

RESIDENCIA SANITARIA "VIRGEN DEL CAMINO" DE LA S. S. PAMPLONA  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
(JEFE DEL SERVICIO: DR. A. RIVERO PUENTE)

## Etiopatogenia de la Aterosclerosis

I. Lucas Ros\*

Uno de los adelantos más importantes en nuestros conocimientos sobre el problema de la aterosclerosis se logró durante las décadas de 1930 y 1940 cuando se reconoció como enfermedad y no como un trastorno inevitable relacionado con el envejecimiento. Admitido este concepto, dieron comienzo las investigaciones clínicas experimentales y posteriormente epidemiológicas que prosiguen con ritmo acelerado, dado que, la aterosclerosis y sus complicaciones merecen el primer lugar entre las causas de muerte en los países de civilización occidental<sup>15</sup>.

Desde el punto de vista anatomopatológico la aterosclerosis ha sido definida por la O.M.S. como una combinación variable de modificaciones de la íntima arterial consistentes en la acumulación local de lípidos, complejos hidrocarbonados, sangre y derivados sanguíneos, tejido fibroso y depósitos calcáreos asociados a alteraciones de la media.

El proceso aterosclerótico se desarrolla en tres etapas:

- 1) Estrías grasas en la superficie de la íntima en las dos primeras décadas de la vida. La infiltración lipídica pasa por dos estadios: el granuloma lipofágico, sobrecarga grasa intra y extracelular (células espumosas), destrucción de fibras elásticas e hipertrofia de células conjuntivas y la necrosis lipídica, reblandecimiento graso constituido por cristales de colesterol, de sus ésteres y ácidos grasos.
- 2) En la tercera década ocurre la conversión de las estrías grasas en placas fibrosas. La fibrosis y esclerosis invaden la placa ateromatosa formando un espesamiento nacarado firme. Paulatinamente la esclerosis, limitada en principio a la íntima, progresa hasta la media.
- 3) Las complicaciones locales tienen lugar a partir de la cuarta década. Ulceraciones de la placa, calcificaciones y en algunos casos hemorragias de la íntima, conducen a la trombosis en virtud de los fenómenos conocidos de agregación plaquetaria, acortamiento del tiempo de coagulación y estenosis relativas

\* Adjunto del Servicio de Medicina Interna de la Residencia Sanitaria "Virgen del Camino" de la S. S. Pamplona.

de los vasos arteriales con enlentecimiento circulatorio.

Las lesiones primarias tienen lugar en la íntima arterial pero se ignora si el proceso es desencadenado por una alteración primitiva de la pared del vaso o si ésta es secundaria a una infiltración de lipoides desde el torrente circulatorio en el curso de una alteración metabólica. Ambos factores juegan un papel importante en el proceso de aterogénesis.

Desde hace tiempo, la detección de lípidos mediante técnicas citoquímicas se viene utilizando en el estudio del comportamiento metabólico celular. Con microscopía electrónica se ha demostrado la presencia de lípidos intracelulares, particularmente ésteres de colesterol, ácidos grasos y complejos lipoproteínicos. Estas observaciones apoyan la hipótesis de la infiltración lipídica del plasma. Por otra parte ha sido recientemente sugerido que, la síntesis lipídica ocurre en las mitocondrias siendo regulada por el cociente NADH/NAD y que el monóxido de carbono y otros inhibidores respiratorios del ambiente motivan el aumento de dicho cociente y de los lípidos intracelulares. La alteración de este mecanismo de la respiración intramitocondrial es aportada como un factor importante en el desencadenamiento de la alteración lipídica intracelular como punto de partida en el proceso de aterogénesis<sup>18</sup>.

Algunas características histológicas y funcionales de los componentes de la íntima arterial, particularmente la presencia de diferentes tipos celulares en la substancia fundamental, facilita la comprensión de la histogénesis de ateromas espontáneos iniciados frecuentemente en el hombre después de su nacimiento. El uso de técnicas de cultivo de tejidos para el aislamiento de células de íntima arterial humana ha sido aplicado a la identificación de población de células susceptibles basada en su respuesta a la

incorporación de lípidos séricos homólogos *in vitro*. Los intimocitos de las arterias han mostrado dos diferentes tipos celulares, unos genéticamente susceptibles a la acumulación de lípidos y otros resistentes. Basados en estos cambios puede plantearse la hipótesis siguiente: células de íntima arterial susceptibles, en presencia de perfusión incrementada de lípidos del plasma, acompañados de cambios hemodinámicos locales, hipertensión o permeabilidad aumentada de la superficie endotelial, pueden ser transformadas en aterocitos cargados de lípidos, iniciándose así el proceso, que, abocará indefectiblemente en la típica placa ateromatosa<sup>6</sup>.

La necesidad de ampliar la investigación básica, más fiel que la clínica, aunando esfuerzos, para llegar al esclarecimiento de tan importante problema ha sido proclamada por Irvine H. Page, en el Congreso de la Sociedad Americana para el estudio de la Arteriosclerosis (noviembre de 1968), señalando los puntos principales sobre los que orientar los trabajos en el futuro<sup>14</sup>.

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en grandes masas de población, han puesto de manifiesto la significación de un "mosaico de factores" o "factores de riesgo" en la predisposición a sufrir aterosclerosis, con especial predilección por el territorio coronario<sup>1, 9</sup>.

La historia familiar evidencia, la predisposición superior para la presentación de accidentes vasculares, que complican la aterosclerosis, en determinadas familias, señalando la importancia de factores genéticos, todavía no bien conocidos. Ciertos hábitos como el tabaco, tipo de dieta, inactividad física y condiciones emocionales, son implicados entre los factores de riesgo y aceptados por la mayoría de los autores<sup>2, 8, 10</sup>.

La hipertensión arterial acelera o intensifica el proceso aterosclerótico<sup>13</sup>. Existen datos contrarios a esta afirmación de-

bido a la complejidad etiológica de factores correlacionados, de modo que, un factor único de riesgo no siempre actúa en todas las condiciones ecológicas<sup>3</sup>. Cuando hay hipertensión y aterosclerosis en la gran circulación no suele existir en los vasos pulmonares porque la presión arterial pulmonar es la sexta parte de la presión sanguínea normal. Se desarrolla aterosclerosis pulmonar en casos de estenosis mitral antigua o trastornos pulmonares que cursan con hipertensión de la circulación pulmonar<sup>7</sup>.

Es dudoso que, la obesidad, por sí misma, implique riesgo de aterosclerosis. Su frecuente asociación con otros factores de riesgo, hipertensión, diabetes, alteración metabólica de los lípidos, etc. le hace significativa de modo indirecto<sup>12</sup>.

La asociación diabetes-aterosclerosis, es más que frecuente en la práctica clínica. En muchas ocasiones, las manifestaciones vasculares de la diabetes tienen lugar en situaciones de compensación metabólica en pacientes portadores de diabetes leves o de estadios prediabéticos. Los signos de afectación vascular pueden anteceder al diagnóstico de enfermedad diabética y ser detectados en exámenes de fondo de ojo y biopsias renales. En 1963, Reaven y col.<sup>16</sup> demostraron la existencia de una elevada prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono en enfermos con infarto de miocardio, significativamente superior a la observada en grupos control. Se acepta actualmente la relación íntima entre diabetes, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria<sup>11</sup>.

Una teoría ampliamente difundida de la aterosclerosis es la que invoca el trastorno del metabolismo lipídico y más específicamente del colesterol como alteración básica en su etiopatogenia. Se basa, fundamentalmente, en la demostración de un exceso de lípidos en las lesiones ateromatosas; la producción experimental de aterosclerosis por admi-

nistración de colesterol y la relación existente entre aterosclerosis clínica y elevación de niveles de lípidos en sangre.

Se han propuesto diversas variantes de esta teoría. A pesar de los datos indicados de que la pared arterial es capaz de sintetizar colesterol y que, es metabólicamente activa, la mayor parte de los hechos conocidos favorecen la idea de que el torrente sanguíneo es el origen del colesterol y otros lípidos que se encuentran en las lesiones ateromatosas. Además los lípidos de la sangre, parecen hallarse en equilibrio continuo con los lípidos de la placa aterosclerótica<sup>7</sup>.

En el I Simposium Internacional sobre Aterogénesis (mayo de 1969) Shimamoto y Numano han presentado el resultado de sus experiencias en animales, demostrando mediante microscopía electrónica el transporte de Peroxidasa de 40 Å a través de las hendiduras intercelulares del endotelio aórtico de conejos y pollos, observada claramente desde el lumen al espacio subendotelial, indicando así, que las uniones celulares son la principal ruta para las sustancias nutritivas y también para los materiales ateromatosos que se dirigen a los espacios subendoteliales. En esta experiencia, el transporte de Peroxidasa a través de las hendiduras intercelulares de los vasa vasorum pudo igualmente ser observada en ambas especies.

Con microscopio electrónico de discernimiento observaron detalles de la superficie endotelial de los grandes vasos mostrando que las células endoteliales del hombre y conejo forman pliegues que se extienden a lo largo del aparato vascular de modo semejante a las estrias en espiral del ánima de un arma de fuego. Se ha observado que, las células endoteliales del endotelio vascular del hombre y del conejo están provistas de puentes intercelulares que no se habían descrito anteriormente. Los puentes parecen controlar el tamaño de las hendi-

duras intercelulares protegiendo de este modo las células contra desgarros en las uniones. En conejos tratados con colesterol, se notó una notable irregularidad de los pliegues lineales de la superficie endotelial; tumefacción de las células endoteliales y especialmente un intenso grado de tumefacción y alargamiento de los puentes intercelulares con lo que aumentó la infiltración a través de las hendiduras intercelulares en el interior de la pared del vaso<sup>17</sup>.

Es particularmente importante, en la clínica médica, el conocimiento de la relación entre hiperlipidemias y aterosclerosis. In vivo, los lípidos hidrofobos (colesterol, fosfolípidos y triglicéridos) son transportados en los líquidos corporales combinados con las proteínas formando lipoproteínas solubles en agua. Las lipoproteínas se clasifican tradicionalmente con arreglo a los diversos métodos de separación. Se reconocen generalmente cuatro clases de lipoproteínas que, basado en la electroforesis, se las denomina quilomicrones, betalipoproteína, prebeta-lipoproteína y alfa-lipoproteína. La constante y característica composición de lípidos y proteínas de cada clase de lipoproteína explica su diferente densidad<sup>4</sup>.

El hecho de que existan diversos tipos de hiperlipidemia es bien conocido pero hasta hace poco, su clasificación, ha sido confusa. Fredrickson y Lees en 1967, utilizaron el método de la electroforesis con objeto de demostrar el aumento de una o más de las clases de lipoproteínas en sus enfermos, estableciendo el fenotipo de las hiperlipoproteinemias primarias<sup>5</sup>. Cinco patrones básicos del incremento de lipoproteínas constituyen la mayoría de los casos de hiperlipidemias: Tipo I, presencia de quilomicrones sin alteración significativa de las otras fracciones.

Tipo II, aumento de lipoproteína beta con o sin incremento de prebeta.

Tipo III, lipoproteína anormal con movilidad de beta y densidad de prebeta.

Tipo IV, aumento de lipoproteína prebeta.

Tipo V, aumento de lipoproteína prebeta y de quilomicrones.

Los tipos II, III y IV son los de mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones. Salvo el tipo III, que parece exclusivamente primario, los otros dos tipos pueden ser secundarios a procesos tales como, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, gota, diabetes, etc., lo cual, permite hacer hincapié, en la estrecha relación, tan conocida en clínica, entre estas enfermedades que implican alteración de la encrucijada metabólica.

Finalmente, para completar el breve esquema de los factores etiopatogénicos en la aterosclerosis es preciso hacer mención de los factores endocrinos que parecen tener relación con este problema. La importancia de glándulas de secreción interna, gonadas, suprarrenales y tiroides ha sido tradicionalmente admitida aunque su función específica en la aterogénesis o en la protección frente a la misma no ha sido establecida de forma definitiva. La incidencia de aterosclerosis en ambos sexos es muy diferente hasta ciertos límites de edad pero se aproxima hasta igualarse a partir de la quinta década de la vida.

Los esfuerzos de la investigación básica y clínica por aportar datos que contribuyan al esclarecimiento de la etiopatogenia de la enfermedad arteriosclerótica están plenamente justificados ante la necesidad de poseer medios eficaces de prevención y tratamiento de tan grave proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DOYLE, J. T. y col. *New. Eng. J. Med.*, 261: 1.096, 1959.
2. DOYLE, J. T. *Minn. Med.*, 52: 1.311, 1969.
3. EPSTEIN, F. H. y L. D. OSTRANDER. *Progr. Cardio. Dis.*, 11: 346, 1971.
4. FIFKIND, B. M. *Br. J. Hosp. Med.* (Ed. esp.), 19: 9, 1971.
5. FREDRICKSON, D. S. y R. S. LEES. *New. Eng. J. Med.*, 276: 32, 1967.
6. FRENCH, J. E. *Int. Rev. exp. Path.*, 5: 253, 1966.
7. FRIEDBERG, CH. K. *Diseases of the Heart*. W. B. Saunders. Philadelphia, 1966.
8. GRANDE COVIAN, F. *Dieta y Aterosclerosis*. Zaragoza, 1971.
9. KANNEL, W. B. y col. *Ann. Intern. Med.*, 55: 33, 1961.
10. KENDALL, F. E. *Circulation*, 36: 340, 1967.
11. LEVY, R. I. y C. J. GLUECK. *Arch. Int. Med.*, 123: 220, 1969.
12. LÓPEZ SANTOLINO, A. *Rev. Clin. Esp.*, 117, 1970.
13. OBERMAN, A. *Minn. Med.*, 52: 1.283, 1969.
14. PAGE, I. H. *Circulation*, 38: 1.164, 1968.
15. PICK, R. *Med. Clin. N. Amer.*, 1967.
16. REAVEN, G. y col. *J. Clin. Endocrinol.*, 23: 1.013, 1963.
17. SHIMAMOTO, T. y F. NUMANO. *Aterogénesis*. Excerpta Medica Foundation, Tokio, 1970.
18. WHEREAT, A. F. *Ann. Intern. Med.*, 73: 125, 1970.