

UNA MIRADA HACIA LA ATEROSCLEROSIS DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL NIVEL MOLECULAR

Autores: Carlos Antonio López Batista¹, Gabriela Millán Verdecia², Rachel Borrero Hechavarría³

¹ Estudiante de 2do Año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba. Email: clopezb@nauta.cu

² Estudiante de 2do Año de la carrera de Medicina.. Alumno Ayudante de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba

³ Estudiante de 1er Año de la carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba

Resumen

Introducción: la aterosclerosis es la variedad de arteriosclerosis más común en el medio actual. Es un importante proceso en el que las sustancias lipídicas se depositan en las capas íntimas de las arterias de mediano y grueso calibre.

Objetivo: describir la fisiopatología de la aterosclerosis a nivel molecular

Materiales y métodos: se realizó la siguiente revisión bibliográfica consultando un total de 30 referencias bibliográficas de las bases de datos de Scielo, así como de revistas nacionales e internacionales; se consideraron preferentemente los artículos publicados en revistas revisadas por pares; se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica. **Desarrollo:** se describieron las principales hipótesis que explican los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.

Conclusiones: la fisiopatología de la aterosclerosis está dada fundamentalmente por el depósito de placas de ateroma en las arterias de mediano y grueso calibre, siendo los proteoglicanos y el colesterol importantes agentes aterogénicos.

Palabras clave: disfunción endotelial, estrés oxidativo, hipercolesterolemia, placas de ateroma

Introducción

Conforme las personas van envejeciendo, su cuerpo va experimentando una serie de transformaciones que lo vuelven más vulnerable a experimentar “bajas” en su salud, ya sea por el agotamiento de los sistemas de defensa del organismo luego de una larga vida combatiendo infecciones y otras enfermedades, así como por la acumulación crónica de diversos factores, condicionada por el estilo de vida y las actividades que realiza cada individuo. El sistema cardiovascular resulta más afectado en un número considerado de casos, siendo muchas veces la aterosclerosis una pieza clave. ¹

La aterosclerosis es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en la capa media de las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre. Provoca una reacción inflamatoria y la multiplicación y migración de las células musculares lisas de la pared, lo que va produciendo estrechamientos de la luz arterial; dichos engrosamientos concretos se denominan placas de ateroma. Esta es la forma más común de arteriosclerosis. La aterosclerosis y las complicaciones que de ella se derivan representan la causa más frecuente de muerte en el mundo occidental. ^(1, 2)

En la aterosclerosis, la inflamación y el estrés oxidativo (EO) desempeñan una función importante en cada una de sus etapas. La fisiopatología de esta enfermedad interrelaciona procesos moleculares y celulares complejos que aún no están del todo esclarecidos. Sin embargo, se han postulado hipótesis en aras de lograr una mayor comprensión de su patogenia. ^(1, 3, 4)

En todo esto, lleva un papel importante el aumento en la producción celular de las especies reactivas de oxígeno (en lo adelante ERO). Muchos estudios en modelos experimentales y reportes clínicos muestran un vínculo entre la sobreproducción de ERO en la pared vascular y el desarrollo de aterotrombosis, insuficiencia cardíaca, hipertensión e inestabilidad de la placa aterosclerótica. ⁽⁵⁾

Los efectos de las ERO en el aparato cardiovascular resultan simultáneamente de sus acciones directas, modificando las funciones de las células vasculares y, adicionalmente, de su capacidad para barrer y remover varios componentes vasoprotectores, entre los cuales el óxido nítrico (ON) juega un papel esencial. ⁽⁵⁾

Los mayores eventos que pueden amenazar a la vida en la aterosclerosis avanzada son precipitados por la placa aterosclerótica. La iniciación de esta resulta de los cambios de la tensión de deslizamiento o deformación en áreas arteriales (puntos de flexión, bifurcaciones, nacimientos de ramas, entre otras) produciendo un daño crónico (alteración endotelial tipo I). ⁽⁶⁾

Esta enfermedad posee un alto índice de incidencia y prevalencia en la sociedad cubana actual, siendo responsable de cerca de un alto porciento de los ingresos y fallecimientos, afectando principalmente a las personas mayores, aunque también tiene su alcance entre los jóvenes. En Bayamo, la situación no se comporta de manera muy diferente a la nacional, encontrándose como uno de los principales grupos de riesgo las mujeres después de la menopausia, debido a la ausencia de los factores hormonales femeninos, los cuales protegen de la aterosclerosis. ^(1, 7)

En vista de lo perjudicial que es la aterosclerosis, es necesario, en primer lugar, hacer un buen diagnóstico de la misma, para luego iniciar el tratamiento más efectivo en vista de las diferentes comorbilidades del paciente que la padezca. Para llevar a cabo una adecuada terapéutica, es imprescindible conocer la fisiopatología de la enfermedad, haciendo énfasis en el papel del estrés oxidativo y las especies reactivas del oxígeno, con especial interés en el nivel molecular, ya que es ahí donde inicia todo el proceso que repercutirá en los siguientes niveles de organización de la materia.

Por ello, se hace necesaria una revisión bibliográfica que reúna los distintos contenidos referentes a las bases moleculares de la aterosclerosis como la forma más común de arteriosclerosis, comparándose además, las distintas hipótesis existentes relativas al tema. Se busca que esta revisión sirva de material de estudio y profundización a la hora de abordar la fisiopatología de la aterosclerosis desde el nivel molecular. Por lo anteriormente descrito, se realizó la presente revisión bibliográfica con el *objetivo* de describir la fisiopatología de la aterosclerosis desde el nivel molecular

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los aspectos moleculares en la aterosclerosis, así como el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la misma consultando un total de 30 referencias bibliográficas de la base de datos de Scielo del portal de Infomed, así como otras revistas nacionales e internacionales. Se realizó una comparación acerca del tema con las distintas fuentes consultadas. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares. Se incluyeron estudios publicados hasta diciembre de 2019. La fase de elegibilidad comenzó al considerar el criterio de los revisores del sitio oficial de la Sociedad Cubana de Cardiología y además fue ejecutada por tres revisores, quienes analizaron los 30 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio seleccionado. Se realizó además una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.

Desarrollo

En la aterosclerosis interactúan un conjunto de mecanismos que conforman su base fisiopatológica, los cuales de forma sinérgica condicionan la aparición de las placas de ateroma, elemento clave en la patogenia de esta enfermedad. ⁽²⁾

La experiencia acumulada durante las últimas décadas ha permitido formular varias hipótesis que intentan explicar la etiología y patogénesis de la aterosclerosis. Algunas no han respondido con claridad la interrogante de qué ocurre en la aterosclerosis a nivel molecular que se desencadenan todos los síntomas ya conocidos de la enfermedad, ni las complicaciones de la misma; sin embargo, algunas hipótesis se han mostrado más reveladoras, y han ido ganando fuerza con el decursar de los años nuevas investigaciones. ⁽²⁾

Cabe destacar que estas hipótesis han contribuido a lograr un mejor entendimiento del proceso aterosclerótico y poder explicar los procesos fisiopatológicos involucrados en su patogenia. Sin embargo, si se hace un análisis cuidadoso de estas hipótesis se puede constatar que no son mutuamente excluyentes, puesto que lo descrito en cada una de ellas condicionan el origen de una respuesta sistémica que los interrelaciona. ⁽⁸⁾

Hipótesis de la patogenia en la aterosclerosis

En primer lugar está la hipótesis de la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (*Low density lipoprotein*, LDL). Esta teoría tiene sus antecedentes en las investigaciones realizadas por dos grupos de investigadores de los Estados Unidos. El primero de ellos demostró que las LDL provocaban daños a células endoteliales en cultivo, donde la condición suficiente y necesaria para que esto sucediera era el hecho de que las LDL sufrieran un proceso de oxidación. ⁽⁸⁾

Por otra parte, en la Universidad de California, un segundo grupo de investigadores demostró que las LDL presentes en un medio de cultivo de células endoteliales, comenzaban a ser reconocidas por receptores basurero (RB) de macrófagos y esto sucedía debido a la modificación oxidativa de estas partículas. ⁸

De ahí que la hipótesis formulada en torno a estos hallazgos sugirió que la LDL-oxidada (LDL-ox) era capaz de promover la formación de células espumosas, a través de su captación por los RB de los macrófagos, lo cual constituía un evento temprano y fundamental para que tuviera lugar el inicio y desarrollo del proceso aterosclerótico. ⁽⁸⁾

En segundo lugar, está la *hipótesis de la respuesta a la retención de las LDL*. Esta hipótesis postula que el evento molecular clave en la aterogénesis es la retención

subendotelial de lipoproteínas (Lp) aterogénicas, en particular de LDL; lo cual es necesario y suficiente para que se produzca el inicio de la lesión en una arteria normal. La retención en el espacio subendotelial ocurre por la interacción de aminoácidos básicos específicos, presentes en la apoproteína B100 (ApoB100), con los grupos cargados negativamente de los proteoglicanos (PG) que forman parte de la matriz extracelular (MEC) de la capa íntima arterial. ^(4, 8, 9)

Los fenómenos oxidativos afectan los residuos de lisina de la ApoB100, y como resultado de esto se produce un aumento de la carga negativa neta de las partículas de LDL y con ello dejan de ser reconocidas por el receptor ApoB100/E (regulado mediante un mecanismo de retroalimentación negativa dependiente del contenido de colesterol intracelular) y los PG, lo cual favorece su internalización por parte de los RB. La retención de estas Lp incrementa su tiempo de residencia en la íntima arterial y por tanto, la posibilidad de sufrir modificaciones hidrolíticas y oxidativas en su estructura, con lo cual aumenta su poder aterogénico. ^(8, 10)

Esta hipótesis gana más puntos a la hora de explicar la fisiopatogenia de la aterosclerosis dado que describe y aborda desde un punto de vista fenomenológico y cronológico el evento molecular patogénico clave en la aterogénesis.

Otra de las hipótesis que ha ganado fuerza en estos temas es *la de respuesta al daño*; en la cual se asume que los daños provocados al endotelio vascular son responsables de la fase de activación endotelial y con ello del inicio del proceso aterosclerótico. De acuerdo con esta teoría, entre las principales alteraciones que sufre el endotelio se encuentran el aumento de la permeabilidad, particularmente a lipoproteínas aterogénicas y la expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, P-selectina, molécula de adhesión de células endoteliales vasculares-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Estas moléculas se unen a sus correspondientes receptores en monocitos y linfocitos T circulantes e inducen el reclutamiento de estas células al sitio de la lesión. ^(3, 8)

Entre las causas más relevantes de daño se pueden citar el estrés hemodinámico al cual están sometidas las bifurcaciones de las grandes arterias (acentuado en la hipertensión arterial), el estrés metabólico (hiperglucemia, hipercolesterolemia, homocisteinemia), así como la presencia de infecciones persistentes (citomegalovirus o *Chlamydia pneumoniae*). El proceso inflamatorio que se desencadena, en respuesta a estos y otros daños, afecta la integridad endotelial, no solo desde el punto de vista estructural, sino también funcional. Esto provoca adherencia y agregación plaquetaria, así como acumulación de tejido conectivo y lípidos en la íntima arterial. ^(4, 7, 8)

La hipótesis de respuesta al daño o hipótesis inflamatoria, como también se le conoce, ha sido recientemente enriquecida con nuevos hallazgos experimentales, que sugieren la activa participación de la túnica adventicia frente al daño a la pared

arterial. Los fibroblastos, principal población celular presente en la adventicia, poseen características histológicas, bioquímicas y funcionales particulares que contribuyen a regular la respuesta vascular ante un daño. Se ha demostrado que, bajo condiciones de estrés, los fibroblastos pueden activarse y promover una serie de cambios funcionales en la vasculatura. En respuesta a estos daños, los fibroblastos generan grandes cantidades de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), lo cual favorece el incremento de los fenómenos proliferativos y la afectación del tono vascular. ^(5, 8, 9)

Por otra parte, los fibroblastos regulan la composición de la MEC de la adventicia y es conocido que en el desarrollo de la aterosclerosis se ve afectada esta composición. Estos cambios, conjuntamente con la producción de citocinas pro-inflamatorias como el factor transformante del crecimiento-beta1 (TGF- β 1), estimulan la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos. Estos últimos son capaces de migrar hacia la capa media, incluso hasta la íntima de las arterias y contribuir al engrosamiento y la neovascularización. ^(8, 9)

Todos estos hallazgos apuntan hacia una necesaria atención a los cambios que tienen lugar en la adventicia de las arterias, como parte de los fenómenos que ocurren durante el desarrollo y progreso de la aterosclerosis.

Por otra parte, está la *hipótesis autoinmune*, la cual presenta sus bases en los procesos de la respuesta inmunológica que tienen lugar ante los diferentes estímulos aterogénicos. En las lesiones ateroscleróticas se ha podido observar la existencia de complejos de anticuerpos, antígenos y proteínas del sistema del complemento en el espacio subendotelial, mientras que se han identificado linfocitos B en los bordes de las lesiones. También se ha comprobado que las etapas más tempranas de la aterosclerosis se caracterizan por una reacción inmunológica probablemente causada por autoantígenos. En esta etapa es posible identificar linfocitos T presentes en la lesión, incluso, antes que se produzca el desarrollo de la placa. ^(4, 8, 11)

Posteriormente se produce una infiltración al espacio subendotelial de células mononucleares, como linfocitos T auxiliares CD4+ (Th1), aunque también pueden estar presentes linfocitos CD8+, monocitos, macrófagos y mastocitos. ⁽⁸⁾

Durante la oxidación de las LDL se producen cambios estructurales en las proteínas que las conforman, así como aldehídos reactivos que poseen un elevado poder inmunogénico. Finalmente, otro aspecto que debe destacarse es el hecho de que la inmunidad innata también desempeña una función fundamental en el proceso aterosclerótico. ⁽⁸⁾

Las células de la inmunidad innata tienen la capacidad de reconocer patrones moleculares asociados a daño (DAMP, por sus siglas en inglés). Las LDL-ox y las

proteínas de estrés térmico (HSP, por sus siglas en inglés) forman parte de estos DAMP, por lo cual son capaces de activar las primeras líneas de defensa inmunológica. Estos DAMP pueden ser reconocidos por receptores celulares como los RB y los receptores del tipo toll (TLR, por sus siglas en inglés), presentes en la superficie de células presentadoras de antígenos (APC, por sus siglas en inglés), como macrófagos, células dendríticas y endoteliales. Estas presentan el antígeno a las células (linfocitos) T efectoras y estimulan la producción de anticuerpos por parte de linfocitos B. ^(8, 12)

Basados en estas y otras muchas evidencias, varios autores coinciden en que la aterosclerosis cumple con los criterios planteados para definir una enfermedad autoinmune, los cuales son: la existencia de autoantígenos (autoAg) conocidos (LDL-ox, HSP-60); la posibilidad de inducir la enfermedad en animales vírgenes con dichos autoAg; la existencia de autoanticuerpos; el desarrollo de la enfermedad en animales vírgenes a través de una transferencia pasiva de células T; y la disminución de los síntomas de la enfermedad mediante la inmunomodulación de animales de experimentación con aterosclerosis. ^(5, 8, 13)

Estas dos últimas hipótesis han sido aceptadas por la comunidad científica como fenómenos que giran en torno al proceso de retención y oxidación de las LDL. A la hora de dar explicación a una serie de procesos moleculares que tiene lugar una vez que el detonante de la enfermedad es exacerbado por factores de riesgo y estilos de vida inadecuados, estos fenómenos patogénicos que son descritos en estas hipótesis contribuyen decisivamente con el progreso de la enfermedad. ⁽⁸⁾

Los autores consideran como las más acertadas a la hora de explicar la fisiopatología de la aterosclerosis las hipótesis de respuesta al daño o hipótesis inflamatoria, así como la hipótesis autoinmune.

Papel de los proteoglicanos en la aterosclerosis

La retención de las LDL en la capa íntima de las arterias constituye un proceso fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Estas partículas pueden ser retenidas por varios componentes de la MEC de la vasculatura, tales como la elastina, las fibras colágenas y los proteoglicanos (PG). Estos últimos constituyen importantes moléculas biológicas compuestas por un núcleo proteico unido covalentemente a cadenas de glucosaminoglicanos (GAG). En la MEC, los PG pueden estar anclados a la membrana o encontrarse de forma soluble. Los PG pericelulares están anclados a la membrana citoplasmática, mientras que las formas solubles forman parte del espacio extracelular y usualmente no están físicamente conectados a las células. ^(8, 12)

Las CMLV, las células endoteliales y los macrófagos son responsables de la producción de PG en la pared arterial y existen varios factores que modulan su

síntesis, como algunos componentes de la MEC, el TGF- β 1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la LDL-ox y los ácidos grasos no esterificados. En el sistema cardiovascular, los PG realizan una amplia gama de funciones como conferir propiedades viscoelásticas y actuar como receptores y correceptores en el metabolismo de las lipoproteínas. ^(8, 11)

Las lipoproteínas unidas a PG en la MEC de la íntima arterial son más susceptibles a sufrir oxidación e hidrólisis enzimática, tanto en su porción lipídica como proteica, con lo que aumenta la probabilidad de ser fagocitadas por macrófagos y con ello, su potencial aterogénico. La unión tiene lugar a través de interacciones iónicas entre los residuos de lisina y arginina de la ApoB100, cargados positivamente, y los grupos sulfatos y carboxilos, cargados negativamente, presentes en los GAG. ^(8, 12, 14)

El colesterol en la aterosclerosis

El colesterol se transporta en el plasma como componente de las lipoproteínas. Aproximadamente dos tercios del colesterol total son transportados por las LDL. Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL son un factor de riesgo para el desarrollo prematuro de aterosclerosis y cardiopatía isquémica (CI). Recientemente, varios ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, en concreto con los inhibidores del enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas), han demostrado una estrecha relación entre los valores circulantes de LDL y el riesgo de muerte asociado a CI. ^(15, 16)

La hipercolesterolemia se asocia no sólo con un mayor depósito de lípidos en las lesiones sino que valores elevados de LDL alteran diferentes funciones tanto de las células endoteliales como de las células musculares lisas (CML) y de los monocitos. Las LDL alteran la función endotelial: producen una respuesta disminuida de la dilatación dependiente de endotelio y un incremento de las moléculas de adhesión, proteínas que se localizan en la membrana de las células endoteliales y funcionan como puntos de anclaje al endotelio de monocitos circulantes. ^(15, 16, 17)

La hipercolesterolemia activa la proliferación de CML y la expresión de la proteína-1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1). Las CML en cultivo proliferan más rápidamente con suero procedente de pacientes hipercolesterolémicos que con suero de individuos normocolesterolémicos. Además, recientemente se ha demostrado que el contenido de los ácidos grasos de la dieta, que se traduce en cambios en la composición de las LDL, influye en la capacidad del suero de inducir proliferación de las CML en cultivo, y que las dietas ricas en ácido oleico son las que resultan menos proproliferativas y, por tanto, potencialmente poseen un mayor poder cardioprotector. ^(15, 16, 18)

Papel del estrés oxidativo en la aterosclerosis

El EO aparece en las células y tejidos cuando existe una perturbación del equilibrio entre las sustancias pro-oxidantes y antioxidantes a favor de las primeras. En la enorme mayoría de las sustancias químicas conocidas, los electrones, con su carga eléctrica negativa se desplazan de forma apareada describiendo incesantemente una órbita u orbital alrededor del núcleo atómico. En la segunda mitad del siglo XX fue posible determinar especies químicas que contienen uno o más electrones que realizan su recorrido orbital de forma o manera impar, lo cual trae consigo una gran inestabilidad del equilibrio molecular que sólo se restablece cuando de sus proximidades logran sustraer el electrón requerido para constituir la indispensable paridad electrónica. A estas sustancias químicas que contienen electrones libres o impares, se les denominó radicales libres (RL). ^(19, 20, 21)

Un compuesto se transforma en RL cuando pierde un electrón: – oxidación; cuando gana un electrón: + reducción molecular y en la fisión simétrica de los compuestos covalentes, donde cada fragmento retiene un electrón impar, como acontece típicamente en la lipoperoxidación. Estos pueden originarse por fallas en el proceso mitocondrial de la respiración aeróbica. ^(20, 21, 22)

Los RL también se originan de alteraciones ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, rayos X–gamma, luz ultravioleta, polutantes atmosféricos (ozono, óxido nitroso, monóxido de carbono, dióxido de azufre, tetracloruro de carbono, refinerías, fábricas de papel), combustión de compuestos orgánicos con producción de humo (carnes, cigarrillos, polución industrial fumígena), xenobióticos (pesticidas, herbicidas, fungicidas) y algunos fármacos. ^(20, 22, 23)

En términos químicos, el EO es un aumento (cada vez más negativo) en la reducción del potencial celular o una disminución en la capacidad reductora de los pares redox celulares como el glutatión. Los efectos del EO dependen de la magnitud de estos cambios, si la célula es capaz de superar las pequeñas perturbaciones y de recuperar su estado original. La vida de un RL es extremadamente fugaz; su agresividad y actividad destructora ocurren en fracciones de milésimas de segundo; tiempo requerido para la consecución del electrón complementario, estabilizar su carga eléctrica y con ello, dejar de ser un RL. Sin embargo, el EO severo puede causar la muerte celular y aún una oxidación moderada puede desencadenar la apoptosis, mientras que si es muy intensa puede provocar la necrosis. ^(20, 21)

Esto va seguido de la nefasta secuela que se origina al privar de un electrón a otras especies químicas celulares, pues quien pierde un electrón se transforma a su vez en uno o dos nuevos radicales como en el caso de la peroxidación lipídica, constituyendo el punto de partida de la cascada catabólica del ciclo destructivo tisular, reacción en cadena de daños impredecibles. ^(20, 22, 23)

El EO es reconocido como un contribuyente fundamental del proceso aterosclerótico. Este fenómeno se produce por un desbalance a corto o largo plazo del equilibrio antioxidantes/pro-oxidantes, lo cual provoca una disrupción de los mecanismos de señalización y control celular. Las ERO desempeñan una función decisiva en el daño celular que tiene lugar en la aterosclerosis. La cadena de transporte electrónico mitocondrial constituye la fuente generadora principal de ERO en la vasculatura, conjuntamente con la actividad enzimática de la NADPH oxidasa, la óxido nítrico sintasa (ONS), la mieloperoxidasa (MPO) (presente en macrófagos), la xantina oxidasa (XO), la lipoxigenasa (LOX) y la cicloxigenasa (COX). ^(15, 19, 24, 25)

Estas entidades químicas, de alta reactividad y tiempos de vida media muy cortos, son capaces de provocar daños a moléculas de gran importancia biológica como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos. Es conocido que, bajo condiciones de EO, se produce la oxidación de las LDL y sus productos son altamente tóxicos para las células del endotelio y las células musculares lisas de la vasculatura (CMLV). Los oxisteroles constituyen un grupo de metabolitos que se forman durante la oxidación del colesterol, los cuales inducen la muerte celular (por mecanismos apoptóticos y necróticos) de macrófagos y células de la pared arterial, al mismo tiempo que provocan un aumento en la generación de ERO y una disminución de grupos sulfhidrilos. ^(15, 16, 20, 26)

En las lesiones ateroscleróticas se ha podido identificar la abundante presencia de estos metabolitos, lo cual demuestra que los procesos oxidativos mediados por ERO están estrechamente relacionados con el inicio y desarrollo de la aterosclerosis. ^(15, 20, 27)

El EO provoca una afectación de la vasodilatación dependiente del endotelio, lo cual representa la manifestación funcional más importante en la disfunción endotelial. Además, se puede producir un estado de activación de las células endoteliales, caracterizado por la proliferación celular, inflamación y fenómenos procoagulantes. Se ha demostrado que los factores relajantes derivados del endotelio vascular (EDRF), como el ON y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio vascular (H₂O₂), protegen la vasculatura contra el daño aterogénico. Sin embargo, en aquellas situaciones donde incrementa el EO, se produce un desequilibrio entre estos factores, caracterizado por una disminución en la biodisponibilidad de ON. ^(15, 19)

Por otra parte, el EO favorece la quimiotaxis de células inmunocompetentes y el establecimiento de un medio procoagulante. En este sentido, la producción de quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), promueve el reclutamiento de monocitos hacia sitios lesionados en el endotelio vascular. Este fenómeno facilita la adherencia y extravasación de estas células hacia el espacio

subendotelial, donde se diferencian en macrófagos residentes y contribuyen a la formación de células espumosas. (15, 16, 28)

El daño oxidativo mediado por ERO es, sin lugar a duda, un evento que interrelaciona varios fenómenos en la fisiopatología de la aterosclerosis. Los daños inducidos por estas entidades químicas, comprometen el adecuado funcionamiento vascular y con ello se ve favorecida la instauración y desarrollo del proceso aterosclerótico, el cual puede desencadenar afecciones cardiovasculares que comprometen la vida de los pacientes. (15, 29, 30)

Conclusiones

- La fisiopatología de la aterosclerosis está dada fundamentalmente por el depósito de placas de ateroma en las arterias de mediano y grueso calibre.
- Esta enfermedad es descrita mediante varias hipótesis, siendo de las más acertadas la hipótesis de respuesta al daño, así como la que explica la enfermedad como un proceso autoinmune.
- Los proteoglicanos de la membrana extracelular de las células endoteliales de la capa íntima arterial, así como el colesterol, el estrés oxidativo y las especies reactivas del oxígeno constituyen factores aterogénicos fundamentales.
- Además, en la fisiopatología de la aterosclerosis juegan papeles claves otros factores moleculares, como la presencia de grandes cantidades de lipoproteínas oxidadas.
- La disfunción endotelial ocasiona alteraciones esenciales en la íntima arterial que ocasionan la aparición de placas ateroscleróticas

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Zárate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, De la Chesnaye E, Saldívar I. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. Arch. Cardiol. Méx. [Internet]. 2016 [citado 2019 Dic 24]; 86(2):163-169. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402016000200163&lng=es.
2. Paim BA, Velho JA, Castillo RF, Oliveira H, Vercesi AE. Oxidative stress in hypercholesterolemic LDL (low density lipoprotein) receptor knockout mice is associated with low content of mitochondrial NADP-linked substrates and is partially reversed by citrate replacement. Free Radic Biol Med. [Internet]. 2008 [citado 2019 Dic 24]; 44:444-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991444>
3. Tavori H, Aviram M, Khatib S, Musa R, Nitecki S, Hoffman A, et al. Human carotid atherosclerotic plaque increases oxidative state of macrophages and low density lipoproteins, whereas paraoxonase (PON₁) decreases such atherogenic effects. Free Radic Biol Med. [Internet]. 2009 [citado 2019 Dic 24]; 46:607-15. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/23684891_Human_carotid_atherosclerotic_plaque_increases_oxidative_state_of_macrophages_and_low-density_lipoproteins_whereas_paroxygenase_1_PON1_decreases_such_atherogenic_effects
4. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. Circulation [Internet]. 2007 [citado 2019 Dic 24]; 116:1832-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938300>
5. Lara Terán J. Estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis. An. Fac. med. [Internet]. 2014 [citado 2019 Dic 25]; 75(4): 351-352. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000400011&lng=es.
6. Milei J, Vila S, Ferreira R. Aterosclerosis y radicales libres del oxígeno. Rev Arg Cardiol [Internet]. 2014 [citado 2019 Dic 24]; 62(6): 581-587. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/1498.pdf>
7. Casanova Moreno MC, Trasancos Delgado M, Prats Álvarez OM, Gómez Guerra DB. Prevalencia de factores de riesgo de aterosclerosis en adultos mayores con diabetes tipo 2. Gac Méd Espirit [Internet]. 2015 [citado 2019 Dic 24]; 17(2): 23-31. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212015000200003&lng=es.

8. Delgado Roche L, Vázquez López AM, Martínez-Sánchez G. Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control. Rev Cubana Farm [Internet]. 2012 [citado 2019 Dic 24]; 46(2): 267-280. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152012000200014&lng=es.
9. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. Clin Chim Acta [Internet]. 2006 [citado 2019 Dic 27]; 367:36-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448638>
10. Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. Atherosclerosis [Internet]. 2011 [citado 2019 Dic 27]; 201:17-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585722>
11. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. Circ Res [Internet]. 2011 [citado 2019 Dic 27]; 108:235-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252151>
12. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. Cell [Internet] 2011 [citado 2019 Dic 27]; 145:341-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21529710>
13. Habets KLL, van Puijvelde GHM, van Duivenvoorde LM, van Wanrooij EJA, de Vos P, Tervaert JWC. Vaccination using oxidized low-density lipoprotein-pulsed dendritic cells reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. Cardiovasc Res [Internet]. 2015 [citado 2019 Dic 27]; 85:622-30. Disponible en: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/441/1/012164>
14. Delgado Roche L, Martínez Sánchez G. Nuevos enfoques sobre el papel de las lipoproteínas plasmáticas en las enfermedades de origen aterotrombótico. Rev Cubana Farm. [Internet] 2012 [citado 2019 Dic 29]; 44:235-48. Disponible en: <https://www.medigrafix.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33992>
15. Martínez González J, Llorente Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2012 [citado 2019 Dic 29]; 54(2): [aprox. 25 p.]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-biologia-celular-molecular-las-lesiones-articulo-13501>
16. Carvajal Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2015 [citado 2019 Dic 30]; 32(1): 161-169. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100020&lng=en.

17. Sarre Álvarez D, Cabrera Jardines R, Rodríguez Weber F, Díaz Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. Med Int Méx [Internet]. 2018 [citado 2019 Dic 30]; 34(6):910-923. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-910.pdf>
18. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet] 2015 [citado 2019 Dic 30]; 3(5):339-55. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858715000819>
19. Hoes AW, Agewall S, Albus C. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet] 2016 [citado 2019 Dic 30]; 69(10):939.e1-939.e87. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216304146>
20. Viada Pupo E, Gómez Robles L, Campaña Marrero IR. Estrés oxidativo. CCM [Internet]. 2017 [citado 2019 Dic 31]; 21(1): 171-186. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000100014&lng=es.
21. Rodríguez Graña T, Peña González M, Gómez Trujillo N, Santiesteban Lozano Y, Hernández Tamayo M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. CCM [Internet]. 2015 [citado 01 Ene 2020]; 19(4). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2151>
22. Pastene ER, Wilkomirsky T, Bocaz G, Havel J, Peric I, Vega M, *et al.* Uso de espectroscopia de RMN y MALDI-TOF MS en la elucidación estructural de flavonoides antioxidantes provenientes de la planta medicinal chilena *Cheilanthes glauca* (Cav.) Mett. Bol Soc Chilena Quím [Internet] 2014 [citado 01 Ene 2020]; 46(4): 449-457. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0366-16442001000400009&lang=pt
23. Bernal LJ, Melo LA, Diaz Moreno C. Evaluation of the antioxidant properties and aromatic profile during maturation of the blackberry (*rubus glaucus benth*) and the bilberry (*vaccinium meridionale swartz*). Rev Fac Nal Agr Medellín [Internet] 2014 [citado 01 Ene 2020]; 67(1):7209-7218. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0304-28472014000100008&lng=en
24. Gutiérrez Salinas J, García Ortiz L, Mondragón Terán P, Hernández Rodríguez S, Ramírez García S, Núñez Ramos NR. Determinación de proteínas carboniladas y enzima carbonil reductasa en mujeres mexicanas con cáncer de mama: estudio piloto. Gac Med Mex [Internet] 2016 [citado 01 Ene

- 2020]; 152 (1): [aprox. 5p]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gm161c.pdf>.
25. Santa González GA, Camargo M. Protección celular antioxidante y respuesta adaptativa inducida por estímulos oxidativos crónicos. *Actu Biol* [Internet] 2016 [citado 01 Ene 2020]; 38 (104): [aprox. 9p]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0304-35842016000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
26. Naranjo Hernández Y, Figueroa Linares M, Cañizares Marín R. Envejecimiento poblacional en Cuba. *Gac Méd Espirit* [Internet] 2015 [citado 01 Ene 2020]; 17 (3): [aprox. 7p]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699695X2012000100003&script=sci_arttext&tlng=pt.
27. Rodríguez Graña T, Peña González M, Gómez Trujillo N, Santisteban Lozano Y, Hernández Tamayo M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *CCM* [Internet] 2015 [citado 01 Ene 2020]; 19 (4): [aprox. 12p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S15604381201500040009.
28. Esteban Fernández A, Rendeiro C, Spencer JP, Del Coso DG, de Llano MD, Bartolomé B, Moreno Arribas MV. Neuroprotective Effects of Selected Microbial-Derived Phenolic Metabolites and Aroma Compounds from Wine in Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells and Their Putative Mechanisms of Action. *Front Nutr* [Internet] 2017 [citado 01 Ene 2020]; 4: 3. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28352628>
29. Romero Cabrera Á, Amores Hernández L. El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *Medisur* [Internet] 2016 [citado 01 Ene 2020]; 14 (5): [aprox. 10p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X2016000500017&lng=es.
30. De Armas Sáez M, Ballesteros Hernández M. Fisiología del envejecimiento: contenido de estudio imprescindible en la formación del médico cubano. *EDUMECENTRO* [Internet] 2017 [citado 01 Ene 2020]; 9 (3): [aprox. 12p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742017000300021&lng=es.