

Aterogénesis. Revisión bibliográfica

Atherogenesis. Bibliographic

Dra. Nereida Cabrera Caraballo ; Dra. Lizett Albert Vázquez; Lic. Aleida Pedroso Moral ; Dr. Julio Barciela Calderón

Instituto Superior de Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

La aterosclerosis es una enfermedad completa, multicausal, antigua como el hombre y cuya exacta etiopatogenia es poco conocida. Con el propósito de elaborar un documento sintético con criterios actualizados sobre la patogénesis de dicha enfermedad se realizó esta revisión bibliográfica: concluyendo que el cuadro histológico característico de cada tipo de lesión aterosclerótica es: a) estría adiposa, caracterizada por depósitos focales de lípidos en la túnica íntima arterial con poca o ninguna elevación, de color amarillo o de color rojo al teñirse Sudán IV sin otros cambios o alteraciones b) placa fibrosa: lesión intimal elevada, firme de color gris pálido brillante y traslúcido: después de coloreada la arteria con Sudán IV puede estar cubierta parcial o totalmente por depósitos sudanófilos: c) placa grave caracterizada por un área de la capa intimal con una o varias de las siguientes complicaciones; ulceración, hemorragia, trombosis, calcificación. La aterosclerosis como respuesta defensiva obligada del tejido conectivo de la pared arterial con la correspondiente reacción tisular defensiva en la zona agredida caracterizada por fenómenos de respuestas inflamatoria y de inmunidad. La alteración de la permeabilidad del endotelio provoca entrada subendotelial donde son ingeridos por macrófagos y células espumosas quienes provocan abultamiento de la lesión con protrusión hacia la luz arterial.

DeCS: ATEROSCLEROSIS/fisiopatología.

ABSTRACT

Atherosclerosis is a complex, multi causal disease, ancient like the man and with a title known ethiopathogenia. With the aim of elaborating a synthetic method with current criteria about pathogenesis of this disease, this bibliographic review was carried out. The following conclusions were reached: the characteristic histopathologic picture of type of atherosclerotic lesion is: a) fatty streaks characterized by focal fatty deposits in the arterial intimal tunica with little or none elevation, of natural yellow color, or red color when dyeing with Sudan IV, without other changes or alterations; b) fibrous plate: increased intimal lesion, strong, of light gray color, bright and translucent: after coloring the artery with Sudan IV it may be covered partially or completely by sudanophilic deposits; c) severe plate: characterized by an area of the intimal layer with one or some of the following complications: ulceration, hemorrhage, thrombosis, calcification. Atherosclerosis as a defensive, compulsory response of the arterial wall connective tissue with the corresponding defensive tissue reaction in the invaded zone characterized by phenomena of inflammatory and immunity responses. The alteration of endothelium permeability provokes the entrance of lipoproteins of low density (LDL) in groups to the subendothelial space where they are ingested by macrophage and muscular smooth cells (CML); those provoking enlarging of the lesion which protrusion to the arterial lumen, are turned into foam cells.

DeCS: ATHEROSCLEROSIS/ physiopathology.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad compleja, multicausal, tan antigua como el hombre, que lo acompaña desde el nacimiento hasta su muerte. Sus principales consecuencias orgánicas, consideradas desde el aspecto epidemiológico, como la primera causa de muerte en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar preponderante (1, 2).

La importancia de del estudio de esta enfermedad en edades tempranas, donde es evidente que comienza la aterosclerosis, es objeto de investigación por diferentes países y organismos internacionales (3, 4).

La enfermedad aterosclerótica, particularmente la de las coronarias, es la más común de muerte en el mundo occidental: por ejemplo en los Estados Unidos, una

persona muere cada minuto por enfermedad aterosclerótica coronaria (5). En Europa, en 1993 el 45 % de muertes ocurrió debido a enfermedades coronarias (6, 7). El infarto del miocardio es la forma clínica más grave y seria. Y se debe a la obstrucción fatal y brusca de una arteria coronaria (8, 9).

En Cuba 5 de cada 1000 habitantes mayores de 29 años (10), presentan signos de infarto, cuya base es la aterosclerosis, constituyendo uno de los problemas de salud más importantes en Cuba y el mundo (10-12).

Se propuso en este trabajo, clasificar los diferentes tipos de lesiones ateroscleróticas, describir los fenómenos histopatológicos de la formación de la placa aterosclerótica y establecer el papel de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el proceso de aterogénesis.

En 1856 el sabio alemán Rudolf Virchow definió que las alteraciones de las paredes de las arterias conocida como arterioesclerosis se producían como resultado de las interacciones de tres elementos básicos: a) fenómenos hemodinámicos, derivados por el flujo sanguíneo: b) la sangre y sus componentes responsables de los fenómenos hemorreológicos y c) los integrantes de la pared arterial. Estos criterios se han visto reforzados a lo largo de todos estos años por los resultados de las muchas investigaciones científicas realizadas hasta la fecha.

A principios de este siglo desde 1901 al 1910. Un grupo de investigadores ingleses se dedicó a estudiar los cuerpos de momias egipcias de más de 2000 años. Estos investigadores analizaron aortas, coronarias, ilíacas y otras arterias y la conclusión fue que la aterosclerosis no había sufrido variación alguna de cómo se presentaba en las primeras épocas conocidas de la historia del hombre: con lo que se observó en esos momentos y hoy, se puede asegurar que tampoco existen diferencias patomorfológicas (1).

Se describen tres variedades de enfermedades que son derivadas de la aterosclerosis, cada una con sus propias características: (a) la aterosclerosis, (b) la calcificación de la capa media arterial o enfermedad de Monckberg y (c) la arterioesclerosis. En este trabajo se presenta un conjunto de consideraciones actuales relacionadas con una de ellas, la aterosclerosis (13, 14).

Al establecer diferentes clasificaciones de la lesión aterosclerótica, merece especial mención H.C Starv (15, 16), quien en 1990, definió algunos conceptos generales básicos para el estudio de estas lesiones. Revolucionó el concepto de la íntima arterial normal demostrando la existencia de dos capas en la íntima inmediatamente posterior al endotelio, la de proteoglicanos y posterior a ésta la músculo elástica.

Demostró la presencia de células musculares lisas (CMLS) en estadio contráctil y en estadio sintético en la íntima normal de los niños, así como la presencia de

macrófagos en ellas, también considerados como elementos normales de esta capa arterial. También describió la proliferación intimal normal diferenciándola de la lesión aterosclerótica inicial y definió cinco variedades microscópicas de la lesión aterosclerótica: estrías adiposas, las dos primeras : placa adiposa : placa fibrosa y las complicadas o graves (14, 15).

No obstante, para los estudios de la morfometría macroscópica de la lesión aterosclerótica la OMS y su grupo de expertos utilizan la clasificación de 1957 modificada en 1960:

La lesión aterosclerótica inicial o lesión I, denominada estría adiposa o banda de grasa se caracteriza macroscópicamente por presentar estrías amarillentas , muy bien puestas en evidencias por técnicas histológicas especiales para teñir las grasas, como el Sudán IV (16).

Las lesiones se localizan en algunas regiones específicas de las arterias , allí donde se producen bifurcaciones, trifurcaciones, curvaturas, o sea, allí donde el flujo sanguíneo sufre modificaciones (1).

Microscópicamente están formadas por células llenas de vacuolas de grasas, unas son macrófagos y otras de músculo liso (CML), en general se les conoce con el nombre de células espumosas, lipófagos o aterocitos, los que adquieren, con las técnicas histológicas habituales de hematoxilina y eosina un aspecto de célula llena de vacuolas o espacios vacíos (1).

Esta lesión generalmente no protruye hacia la luz arterial y si lo hace es discretamente: se localiza en los niños.

Se conoce como placa aterosclerótica (15), aquella lesión que protruye hacia la luz arterial disminuyendo el calibre vascular. Estas placas o lesiones elevadas, se dividen según sus características histopatológicas en placas adiposas, fibrosas, complicadas , calcificadas y graves, algunos de estos nombres engloban varias de estas lesiones (1).

La placa adiposa es la continuidad cuantitativa de la acumulación de grasa en la lesión inicial o estría adiposa, con incremento de macrófagos y de células espumosas, suficientes para comenzar el abultamiento con protrusión de esta lesión hacia la luz arterial. El exceso de macrófagos y su excesiva ingestión de grasas lo llevan a romperse y liberar esta grasa, en ocasiones predigerida, en la matriz extracelular de la íntima arterial, lo que inicia la formación de un núcleo central de depósito de grasas extracelular, todo esto contribuye a dicha protrusión (1).

La placa fibrosa, lesión aterosclerótica grado II, constituye la lesión más discutida e interesante de la aterosclerosis, la mayoría de los investigadores la aceptan como lógica evolución progresiva de la estría y de la placa adiposa. Es elevada, dura,

prominente, que protruye la luz arterial, de color blanco perlado y con bordes teñidos de rojo Sudán IV. Contribuye a la estenosis de la luz arterial, a cambios hemodinámicos, del flujo y componentes de la sangre en su localización. Esto influye en la evolución progresiva hacia lesiones más graves y predisponen a los fenómenos de aterotrombosis (17).

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de abundantes células de músculo liso (CML) transformadas de variedad fenotípica contráctil (CMLc) a su variedad sintética (CMLs) y abundante material de la matriz del tejido conectivo, secretado por ella, suele observarse el núcleo central de lípidos extracelulares, con cristales de colesterol y abundantes células espumosas, rodeado de la cápsula fibrosa que le da el nombre a esta lesión. Se ha interpretado esta disposición como la respuesta del tejido conectivo tratando de limitar la progresión del reciente depósito de lípidos (1).

La placa grave, lesión aterosclerótica grado III, así se ha denominado (1980), por el Grupo de Investigadores del Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de la Habana, a las placas complicadas y calcificadas descritas desde 1957 por el grupo de Expertos de la OMS. Esta placa grave es la continuidad biológica evolutiva de la progresión patológica de la placa fibrosa que ha sufrido alguna de las alteraciones siguientes: fisura del endotelio, ruptura del endotelio con inicio de la formación de un trombo, presencia de grupos de plaquetas agregadas y además adheridas al endotelio iniciando la formación de un trombo, trombosis ya establecida en la pared arterial, hemorragia intraplaca o presencia de depósitos de calcio en la íntima y media arterial. Se definió como placa calcificada aquella en la que el depósito de calcio era muy limpio y dominaba el cuadro histopatológico (1,18).

DESARROLLO

FORMACIÓN DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Las fuerzas hemodinámicas como el shear stress (SS) ejercen sus influencias sobre las células de forma diferente de acuerdo a las características e intensidad del SS (17). En aquellas zonas donde el SS es bajo se ha demostrado que se produce un cierto estancamiento de la sangre por el enlentecimiento de la circulación: una cierta fuerza de succión actúa sobre las células endoteliales (CE) (20).

Estos cambios hemodinámicos, estimulan a las CE a secretar interleuquina B.V la proteína quimiotáctica del macrófago-1: otras sustancias son también secretadas y todas ellas ejercen influencia sobre los leucocitos circulantes en la sangre, principalmente los monocitos (21-22). Los leucocitos resultan estimulados y

atraviesan por las tres fases siguientes: a) son traídos hacia el endotelio, b) contactan hacia el endotelio y comienzan a resbalar lentamente por él y c) al final resultan fuertemente fijados al endotelio y se inicia el proceso de penetración al espacio subendotelial de la íntima(23).

Además, resultan estimulados los linfocitos, los polimorfonucleares neutrófilos y algunos escasos mastocitos: estas células entran al subendotelio en diferentes cantidades y a diferentes velocidades, en dependencia de muchos otros factores, algunos bien conocidos y otros aún no definidos. Así un conjunto de acciones simultáneas se suceden. De esta manera las CE afectadas modifican su metabolismo y sus características, como es la alteración de su permeabilidad que facilita el paso de macrocélulas al subendotelio como las LDL que se acumulan en el remanso sanguíneo del área de bajo SS y pasan en avalancha a la íntima arterial (24, 25).

Una vez en la íntima las LDL siguen tres caminos diferentes: a) en pequeñas cantidades penetran en las CMLc de la capa muscular elástica de la íntima, para contribuir a la formación de las membranas celulares de éstas; b) otra cantidad de ellas retornan al torrente circulatorio por la misma vía en que penetraron y c) otra cantidad se quedan residentes en la íntima arterial. Este exceso de las LDL residentes en el subendotelio estimula sobre otra serie de mecanismos fisiopatológicos (26); las LDL modificadas (LDLm).

Sin embargo, los macrófagos son las células que selectivamente ingieren las LDLm, pues ellos si poseen los receptores de membranas específicos para estas nuevas estructuras, pero son de las pocas células, o quizás las únicas que no poseen la capacidad de metabolizar en su interior las LDL, por lo que las almacenan, lo que da el aspecto de células llenas de vacuolas y por eso se les ha llamado células espumosas (1).

Luego los procesos se hacen cada vez más complejos. Más LDL penetran, más se hacen resistentes, resultan modificadas, más resultan ingeridas por los macrófagos, más grande se va formando el núcleo de lípidos acumulados (20-23).

Mientras este proceso avanza el intercambio fisiopatológico entre las células de la sangre, plaquetas, hematíes, leucocitos, las CE, los componentes de la matriz extracelular las fuerzas hemodinámicas y otras acciones, van cada vez haciendo todo este proceso más y más complejo (24-26)

Los nuevos descubrimientos de la patogénesis de la aterosclerosis permiten reorientar la atención sobre el estudiar el posible control de lesiones provocadas por ateroma y que habren nuevos horizontes a la investigación (27).

La placa aterosclerótica puede seguir tres caminos diferentes en su evolución: a) la progresión de la lesión; b) la regresión de la lesión y c) la estabilidad de la lesión (22, 23, 27).

Mucho se discute y mucho se ha publicado sobre la regresión de la aterosclerosis en estudios experimentales con diferentes tipos de animales e inclusive muchos estudios observacionales en humanos, utilizando varios métodos, dietas, estudios angiográficos, ultrasonidos de diferentes categorías etc; sin embargo, la verdadera regresión patomorfológica no se ha podido demostrar de manera concluyente para ser aceptada por todos. En los últimos años se ha modificado el concepto de lo que se puede hacer por evitar grandes desastres clínicos consecuentes a la evolución fatal de la placa aterosclerótica, que si se puede lograr estabilizar y evitar su ruptura e inmediata formación del trombo causante del posterior infarto tisular, en el órgano de que se trate.

CONCLUSIONES

El cuadro histopatológico que caracteriza a cada tipo de lesión aterosclerótica es el siguiente:

Estría adiposa: depósitos focales de lípidos en la túnica íntima arterial con poca o ninguna elevación distinguible por su color amarillo natural o de color al teñirse con el colorante Sudán IV y sin otros cambios o alteraciones.

Placa Fibrosa: lesión intimal elevada, firme de color gris pálido, brillante y translúcida que después de coloreada la arteria con Sudán IV puede estar cubierta parcial o totalmente por depósitos sudanófilos.

Placa grave: Caracterizada por un área de la capa intimal en la cual se observa alguna o varias de las siguientes complicaciones: ulceración, hemorragia, trombosis o calcificación.

La aterosclerosis puede interpretarse como la respuesta defensiva obligada del tejido conectivo de la pared arterial ante una agresión permanente y de carácter exponencial. El orden biológico de la pared se ve alterado por los agentes agresores y como consecuencia la zona agredida se produce la correspondiente respuesta tisular defensiva caracterizada por las respuestas inflamatorias y de la inmunidad.

La alteración de la permeabilidad del endotelio provoca entrada en avalancha de LDL al espacio subendotelial donde son ingeridas por macrófagos y CML convirtiéndose en células espumosas y provocando abultamiento de la lesión y su protrusión hacia la luz arterial

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández Brito JE. Cronoanatomía de la lesión aterosclerótica . Arch Med Int 1986;18 (1): 13-19.
2. Fernández Brito JE. Impacto que la Diabetes y la Hipertensión en su conjunto ejercen sobre la aterosclerosis responsable del infarto del miocardio y de la enfermedad cerebro- vascular. Investigación y Revisiones en Aterosclerosis. Sep 1995; 39(2): 66-8.
3. W.H.O. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth. P.D.A.Y. International Protects of Research 1988 -1995.
4. Angelini A. Thiene G. Frescura C. Baraldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in Youth (1-20 years): A histology study in a northern Italian population. Int J Cardiol. 1990: 361-70.
5. Hall RJ. Atherosclerosis. Heart Inst Journ. 1990: 17 (3): 148-56.
6. Boring. C. Cancer Statistics 1994. Ca-A Cancer J Zclin 1995:7-26.
7. Wingo. P.A.T. Tong. S. Bolden. Cancer Statistics 1995. Ca - A Cancer 1996: (1): 8-30.
8. Ross. RK. Atherosclerosis. In: Wyngaarden JB, Smith LI H, Bennett JC. eds. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 19ª ed . México: Editorial Interamericana McGraw Hill. 1994; vol1: 337-42.
9. Cotran. SRV, Kumar SL. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 4ª ed. V1. Madrid: Editorial Interamericana McGraw Hill. 1990; vol1: 590-605.
10. Ochoa R. Epidemiología de las enfermedades crónicas no transmisibles. Habana: Ed. Pueblo y Educación 1993: 106-144.
11. Hall RJ. Atherosclerosis. Past. Present and Future (Editorial). Tex Heart Inst J 1990; (17): 148-56.
12. William. CR. Diffuse extent of coronary atherosclerosis in fatal coronary disease. International J Cardiol 1991: (33): 105-10.
13. Fernández Brito JE. Atherosclerotic lesions: a morphometric study applying a biometric system. (Thesis of Doctor in Medical Sciences Promotion B) Humboldt University of Berlin 1987.
14. Starv HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WA. Definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification to atherosclerosis. Circulation 1995; 92: 1355-1374.
15. Starv HC, Chandler A, Gladov S, Guvton J, Insull W, Rosenfeld ME, Wissler RW. A definition of initial Fatt Streak. And Intermediate lesions of atherosclerosis. Circulation 1994; 89: 2462-78.

16. Holman RL, McGill HC, Strond JP, Geer JC. Technics for studying atherosclerotic lesions. *Lab Invest* 1960; 7: 42-47.
17. Kaplan LK, Bini A. Thrombosis in Atherogenesis. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 1987; 7(4): 305-15.
18. Parmlev WW. Modifications of experimental atherosclerosis by calcium channel blockers. *Amer J Cardiol* January 1985; (55): 1676-718.
19. Fernández Brito JE, Affeld K. Biofluimechanics of atherosclerotic lesions. *Int J Artif Organs* 1995; 18 (8): 436.
20. Valente AJ, Rosek M, Sbraque EA, Schwartz Colin J. FRACP: mechanism in intimal monocyte-macrophage recruitment. *Circulation* 1992; 86: 20-25.
21. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (First of two Parts). *The New England Journal of Medicine* 1992; 242-50.
22. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Second of two Parts). *The England Journal of Medicine* 1992: 310-18.
23. Wissler RW. New insights into the pathogenesis of atherosclerosis as revealed by PDAY. *Atherosclerosis* 1994; 108 (suppl): 3-20.
24. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86 (suppl III): 30-42.
- Chesebro JH, Webster MWI, Zoldhelvi, Roche PC, Badimon, Badimon JJ. 25. Antithrombotic therapy and progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86(suppl III): 100-111.

Dra. Nereida Cabrera Caraballo. Especialista de II Grado en Anatomía. Profesor Auxiliar. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Camagüey, Cuba.