



# BIOCIENCIAS

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud

Vol. 8- año 2010

SEPARATA



## LA ATEROSCLEROSIS COMO DESENCADENANTE DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.

**Eduardo Gutiérrez Abejón**

**Universidad Alfonso X el Sabio**

Facultad de Ciencias de la Salud

Villanueva de la Cañada

© Del texto: Eduardo Gutiérrez Abejón

Febrero, 2010

[http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCSREV10\\_001.pdf](http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCSREV10_001.pdf)

© De la edición: CIENSALUD. Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Alfonso X el Sabio.

28691, Villanueva de la Cañada (Madrid).

ISSN: 1696-8077

Editor: Gregorio Muñoz Gómez [biociencias@uax.es](mailto:biociencias@uax.es)

No está permitida la reproducción total o parcial de este artículo, ni su almacenamiento o transmisión por cualquier procedimiento, sin permiso previo por escrito de la revista BIOCENCIAS.

# **LA ATEROSCLEROSIS COMO DESENCADENANTE DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.**

**Eduardo Gutiérrez Abejón**

**Licenciado en Farmacia.  
Servicio de Prestaciones Complementarias y Concierto.  
Dirección General de Asistencia Sanitaria.  
Gerencia Regional de Salud Castilla y León.**

Dirección de Correspondencia: Eduardo Gutiérrez Abejón. Servicio de Prestaciones Complementarias y Concierto. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. e-mail: egutiabe@gmail.com.

## **RESUMEN:**

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en los países occidentales con un proceso subyacente responsable que es la aterosclerosis. Es una enfermedad de la íntima de las arterias de mediano y gran calibre caracterizada por la proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos que conforman placas visibles. Es un proceso generalizado, por el cual las arterias se debilitan y puede ser posible su ruptura (hemorragia) y la dilatación (formación de aneurismas). La aterosclerosis es una enfermedad, que durante su proceso evolutivo se manifiesta por medio de complicaciones como la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica, la isquemia cerebrovascular y la enfermedad vascular arterial periférica obstructiva. Esta revisión ha sido centrada en el desarrollo de las diferentes teorías fisiopatológicas existentes sobre la formación de la placa de ateroma, los mecanismos formadores de la misma y por otra parte en la clasificación de las lesiones ateroscleróticas. Diferentes estudios epidemiológicos muestran una asociación entre la aterosclerosis con la edad, hipertensión, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo y cardiopatía isquémica. Al menos tres se consideran factores de riesgo independientes que pueden predecir el desarrollo individual de la enfermedad: la concentración plasmática de colesterol, el consumo de tabaco y la elevación de la presión arterial.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, factores de riesgo.

**ABSTRACT:**

*The cardiovascular diseases are the principal cause of death in the western countries with an underlying responsible process that is the atherosclerosis. It is a disease of the intima of the arteries of medium and great calibre characterized by the proliferation of muscular smooth cells and lipid deposits that make visible plaques. It is a widespread process, for which the arteries weaken and could be possible the break (hemorrhage) and the expansion (formation of aneurysms). The atherosclerosis is a disease, that during its evolutionary process demonstrates by means of complications as cardiac coronary disease or ischemic cardiopathy, the cerebro-vascular ischemia and the vascular peripheral obstructive arterial disease. This review has been centred on the development of the different physiopathologic theories existing about the formation of the atheroma plaque, the forming mechanisms of the same one and, on the other hand of the classification of the atherosclerotic injuries. Different epidemiological studies show an association between the atherosclerosis and the age, hypertension, diabetes, hyperlipemia, smoking and ischemic cardiopathy. At least three are considered independent factors from risk that can predict the individual development of the disease: the plasmatic concentration of cholesterol, the consumption of tobacco and the elevation of the blood pressure.*

*KEY WORDS: Atherosclerosis, cardiovascular disease, risk factors.*

## 1. INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en los países occidentales con un proceso subyacente responsable que es la aterosclerosis, una enfermedad de carácter multifactorial que 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 las arterias; con tres localizaciones principales: cerebro, corazón y extremidades<sup>1</sup>.

El término arteriosclerosis fue utilizado por primera vez por el médico francés Lobstein en 1833, que en su libro “Traité d’anatomie pathologique”, la definió como el endurecimiento y la pérdida de elasticidad de las arterias<sup>2</sup>. No fue hasta 1904, cuando el médico alemán Marchand recomendó utilizar el término de aterosclerosis<sup>3</sup>.

La definición más fisiopatológica de aterosclerosis, es la realizada por Digirolamo<sup>4</sup>: “Alteración patológica de las arterias coronarias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce en forma variable, el flujo sanguíneo al miocardio”.

La OMS la definió como una asociación de alteraciones de la íntima, con acumulación focal de lípidos, glúcidos complejos, sangre y productos hemáticos, tejido fibroso y depósitos cálcicos, y al final con alteraciones de la media. En general, se puede clasificar de la siguiente manera:

- Esclerosis de Monckeberg: Calcificación de la capa media de las arterias musculares.
- Arteriolosclerosis: Engrosamiento proliferativo y fibro muscular o endotelial de las paredes de arterias de pequeño calibre y arteriolas.
- Aterosclerosis: Del griego Atheros = masa o puré y de Sklteros = duro. Caracterizada por la formación focal de ateromas (depósitos de lípidos), en la capa íntima arterial.

En definitiva la aterosclerosis es una enfermedad de la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre caracterizada por la proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos que conforman placas visibles. Las regiones arteriales más susceptibles de sufrir aterosclerosis son aquellas que presentan una retención incrementada de lipoproteínas aterogénicas como LDL, Lp(a) y lipoproteínas ricas en triglicéridos<sup>5,6</sup>.

Se trata de un proceso involutivo generalizado, a lo largo del tiempo se van perdiendo gradualmente fibras elásticas en las arterias, las capas media e íntima de los vasos se espesan y endurecen, con lo cual las arterias se debilitan y es posible la ruptura (hemorragia) y la dilatación (formación de aneurismas).

La aterosclerosis es una enfermedad, que durante su proceso evolutivo se manifiesta por medio de complicaciones como la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica, la isquemia cerebrovascular y la enfermedad vascular arterial periférica obstructiva. Las consecuencias más graves son el infarto de miocardio, la trombosis cerebral y la gangrena isquémica y/o amputación del miembro afectado<sup>7</sup>. La asociación de aterosclerosis coronaria e infarto de miocardio se describió por primera vez en 1912<sup>8</sup> y en la década de los 50 Fisher<sup>9</sup> relacionó la presencia de esta enfermedad en las arterias carótidas y el sistema vertebrobasilar con la aparición de ictus isquémico (ataque isquémico transitorio e infarto cerebral).

La evolución de la aterosclerosis empieza antes del nacimiento, por la proliferación de la íntima arterial debido a la acción de diversos factores causales, con una importancia que va en función del lecho vascular afectado<sup>10,11</sup>. Es un proceso innato al progreso de la vida humana, ya que durante el primer año de vida existen cambios celulares en las paredes arteriales del 100% de los niños, y alrededor del 25 % de los jóvenes de 15 a 20 años están afectados por placas no obstructivas y silentes<sup>12</sup>.

Es a partir de los 50 años cuando comienzan las complicaciones por una progresión más rápida y severa, y el desarrollo de enfermedades isquémicas.

Las lesiones por aterosclerosis representan una serie de respuestas celulares y moleculares que en se comportan como una reacción inflamatoria crónica<sup>13</sup>. Este proceso inflamatorio crónico, de origen multifactorial y de lenta evolución, viene definido por un elemento histopatológico sustancial que es la placa de ateroma<sup>14</sup>. De hecho la lesión más inicial de todas, la estría grasa, común en menores de 30 años, es una lesión inflamatoria pura constituida sólo por linfocitos T y macrófagos<sup>15</sup>.

El grado de afectación de las arterias por la placa de ateroma es variable de unas a otras<sup>16</sup>:

- Arteria aorta y ramas: las lesiones ateroscleróticas regularmente son más acentuadas en la porción lumbar. Las ramas que se comprometen con mayor frecuencia son las carótidas, las arterias renales y la mesentérica superior. Esto puede producir fenómenos isquémicos en los territorios correspondientes.
- Arterias de las extremidades inferiores: El compromiso de este tipo de arterias está acentuado principalmente en diabéticos, en los que se puede producir una gangrena isquémica. Esto ocurre porque las placas ateroscleróticas se ulceran y se trombosan o porque las placas, en sí mismas, producen la obstrucción.
- Arterias cerebrales: la aterosclerosis es más evidente en el territorio vértebro-basilar que en el carotídeo. En hipertensos las lesiones se desarrollan también en territorios distales. Las estenosis ateroscleróticas múltiples representan el substrato anatómico de la insuficiencia cerebrovascular, que puede llevar, si concurren otras condiciones como una hipotensión, a infartos cerebrales sin oclusión. Por otra parte, los fenómenos trombóticos de las placas se producen generalmente en los segmentos proximales de las arterias.

- Arterias coronarias: de forma general se comprometen más los segmentos proximales, esto es, el tronco de la coronaria izquierda o los primeros 2 cm de la descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha. En hipertensos suelen producirse placas también en segmentos distales. En personas de edad avanzada es frecuente que la aterosclerosis coronaria se acompañe de una marcada atrofia de la capa media con la consecuente dilatación arterial: es la forma llamada dilatativa o senil. En cambio, en gente joven las placas suelen ser predominantemente escleróticas y estenosantes: es la forma llamada juvenil. Según el porcentaje de reducción del lumen se distinguen la estenosis acentuada (75-99%), moderada (50-74%) y leve (25-49%). Las reducciones menores aparentemente no tienen repercusión funcional (lumen de reserva).

Se ha observado que la evolución de las placas hacia procesos trombóticos depende más de la composición de la placa (tipo de placa) que del grado de estenosis (tamaño de la placa)<sup>17</sup>.

## **2. TEORÍAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA**

### ***2.1. Teoría trombogénica***

También conocida como teoría de la incrustación de la aterosclerosis, fue propuesta por Rokitanski<sup>18</sup>. Al estudiar los depósitos en la capa interna de la pared arterial, postuló que derivaban sobre todo de la fibrina y otros elementos sanguíneos, más que del resultado de un proceso purulento. Esta teoría sugiere que la deposición de fibrina y su organización subsiguiente mediante fibroblastos, con un enriquecimiento secundario en lípidos, que conduciría al engrosamiento de la íntima. Los trombos se depositarían en zonas previamente lesionadas del endotelio vascular, provocadas por diversas causas.

Esta teoría fue revisada años después por Duguid y colaboradores<sup>19</sup> quien incluyó la participación de microtrombos y depósitos grasos como una secuela de la



desintegración de los eritrocitos. Mustard y Murphy<sup>20</sup> demostraron que los microtrombos plaquetarios pueden formarse sobre un endotelio normal. Estos investigadores aceptaron postulados de la teoría lipídica, sugiriendo que la hiperlipidemia podría provocar cambios en la íntima arterial, similares a los de una lesión.

## ***2.2. Teoría lipídica***

También conocida como teoría de la insudación fue propuesta por Virchow<sup>21</sup>, que reconoció que las lesiones estaban situadas por dentro de la capa íntima y que los depósitos primarios aparecían por la imbibición de algunos elementos sanguíneos a través del endotelio. Describió el siguiente estadio como un reblandecimiento del tejido conectivo en el sitio de los depósitos, seguido por una proliferación activa del mismo tejido dentro de la íntima

Postulaba que debido a la infiltración a través de la pared vascular de sustancias grasas procedentes del torrente circulatorio, se originan depósitos de colesterol que a su vez actúan como irritantes dando lugar a las reacciones inflamatorias. Para explicar la naturaleza de este proceso, Virchow utilizó el término “endarteritis deformans”, significando que el ateroma era el producto de un proceso inflamatorio dentro de la íntima y que el engrosamiento fibroso era una reacción inducida por la proliferación del tejido conectivo dentro de la íntima. Sostenía que el estímulo irritativo era iniciado por factores mecánicos.

Esta teoría se confirmó con los trabajos llevados a cabo por Ignatowski, Chalатов y Anitschow<sup>22</sup> que desarrollaron un modelo animal con el que pudieron estudiarse los posibles diferentes agentes causales. Anitschow y colaboradores indujeron lesiones ateroscleróticas en conejos alimentados con una mezcla de yema de huevo y leche,

observando que la acumulación lipídica en la pared vascular, era el resultado de la transudación de lípidos plasmáticos con un predominio de la deposición sobre la eliminación.

Desde ese momento se insistió en el papel preponderante del colesterol en la producción de aterosclerosis experimental en el conejo, el cual viene ocupando un lugar central en la investigación animal y farmacológica de la aterosclerosis.

No obstante se ha visto que no tienen que existir niveles elevados de colesterol en la dieta para que haya un exceso de colesterol en sangre, ya que diversos desórdenes metabólicos generalmente achacados a alteraciones en los receptores de LDL de los hepatocitos generan niveles elevados de colesterol en sangre.

Se ha visto que la hipertensión y la taquicardia inducida en animales experimentales alimentados con dietas aterogénicas, causaban un desarrollo acelerado de la placa<sup>23</sup>.

### ***2.3. Teoría multifactorial***

Fue postulada por Kottke y Subbiah<sup>24</sup>, como resultado de la integración de la teoría trombogénica y lipídica de la aterosclerosis. Para ellos la aterosclerosis es el resultado de la respuesta de la célula a la lesión, siendo esta respuesta similar a la inducida por la inflamación.

En los últimos tiempos se ha redefinido esta teoría y se ha logrado definir la caracterización de la formación de la placa. El proceso se iniciaría con una lesión endotelial, lo que produciría una disfunción en el endotelio, provocando cambios en la permeabilidad, en la adhesión y una respuesta a varios factores estimulantes y de crecimiento. Así de esta manera las células endoteliales y las células musculares lisas interactuarían con los monocitos, linfocitos T y plaquetas dando lugar al componente

celular de la respuesta fibroproliferativa que finalmente tendría como resultado la formación de la placa arteriosclerótica<sup>25</sup>.

#### **2.4. Teoría monoclonal:**

Está basada en la hipótesis del cromosoma X inactivo postulada por Linder y Gartler<sup>26</sup>. Las observaciones de estos investigadores se usaron para formular la hipótesis monoclonal. Se partió de la observación que las placas ateroscleróticas frecuentemente aparecen de forma aislada formando nódulos rodeados por áreas de tejido normal. Así se sugiere que cada lesión aterosclerótica deriva de una única célula muscular lisa, siendo la aterosclerosis una forma de neoplasia.

Benditt et al<sup>27</sup> llegaron a la conclusión que cada lesión arterial representa un clon derivado de una única célula muscular lisa, al que llamó monotipo, sugiriendo de esa forma que la transformación celular inicial podría ser provocada por virus, agentes químicos u otros mutágenos. No obstante es muy difícil determinar si este monotipo es causado por la monoclonalidad o por una policlonalidad, que por selección ventajosa para un tipo celular, acabaría por ser predominante.

#### **2.5. Teoría infecciosa:**

El papel de la infección en el desarrollo de la arteriosclerosis ha sido debatido durante años. Pruebas recientes implican ahora a los citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae* como agentes causales de la aterosclerosis<sup>28, 29</sup>.

Se ha comprobado la presencia de antígenos del virus del herpes simple (VHS) y del citomegalovirus (CMV) en las placas de ateroma, así como elevación de anticuerpos frente al CMV en los pacientes coronarios respecto al control. Se han aislado antígenos de CMV de placas de carótida y niveles elevados de anticuerpos de estos virus se han

asociado con el incremento del grosor de la íntima media en carótida<sup>30, 31</sup>. La infección por citomegalovirus ha sido asociada con la reestenosis después de angioplastia coronaria<sup>32</sup>.

Se ha descrito tanto la replicación de la *Chlamydia pneumoniae* en las células endoteliales y en los macrófagos, como la conversión serológica y elevación de la seropositividad en sujetos afectados de patología coronaria y patología isquémica de miembros inferiores (MMII). No se ha podido demostrar la presencia insistente de la bacteria en la placa de ateroma de carótidas y femorales, e incluso en paredes aórticas aneurismáticas<sup>33</sup>. Experimentalmente, Muhlestein<sup>34</sup> constató que puede provocar la aceleración del desarrollo de la aterosclerosis en conejos sometidos a dietas elevadas en colesterol y que este efecto se puede prevenir con el tratamiento con azitromicina.

## **2.6. Hipótesis de respuesta a la lesión:**

Fue postulada por Ross<sup>35</sup>. La íntima arterial está recubierta por una capa de células endoteliales, que están expuestas a frecuentes lesiones. Esta lesión se puede dar en diferentes grados, lo que provoca el detrimento de la capacidad de unión de las células, tanto entre ellas mismas como con el tejido subyacente, volviéndose susceptibles al flujo sanguíneo.

Debido a esta disfunción celular, se produce la adhesión de plaquetas en las zonas dañadas, y en estos casos, las plaquetas estimularían la proliferación y la migración de CML desde la capa media hasta la íntima, mediante la liberación de PDGF. Estas CML pueden llegar a formar un cúmulo de tejido conectivo en el que se produce acumulación lipídica, proceso que se ve incrementado en el caso de la existencia de hiperlipidemia. Los macrófagos también tienen la capacidad de acumular lípidos ya que pueden penetrar en la pared arterial. Así las lesiones producidas conllevan a una lesión de

progresión lenta produciéndose una elevación de las CML, macrófagos, tejido conjuntivo y lípidos.

### **3. MECANISMOS FORMADORES DE LA PLACA DE ATEROMA**

La formación de la placa se desarrolla en cinco fases diferenciadas<sup>36</sup>:

1. Los niveles de LDL elevados van a inducir la lesión en el endotelio vascular y como consecuencia del transporte de lipoproteínas a la pared arterial va a comenzar la formación de la placa. Se va a producir una acumulación de LDL en la íntima arterial debido a una aceleración del intercambio con el plasma. En esta capa arterial van a ser más propensas a la oxidación por la presencia de radicales libres y por la ausencia de los antioxidantes hidrosolubles del plasma<sup>37</sup>.
2. Las lipoproteínas se van a volver más electronegativas debido a que reaccionan con las lisinas de la apo B100 y oxisteroles, que son tóxicos sobre las células del endotelio<sup>38</sup>. Este proceso se debe a que las LDL, mediante un mínimo proceso de oxidación, producen ácidos grasos poliinsaturados (dialdehído malónico e hidroxinoneal).
3. Un receptor no específico de las células reconoce a las LDL oxidadas y son internalizadas de forma continua, sin que la entrada de colesterol a la célula afecte su funcionalidad<sup>39</sup>. Cuando esto sucede en el endotelio vascular y sus células sobrepasan su capacidad de almacenamiento de colesterol, se produce apoptosis o muerte celular<sup>40</sup>, que lleva a la liberación de factores proaterogénicos que juegan un papel fundamental en el proceso de desarrollo de la aterosclerosis.

4. La inflamación debida a la oxidación de las LDL es un factor importante en la formación de la placa de ateroma. Este proceso oxidativo se fundamenta en:
- Reacción inflamatoria mediada por los linfocitos T, que reconocen como extrañas a las LDL debido a la formación de nuevos epítomos.
  - Intervienen en la diferenciación de monocito a macrófago<sup>41</sup>.
  - La producción de citoquinas y glicoproteínas de la superficie celular del endotelio aumenta<sup>42</sup>, convirtiendo a la LDL en altamente oxidada y volviéndola susceptible de unirse a receptores celulares no regulados (scavengers tipo I y II) que saturan las células de colesterol. Este proceso va a dar lugar a la formación de las células espumosas.
5. La formación de células espumosas potencialmente aterogénicas es la consecuencia de una respuesta autoinmune desencadenada por estas lipoproteínas modificadas por el proceso oxidativo. Las células que más rápidamente se transforman en células espumosas son los macrófagos debido a que reconocen las LDL oxidadas con mayor facilidad que el resto<sup>43</sup>.

#### **4. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES ATEROSCLERÓTICAS**

La clasificación de Stary<sup>5, 15</sup> es la más útil para tipificar las lesiones ateroscleróticas: las lesiones I, II y III se caracterizan por la deposición de lípidos en la íntima con grados crecientes de CML.

Tipo I: es la lesión inicial, que consiste en depósitos de lípidos en la íntima arterial, únicamente perceptibles mediante técnicas químicas o de microscopía. Se pueden observar células espumosas de forma aislada.

Tipo II: también denominada como estría grasa. Aparece como una lesión amarillenta en la superficie arterial, pudiéndose observar una o más hileras de células espumosas

situadas, primeramente, en la zona más profunda de la capa de proteoglicanos. También podemos encontrar CML, las cuales se pueden cargar de colesterol y de sus ésteres, y de linfocitos T en menor medida, aunque estas células apenas se desarrollan y no existe lesión visible o deformidad de la íntima arterial. De igual forma existen depósitos lipídicos extracelulares, únicamente visibles mediante microscopía electrónica.

Se pueden encontrar dos subtipos de lesión: la IIa de tendencia progresiva, y la IIb que solo aparece en casos en los que las lipoproteínas aterogénicas se encuentren en niveles superiores a los normales. Predominan en este tipo de lesión los ésteres de colesterol, principalmente los oleatos, linoleatos, colesterol libre y los fosfolípidos.

Estas lesiones se encuentran localizadas de forma predominante en los ostiums de salida de las distintas colaterales de la aorta.

Tipo III: se denomina como lesión intermedia o preateroma. Está caracterizada por pequeñas acumulaciones lipídicas extracelulares visibles mediante microscopía convencional, que no suelen formar cristales de colesterol. Estas acumulaciones interrumpen la disposición ordenada de las células espumosas e inhiben la proliferación de las CML situadas en la íntima. Los lípidos acumulados van a incrementar en gran medida el contenido de colesterol libre, de ácidos grasos y de esfingomielina. La unión de diferentes acúmulos de lípidos del tipo III van a dar lugar a la formación del núcleo lipídico.

Las lesiones IV, V y VI son las denominadas lesiones avanzadas, ya que a partir de este grado evolutivo las lesiones son potencialmente capaces de originar sintomatología, y muestran la existencia de desorganización estructural.

Tipo IV: es la denominada como ateroma propiamente dicho y suele aparecer a partir de la tercera década. Los acúmulos lipídicos aumentan formando un núcleo lipídico (core) a nivel de la íntima. Esta lesión produce una desorganización y un engrosamiento

intimal adaptativo, situándose excéntricamente en la pared del vaso. El acúmulo lipídico desplaza a las CML existiendo, entre el núcleo lipídico y la células endoteliales, una capa de proteoglucanos, en la que pueden verse macrófagos, linfocitos y alguna CML. La disminución de la luz arterial es mínima, debido a que no se produce formación de colágeno, trombosis ni hematoma en la placa.

Tipo V: se denomina como fibroateroma o bien como Va. En la zona íntima más próxima a la luz del vaso se forma una capa de tejido fibroso, sobre el núcleo lipídico, compuesta fundamentalmente por colágeno sintetizado por las CML como consecuencia de la desorganización de la íntima. Esta va a reemplazar a la capa de proteoglucanos, con lo que se va a producir la disminución progresiva de la luz vascular.

En este tipo de lesión se puede observar a nivel de la media, una disminución de las CML y un aumento de los macrófagos, linfocitos y de los depósitos de lípidos, lo que puede llevar a la debilitación de la pared arterial y favorecer la formación de aneurismas. Esta lesión suele aparecer a partir de la cuarta década.

Tipo VI: está denominada como fibroateroma complicado. Son las lesiones resultantes del proceso evolutivo de los tipos IV y V. Va a aumentar el crecimiento y la complejidad de las lesiones, pudiéndose clasificar en función del tipo de complicación: VIa (fisuras), VIb (hemorragias) y VIc (trombosis). Se puede producir la inhibición de la fibrinólisis debido a un aumento del fibrinógeno o por niveles altos de la Lp(a), como consecuencia de la disrupción de la placa. La morbimortalidad de la enfermedad aterosclerótica es fundamentalmente producida por este tipo de lesiones.

Las lesiones VII y VIII corresponden con la fase final del proceso evolutivo de la aterosclerosis, produciéndose el cambio de los acúmulos lipídicos y las células muertas por colágeno, calcio o ambos.



Tipo VII: se denomina como calcificada o bien como Vb. Se produce por la calcificación del núcleo lipídico o de otras partes de la lesión, predominando sobre el acúmulo lipídico. Este proceso de calcificación es de tipo distrófico y más que agrandar la lesión, lo que haces es impedir su progresión. Se ha demostrado que en las CML de las placas ateromatosas de la aorta, la presencia de osteopontina, proteína presente en la matriz ósea, favorece la adhesión intercelular<sup>44</sup>.

Tipo VIII: está denominada como lesión fibrosa o bien como Vc. Se produce un aumento del tejido fibroso sobre el acúmulo lipídico. Consiste fundamentalmente en colágeno, que sustituye al núcleo lipídico o a un hematoma previo, en un intento de curación total de la lesión<sup>45</sup>. Se encuentra de forma predominante en las extremidades inferiores.

## **5. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Se llaman factores de riesgo aquellas características personales y hábitos de vida que se relacionan, de modo independiente, con la probabilidad de desarrollar ECV. Existen dos tipos de factores de riesgo: unos no modificables, como la edad, el sexo y la herencia y otros son factores modificables que pueden ser prevenidos o bien controlados con tratamiento médico o modificando los hábitos higiénico-dietéticos.

### **5.1. Edad y sexo:**

Está aceptado que tanto la incidencia como la prevalencia de las ECV aumentan con la edad, ya que está asociada con la progresiva disfunción endotelial, aunque la aterosclerosis coronaria y cerebral tiende a ocurrir más tarde en mujeres, pero aumenta con la edad en ambos sexos<sup>46</sup>.

Los varones tienen un riesgo relativo de enfermedad aterosclerótica de 1,66 respecto a las mujeres, en las que, además, su aparición tarda más y evoluciona peor<sup>47</sup>. La frecuencia de cardiopatía coronaria aumenta en las mujeres después de la menopausia, aunque nunca más que la de los varones. Los hombres además poseen unos niveles de HDL menores que las mujeres debido posiblemente a la diferente proporción de andrógenos y estrógenos<sup>48</sup>.

### **5.2. Herencia:**

La historia familiar constituye un factor de riesgo independiente con una fuerza de asociación similar a la del tabaco, la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia<sup>49</sup>. La mayor susceptibilidad genética para padecer enfermedad coronaria u otras presentaciones clínicas de la arteriosclerosis tiene su traducción bioquímica, apareciendo en forma de dislipemias, resistencia a la insulina, niveles altos de fibrinógeno, homocisteinemia o lipoproteína a. La aparición de enfermedad vascular precoz en los progenitores suele ser un marcador de afectación temprana en la siguiente generación<sup>50</sup>.

### **5.3. Hipertensión arterial:**

Un número elevado de estudios epidemiológicos han demostrado que las cifras elevadas de presión arterial (diastólica y sistólica) son un factor de riesgo para la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia renal.

Por otro lado, diferentes estudios clínicos con fármacos antihipertensivos han demostrado que la reducción y mantenimiento de las de la presión arterial a valores considerados como normales (inferiores a 140/90, en población general o inferiores a

130/80, en pacientes con diabetes o con afectación renal) reducen en forma significativa el riesgo de ECV<sup>51</sup>.

Cuando la edad supera los 60 años, la reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 160 disminuye la mortalidad general, al igual que la cardiovascular<sup>52</sup>.

#### **5.4. Dislipemia:**

Entre los valores de colesterol total y los de baja densidad (LDLc) existe una asociación fuerte y positiva con el riesgo de eventos cardiovasculares, en especial de enfermedad coronaria<sup>53</sup>.

Por su parte, el colesterol de alta densidad (HDLc) cumple un papel protector para la enfermedad cardiovascular (transporta colesterol de la pared arterial al hígado para ser metabolizado)<sup>54</sup> existiendo una relación inversa, entre los niveles de HDLc y el riesgo de desarrollo de una enfermedad cardiovascular.

La hipercolesteremia es uno de los principales factores modificables de la enfermedad cardiovascular. El estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial demostró la existencia de una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre la colesteremia y la mortalidad por cardiopatía isquémica<sup>55</sup>. La reducción de la colesteremia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general, tanto en prevención primaria como en secundaria<sup>56</sup>.

#### **5.5. Tabaquismo:**

El consumo de tabaco constituye uno de los principales riesgos para la salud del individuo y es la causa más importante de morbimortalidad prematura y prevenible en cualquier país desarrollado.

Se asocia a un aumento de la progresión de la aterosclerosis y de los fenómenos trombóticos. En España el tabaco fue responsable en 1998 de 7.116 muertes por cardiopatía isquémica y 5.103 por enfermedad cerebrovascular, lo que supone el 29% de las muertes coronarias y el 29% de las muertes cerebrovasculares en varones y el 3% de las muertes coronarias y el 2,5% de las muertes cerebrovasculares en mujeres<sup>57</sup>.

En pacientes con enfermedad coronaria, el riesgo de padecer un nuevo episodio coronario disminuye a los 2-3 años de la cesación tabáquica al mismo nivel de los que nunca habían fumado, mientras que en prevención primaria el riesgo de un primer episodio coronario no se reduce hasta el nivel de los no fumadores hasta pasados los 10 años de cesación del hábito tabáquico<sup>58</sup>.

#### ***5.6. Diabetes mellitus (DM):***

La DM es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva de las consecuencias del desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. La DM tipo 2 es la forma más frecuente y su prevalencia está aumentando de manera paralela al incremento de la edad poblacional y a la incidencia de la obesidad e inactividad física en las sociedades de países desarrollados<sup>59</sup>.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con DM tipo 2<sup>60</sup>. Existen evidencias de que los pacientes diabéticos que no han sufrido un síndrome coronario agudo tienen el mismo riesgo de padecerlo que aquellos no diabéticos que lo han sufrido previamente<sup>61</sup>. Esto sugiere que, subyacente a la DM, puede existir una extensa aterosclerosis coronaria sin una obvia manifestación clínica. Además, el riesgo de muerte por un acontecimiento cardiovascular en los pacientes diabéticos es dos-cuatro veces mayor que en la población no diabética<sup>62</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

En los últimos tiempos se han realizado significativos avances en la comprensión de los mecanismos que subyacen la aterosclerosis, y existe considerable evidencia que la composición celular de la placa es más determinante que el grado de estenosis en la manifestación y severidad de los síndromes coronarios agudos<sup>63</sup>.

Actualmente, se la postulado la existencia de un importante sustrato de enfermedad inflamatoria, con un cuerpo teórico integrado de mediadores químicos y celulares, los cuales, como vía final, conducen a la apoptosis de los macrófagos tras la imposibilidad por parte del sistema de reparar las lesiones<sup>64</sup>.

A pesar de un mecanismo fisiopatogénico común, las lesiones ateroscleróticas son muy heterogéneas. Las placas varían marcadamente en composición y consistencia, y el riesgo que el individuo padezca un síndrome coronario agudo depende del número de placas vulnerables presentes<sup>65</sup>.

La aterosclerosis es una enfermedad silente de progresión lenta, cuya evolución dura, en la mayoría de los casos, muchos años. Normalmente no produce sintomatología, a no ser que la lesión sea de tal tamaño que llegue a estenotar el vaso produciendo isquemia. Son los episodios trombóticos los que suelen motivar los episodios clínicos más graves, ya que aquellas placas ateroscleróticas más inestables se pueden fisurar e inducir la formación de trombos que ocasionan en muchos casos la oclusión aguda y total del vaso<sup>66</sup>.

La aterosclerosis no es una enfermedad limitada a un único territorio arterial y presenta una distribución anatómica universal en el organismo. La presencia de manifestaciones clínicas en un determinado territorio predispone a un incremento del riesgo de eventos isquémicos en otro territorio.

Aproximadamente un 25% de pacientes que padece un episodio isquémico en un lecho arterial ha tenido clínica previa en un lecho vascular distinto<sup>67</sup>.

Dado el carácter de respuesta linfoproliferativa crónica del proceso aterosclerótico<sup>35</sup>, los monocitos circulantes, los macrófagos subendoteliales y los linfocitos T juegan un papel clave, tanto en la génesis como en la progresión y desestabilización de las lesiones vasculares.

Diferentes estudios epidemiológicos muestran una asociación de la aterosclerosis con la edad, hipertensión, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo y cardiopatía isquémica. Al menos tres se consideran factores de riesgo independientes que pueden predecir el desarrollo individual de la enfermedad: la concentración plasmática de colesterol, el consumo de tabaco y la elevación de la presión arterial<sup>68</sup>.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rogers KA, Karnovsky MJ. A rapid method for the detection of early stages of atherosclerotic lesion formation. *American Journal of Pathology*, 1988: Vol 133, 451-455.
2. Lobstein, JG. *Tratado de anatomía patológica*. Paris, 1833.
3. Marchand F. Über Arteriosklerose (Atherosklerose). *Verhandlungen des Kongress für innere Medizin 21. st Kongress, Leipzig*, 1904.
4. Digirolamo M, Schlant R. *Hurst. 2ª Edición 1981. Ed. Toray*.
5. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; 85: 391-405.
6. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. *Circulation* 1993; 87: II3-II6.
7. Fernández-Britto JE, Bacallao J, Castillo JA, Campos R, Wong. R, Guski H. Atherosclerosis in diabetes and hypertension: a comparative morphometric study of their progression using an atherometric system. *Zentralbl Pathol* 1991;137(6):487-91.

8. Manon JE, Tosteson H, Risker PM, Satterfield S, Herbert P, O'Connor GT et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326: 1406-16.
9. Fisher CM. Occlusion of the carotid arteries: further experiences. *Arch Neurol* 1954;72: 187-204.
10. Stehbens W. Causality in medical science with particular reference to heart disease and atherosclerosis. *Persp Biol Med* 1992;36:97-119.
11. Schwartz C, Valente A, Sprague E, Kelley J, Cayette A, Mowery J. Atherosclerosis. Potential targets for stabilization and regression. *Circulation* 1992;86(Suppl):III117-23.
12. Thiene G, Corrado D, Angelini A. The anatomicofunctional picture of the atherosclerotic lesions. *Cardiologia* 1991;36(Suppl 1):283-90.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
14. Millán J, Valderrama M, Torres F, Alvarez-Sala L. Aspectos generales de la patogenia de la arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*, 2000; 12. supl. 9-18.
15. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
16. Stevens A. Anatomía patológica. Elsevier España. 2001: 161.
17. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1.562-1.569
18. Rokitansky KA manual of Pathological Anatomy, (Translated by Day GE). Ed: Sydenham Society.London 1852; (4):271-273.
19. Duguid J.B. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1948; 58-207.
20. Murphy EA, Mustard JF. Coagulation test and platelet economy in atherosclerosis and control subjects. *Circulation* 1962; 25-114.
21. Virchow R. Phlogose und thrombose im gefasssystem. En:Virchow R. Ed: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Berlin:Meidinger Sohn and Co.; 1856:458-463.

22. Anitschkow N, Chalutow S. Uber experimentelle cholesterinase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse; Zentralbl Allg Pathol Anat 1913; 24:1.
23. Kolestky S, Roland C, Rivera-Velez JM Rapid acceleration of atherosclerosis in hypertensive rats on a high fat diet. Exp Mol Pathol 9:322, 1968.
24. Kottke BA, Subbiah MT. Pathogenesis of atherosclerosis. Concepts based on animal models. Mayo Clin Proc 1978; 53:35-48.
25. Mitchell ME, Sidawy AN: The pathophysiology of atherosclerosis. Semin Vasc Surg 1998 Sep; 11(3):134-141.
26. Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. Science 1965; 150(692):67-69.
27. Benditt EP, Benditt JM: Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70:1753-1756.
28. Hajjar DP: Viral pathogenesis of atherosclerosis. Impact of molecular mimicry and viral genes. Am J Pathol 1991; 139:1195-1211.
29. Gurfinkel EP: Fibrinogen and infection. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1999; 10(Suppl 1):S5-S7.
30. Nieto F, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW, et al. Cohort study cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. Circulation 1996; 94: 9927.
31. Libby P, Egon D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research. Circulation 1997; 96:4095-103.
32. Epstein SE, Speir E, Zhou YF. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: Focus on cytomegalovirus. Lancet 1996; 348:13-17.
33. Gutiérrez J, Linares JP, López C, Rodríguez M, Ros E, Piédrola G, et al. Chlamydia pneumonia DNA in the arterial wall of patients with peripheral vascular disease. Infection 2001; 29: 196-200.
34. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. Circulation 1998; 97:633-636.



35. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801, 1993.
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250
37. Ross R, Fuster V. La patogenia de la aterosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica S. A.; 1997. 489-508.
38. Berliner J, Heinecke J. The role of oxidized lipoproteins in the atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:700-27.
39. Gens Y-J, Kodama T, Hansson G. Differential expressions of scavenger receptor isoforms during monocyte-macrophage differentiation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb* 1994;14:798-806.
40. Sata M, Walsh K. Oxidized LDL activates Fas-mediated Endothelial Cell Apoptosis. *J Clin Invest* 1998. 102: 1682-9.
41. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S, Tripathi J, Mishra N, Hua M, et al. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998;101:2702-710.
42. Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1-gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95 (3): 1262-1270.
43. López-Virella MF, Virella G. Modified lipoproteins, cytokines and macrovascular disease in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28 (4):347-354
44. Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived from cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest* 1993; 92: 2.814-2.820
45. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
46. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy

- men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:471-476.
47. Dormandy JA, Murray GD. The fate of claudicant: a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5: 1313.
  48. Nikkila M, Pitkajarvi T, Koivula T. Women have a large and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men. *Atherosclerosis* 1996; 119:181-190.
  49. Comité de Expertos para el Documento de Consenso sobre Aterotrombosis. Documento de Consenso sobre Aterotrombosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 1998; 10 (Supl 2).
  50. Pedro-Botet J, Senti M, Auguet T, Nogues X, Rubies-Prat J, Aubo Cet al. Apolipoprotein(a) genetic polymorphism and serum lipoprotein(a) concentration in patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1993; 104(1-2):87-94.
  51. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326:1427-1431.
  52. Pini R, Cavallini MC, Bencini F, et al. Cardiac and Vascular Remodeling in Older Adults With Borderline Isolated Systolic Hypertension: The ICARE Dicomano Study. *Hypertension* 2001; 38:1372-1376.
  53. Tomás I, Abadal L, Varas-Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbi-mortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1146-1154.
  54. Toth PP. High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2004; 109:1809-1812.
  55. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor Changes and Mortality Results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
  56. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.

57. Banegas JR, Díez Gañán L, Rodríguez Artalejo F, González Enríquez J, Graciani Pérez-Regadera A, Villar Álvarez F. Mortalidad atribuible al tabaquismo en España en 1998. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 692-694.
58. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyöälä K, together with members of the Task Force. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur H J* 1998; 19: 1.434-1.503.
59. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
60. Stamler J, Vaccano O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes mellitus and other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multi Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 10: 434-444.
61. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
62. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524
63. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
64. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The patogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (Part I). *N Eng J Med* 1992; 326:242-250.
65. Corti R, Badimon JJ. Biologic aspects of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:616-625.
66. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1562-1569.
67. Larrea JL. Tratamiento antitrombótico en el enfermo cardiovascular. *Doyma* 2000; 20.

68. Isselbacher EM, Eagle KA, Desanctis RW. Diseases of the aorta. In: Braunwald E. Heart disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th Ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 1980; 1546-1581.