estado adquieren la capacidad de reconocer e internalizar LDLox a través de receptores atípicos de los macrófagos denominados "scavenger" ó receptores basura. Los lisosomas de estos macrófagos, al no contar con un mecanismo que limite la entrada de colesterol, degradan pobremente a las LDL oxidadas por lo que tienden a acumularse en el citoplasma, a diferencia de las LDL nativas. A consecuencia de la incorporación no controlada de colesterol, el macrófago se ceba y se convierte en una célula espumosa, un receptáculo de grasa que finalmente muere y vierte su contenido lipídico en el tejido subendotelial, formando un núcleo ateromatoso, que da lugar a la estría grasa, lesión aterosclerótica preliminar (36)(ver Figura 2).

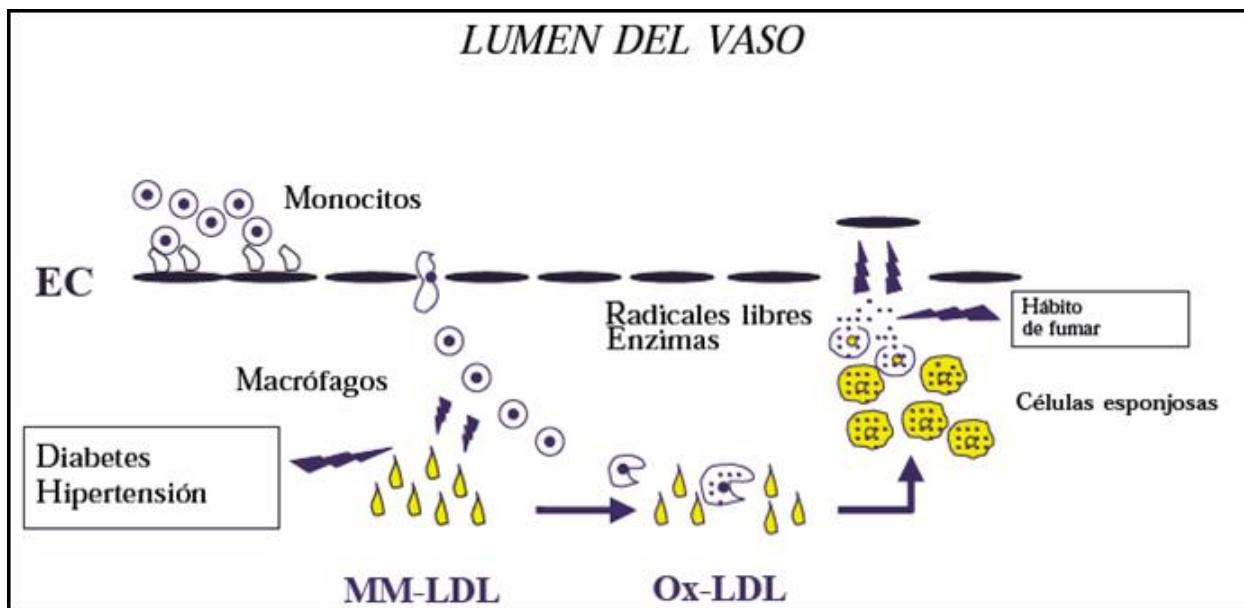
**Figura 2.** Disfunción endotelial.- Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se acumulan en la pared del vaso para oxidarse de modo leve y originar con ello las LDL mínimamente modificadas (MM-LDL). Luego se activa el factor NF-kB (factor nuclear de transcripción), con producción de moléculas de adhesión y quimiocinas que atraerán a los monocitos circulantes dentro del vaso. EC: células endoteliales; Sel E: selectina E ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares.



Por otra parte, las LDL mínimamente oxidadas activan el factor nuclear de transcripción kB, estimulando la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF). La lisofosfatidilcolina que se halla en las LDL muy oxidadas puede inducir la expresión de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y de la selectina-E que se exponen en el endotelio. Este proceso conocido como "señales de tráfico" ó "moléculas de código de área", actúa sobre los

leucocitos según una secuencia definida (37), (ver Figura 3)

**Figura 3 Lesión endotelial.** Los macrófagos oxidan en un grado más avanzado a las LDL Minimamente modificada (MM-LDL), lo que origina LDL oxidadas (oxLDL) y las absorben, transformándose en células espumosas. Estas células segregan sustancias. Que resultan tóxicas para el endotelio vascular y terminan por dañarlo.



Las moléculas de adhesión son esenciales para el desarrollo del corazón y los vasos sanguíneos y participan directamente en la patogénesis de la aterosclerosis. Los tres grupos principales de moléculas de adhesión son: las selectinas, las integrinas y las inmunoglobulinas. Las P-selectinas y E-selectinas permiten que el neutrófilo pueda trabarse y rodar sobre el endotelio, ya que juegan un papel importante en la interacción entre la célula endotelial, las plaquetas y los leucocitos. Luego las integrinas causan adhesión y enlentecen el rodamiento al unir los leucocitos ó las plaquetas a diversos materiales de coagulación (fibrinógeno) ó de la matriz extracelular. Por último, las inmunoglobulinas hacen que la célula se detenga por completo ya que participan de modo importante no solo en la adhesión sino en la transmigración de los monolitos (38).

El punto partida de la aterogénesis, concluyendo en la formación de la célula espumosa, es que ésta al morir, los lípidos restantes formarán el núcleo ateromatoso junto con sustancias tóxicas, como enzimas histolíticas (elastasas, colagenasas, metaloproteinasas), radicales libres y aniones superóxido (39).

Los productos tóxicos lesionarán el endotelio, que pasa de presentar una disfunción sin anomalías morfológicas hasta ser un endotelio dañado, que en algunas zonas puede inclusive, ser destruido y desaparecer. La exposición del endotelio no funcional a la sangre del colágeno subyacente, estimulan la adhesión de las plaquetas a la pared vascular. Estas células, así como los macrófagos, secretan factores de crecimiento, que estimularán la proliferación y migración de las células musculares lisas de la media.

### Conclusión

No obstante que en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento sobre el proceso de la aterogénesis, y se ha logrado una mayor sobrevida en pacientes que han desarrollado eventos coronarios agudos con el manejo farmacológico establecido, aún queda mucho por investigar. Dado que la aterosclerosis es un padecimiento multicausal y que la combinación de factores de riesgo aumenta de forma exponencial las probabilidades de enfermedad cardiovascular, el enfoque más adecuado deberá incluir una evaluación del riesgo cardiovascular global.

Por otro lado, se deberá seguir insistiendo en la adopción de estilos de vida saludables desde edades tempranas de las personas.

### **Resumen**

La aterosclerosis humana es un proceso patológico complejo, de causa multifactorial, compuesto de dos fenómenos estrechamente relacionados: la aterosis, que se caracteriza por la acumulación de lípidos tanto intra como extracelularmente y que incluye la formación de las llamadas células espumosas y reacción inflamatoria; y la esclerosis, que es el endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el incremento de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación, necrobiosis y mayor reacción inflamatoria. El endotelio es quizás el órgano más grande del cuerpo con funciones endocrinas, autócrinas y parácrinas. Realiza varias funciones, entre las que se hallan, la regulación del intercambio de moléculas entre la sangre y la pared vascular; controla el tono vascular a través del óxido nítrico y la prostaglandina I<sub>2</sub>, causando relajación del músculo liso vascular, así como también, desarrolla funciones antitrombóticas-fibrinolíticas entre otras. Un factor fundamental en la aterosclerosis es la disfunción endotelial, cuyo aspecto clave es la disminución del óxido nítrico, la cual pudiera deberse a un aumento en su degradación metabólica ó bien, a una reducción en su síntesis. De igual importancia es la participación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que en condiciones de disfunción endotelial, permanecen un tiempo mayor en el espacio subendotelial, donde son oxidadas (modificadas), originando las LDL mínimamente modificadas (MM-LDL). Las células que participan directamente en la formación de la placa ateromatosa son los monocitos, que al madurar en el espacio subendotelial se convierten en macrófagos. Por otro lado, las MM-LDL se exponen a un mayor grado de oxidación y son capaces de estimular ó activar al macrófago, el cual, al no contar con un mecanismo que limite la entrada de colesterol, degrada pobremente a las LDL oxidadas. A consecuencia de la incorporación no controlada de colesterol, el macrófago se ceba y se convierte en una célula espumosa, la cual al morir, los lípidos restantes formarán el núcleo ateromatoso junto con sustancias tóxicas, las que lesionarán al endotelio, que pasa de presentar una disfunción sin anomalías morfológicas hasta ser un endotelio dañado, que en algunas zonas puede inclusive, ser destruido y desaparecer. La exposición de este endotelio no funcional a la sangre del colágeno subyacente, estimula la adhesión plaquetaria, las que en conjunto con los macrófagos secretan factores de crecimiento, que terminan por estimular la proliferación y migración de células musculares lisas de la capa media.

*Palabras claves: aterogenesis, ateroma, atherosclerosis humana*

### **Abstract**

Human atherosclerosis is a multifactorial, pathological complex process, including two tightly related phenomena: atherosclerosis, characterized for intracellular or extracellular lipid accumulation and also include foaming cells and inflammatory reaction; and hardening scare of the arterial wall caused by increased number of myocyte, dystrophy of extracellular matrix, calcification, necrobiosis and increased inflammatory reaction. Maybe the endothelium is the biggest organ of the body with endocrine, autocrine and paracrine. Realizes many functions like regulation of interchange of molecules between blood and vascular wall, also regulates vascular tone through nitric oxide and prostaglandin I<sub>2</sub> causing relaxation of vascular smooth muscle, as well as development antithrombotic-fibrinolytic functions. A fundamental factor in atherosclerosis is the endothelial dysfunction, a principal aspect in the nitric oxide reduction, probably caused by increased metabolic degradation or reduced synthesis. Besides is very important the role of low density lipoproteins (LDL), that in condition of endothelial dysfunction remain a longer time in the subendothelial space and here are oxidized (modified), originating modified mimically LDL (MM-LDL). The cells that directly participate in the atheromatous plaque formation are the monocytes, which become in macrophages during maturation. By other side the MM-LDL are exposed to a broad oxidation and can stimulate or activate the macrophage, these cells do not have a mechanism to block the cholesterol uptake and poorly degrade the oxidized LDL. As a consequence of the uncontrolled cholesterol uptake the macrophage becomes to a foaming cell conducting

to the cell death, the released lipids will create the atheromatous nucleus and toxic substances, which will injury the endothelium, that will progress from a dysfunctional endothelium to a damaged endothelium, showing some disappeared or destroyed regions. The exposure of this unfunctional endothelium to the underlying collagen blood, stimulate the platelet adherence, that together with the macrophages secrete grow factors, that stimulate proliferation and migration of smooth muscle cells of the medium layer.

**Keywords:** atherogenesis, atheroma, human atherosclerosis

#### Referencias

1. Lima J, V. Fonollosa and M. Vilardell. 2003. Atherogenesis. Factores de riesgo cardiovascular en el anciano. Rev Mult Gerona. Vol 13 (3): 166-180.
2. Stehbens WE 1990. The lipid hypothesis and the role of hemodynamic in atherogenesis. Prog Cardiovasc Dis. 33:119-136
3. Berenson G, S.Srinivasan and D.Freedman. 1987. Review: Atherosclerosis and its evolution in childhood. Am J Med Sci. 294:429-440
4. McGill HC and CA McMahan 1998. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological determinants of atherosclerosis in the youth (PDAY) research group. Am J Cardiol. 82: 30t-36t
5. Jarvisalo MJ, L Jartti, K Nanto-Salonen, K Irlala,T Ronnemaa, JJ Hartiala DS Celermajer and OT Raitakari 2001. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. Circulation 104: 2943-2947
6. Simons LA 1986. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. Am J Cardiol. 57: 5G-10G
7. Gotto A Jr 1999. Lipid-lowering therapy for the primary prevention of coronary Heart disease.J Am Coll Cardiol. 33: 2078-2082
8. Berenson GS, SP Srinivasan and W Bao 1998. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children young adults. N Engl J Med. 338: 1650-56
9. Gibbons G 1997. Endothelial function as a determinat of vascular function and structure: a new therapeutic target. Am J Cardiol. 79(5A): 3-8
10. Cardona-Sanclemente LE and GV Born 1995. Effect of inhibition of nitric oxide sintesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls organs of the rat. Br J Pharmacol. 114: 1490-1494
11. Blann A., and D Taberner 1995. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: Does it exist? Br J Haematol. 90: 244-288
12. *Idem.*
13. Flavaham NA and PM Vanhoutte 1990. G-protein and endothelial responses. Blood Vessels. 27: 218-229.
14. Shibano T, J Codina, L Birmbaumer, PM Vanhoutte 1994. Pertussis toxin-sensitive G proteins in regenerated

endothelial cells after balloon denudation of porcine coronary artery. Am J Physiol 267: H979-H981.

15. Ito A, PS Tsao, S Adimoolam, M Kimo, T Ogawa and JP Cooke 1999. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 99: 3092-3095.

16. Ohara Y, TE Peterson and DG Harrison 1993. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. J Clin Invest. 91: 2546-2551.

17. Rajagopalan S and DG Harrison 1996. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? Circulation. 94: 240-243.

18. Mancini GBJ, GC Henry, C Macaya, BJ O'Neill, AL Pucillo, RG Carere, TJ Wargovich, H Mudra, TF Lüscher, MI Klibaner, HE Haber, ACG Uprichard, CJ Pepine and B Pitt 1996. Angiotensin-converting enzyme inhibition with Quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. Circulation. 94: 258-265.

19. Dietz F, VJ Dzau, RE Pratt 1996. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary disease. Circulation. 94: 2766-2767.

20. Thompson GR 1989. A handbook of hyperlipidaemia. Londres: Current Science & Merck. 6-7.

21. López C Magos 1989. Lipoproteínas y apoproteínas. En: Lípidos séricos en la clínica (Zorrilla Hernández E). Ed Interamericana-McGraw-Hill 2<sup>a</sup> ed. México. pp.30-45

22. *Idem.*

23. Henry PD and CH Chen 1993. Inflammatory mechanism of atheroma formations. Influence of fluid Mechanics and lipid-derived inflammatory mediators. Am J Hypertens. 6: 3285-3345.

24. Carosi JA, SG Eskin and LV McIntire 1992. Cyclical strain effects on production of vasoactive materials in cultured endothelial cells. J Cell Physiol. 151:29-36.

25. Davies P, M Volin, L Joseph and K Barbee 1997. Endothelial responses to haemodynamic shear stress: spatial and temporal considerations. En: Vascular Endothelium: physiology, pathology and therapeutics opportunities: G Born, C Schwartz (eds) Stuttgart/New York, Chatto and Windus. pp 167-176.

26. *Idem.*

27. *Idem.*

28. Ross R 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature. 362: 801-809.

29. Stary HC, AB Chandler, S Glagov, **JR Guyton, W Insull Jr, ME Rosenfeld, SA Schaffer, CJ Schwartz, WD Wagner and RW Wissler** 1994. 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. Arterioscler Thromb. 14: 840-856.

30. Stary HC, AB Chandler, RE Dinsmore et al V Fuster, S Glagov, W Insull, Jr, ME Rosenfeld, CJ Schwartz, WD Wagner and RW Wissler 1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological

classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*. 15: 1512-1531.

31. Stary HC, *et al.* 1994. *Op. cit.*

32. Tall AR and JL Breslow 1996. Plasma high-density lipoproteins and atherogenesis. In: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. V Fuster, R Ross, EJ Topol (eds). Philadelphia: Lippincott Raven. 105-128.

33. Ginsberg HN 1996. Diabetic dislipidemia: Basic mechanisms underlying the common hyper-triglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes*. 45 (suppl 3). 275-305.

34. McCall MR, JJ van den Berg, FA Kuypers, DL Tribble, RM Krauss, LF Knoff, TM Forte 1994. Modification of LCAT activity and HDL Structure: New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb*. 14: 248-253.

35. Steinberg D 1993. Modifies forms of low-density lipoprotein and atherosclerosis. *J Int Med* 233: 227-232.

36. De Vries HE, E Ronken, JH Reinders, B Buchner, TSC Van Berckel and J Kuiper 1998. Acute effects of oxidized low density lipoprotein on metabolic responses in macrophages *FASEB J*. 12: 111-118

37. Springer T and M Sibulsky 1996. Traffic signals on endothelium for leucocytes in health, inflammation and atherosclerosis. En: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. V Fuster, R Ross, E Topol (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven. Vol I, pp511-538.

38. Adams DH and S Shaw 1994. Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet*. 343: 831-836.

39. Jawien A, DF Bowen-Pope, V Lindner, SM Schwartz and AW Clowes 1992. Platelet-derived growth factor promotes smooth-muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *L Clin Invest*. 89: 507-511



Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición  
Ave. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria  
Col Mitras Centro, Monterrey, N.L. México 64460  
Tels. (8)348-4354, 348-6080, 348-6447  
[respyn@faspyn.uanl.mx](mailto:respyn@faspyn.uanl.mx)



Universidad Autónoma de Nuevo León  
[webmaster@uanl.mx](mailto:webmaster@uanl.mx)