

# Aterotrombosis

## Carlos Vaquero

Profesor titular  
de Universidad  
Unidad  
de Investigación  
Angiológica  
Universidad  
de Valladolid  
Jefe del Servicio  
de Angiología  
y Cirugía Vascular  
del Hospital  
Universitario  
de Valladolid

Correspondencia:  
Carlos Vaquero  
Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Avda Ramon y Cajal, s/n  
47005 Valladolid  
E-mail:  
cvaquero@med.uva.es

## Resumen

La aterosclerosis se puede expresar como un engrosamiento de la pared de los vasos, a menudo derivando a la oclusión, trombosis o la formación de un aneurisma. Histológicamente, los primeros estadios pueden ser valorados con microscopía óptica como un engrosamiento del tejido subendotelial con una acumulación de células musculares lisas y proliferación de sustancias como lípidos. La íntima está engrosada por fibroblastos, macrófagos, elastina, colágeno y fibras reticulares. En algunos casos, células mesenquimales se acumulan en puntos de bifurcación, disminuyendo la luz del vaso. Esta situación puede ser más evidente en el segundo estadio con la formación de la placa grasa. En la placa puede evidenciarse con una apariencia de cubierta fibrosa sobre la estría grasa y cuyo conjunto constituye el ateroma. El ateroma puede conllevar una situación de complicación con trombosis o hemorragia dentro de la placa o calcificación de la media, constituyendo el tercer estadio o lesión complicada. El ateroma puede producir oclusión del vaso con isquemia distal a la ubicación de la lesión, a lo que se podría añadir situaciones de gangrena, embolismo o formaciones aneurismáticas.

En base a la lesión histológica, se realiza una revisión del entorno de la patología aterosclerótica a nivel de diferentes lugares del árbol vascular. Las secuencias temporales de los cambios ateroscleróticos son examinados lo mismo que los factores aterogénicos y los factores de riesgo aterosclerótico que provocan el desarrollo de la placa ateromatosa en la pared vascular. Los cambios morfológicos son descritos como las típicas lesiones de la placa aterosclerótica. En las lesiones de arteriosclerosis se puede afirmar que varios factores son conocidos como promotores de la aterosclerosis en las arterias, tales como los cambios hemodinámicos, lipoproteínas sanguíneas aterogénicas, daño endotelial y alteraciones inmunológicas, entre otras descritas en la literatura. Edad avanzada, sexo, hipertensión, diabetes, obesidad y el tabaco son considerados también factores implicados en las lesiones arteriales. La aterotrombosis es considerada como un fenómeno secundario en las complicaciones del problema aterosclerótico.

**Palabras clave:** Aterosclerosis. Aterotrombosis. Arteriosclerosis. Factores aterogénicos. Trombosis.

## Summary

The atherosclerosis may express itself as a thickening of vessel walls, often to the point of occlusion, thrombosis, or the formation of an aneurysm. Histologically, the earliest stage of atherosclerosis is revealed by light microscopy as a swelling of subendotelial tissue followed by an accumulation of smooth muscle cells and proliferation of ground substances such as lipids. The intima is thickened with fibroblasts, macrophages, elastin, collagen and reticular fibers. In some cases mesenchymal cells accumulate at points of bifurcation and decrease the lumen of the vessel. This may be evident soon after the formation of a fatty plaque or second stage lesion. The plaque is marked by the appearance of accumulated collagen as an intimal cap over the fatty streak, and it may fill with fat constituting an atheroma.

The atheroma may be further complicated by superimposed thrombosis, haemorrhages into the plaque, or calcification of the media, which is a third stage or complicated lesion. Narrowing of vessels may produce ischemia distal to the site of the lesion. Thrombosis can result in ischemia, gangrene, or embolism. Aneurysm from a weakened vessel may rupture with haemorrhage.

This review describes the biological behaviour of atherosclerotic vascular problems in different sites of the arterial tree. Time sequences of atherosclerotic or other changes in arterial wall are examined and the atherogenic factors and atherosclerotic risk factors provoked atheroma formation in the arterial tissue. Morphological alterations are described as typical lesions in atherosclerotic plaque. In atherosclerotic lesions it can be asserted that several factors known to promote atherosclerosis in indigenous arteries as unfavourable hemodynamic, atherogenic blood lipoproteins, endothelial damage, and immune complex disease between others describe in the literature. Advancing age, male sex, hypertension, diabetes, obesity and tobacco use have also associated with arterial deterioration. The atherothrombosis is considered as a secondary phenomenon as complications in the atherosclerosis problem.

**Key words:** Atherosclerosis. Atherothrombosis. Arteriosclerosis. Atherogenic factors. Thrombosis.

## Introducción

Se puede definir la aterosclerosis como una enfermedad localizada de las arterias, caracterizada por la existencia de placas que protuyen en la luz vascular, compuestas de lípidos, células de músculo liso, tejido conectivo amorfo y restos celulares; que en su evolución puede dar lugar a la aparición de déficits isquémicos en los territorios irrigados por los vasos donde asienten estas lesiones. La aterotrombosis es considerada como la trombosis aguda que se produce en presencia de aterosclerosis preexistente.

La aterosclerosis y aterotrombosis son los principales procesos patológicos implicados en el ictus isquémico, la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica.

La aterosclerosis es una realidad anatomopatológica caracterizada por una lesión que combina el ateroma y la fibroesclerosis y que se desarrolla en la capa intimal y media de las arterias fundamentalmente de calibre grande y mediano, casi siempre en localizaciones muy concretas. Al destruirse los elementos elásticos y musculares de la media, esta lesión produce a veces, sobre todo en las grandes arterias, ectasias y rupturas, pero mucho más a menudo en las arterias más pequeñas, determina la obstrucción del vaso más o menos completa<sup>1</sup>.

La trombosis complica muy a menudo la simple aterosclerosis. En la aorta son por lo general murales y pueden favorecer el desarrollo de embolias. En el resto de arterias, casi siempre son oclusivas y completan las estenosis puramente ateromatosas. Las lesiones del endotelio y las perturbaciones del flujo sanguíneo debidas a las placas de ateroma son los principales factores que las determinan. Producen en realidad una activación de factores plaquetarios y plasmáticos de la coagulación y una acumulación de los factores activados de la coagulación a nivel de los puntos de estenosis.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte en los países occidentales<sup>2</sup> y el proceso subyacente responsable es la aterosclerosis, enfermedad de carácter multifactorial, en la que el grado de riesgo crece de modo exponencial en función de numerosos factores. Se caracteriza por la presencia en las paredes arteriales de depósitos ricos en lípidos, que son la causa de la oclusión parcial o total de ciertas arterias, y muestra tres localizaciones principales de importancia clínica: cerebro, corazón y extremidades. En las arterias cerebrales la enfermedad conduce a un síndrome cerebro-vascular intermitente con pérdida de conciencia pasajera o síntomas constantes debidos a un infarto

isquémico o a una hemorragia cerebral. La correlación clínica en las arterias coronarias es la angina de pecho y el infarto de miocardio; y en las arterias de las extremidades es la claudicación intermitente y la gangrena. Localizaciones secundarias son las arterias renales y mesentéricas.

## Epidemiología

La aterosclerosis es la enfermedad con mayor prevalencia en el mundo civilizado y es la responsable de más de un 40% de las muertes del mundo occidental. La aterosclerosis sigue presentando en el mundo occidental la mayor causa de morbilidad y mortalidad<sup>3,4</sup>.

El 40% de los pacientes presenta patología de más de un territorio vascular en poblaciones de más de 65 años con enfermedad aterotrombótica.

Los cuadros de ictus afectan a más de 100.000 pacientes por año en España, de los cuales un 85% son isquémicos.

En España se producen 200 infartos por cada 100.000 habitantes en sujetos comprendidos entre 25 y 74 años.

Con respecto a la enfermedad vascular periférica, un 10% de la población son portadores de enfermedad asintomática en personas mayores de 50 años, de los que un 30% se tratan por claudicación intermitente (CI).

La incidencia de claudicación intermitente es cuatro veces menos frecuente que la de las cardiopatías isquémicas y, poco más o menos, igual que la de los accidentes vasculoencefálicos en los tramos medios de la vida, ya que en el hombre joven la CI es dos veces más frecuente. Y cuando existe una claudicación intermitente, la incidencia de cardiopatía isquémica se multiplica por tres, e inversamente, la aparición de una claudicación intermitente en un paciente con insuficiencia coronaria se multiplica por cinco<sup>5,6</sup>.

Y aún cuando es común la utilización indistinta de los términos arteriosclerosis y aterosclerosis, en sentido estricto representan dos entidades diferentes.

## Histopatología

En una arteria normal la íntima o capa más interna está compuesta por una cubierta de células endote-

liales frágiles recubiertas por una capa de fibrina muy fina y en constante renovación. La media es la capa formada por células musculares lisas, fibras elásticas y tejido conectivo intercelular y que se encuentra entre una lámina elástica que sólo los primeros años es continua y posteriormente se menestra y una lamina elástica externa en vecindad con la capa

Figura 1.  
Imagen macroscópica  
de una arteria  
ateromatosa  
con aterotrombosis  
en su interior



Figura 2.  
Imagen histológica  
de la sección de una  
placa ateroesclerosa  
(H-E. 100X)

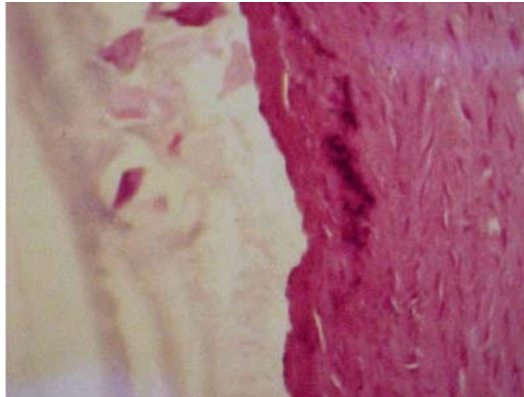
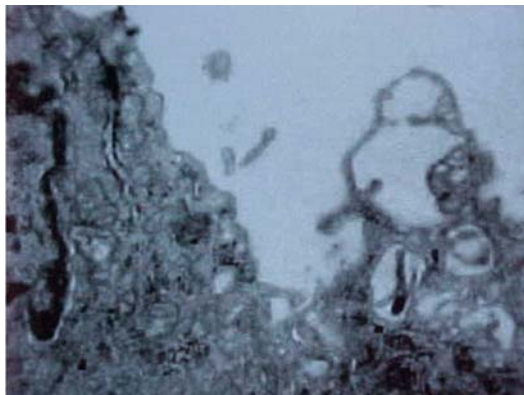


Figura 3.  
Fotomicrografía  
ultraestructural a nivel  
del endotelio de la íntima  
de una arteria sometida  
a dietas hiperlipídicas  
donde se aprecia los  
"bleds" o gotas grasas  
(10.000X)



externa o adventicia. La adventicia tiene una composición de tejido conectivo y graso y forma un magma donde se encuentran los *vasa vasorum* o vasos nutricios del conducto arterial.

La aterosclerosis es una enfermedad evolutiva desde el punto de vista histopatológico. En una primera etapa aparece la banda o estría lipídica, consistente en el depósito de pequeños depósitos lipídicos en la íntima en forma de banda o estría con depósitos grasos extracelulares a nivel de las fibras colágenas y elástica e intracelulares a nivel de las células espumosas y xantomatosas. Posteriormente se puede detectar la denominada lesión gelatinosa, consistente en pequeñas profusiones a nivel de la íntima arterial como gotitas de aspecto translúcido e incoloro, a veces de color rosa pálido, y que están constituidas por fibras de colágeno engrosadas con discreto componente edematoso. La lesión típica aterosclerosa es constituida por la placa fibrolipídica, que es una lesión más evolucionada que se presenta como un nódulo amarillo-grisáceo que deforma groseramente la íntima arterial. Esta lesión está constituida por una sustancia necrótica rica en lípidos, rodeada de una cápsula de células musculares lisas y de tejido conectivo. A veces se bascularía o se calcifica. Con el incremento evolutivo de tamaño, puede reducir de forma progresiva la luz del vaso o romperse o ulcerarse y descargar su contenido a la luz arterial. Como lesión más evolucionada se presentaría la placa ateromatosa que se fisura, rompe vertiendo su contenido a la luz del vaso y que desarrolla procesos trombóticos. La trombos del vaso tiene su génesis en el trombo arterial plaquetario en la placa ateroesclerosa con la oclusión total o parcial de la luz de los vasos, pudiéndose desprender parte o la totalidad del trombo y emigrar a otros territorios como enfermedad tromboembólica a partir de la placa de ateroma (Figuras 1, 2 y 3).

De los dos componentes fundamentales, el núcleo ateromatoso, es muy trombogénico y es zona de residuos. El tejido esclerótico está formado fundamentalmente por colágeno, que hace generalmente que la placa ateromatosa sea fuerte y estable frente a la rotura. El núcleo ateromatoso está protegido de la luz del vaso por una cubierta fibrosa, que es básicamente colágeno y células musculares lisas. Esta cubierta fibrosa se puede agrietar y romper y exponer a los residuos ateromatosos al flujo sanguíneo, induciendo así la formación de un trombo. La rotura de la placa puede ser asintomática, aunque si existe algún factor desencadenante, se puede producir una trombosis aguda con repercusiones importantes a nivel del territorio irrigado<sup>7,8</sup>.

## Fisiopatología

Inicialmente parece suceder que existe una disfunción en el revestimiento endotelial íntimo de la arteria. Las células endoteliales hacen que este recubrimiento celular exprese moléculas de adhesión que unen y facilitan la migración a través de las células endoteliales de los monocitos circulantes, transformándose en macrófagos fagocíticos en el interior de la capa íntima. Estas células están impregnadas por la exudación continuada de las lipoproteínas plasmáticas, que proporcionan el colesterol para que sea absorbido por los macrófagos. Parece ser que existe una oxidación de las lipoproteínas de baja densidad de la pared arterial y su absorción a través de una serie de receptores de la superficie celular que reconocen otras macromoléculas dañadas. El exceso de colesterol aportado a las células por este mecanismo se almacena como éster de colesterol en gotitas dentro del macrófago, formando las llamadas células espumosas. Estas células segregan tanto factores de crecimiento como factores quimiotácticos que dan lugar a una acumulación adicional de macrófagos y de otros leucocitos de la sangre, así como de células musculares lisas que forman parte de la capa media arterial. La fibrosis y la muerte cerebral con depósitos de colesterol extracelular y otros elementos de crecimiento de la placa pueden comprometer el flujo sanguíneo a través de la luz de la arteria. Las lesiones ateromatosas contienen cantidades apreciables de colágeno y calcio, pudiendo permanecer bastante firmes y estables. Sin embargo, con frecuencia, existen zonas más frágiles e inestables que no soportan bien la presión sobre la capa endotelial y se fragmentan, lo que ocasiona el paso de colágeno y de los lípidos extracelulares subyacentes al plasma sanguíneo. Esta situación pone en marcha el proceso de la trombosis con acumulación de plaquetas y de fibrina. Este fenómeno puede ser limitado, incorporándose a la lesión el trombo resultante. En otras ocasiones puede producirse la oclusión del vaso, produciéndose una isquemia en el territorio irrigado por el mismo. Por otro lado, aunque la situación es más rara el trombo formado, puede desprenderse de la zona de origen produciendo un cuadro embólico con las repercusiones característica de cada territorio afectado<sup>9</sup>.

## Teorías etiopatogénicas

Muchas y muy variadas son las teorías etiopatogénicas que se han propuesto y barajado para justificar el fenómeno de la enfermedad aterogénica<sup>10</sup>.

### Teoría lípidica

Basada en la primitiva hipótesis de la inhibición planteada por Virchow en 1856 que, mantenía que una proliferación celular de la íntima era una forma de inflamación de bajo grado, como reacción de un aumento de la filtración de proteínas y lípidos plasmáticos desde la sangre. Posteriormente, la concepción a lo largo de los años se fue modificando, basada sin embargo en una concepción simplista que señala a la hiperlipemia como la causa responsable del proceso arteriosclerótico. Esta teoría no interpreta los mecanismos implicados en dicho proceso.

Esbozada en los años inmediatamente posteriores a la terminación de la Segunda Guerra Mundial, gracias a la visión de Keys, *et al.*<sup>11</sup>, que establecen la existencia de una correlación positiva entre el consumo de dietas ricas en colesterol y grasas saturadas, elevación del colesterol plasmático y aparición de lesiones ateromatosas en las arterias coronarias<sup>12</sup>.

En relación con esta teoría han sido fundamentales los trabajos posteriores de Fredrickson, *et al.*<sup>13</sup>, delimitando claramente la función de cada lipoproteína plasmática en el transporte de la grasa por la sangre, así como los de numerosos investigadores en relación con los componentes proteicos de las lipoproteínas -apoproteínas-, entre los cuales deben destacarse los de Alaupovic<sup>14</sup>, así como los del grupo de la Clínica Mayo<sup>15</sup>.

### Teoría de la incrustación

Atribuida a Rokitansky, proponía que pequeños trombos compuestos por plaquetas, fibrina y leucocitos se acumulan sobre focos de lesión endotelial y que la organización y el crecimiento de estos trombos daban lugar a la formación de la placa. Hoy día se integra esta teoría con la anterior<sup>16</sup>.

### Teoría biogénica

La aterosclerosis se relacionaría con la participación activa de las células musculares lisas de la pared arterial, haciendo responsable de tal fenómeno a sustancias de distinto origen tales como la serotonina, angiotensina, factores plaquetarios etc.<sup>17</sup>.

### Teoría mutagénica

Tiene relación esta teoría con la miogénica y considera que la mutación de una sola célula muscular lisa de la pared arterial inicia las alteraciones morfo-

lógicas propias de la aterosclerosis, desconociéndose la causa de la mutación<sup>18</sup>.

### **Teoría bioquímica**

La acumulación de lípidos a nivel de la pared arterial se debería a la activación de los receptores localizados en células de la pared arterial por las lipoproteínas. Esta teoría presupone la existencia de alteraciones de la permeabilidad del endotelio vascular responsable de la entrada en el tejido arterial de las lipoproteínas o de otras sustancias plasmáticas<sup>19</sup>.

### **Teoría trombogénica**

En ella se considera que la formación de un trombo a nivel del endotelio en el interior de la pared arterial es el inicio de los acontecimientos que establecen la acumulación de lípidos y las alteraciones morfológicas propias de dicho proceso.

Expuesta inicialmente por Rokitansky en el año 1852, y luego retomada por diversos autores<sup>20,21</sup>, con nuevos puntos de vista (estudios sobre: las plaquetas, prostaglandinas, tromboxano A2 y prostaciclina), según la cual, cuando una lesión, tanto si es mecánica, inmunológica o química, afecta al endotelio, el subendotelio se pone en evidencia. A continuación se produce una adhesión plaquetaria (en esta fase, la pared vascular tiene la posibilidad de autoeliminar este proceso) y cierto número de constituyentes plaquetarios van a poder liberarse en contacto con la superficie arterial. Según Ross<sup>22</sup> las plaquetas contienen por lo menos dos mitógenos (epidermal growth factor y PDGF), un factor asociado que inhibe el crecimiento de algunas células (transforming growth factor beta), productos quimiotácticos, lipooxigenasas, factor plaquetario 4, etc. Y van a sobrevenir diferentes modificaciones. Lo primero, un edema de la pared, un aflujo de células primero mononucleadas y después polinucleadas, una modificación del tejido elástico y sobre todo una proliferación de las células musculares lisas. Al mismo tiempo que esto sucede, es asegurada por estas células la síntesis de tejido conjuntivo. De ello resulta, pues, un espesamiento de la íntima. Cuando la lesión es única, todo puede regresar, pero si la lesión es repetida o crónica, se presentaría la lesión aterosclerosa.

### **Teoría hemodinámica**

Según esta teoría<sup>23</sup>, ensayada en modelos teóricos elaborados mediante ingeniería y posteriormente en experimentación animal, realizándoles modificacio-

nes quirúrgicas de la configuración vascular, la aterosclerosis aparece en las zonas segmentadas de presión lateral reducida, producida por las fuerzas generadas por la sangre en movimiento; como se pone de manifiesto por la presencia de lesiones en las zonas de curvatura, ramificación, bifurcación, estrechamiento y adherencia externa. La disminución localizada de la presión estática en las zonas mencionadas produce una acción de succión local o estrés de tensión en la íntima, en alguna fase de la corriente pulsátil del ciclo cardiaco, con estiramientos y levantamientos de la misma al paso de la sangre. La respuesta consiste en una alteración biológica local, con un engrosamiento reparador o reactivo derivado de la proliferación de las células endoteliales, fibroblastos y células musculares lisas. Y como señalan Schwartz, *et al.*<sup>24</sup>, es de considerable importancia el hecho de que las señales de alarma generadas por el estrés hemodinámico pueden ser reconocidas por las células endoteliales, dando lugar a un aumento en la expresión de receptores LDL (lipoproteínas de baja densidad).

En resumen, y según esta teoría, la aterosclerosis se puede considerar como la respuesta biológica reactiva de los vasos sanguíneos al efecto de las leyes de la mecánica de fluidos.

### **Teoría mesenquimatosa**

Según esta teoría<sup>25</sup> la reacción del mesénquima, localizada y/o generalizada, es un hecho fundamental en algunas enfermedades crónicas, especialmente en la aterosclerosis y las enfermedades reumáticas, indicando que diversos factores lesivos (hipertensión, estrés, diabetes, dietas grasas, etc.) ocasionan una aceleración del metabolismo del mesénquima (fibroblastos, fibrocitos, condroblastos, osteoblastos, células endoteliales, mediales y adventiciales) y una proliferación de las células de la pared arterial, constituyendo este hecho el primer paso en el proceso aterosclerótico. Y, así, en las fases precoces aparece en la pared arterial: edema, hialinosis y fibrosis, que posteriormente conducen a los fenómenos de lipodosis y trombosis.

Por todo ello, propone, junto a las medidas generales habituales, el tratamiento con antirreumáticos con acción supresora sobre el mesénquima, como la prednisona, cloroquina o el ácido acetilsalicílico.

### **Teoría enzimática**

Expuesta por Wolinsky<sup>26</sup> y según el cual la respuesta a la incógnita de la transformación de las "rayas

grasosas" (densas acumulaciones de células espumosas cargadas de lípidos, es decir células de músculo liso alteradas) en placas de ateroma, podría encontrarse, por lo menos en parte, en una alteración del sistema digestivo de las células musculares lisas de las arterias.

En el interior de las mencionadas células, las enzimas lisosómicas inician la fagocitosis del material lipídico. Siendo el colesterol esterificado el lípido más abundante, su hidrólisis (ruptura de la unión éster del colesterol libre) es controlada por la colesteryl-ester-hidrolasa.

De acuerdo con esta teoría, la lesión básica responsable de la aterogénesis es un defecto (congénito y/ o adquirido) en el sistema enzimático de depuración de los lípidos dentro de la pared arterial.

Tal deficiencia de una enzima lisosómica ha sido demostrada en el síndrome de Hurler, enfermedad asociada con oclusión arterial prematura. Asimismo, diversas alteraciones genéticas de las lipoproteínas (enfermedad de Tangier) pueden cursar con un aumento del riesgo de aterosclerosis<sup>27</sup>.

A propósito de esta teoría debe mencionarse que, hay diversos autores, Aquel, *et al.*<sup>28</sup>, Gown, *et al.*<sup>29</sup>, según los cuales las células espumosas que aparecen como el principal tipo celular en las lesiones pequeñas (estrías grasas) y en los márgenes de las placas más desarrolladas, son macrófagos y no células musculares lisas.

Y aunque para Fowler<sup>30</sup> el origen de las células espumosas, que son un componente celular característico de la aterosclerosis tanto espontánea como inducida experimentalmente, sigue sin establecerse; señala que mediante centrifugación pueden diferenciarse dos poblaciones distintas de células espumosas:

- Células espumosas de alta densidad. Aquellas con un rango de densidad entre 1,10 - 1,14, conteniendo depósitos de lípidos en los que éstos se disponen según dos morfologías (en vacuolas polimórficas y en forma de gotas de lípidos libres).
- Células espumosas de baja densidad. Se equilibran entre 1,03 - 1,07, estando en gran parte enriquecidas en colesterol, ésteres de colesterol y enzimas lisos óhmicos.

Según Rogers y Karnovsky<sup>2</sup>, después de muchos años de controversia, ha sido claramente establecido que los monocitos circulantes son la fuente primaria de las células espumosas de la íntima en los modelos animales de aterosclerosis, mientras que las células espumosas de la íntima de las lesiones aórticas hu-

manas han sido identificadas como macrófagos cargados de lípidos. De esta forma, la adhesión de los monocitos al endotelio de los vasos sanguíneos y su subsiguiente emigración dentro de la íntima, donde acumulan lípidos y se diferencian a células espumosas, ha sido establecida como la primera etapa en el desarrollo de la más precoz lesión en la génesis de la aterosclerosis, la estría grasa.

En cualquier caso, tanto los macrófagos como los miocitos precursores de las células espumosas captarían el colesterol, vehiculado por determinadas lipoproteínas, por un proceso de endocitosis mediado por receptores no sometidos a retroinhibición, que comienza con la fijación de la partícula lipoproteína al correspondiente receptor. La masiva incorporación lisosomal de ésteres de colesterol en las mencionadas células presentes en la lesión aterosclerótica, y su hidrólisis a colesterol libre, puede dar lugar a la formación de cristales de colesterol, rotura de lisosomas, autólisis y necrosis celular. Con ello se produciría la liberación del material lipídico acumulado al intersticio y la progresión de la lesión ateromatosa.

### Teoría monoclonal

Explicación fascinante sugerida por Benditt y Benditt<sup>31</sup>, quien propone como hipótesis que toda lesión aterosclerótica deriva de una sola célula muscular lisa que sirve de progenitor de las demás células proliferativas.

Es decir, un clon de células de la musculatura lisa de la media migraría hacia la íntima para formar nódulos. Con un mayor crecimiento, se acumularía secundariamente colesterol, colágeno y restos celulares; o lo que es lo mismo, se habría formado la placa ateromatosa.

Dicho en otras palabras, esta teoría sostiene que las lesiones ateroscleróticas son respuestas hiperplásicas o neoplásicas a factores bioquímicos locales. Por lo que una placa de ateroma así formada puede ser clasificada como una neoplasia benigna.

### Teoría infecciosa

Sugerida por el propio Benditt en los trabajos expuestos anteriormente y, con posterioridad, por diversos autores<sup>32-37</sup>, establece que una infección por virus alteraría las células musculares lisas y, fundamentalmente, el metabolismo celular de los lípidos, constituyendo este hecho el mecanismo que iniciaría el desarrollo de la aterogénesis.

Y así, según los estudios de Adam, *et al.*<sup>38</sup>, tras 5 años de estudio evaluando los niveles de anticuerpos (Ac) frente a los citomegalovirus (CMV) en 157 pacientes que precisaron intervenciones por aterosclerosis y 157 personas del grupo control, el 57% de los intervenidos (frente al 26% del grupo control) presentaron niveles altos de Ac frente a CMV. Los pacientes del grupo control que, a lo largo del seguimiento, desarrollaron enfermedad aterosclerótica, presentaban los niveles más altos de Ac frente a CMV. Es por ello que, concluyen, los citomegalovirus parecen desempeñar un papel en la génesis de la aterosclerosis, y podrían explicar la instauración de la misma en pacientes con niveles normales de colesterol. Últimamente se ha empezado a valorar el papel que pudiera jugar la *Chlamydia pneumoniae* al haberse detectado anticuerpos contra este germen en la placas ateromatosis, admitiéndose la posibilidad que las chlamydias puedan desencadenar la enfermedad de la placa pero no en todos los pacientes con enfermedad ateromatosa.

### Teoría inmunológica

El desarrollo de la inmunidad y el conocimiento de ciertas alteraciones arteriales que parecen mostrar un origen inmunológico han permitido plantear esta teoría, cuyo significado está muy lejos de estar establecido.

Minick, *et al.*<sup>39</sup> sugieren la posibilidad de que un daño alérgico de la pared arterial sea la causa de algunos casos de aterosclerosis. Así, indican que es una reacción alérgica, probablemente, el factor más importante en la enfermedad reumática y sifilítica cardiovascular y en las lesiones causadas por otros antígenos (microorganismos, antibióticos, drogas), reproduciendo experimentalmente en conejos alimentados con colesterol a los que se les inyectaba suero de caballo, lesiones aterosclerosas.

También Burch<sup>40</sup> fue partidario de esta idea de enfermedad autoagresiva, concepto que le diferencia de la hipótesis monoclonal sugerida por Benditt.

Hollander, *et al.*<sup>41</sup>, en el estudio de placas ateroscleróticas humanas, encuentran aumentadas las concentraciones de interleukina-1, un cofactor en la activación de las células T, así como de c4d y c5a, mientras que en las aortas normales la activación del complemento y/o la producción de linfocinas están ausentes. Por lo que concluyen que tanto los mecanismos de la inmunidad celular, como los de la humoral participan en los procesos aterosclerosos y en el progreso de esta enfermedad.

Emerson y Robertson<sup>42</sup> señalan la presencia de linfocitos T en el espacio subendotelial de las arte-

rias humanas, especialmente en las áreas de la aorta donde se localizan más frecuentemente las lesiones aterosclerosas, pudiendo contribuir a la progresión de dichas lesiones.

### Teoría del calcio

Expuesta por Blumenthal, *et al.*<sup>43</sup>, los cuales señalan que el contenido de calcio en las arterias aumenta con la edad. Esta teoría es en este momento de gran actualidad debido a la abundancia de publicaciones que relacionan la génesis y regresión de la aterosclerosis y los antagonistas del calcio.

Ya Baldauf en 1906<sup>44</sup> había señalado que en las lesiones ateroscleróticas existía una acumulación patológica de calcio en la pared arterial. Naito, *et al.*<sup>45</sup> apuntan que existe evidencia acumulada de que el metabolismo del calcio juega un papel importante en el inicio y desarrollo de la aterosclerosis. Naylor<sup>46</sup> relaciona los procesos dependientes del calcio que participan en la formación de la placa ateromatosa:

- Agregación plaquetaria
- Liberación de PDGF
- Proliferación y migración celular
- Síntesis y secreción de proteínas y colágeno
- Fijación de lípidos en macromoléculas y receptores
- Daño y necrosis endotelial
- Absorción de colesterol por la elastina
- Fijación de lipoproteínas a los proteoglicanos

Fleckenstein, *et al.*<sup>47</sup> estiman que las paredes arteriales alteradas por procesos ateroscleróticos acumulan dos constituyentes esenciales: lípidos (particularmente colesterol) y calcio, pero que sin embargo, durante más de una centuria, sólo la acumulación de lípidos ha sido implicada como causa de la aterogénesis, habiendo sido considerado el concomitante aumento del calcio como un fenómeno secundario. A pesar de que, en comparación con el incremento de 70-80 veces en el contenido de calcio de las placas aterosclerosas de las coronarias humanas, el aumento de colesterol de las mismas es muy modesto. Y así, las placas de grado III de las coronarias humanas contienen sólo 2 veces como mucho del colesterol presente en las coronarias no aterosclerosas.

Podría ser que la aterogénesis involucre a todos o sólo a algunos de los diferentes mecanismos expuestos por las teorías referidas, e incluso que esté por formularse aún la teoría válida, pero de cualquier modo deben subrayarse, como señala el informe *Primary Prevention of the Atherosclerotic Diseases* (1970), dos aspectos generales del problema:

1. Tiene importancia decisiva el hallazgo de que, en general, no es posible producir experimentalmente lesiones arteriales aterosclerosas en animales sin una modificación sustancial de la dieta, consistente en un aumento de la ingesta de colesterol y grasas, el cual provoca la elevación de los niveles séricos de lípidos.
2. Salvo casos excepcionales, las poblaciones humanas que consumen dietas ricas en grasas saturadas y colesterol presentan niveles de colesterol sérico altos y una incidencia elevada de enfermedad coronaria prematura y de muerte por la misma. Mientras que, por el contrario, los grupos humanos que consumen dietas pobres en colesterol y grasas saturadas presentan niveles de colesterol sérico más bajos y menor incidencia de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad debida a ella.

### **Teoría lisosómica**

Mantiene que la alteración de la función lisosómica contribuye a la aterogénesis. Los componentes celulares son degradados habitualmente para su correcta renovación. Esta degradación es realizada por los enzimas lisosómicos que al perder su funcionamiento originan envejecimiento celular y el acúmulo del pigmento lipofucsina. Esta hipótesis se encontraría respaldada por el hecho de que la disminución congénita de la actividad hidroliza del ester de colesterol en los lisosomas produce el desarrollo de aterosclerosis acelerada, permitiendo a las CML de la íntima el depósito de lípidos. Aun así, esta teoría no cuenta con muchos defensores ya que las gotas lipídicas de las células espumosas suelen ser citoplasmáticas y no lisosómicas<sup>48</sup>.

### **Teoría de la reacción a la agresión**

Teoría multifactorial de Ross y Glomset aportada en 1976 y modificada en 1986<sup>49</sup>. Se piensa que la hiperlipemia, así como otros factores de riesgo, actuando de forma crónica, causan una lesión endotelial. La lesión puede ser mínima, grave e incluso tratarse de una simple descamación, no siendo requisito imprescindible la erosión completa del endotelio, si no la pérdida de la función. Esto trae como consecuencia la exposición del tejido endotelial a las grandes concentraciones de constituyentes del plasma. De aquí derivan una serie de acontecimientos como la adhesión de monocitos al endotelio, migración de los monocitos al interior de la íntima para convertirla en macrófagos, la adhesión de las plaquetas al endotelio, la agregación plaquetaria formando

microtrombos, la liberación de productos desde las plaquetas y macrófagos tales como factores de crecimiento (FGDF, FSC) y citocinas (IL-1). Estos factores estimulan la emigración y la proliferación de CML. Las CML producen gran cantidad de colágeno, elastina y proteoglicanos que pasan a formar parte de la placa ateromatosa. Las células espumosas de la placa proceden de los macrófagos y de las CML, de los macrófagos mediante el receptor de B-VLDL y las modificaciones de las LDL, reconocidas por los receptores basureros (como la LDL oxidada) y de las CML por mecanismos hasta el momento peor conocidos. El lípido extracelular procede de la degeneración de las células y de la insudación de la luz, especialmente en presencia de hipercolesterolemia. La acumulación de colesterol en la placa debe considerarse como reflejo del desequilibrio entre la entrada y la salida y es posible que la HDL sea la molécula encargada de extraer colesterol de estas acumulaciones.

### **Etiopatogenia**

Las principales fases del proceso de aterogénesis se encuentran bastante bien establecidos y se podrían enmarcar en cuatro etapas que, aunque si bien a veces no siguen una secuencia en el tiempo, aportan claridad en la exposición didáctica de las mismas<sup>50,51</sup>.

#### **Daño endotelial**

Con la formación y adhesión de moléculas, adhesión de monocitos sobre las células endoteliales y fugas de lípidos séricos y componentes de células sanguíneas dentro de la pared vascular.

#### **Formación de estrías grasas**

Con acumulación de lípidos en la íntima, migración de monocitos dentro de la íntima y conversión en macrófagos y fagocitosis y oxidación de los lípidos por los macrófagos.

#### **Formación de una neoíntima**

Migración de células musculares lisas, crecimiento de la placa a través de la proliferación de células musculares lisas y macrófagos y formación de una matriz de tejido conectivo extracelular. La placa se puede presentar de una forma estable con contenido bajo en lípidos, la presencia de pocos macrófagos, gruesa cápsula fibrosa, poca resistencia al corte,

estable presentando su ruptura rara vez. En cambio, la placa inestable tiene alto contenido lipídico, muchos macrófagos, una cápsula fibrosa fina y marcada resistencia al corte, rompiéndose frecuentemente.

### **Oclusión del vaso**

Con la organización y calcificación de las placas, retracción de las placas y su ruptura, depósitos de plaquetas y posteriormente la formación de la trombosis.

### **Patogenia**

En la comprensión actual de la patogénesis inicial de la ateromatosis y de su evolución se deben analizar aspectos que van desde la lesión endotelial, la activación de las células musculares lisas, la aposición lipídica, las plaquetas, la coagulación y los factores de crecimiento hasta la formación de la matriz extracelular<sup>52</sup>.

Dentro del aspecto de la lesión endotelial nos podemos encontrar como la enmarcada como tipo I, produciéndose en esta fase una lesión funcional del endotelio sin evidencia de alteraciones anatómicas, ni macroscópicas ni microscópicas. Esta alteración funcional se traduce en una alteración de la permeabilidad con disminución de la síntesis de PG2, con propensión a la agregación plaquetaria y a la vasoconstricción. Esta última también se ve favorecida por la disminución de NO-EDRF y el aumento de la endotelina (Vc)<sup>53</sup>.

Además, se produce la liberación de factores endoteliales de atracción de macrófagos y factores de crecimiento (EDFG). Ambos originan la activación de elementos celulares. Todo ello hace avanzar la placa y da lugar a la repercusión clínica de la lesión. El endotelio lesionado que se expone a las LDL plasmáticas expresa un fenotipo protrombótico caracterizado por una mayor actividad del factor tisular, una disminución de la actividad de la proteína C, la disminución de la actividad fibrinolítica y un aumento de la secreción del factor inhibidor del activador del plasminógeno. La lesión tipo II se caracteriza porque los factores citotóxicos como los monocitos-macrófagos de la íntima arterial como las acciones mecánicas, tóxicas o de otra índole, desde la luz vascular, contribuyen a la denudación del endotelio que expone el lecho subendotelial. Esto origina agregación plaquetaria, liberación de PDEF y factores mitógenos derivados del endotelio y macró-

fagos. Estos dos últimos estimulan la células musculares lisas, las cuales emigran, se transforman y se dividen. En la lesión tipo III del endotelio, la afectación es mayor, llegando a lesionar toda la íntima e incluso la media. La agregación plaquetaria origina un trombo mural que puede ocluir el vaso, produciéndose un síndrome isquémico agudo o puede organizarse e incorporarse la placa de ateroma que hace que se incremente el tamaño de la placa con mayor celeridad. La hipercolesterolemia contribuye a incrementar la producción del anión súper-óxido que es capaz de neutralizar al óxido nítrico, anión superóxido y NO-EDRF, anión peroxinitrico que a un pH neutro adquieren un protón convirtiéndose en ácido peroxinitrico HONOO, que se disocia en NO2 y OH que pueden producir peroxidación de lípidos, lesión del endotelio y expresión de VCAM-1 (molécula de adhesión vascular), que actúa incrementando la adherencia de los monocitos a las células endoteliales<sup>54</sup>.

La activación de los monocitos y las células musculares lisas, la aparición de monocitos-macrófagos en la íntima arterial y esto es considerado como un evento morfológico precoz en el proceso aterogénico. Sobre el fenómeno de ubicación de los monocitos-macrófagos a nivel de la íntima, no se sabe con certeza la causa pero se cree que están implicadas las glucoproteínas adhesivas de la superficie monolítica tales como la selectina E y la VCMAP 1. Las células musculares lisas y el endotelio lesionado liberan CMP 1, que actúa sobre los monocitos atrayéndolos hasta la íntima y transformándolos en macrófagos. Las LDL modificadas (oxidadas) también intervienen en la liberación de la molécula MPC 1, a través de su acción sobre el endotelio y las células musculares lisas. Los monocitos macrófagos liberan enzimas que oxidan las LDL y enzimas que lesionan el endotelio, con lo que se perpetúa la situación. La implicación del macrófago en la aterogénesis se basa en que el macrófago es una célula capaz de acumular grandes cantidades de lípidos en su interior y de transformarse en célula espumosa. La capacidad que presentan los macrófagos para cargarse de LDL nativa es muy limitada, ya que apenas tiene receptores específicos para estas lipoproteínas. Pero sin embargo, tiene gran riqueza de receptores específicos para las LDL modificadas, son los receptores "basureros" o "scavenger", la cual es una ruta anómala por carecer de mecanismo de retroalimentación o feed-back negativo, que les permitiría, alcanzando un determinado nivel de lípidos en su interior, dejar de sintetizar y expresar este tipo de receptores. Como carecen de este mecanismo, acumulan LDL modificada (oxidada) de forma progresiva que no puede ser degradado y se transforman en células espumosas. Al sobrepasar la capacidad para esterificar el colesterol, aparecerá

colesterol libre intracelular, que es tóxico para las células, las cuales se mueren y liberan al medio extracelular todo el colesterol libre y esterificado que contenían. Además, los macrófagos son capaces de liberar radicales libres, enzimas proteolíticas y enzimas lisosomiales que lesionan el endotelio y dirigen la matriz extracelular, placa más inestable y propensa a la rotura<sup>55</sup>.

El papel de las células musculares lisas, al presentar estas células dos fenotipos diferentes, el fenotipo contráctil situándose las células musculares lisas en los vasos desarrollados ubicándose en la capa media y teniendo como función regular el tono vasomotor. El fenotipo secretor tiene un mayor tamaño celular con un mayor número de mitocondrias y lisosomas y una menor cantidad de miosina. Sintetizan colagenasa, elastina y proteoglicanos. En la aterogénesis se incrementa el número de células musculares lisas de carácter secretor, las cuales emigran desde la capa media hasta la íntima, donde sufre división mitótica, hipertrofia y sintetizan colágena que incrementa la matriz intracelular. La hipertrofia se ve favorecida por la angiotensina II. El PDGF actúa sobre el fenotipo secretor induciendo su producción y activando la división mitótica<sup>56</sup>.

Con respecto a la aposición lipídica, se considera por definición de ateromatosis la presencia de lípidos en la lesión. Dentro de las características de la ateromatosis destaca la presencia de células espumosas con componente lipídico en su interior, siendo la procedencia de estas células tanto los monocitos-macrófagos como las células musculares lisas. Las partículas lipídicas se encuentran en el interior de las células espumosas y en el territorio extracelular, formando parte de la placa ateromatosa. Estos lípidos se encuentran constituidos por colesterol, colesterol-ésteres y partículas LDL. En el territorio extracelular el colesterol libre cristalizado es más abundante. Las partículas LDL se reconocen como los lípidos aterogénicos y estas partículas pueden sufrir modificaciones estructurales que incrementan su aterogenicidad cuando se convierten en partículas LDL densas y cuando se oxidan, son reconocidas por los receptores "scavenger". Las partículas VLDL no son aterogénicas por su gran tamaño que las impide penetrar a través del endotelio. Aun así, existen dos tipos de hiperlipemias, donde sí son aterogénicas. Ello es debido a que la relación que guardan las moléculas VLDL con la aterogenicidad se fundamenta en el tamaño, en la cantidad de colesterol y en el tipo de apoproteínas. Por ello, en las hipertrigliciremias aterogénicas las VLDL son más pequeñas y con mayor cantidad de colesterol y en la disbetalipoproteinemia presentan exceso de apo E que facilita su

unión al receptor de membrana de los macrófagos de la pared arterial. Los monocitos-macrófagos presentan receptores de membrana frente a LDL, remanentes de QM, B-VLDL, LDL modificadas (acetil LDL). Estas dos últimas son las implicadas en el proceso aterogénico. Las moléculas HDL parecen que previenen la aterosclerosis debido a que favorecen el transporte de colesterol hacia el hígado, al dificultar la unión de LDL a la pared vascular y evitar la oxidación de las LDL. Las plaquetas por otro lado contribuyen al desarrollo y complicaciones de la placa de ateroma. Después de la lesión endotelial se produce una agregación plaquetaria. En la agregación plaquetaria intervienen las glucoproteínas GP IIb y GP IIIa, también el factor Von Willebrand y moléculas de fibrinógeno. Posteriormente, las plaquetas se degranulan liberando 5HT, TXA<sub>2</sub>, factores de la coagulación y PDGF que actúa sobre las fibras musculares lisas y las células endoteliales<sup>57</sup>.

Recientemente se ha considerado el fenómeno apoptótico implicado en la aterotrombosis con el principio básico del suicidio de una célula gobernado por un programa genético, que se pone en marcha al comprobar la célula que no es capaz de cumplir su misión<sup>58</sup>.

La trombina es una molécula de gran importancia dentro del proceso de coagulación, presentando varias funciones como la de activar el fibrinógeno en fibrina, producir una mayor agregación plaquetaria, estimular la quimiotaxis de neutrófilos y de los monocitos-macrófagos, inducir la secreción de factores procoagulantes del endotelio, facilitar la síntesis y liberación de factores anticoagulantes como PGE<sub>2</sub> o el activador tisular del fibrinógeno y estimular la síntesis proteica y la hipertrofia de las células musculares lisas.

Los factores de crecimiento implicados son variados y numerosos, tales como la IL-1, TGF-beta, TGF-alfa, TGF-beta, la 5 HT, trombospondina, así como neurotransmisores y hormonas tales como la angiotensina II, la aldosterona y las catecolaminas.

Con respecto a la matriz extracelular, esta está formada por sustancia fundamental y tejido fibroso. En estos elementos encontramos colágeno, elastina, glucosaminoglicanos y proteoglicanos. El colágeno aporta el mayor crecimiento de la placa. Esta constituido por colágeno tipo I sintetizado por las células musculares lisas cuando sobre ellas actúan distintos factores. El dermatan-sulfato entre los glucosaminoglicanos es el más importante y se encuentra tanto en el colágeno como en la sustancia fundamental. Sintetizado por las células musculares lisas, fija partículas lipoproteicas. Los proteoglicanos son sintetizados por

las células musculares lisas e intervienen en el metabolismo de las fibras de colágeno y de la elastina. La elastina presenta una alteración en su estructura que hace que capte lípidos y actúan de forma activa en la calcificación de la placa de ateroma<sup>59</sup>.

## Patocronia de la ateromatosis

En la patocronia de la ateromatosis podemos distinguir seis fases diferentes agrupadas en fases lentas, que comprenderían las fases I, II y III, y las fases rápidas, que estarían integradas por las fases IV y V y fase complicada VI<sup>60</sup>.

En las lesiones tipo I encontramos células espumosas y CML, que aparecen en los vasos de grande y mediano calibre preferiblemente en la cara opuesta a la salida de las colaterales que emergen del vaso.

Las lesiones tipo II o estrías grasas planas contienen células espumosas, CML y pequeña cantidad de lípido extracelular.

Las lesiones tipo III o estrías grasas elevadas contienen células espumosas, CML y mayor cantidad de lípido extracelular.

Las lesiones tipo IV acumulan progresivamente mayor cantidad de lípido extracelular que se rodea de capas sucesivas de macrófagos, CML y colágeno, dando lugar a la lesión tipo V. A su vez estas se clasifican en Va, Vb y Vc, en relación con el contenido creciente de colágeno. La evolución trombótica aguda es más frecuente en las lesiones IV y Va. Las lesiones complicadas, comúnmente con trombosis, forman el llamado grupo IV<sup>61</sup>.

## Factores de riesgo

Se han barajado múltiples factores de riesgo, unos considerados como más consolidados y otros menores, en lo que respecta a su influencia en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica<sup>9</sup>.

### *Tabaco*

Parece que existe una clara relación entre los hábitos tabáquicos y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Datos epidemiológicos así parecen demostrarlo y datos clínicos en relación con el avance o estabilización del desarrollo de la enfermedad también lo confirman. Se tiende a responsabilizar a la

nicotina dentro de los componentes del tabaco como principal implicado. Sin embargo, parece ser que el tabaco por una parte reduce la cantidad de colesterol transportado por las HDL, en relación con los transportado por las LDL, y por otra parte aumenta la liberación de factores quimiotácticos y mitógenos para las células lisas y el CO es un producto directamente lesivo para el endotelio<sup>62,63</sup>.

### *Alteraciones lipídicas*

Son fundamentalmente la hipercolesterolemia y el incremento de las LDL. Mucho se ha escrito sobre el papel que juegan las alteraciones lipídicas en la génesis y desarrollo de la ateromatosis. El papel que juega el colesterol y las distintas lipoproteínas tanto las de baja como de alta densidad con los papeles desencadenantes como protector de las mismas. Se han barajado cocientes de lípidos séricos con objeto de poder valorar el riesgo aterogénico e incluso se ha potenciado el tratamiento sobre este factor como determinante en la estabilización e incluso regresión de la enfermedad<sup>64</sup>.

### *Hipertensión arterial*

Aunque hay numerosos estudios que correlacionan la hipertensión arterial sistémica con el desarrollo de la ateromatosis y existe una gran porcentaje de pacientes ateromatosis que son hipertensos, parece ser que por sí sola la situación de hipertensión sistémica no es determinante para el desarrollo de la ateromatosis. Parece comprobado que la situación de hiperpresión intravascular no genera alteraciones a nivel de la pared del vasos tanto en las aportaciones experimentales como de los datos clínicos existentes al respecto y quizás aspectos biológicos deban de ser agregados al desencadenamiento y desarrollo de la enfermedad aterosclerótica. Se ha barajado siempre la hipótesis de que el mecanismo de actuación ha consistido en la creación de disfunciones endoteliales por el incremento de presión que por otra parte puede incrementar la permeabilidad endotelial por lo que los niveles de colesterol se mostrarían como determinantes en el desarrollo de la ateromatosis. Por otro lado, el endotelio altera su función con predominio del tono vasomotor como respuesta al estrés de la presión y al cizallamiento<sup>65</sup>.

### *Obesidad y dieta*

La elevada coincidencia entre obesidad y lesiones vasculares ateroscleróticas induce a correlacionar el sobrepeso y la enfermedad vascular arterial. Sin

embargo, parece que esta correlación está más directamente relacionada con la coexistencia de otros factores de riesgo en los obesos tales como la hipertensión, hábito tabáquico o diabetes que con el simple sobrepeso y posible alteración de la situación lipídica en el obeso, aunque si bien la estrecha correlación entre obesidad y dislipemia o hiperlipemia pudiera claramente influir negativamente en el desarrollo de la enfermedad<sup>64</sup>.

### **Diabetes mellitus**

Está claramente demostrado que la enfermedad diabética tiene una especial expresión patológica a nivel de las arterias de mediano y sobre todo calibre, afectando también a la circulación sin poder excluir la de las grandes arterias en la conocida como macroangiopatía diabética. El componente mixto inflamatorio y degenerativo de la pared arterial de la diabetes desarrolla gran cantidad de cuadros nosológicos con expresiones clínicas variada que van desde la meramente isquémica a la que presenta un componente infeccioso añadido. Se relaciona la diabetes con la aterosclerosis por la posible lesión endotelial por la hiperglucemia e hiperinsulinemia, la modificación de las lipoproteínas por glicosidación y la oxidación de radicales libres, por los niveles altos de VLDL y bajos de HDL con eventuales incrementos de LDL que suele cursar la dislipemia típica del diabético, trastornos de factores relacionados con la homeostasia como es el aumento de los factores V, VII, X y fibrinógeno, hipofunción plaquetaria con aumento de TXA2 y la hipofibrinólisis<sup>66</sup>.

### **Hábitos de vida**

El sedentarismo por una parte o el estrés por otra se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad, quizá por la correlación de estos factores con otros más claramente implicados en el desarrollo de las lesiones. El sedentarismo da lugar a la obesidad, el estrés y a situaciones vitales con alteraciones hemodinámicas que puedan condicionar el desarrollo de la enfermedad<sup>67</sup>.

### **Alteraciones hematológicas**

Diversas alteraciones a nivel de las células del tejido hemático, tanto a nivel de su número o de su situación morfológica o funcional, parecen presentar una relación con el hipotético desarrollo de la fase trombótica de la enfermedad aterotrombótica. Hiperglobulia, atrastor leucocitarios o alteraciones plaquetarias influyen negativamente y por lo tanto en el

desencadenamiento o posterior desarrollo del proceso aterotrombótico<sup>68</sup>.

### **Factores hereditarios**

Se han barajado estos factores al observar que ciertos individuos, determinadas familias o grupos étnicos parecen estar protegidos para el desarrollo de la aterosclerosis y más teniendo en cuenta que coexisten en ellos otros de los factores considerados como de alto riesgo. No está claro este factor hereditario y no hay pruebas fidedignas que mantengan este factor como protector o desencadenante de la enfermedad. Sin embargo, la identificación de las mutaciones y los polimorfismos genéticos aportan posibles pruebas en el papel de los factores genéticos. Sin embargo, factores ambientales parecen ser necesarios para que interactúen con los genéticos para el desarrollo de la enfermedad<sup>69</sup>.

### **Factores relacionados con el sexo**

Ha sido una constante constatar durante décadas la menor incidencia en la mujer que en el hombre de la enfermedad aterotrombótica, lo que pudiera sugerir que la diferencia de sexo es un factor condicionante en la enfermedad. Quizá la diferenciación hormonal puede ser la clave y la posible protección que las hormonas femeninas tienen desde el punto de vista etiopatogénico, como así parecen demostrar estudios experimentales, pero también es conocido que determinados hábitos como el tabáquico no estaban tan arraigados en la mujer como en el hombre y que la penetración de los mismos en las costumbres del sexo femenino han hecho cambiar la incidencia y prevalencia de la enfermedad en lo que respecta a la afectación por sexos<sup>70</sup>.

### **Alcohol**

Creencia muy arraigada durante años ha sido el creer que el alcohol, sobre todo de alta gradación, protegía del desarrollo de la enfermedad ateromatosa y muy especialmente a nivel coronario. Sin embargo, esta creencia se ha ido debilitando por las aportaciones de hechos científicos que no sólo han cuestionado el papel del alcohol, si no que han apuntado el posible efecto negativo del mismo al intervenir sobre el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, y en lo que respecta a la ingesta de vino, se viene apuntando el posible efecto también beneficioso del mismo pero cimentado en la presencia de taninos en el mismo que por el componente alcohólico<sup>71</sup>.

## Manifestaciones clínicas de la aterotrombosis

Como previamente habíamos comentado el desarrollo de la placa ateromatosa simple en raras ocasiones presenta problemas que puedan derivar en repercusiones clínicas. Por una parte, si esta placa sigue un progresivo crecimiento pero de una forma estabilizada en su morfología puede llegar a desarrollar estenosis pero que si no son críticas con moderadas repercusiones sobre la irrigación del territorio vascularizado por una parte al no comprometerse su vascularización y por otro lado por el desarrollo progresivo de mecanismos de compensación como es la circulación colateral. Sin embargo, la desestabilización, ya sea por rotura o por el desarrollo de una trombosis que pueda ocluir el vaso de una forma aguda o la embolización de material ateroembólico a territorios dístales conllevan la isquemia aguda de extensos campos de irrigación o de limitadas zonas con una repercusión clínica por otra parte condicionada con el factor de variabilidad biológica. Dependiendo del territorio isquémico puede tener unas u otras repercusiones siendo algunos órganos o vísceras más sensibles a la deprivación del riego con graves repercusiones vitales y por el contrario otros más resistentes a la deprivación de aporte sanguíneo<sup>72</sup>. Territorios como el cerebral, el cardíaco o el mesentérico presentan repercusiones graves y a veces vitales con alta tasa de mortalidad y morbilidad. Otros territorios serán menos afectados por el factor isquémico o por su gran capacidad de compensación hemodinámica o por su propia resistencia a la isquemia y donde se encuentra el miembro superior, el miembro inferior en determinadas localizaciones o el renal por su compensación hemodinámica. Por otro lado, está claramente establecido que la aterotrombosis es un proceso sistémico de localización multifocal pero con un especial asentamiento en determinadas zonas y afectación de determinadas arterias, zonas de arterias como la arteria iliaca externa, femoral superficial, bifurcación carotídea, aorta terminal, arterias coronarias o arterias dístales en presencia de algunos factores etiológicos, por poner algunos ejemplos.

La deprivación del suministro de aporte sanguíneo tiene una repercusión sobre el territorio y muy directamente relacionado con la intensidad, temporalidad en la instauración del proceso o situación previa del territorio afectado, que se presentaría en fases que van desde la meramente asintomática, pasando por la claudicante del territorio afectado en su función, situación de manifestación isquémica hasta en situación de reposo y hasta la necrosis o muerte tisular al no disponer de los aportes sanguíneos mínimos para mantener la vitalidad del territorio, produciéndose la consecuente gangrena postisquémica<sup>73</sup>.

## Predicción con factores de riesgo

Existen una serie de factores de riesgo considerados como clásicos en su vinculación con el desarrollo de la enfermedad ateromatosa. Entre ellos tenemos la hipertensión, colesterol, tabaco y diabetes. Analizaremos las nuevas aportaciones.

El LDL-colesterol sigue siendo uno de los factores más considerados y posiblemente modificables. Sin embargo, otros nuevos han irrumpido en el campo de la predicción del riesgo ateromatoso como el cociente colesterol total/colesterol-HDL.

La Proteína C-reactiva es utilizada por el componente inflamatorio que presenta la ateromatosis en los periodos precoces de desarrollo. La proteína C reactiva de alta sensibilidad tiene valor predictivo y valor a la hora de evaluar la eficacia de los tratamientos<sup>74</sup>.

El incremento de la lipoproteína puede representar un incremento de la lesión endotelial y el desarrollo de la lesión de la placa lipídica de la pared arterial. Su disminución representa una disminución de la interacción de este factor de riesgo y la posibilidad de una mejor cicatrización de la lesión<sup>74</sup>.

La homocisteína puede presentarse como un indicador que nos apunta el riesgo aterotrombótico en la enfermedad ateromatosa, aunque si bien se muestra como un indicador de riesgo indirecto e inespecífico, mostrándose aliterado en otros cuadros patológicos<sup>75</sup>.

Los factores de coagulación pueden influir de forma muy negativa y en ocasiones ocurre que la erosión de una placa fibrosa estenótica puede desarrollar un problema aterotrombótico en estados de tromboticidad desencadenado por factores sistémicos. En estudios recientes se liga al estado de hipercoagulabilidad al colesterol LDL elevado, al consumo elevado de cigarrillos y a la diabetes<sup>75</sup>.

## Bibliografía

1. Florez-Tascon FJ, Laher E, Mencias E, González JA, Goya J, Caso J, Ramos P. Atherosclerosis: epidemiología, prevención, factores de riesgo. *Geriatrka* 1990;6:240-53.
2. Rogers KA, Karnovsky MJ. A rapid method for the detection of early stages of atherosclerotic lesion formation. *Am J Pathol* 1988;133:451-5.
3. Murray CJL, López AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
4. Dormandy JA. Epidemiology and natural history of arterial diseases of the lower limbs. *Rev Pract* 1995; 45:32-6.

5. Gordon T, Kannel BW. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham Study. *JAMA* 1972;221:661-6.
6. Bakir R, Chanu B, Rouffy R. Epidemiologie des arteriopathies obliterants chroniques des membres inferieurs d'origine atheromateuse. *Gaz Med France* 1981;82:3041-52.
7. Daoud AS, Jarmolych J, Augustyn JM, Fritz KE. Sequential morphologic studies of regression of advanced atherosclerosis. *Arch Path Lab Med* 1981; 105:233-9.
8. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992;421:277-90.
9. Braunwald E. Atlas of Herat diseases. *Atherosclerosis: risk factor and treatment*. New York: Current Medicine Inc, 1996
10. Carpintero L. *Estudio de los efectos a nivel arterial de la administración en la rata de dieta alcoholica e hiperlipidica*. Tesis Doctoral, 1993.
11. Keys A, Michelsen O, Miller E, Chapman C. The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. *Science* 1959;112:79-82.
12. Keys A. Atherosclerosis. A New problem in public health. *H Mt Sinai Hospital* 1953;20:118-29.
13. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanism an disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34-44.
14. Alaupovic P. Apolipoproteins and lipoproteins. *Atherosclerosis* 1971;13:141-6.
15. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJT. Apolipoprotein A -I as a marker of angiographically assessed coronary- artery disease. *N Engl J Med* 1983;309:385-9.
16. Virag S. Experimental models of atherosclerosis (the insudative theory) Methods Find Ex. *Clin Pharmacol* 1980;2(3):111-31.
17. Benditt EP. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques and some implications. *Circulation* 1974;50:650-2.
18. Benditt EP. The origin of atherosclerosis *Scientific American* 1977;236:74-85.
19. Benditt EP. The origin of atherosclerosis. *Scientific American* 1977;236:74-85.
20. Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Path Bact* 1946;58: 207-12.
21. Harker LA, Ross R, Glomset J. Role of the platelet in atherosclerosis. *Ann N Y Ac Sci* 1976;275:321-35.
22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. *New Engl J Med* 1986;314:488-500.
23. Texon M. Introduction.Hemodynamic basis of atherosclerosis. *Hemisphere Publishing Corporation*. USA, 1980;XVI, 1, 3.
24. Schwartz CJ, Kelley JL, Nerem RM, Sprague EA, Rozek MM, Valente AJ, *et al*. Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol* 1989;64:23G-30G.
25. Hauss WH. Mesenchymal hypothesis of the pathogenesis of arteriosclerosis. *Rev Intl de Rhum* 1981; XI.6:405-9.
26. Wolinsky H. Role of lysosomes in vascular disease: A unifying theme. *Ann New York Acad Sci* 1976;275: 238-43.
27. Utermann G. Genetic disorders of high-density lipoprotein metabolism and atherosclerosis. What can we learn? *Eur J Clin Inves* 1982;12:5-7.
28. Aquel NM, Ball RY, Waldmann H, Mitchinson MJ. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies. *J Pathol* 1985;146:197-204.
29. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1986;125:191-207.
30. Fowler S. Characterization of foam cells in experimental atherosclerosis. *Acta Med Scand* 1980;642:151-8.
31. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-6.
32. Minick RC, Fabricant CG, Fabricanat J Litrenta MM. Atheroarterosclerosis induced by infection with a herpesvirus. *AJP* 1979;96:673-706.
33. Fabricant CG, Hajjar DP, Minick CR, Fabricantc J: Herpesvirus infection anhances cholesterol and cholesteryl ester accumulation in cultured arterial smooth muscle cells. *AJP* 1981;105:176-84.
34. Melnick JL, Dreesman GR, McCollum CH, Petrie BL, Burek J, DeBaKey ME. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* 1983; 17:644-7.
35. Hajjar DP, Grant AJ. Human herpesvirus induces altered cholesterol metabolism and acumulation in human arterial smooth muscle cells. *Circulation* 1986;74:II-26.
36. Cunningham MJ, Pasternak RC. The potential role of viruses in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 1988;77:964-6.
37. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young truama victims. *AJP* 1988;130:71-9.
38. Adam E, Probtfield JL, Burek J, McCollum CH, Melnick JL, Petrie BL, *et al*. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987;8:291-3.
39. Minick RC, Murphy GE, Campbell WG. Experimental induction of atheroarteriosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid-rich diet. *J Exp Med* 1966;124:635-51.
40. Burch PRJ. Ischaemic heart disease: epidemiology, risk factors and cause. *Cardiovasc Res* 1980;14:307-38.

41. Hollander W, Small C, Colombo M. Activation of the immune and complement systems in atherosclerotic plaques. *Circulation* 1988;78:II-393.
42. Emerson EE, Robertson AL. T lymphocytes in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis. *Am J Pathol* 1988;130:369-76.
43. Blumenthal HT, Lansing AI, Wheeler PA. Calcification of the human aorta and its relation to intimal atherosclerosis, aging and disease. *Am J Pathol* 1944;20:665-87.
44. Baldauf LK. The chemistry of atheroma and calcification (aorta). *J Med Res* 1906;15:335-61.
45. Naito M, Kuzuya F, Asai K, Shibata K, Yoshimine N. Ineffectiveness of Ca-antagonist nifedipine and diltiazem on experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Angiology* 1984;35:622-7.
46. Naylor WG. Antagonistas del calcio y aterosclerosis. En: *Antagositias del Calcio*. Berlín: Springer-Verlag Ed, 1990.
47. Fleckenstein A, Fleckenstein-Grün G, Frey M, Thimm F. Experimental antiarteriosclerotic effects of calcium antagonists. *J Clin Pharmacol* 1990;30:151-4.
48. Hansson GK, Schwartz SM. Evidence for cell death in the vascular endothelium in vivo and in vitro. *Am J Pathol* 1983;112:278-86.
49. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;109:94-100.
50. Fuster V. *Grandes temas de la cardiología. 34th ACC Cardiovascular Symposium*. Barcelona: Medical Trends S.L, 2003.
51. Blankenhorn DH. Can atherosclerotic lesion regress? Angiographic evidence in humans. *Am J Cardiol* 1990;65:41F-43F.
52. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-81.
53. Schmid-Schönbein GW, Deil D. *Molecular basis for microcirculatory disorders*. París: Springer-Verlag, 2003.
54. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques in characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
55. Falh E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br Heart J* 1983;50:127-34.
56. Fuster V. *Assessing and modifying the vulnerable atherosclerotic plaque*. Darien, USA: Futura Publishing Company Inc, 2002.
57. Peng SK, Taylor CB. Probable role of excesses of vitamin D in genesis of arteriosclerosis. *Paroi Arterielle* 1980;6(2):63-7.
58. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *ThrombHaemost* 2001;86:420-6.
59. Naimi S, Wilgram GF, Proger S. Atherogenesis and thrombogenesis in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965;119:541-3.
60. Davies PF. Vascular cell interactions with special reference to the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 1986;55(1):5-24.
61. Malmros H. The etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Biol Med Germ* 1976;35:1151-8.
62. Hirsch AT, Trat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1997;2:243-51.
63. Hjermann I, Holme I, Velvebyre K, Leren P. Effect on diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981;12:1303-10.
64. Malmros H: Diet, lipids and atherosclerosis. *Acta Med Scand* 1980;207:145-9.
65. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
66. Brown WV. Risk factors for vascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002; (Supl.2): S11-S18.
67. Malinow MR. Atherosclerosis: progression, regression, and resolution. *Am Heart J* 1984;108:1523-37.
68. Harker LA, Ross R, Glomset J. Role of the platelet in atherosclerosis. *Ann N Y Ac Sci* 1976;275:321-35.
69. Fowkes FG, Conner JM, Smith FB, Wood J, Donnan PT, Lowe GD. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:693-6.
70. Wexler BC. Spontaneous arteriosclerosis in repeatedly male and female rats. *J Atheroscler Res* 1964;4:57-80.
71. Barboriak JJ, Anderson AJ, Hoffman RG. Smoking, alcohol and coronary artery occlusion. *Atherosclerosis* 1982;43:277-82.
72. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease and atherothrombotic brain infarction in men and women > 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-5.
73. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.
74. Berg K. The genetic system Lp of the serum lipoproteins. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-73.
75. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.