

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## La placa aterosclerótica y sus complicaciones

DR. ALEJANDRO MARTINEZ SEPULVEDA  
 Profesor Auxiliar de Medicina  
 Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

La enfermedad coronaria, principal causa de muerte en el mundo occidental, tiene como lesión histológica fundamental la placa aterosclerótica. Esta lesión corresponde a un engrosamiento de la íntima que hace prominencia en el lumen de las arterias coronarias y causa estenosis. Mientras más acentuada es la estenosis, mayor es la limitación al flujo, determinando síntomas que fluctúan en el espectro que va desde angina crónica hasta el infarto del miocardio, cuando la obstrucción es completa.

### FORMACION DE LA PLACA ATEROESCLEROTICA

Los constituyentes predominantes de la placa aterosclerótica son proteínas, lípidos y células, separados del lumen por una capa fibrosa de tejido conectivo denso. Las proteínas dentro de la placa constituyen la matriz de tejido conectivo, siendo las principales el colágeno de los tipos I y III, con cantidades variables de elastina y proteoglicanos. Entre los lípidos predominan el colesterol y sus ésteres, ubicados dentro de las células o libres en la íntima. Las células presentes en la placa aterosclerótica son macrófagos y células musculares lisas. Pueden verse también algunos linfocitos T.

La constitución de la placa aterosclerótica, más que un proceso degenerativo, como se pensó originalmente, representa un fenómeno multifactorial y activo, similar a una reacción inflamatoria. En este fenómeno participan tres procesos biológicos fundamentales.

#### Infiltración de la íntima por células musculares lisas y macrófagos

La infiltración de la íntima por estas células es determinante en el desarrollo de la placa aterosclerótica y, como veremos, representan su parte más activa. Las células musculares lisas provienen de la capa media y proliferan bajo el efecto de factores de crecimiento, tales como el *platelet derived growth factor* (PDGF), dependiendo de su estado fenotípico. Bajo el estímulo adecuado, la célula de fenotipo contráctil disminuye el contenido de miofilamentos y adquiere un extenso desarrollo del retículo endoplásmico rugoso y del complejo de Golgi. Se constituye así la célula muscular lisa de fenotipo secretor, la que puede responder a estímulos mitogénicos como el PDGF y participar activamente en la placa. Como las células de fenotipo contráctil no responden a estas sustancias, el control fenotípico de las células musculares lisas puede tener importancia en la aterogénesis (1).

Por su parte, los macrófagos derivan de los monocitos circulantes (2). Como en otros sitios de inflamación, los macrófagos actúan

fagocitando material extraño y secretando varias sustancias biológicamente importantes, entre las que se han identificado al menos cinco factores de crecimiento (3).

#### Formación de matriz de tejido conectivo

La matriz de tejido conectivo de la placa aterosclerótica es producida por la célula muscular lisa. Esta célula, como el fibroblasto, es una de las principales células formadoras de tejido conectivo. En su fenotipo secretor es capaz de sintetizar colágeno, fibras elásticas y diferentes tipos de proteoglicanos (4). Los macrófagos promueven la proliferación de tejido conectivo debido a su capacidad de secretar factores de crecimiento, los que estimulan la capacidad secretora de la célula muscular lisa.

#### Acumulación de lípidos

Los lípidos son otro elemento importante en la constitución y en el desarrollo de las complicaciones de la placa aterosclerótica. La mayor parte de los lípidos está constituida por colesterol y entra a la pared de la arteria desde el plasma, a través de las células endoteliales. Una vez que pasan la barrera endotelial, son captados por los macrófagos y células musculares lisas. En ambas células, el colesterol puede ser esterificado, depositándose dentro de ellas (células espumosas o *foam cells*) o mantenerse en forma libre en la matriz conectiva (5).

Muchos de los mecanismos gatilladores de la aterogénesis son desconocidos. Se han postulado varias hipótesis, siendo la más aceptada la conocida como "Respuesta a la injuria" (6, 7). En esta hipótesis, la injuria del endotelio es el evento inicial, la que se debe a numerosos factores mecánicos y bioquímicos. Entre éstos cabe destacar la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el tabaquismo. La injuria endotelial interfiere con su barrera de permeabilidad, con sus propiedades antitrombogénicas y también, como se ha reconocido recientemente, con su capacidad de producir péptidos que tienen numerosos efectos en la pared vascular. En el caso de la hipercolesterolemia crónica, por ejemplo, un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol) produce cambios en la superficie del endotelio que facilitan la adhesión de monocitos y el transporte de lípidos a una ubicación subendotelial. Los monocitos adheridos también migran por debajo del endotelio y se convierten en macrófagos, los que mediante tres vías distintas pueden continuar el proceso. Por un lado, son capaces de secretar sustancias tóxicas que incrementan la injuria endotelial; por otro, fagocitan lípidos dando origen a las *foam cells* y, además, secretan factores de crecimiento

que atraen la migración de células musculares lisas desde la media a la íntima y, a su vez, estimulan su proliferación y secreción. Además, la injuria endotelial permite la exposición de tejido conectivo y *foam cells* que activan las plaquetas, las que se constituyen en otra célula capaz de liberar factores de crecimiento.

### VARIACIONES DE LA PLACA ATEROESCLEROTICA

Aun cuando estén tomadas del mismo individuo, las placas ateroscleróticas tienen importantes variaciones en su composición y en su efecto sobre el resto de la pared vascular.

#### Variaciones en su composición

La proporción de colágeno y lípidos es variable. De este modo algunas placas son densas y fibróticas, mientras que otras contienen grandes cantidades de lípidos. En estas últimas es muy importante el *pool* extracelular, cuyo tamaño en relación al de toda la placa, como el grosor de la capa fibrosa que lo cubre, varían también ampliamente. En este sentido, el patrón básico es el de un espacio, con forma de medialuna (*crescent*), que contiene lípidos, separados del lumen arterial por la capa fibrosa. Algunas contienen gran cantidad de células alrededor del pool de lípidos, mientras otras son menos celulares (8).

#### Variaciones en relación al resto de la pared

La placa aterosclerótica tiene importantes efectos sobre la capa media y el endotelio vascular. La placa empuja la capa media, lo que facilita que ésta se adelgace y atrofie (9). La repercusión sobre la capa media es diferente si la placa es excéntrica (ocupa un arco del vaso), o concéntrica (ocupa toda la circunferencia). Las placas situadas excéntricamente permiten la persistencia de un arco de media normal, variaciones tónicas de la cual pueden alterar el área luminal, produciendo una estenosis de intensidad variable (10). Al contrario, las estenosis asociadas a placas concéntricas son fijas. En relación al endotelio, es común su denudación focal sobre la placa aterosclerótica, la que permite interacciones con plaquetas, importantes en la progresión de complicaciones de la placa.

Aun cuando se desconocen los factores que controlan cuál tipo de placa está presente en un sitio particular, la mayoría de los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica tiene una mezcla de todos los tipos. Los datos publicados sugieren que las lesiones fibrosas pueden representar la progresión de una lesión inicialmente rica en lípidos que ha sufrido un episodio de trombosis y organización.

### COMPLICACIONES DE LA PLACA ATEROESCLEROTICA

Aun cuando la intensidad de la estenosis coronaria producida por la placa aterosclerótica se correlaciona con los síntomas y pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria crónica (11), la estenosis considerada aisladamente no discrimina sobre el riesgo de síndromes coronarios agudos (12). Estos últimos pueden ocurrir también en estenosis leves y se deben a complicaciones de la placa aterosclerótica. Estudios angiográficos (13,14), angioscópicos (15) y patológicos (16) han demostrado una asociación entre la presencia de fisuras en las placas ateroscleróticas y el desarrollo de angina inestable, infarto del miocardio y muerte súbita isquémica. Así, se atribuye a las fisuras de las placas un rol patogénico en los síndromes coronarios agudos. El proceso más importante que vincula ambos fenómenos es la trombosis coronaria (16).

#### Mecanismos de ruptura de la placa aterosclerótica

Para que se rompa la placa aterosclerótica es necesario un adelgazamiento y disrupción de su capa fibrosa. Esto puede ocurrir por condiciones mecánicas o hemodinámicas, así como también por efecto de los macrófagos. Por la influencia de la sístole cardíaca o de turbulencias del flujo sanguíneo (17), es fácil entender que la ruptura

ocurra más frecuentemente en la unión de la capa fibrosa con el endotelio sano y que las placas que se rompen son precisamente aquellas con mayor contenido de lípidos libres (16). Las placas con un pool lipídico mayor, especialmente cuando es excéntrico (18), tienen un núcleo blando y deformable debajo de la capa fibrosa, lo que impone cierta movilidad y la posibilidad de ruptura en la unión con el tejido sano, bajo las diferentes influencias físicas.

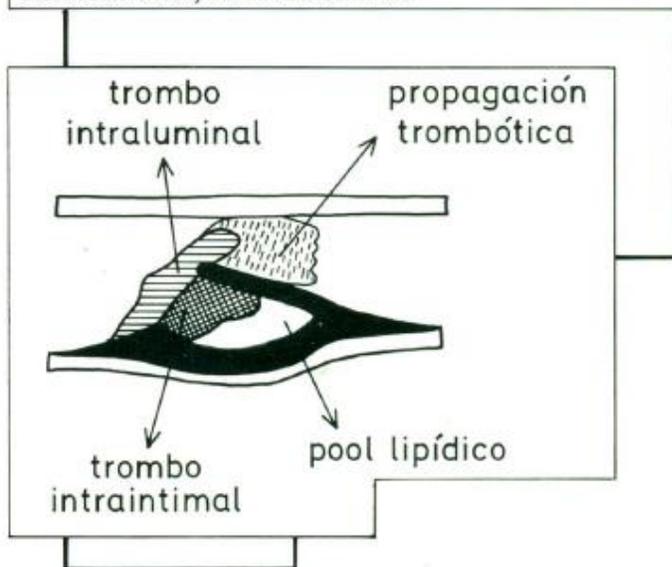
Diferentes estudios involucran también a los macrófagos en la ruptura de la placa aterosclerótica. Estas células pueden liberar proteasas y productos tóxicos capaces de producir ruptura de la capa fibrosa (7). Especímenes histológicos de placas fisuradas efectivamente han demostrado la presencia de macrófagos infiltrando la capa fibrosa (19). En este sentido se ha avanzado aun más, ya que Davies ha demostrado que factores importantes para la activación de macrófagos son las catecolaminas y lípidos circulantes.

#### Trombosis de la placa aterosclerótica

Aunque la trombosis puede ocurrir sólo por denudación del endotelio, más frecuentemente se asocia a una injuria más profunda, con perforación de la placa. A diferencia de la trombosis por injuria superficial, la inducida por injuria profunda involucra mayor cantidad de tejido expuesto a las plaquetas y, consecuentemente, los trombos son más grandes. Por otra parte, la gravedad de la trombosis debida a injuria profunda es mayor, porque se asocia a trombosis intraluminal, la que aumenta el tamaño de la placa, llevando a reducción del flujo local y a una mayor trombosis intraarterial. Como consecuencia de lo anterior, las trombosis por injuria profunda pueden causar síndromes coronarios agudos aun cuando se produzcan en relación a estenosis no graves. Por su parte, las trombosis por injuria superficial requieren una lesión subyacente muy intensa para manifestarse.

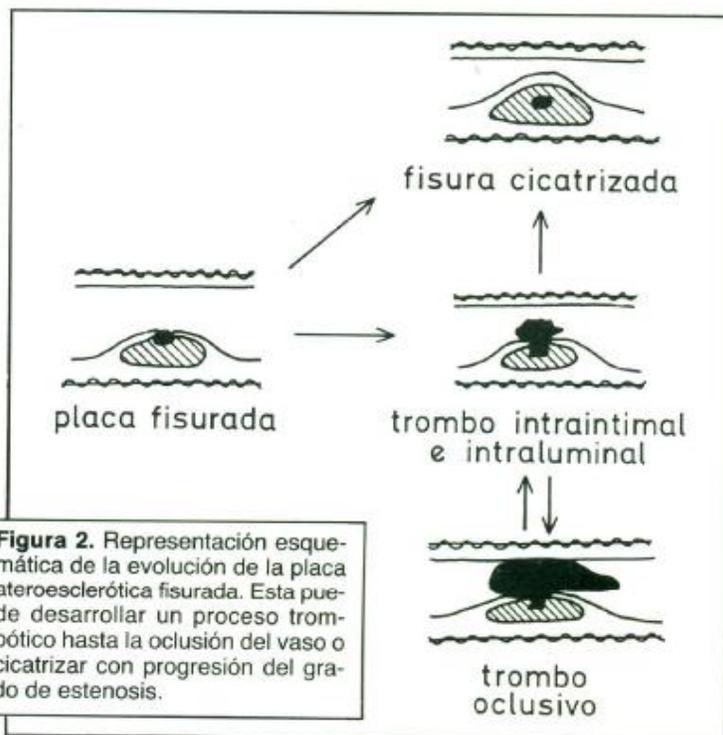
Mediante estudios necrópsicos se han reconocido tres diferentes estadios en la trombosis asociada a injuria profunda y ruptura de las placas (16). En la forma más temprana, siguiendo la disección de la íntima, se permite una continuidad entre el lumen arterial y el interior de la placa, generándose trombosis dentro de la placa (trombosis intraintimal). En un segundo estadio, la trombosis se proyecta al lumen vascular a través de la fisura (trombosis mural). Los trombos murales han sido identificados con angioscopia (20) en pacientes con angina inestable, siendo vistos en la angiografía como defectos intraluminales en pacientes con angina inestable e infarto al miocardio (21, 22). En el estado final del proceso de ruptura de la placa, el trombo ocluye completamente el lumen (trombosis oclusiva) (Figura 1).

Figura 1. Diagrama que muestra fisuración profunda de la placa aterosclerótica y trombosis oclusiva.



La estructura de este trombo oclusivo es diferente a la del trombo intraintimal, ya que este último está compuesto predominantemente por plaquetas. El trombo mural, en cambio, contiene más fibrina, a la que se agregan numerosos glóbulos rojos cuando se hace oclusivo. Por esta razón, a diferencia de lo que ocurre con el trombo intraintimal, el trombo oclusivo es muy sensible a la fibrinólisis, sea natural o terapéutica. Así, se observan rápidas transiciones desde trombos murales a oclusivos y viceversa, cuando se hace angiografía durante el desarrollo de un infarto (23). Del mismo modo, secuencias angiográficas efectuadas durante una terapia trombolítica satisfactoria muestran una rápida restauración del flujo anterógrado alrededor de los márgenes de la masa trombótica (24). Con el tiempo, la masa de trombos intraluminales se reduce aún más, pero queda un remanente adherido a la pared vascular que es más resistente a la lisis (24). El trombo intraintimal, en cambio, responde menos favorablemente a la fibrinólisis y, cuando es grande, comprime externamente el lumen, resultando en refractariedad a la fibrinólisis (25).

La ruptura de las placas, con la consecuente trombosis intraintimal, puede contribuir también a la progresión de la aterosclerosis. En la medida que se forma una masa trombótica dentro de la placa, ésta aumenta de volumen, ya sea como consecuencia directa del trombo o, secundariamente, por la formación de colágeno cuando se organiza. Este fenómeno ha sido observado como un brusco aumento del grado de estenosis angiográfica en relación a episodios de ruptura de placas ateroscleróticas (26) (Figura 2).



**Figura 2.** Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica fisurada. Esta puede desarrollar un proceso trombótico hasta la oclusión del vaso o cicatrizar con progresión del grado de estenosis.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chamley-Campbell, J., Campbell, G., Ross, R. Phenotype-dependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens. *J Cell Biol* 1981; 89:379-383.
2. Van Furth, R. Current view on the mononuclear phagocyte system. *Immunobiology* 1982; 161:178-185.
3. Ross, R., Raines, E., Bowen-Pope, D. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46:155-159.
4. Burke, J.M., Ross, R. Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle. *Int Rev Connect Tissue R* 1979; 8:119-157.
5. Bocan, T., Schifani, T., Guyton, J. Ultrastructure of the human aortic fibrolipid lesion. Formation of the atherosclerotic lipid rich core. *Am J Pathol* 1986; 123:413-418.
6. Ross, R., Glomset, J. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
7. Mitchinson, M., Ball R. Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1987; 2:146-149.
8. Johansson, L., Holm J., Skalli, O., Bondjers G., Hansson, G. Regional accumulations of T cells, macrophages and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6:131-138.
9. Isner, J., Donaldson, R., Fortin, A., Tischler, A., Clarke, R. Attenuation of media of coronary arteries in advanced atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1986; 58:937-939.
10. Saner, H., Gobel, F., Salomonowitz, E., Erten, D., Edwards J. The disease free wall in coronary atherosclerosis. Its relation to degree of obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1096-1099.
11. Moise, A., Lesperance, J., Theroux, P., Taeymans, Y., Goulet, C., Bourassa, M.G. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: Analysis of 313 nonoperated patients. *Am J Cardiol* 1984; 54:1176-1181.
12. Little, W., Constantinescu, M., Applegate, R., Kutcher, M., Burrows, M., Kahl, F., Santamore, W. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78:1157-1166.
13. Ambrose, J., Winters, S., Stern, A., Eng, A., Teichholz, L., Gorlin, R., Fuster, V. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:609-616.
14. Ambrose, J., Hjemdahl-Monsen, C., Borrico, S., Gorlin, R., Fuster, V. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:244-247.

15. Sherman, C., Litvack, F., Grundfest, W., Lee, M., Hickey, A., Chau, A., Kass, R., Blanche, C., Matloff, J., Margenstern, L., Ganz, W., Swan, A., Forrester, J. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 1986; 315:913-919.
16. Davies, M., Thomas, A. Plaque fissuring - The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53:363-373.
17. Weinberger, J., Ramos, L., Ambrose, J., Fuster, V. Morphologic and dynamic changes of atherosclerotic plaque at the carotid artery bifurcation: Sequential imaging by real time B-mode ultrasonography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1515-1521.
18. Richardson, P., Davies, M., Born, G. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2:941-944.
19. Davies, M.J. Thrombosis and coronary atherosclerosis, in Julian, D., Kubler, W., Norris, R., Swan, H., Collen, D., Verstraete, M. (eds): *Thrombolysis in Cardiovascular Disease*. New York, Marcel Dekker, 1989; 25-43.
20. Forrester, J., Litvack, F., Grundfest, W., Hickey, A. A perspective of coronary artery disease seen through the arteries of living man. *Circulation* 1987; 75:505-513.
21. Ambrose, J., Winters, S., Arora, R., Eng, A., Riccio, A., Gorlin, R., Fuster, V. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472-478.
22. Gotoh, K., Minamoto, T., Katoh, O., Hamano, Y., Fukui, S., Hori, M., Kusuoka, H., Mishima, M., Inoue, M., Kamada, T. The role of intracoronary thrombus in unstable angina: Angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks. *Circulation* 1988; 77:526-534.
23. Hackett, D., Davies, G., Chierchia, S., Maseri, A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987; 317:1055-1059.
24. Brown, B., Gallery, C., Badger, R., Kennedy, J., Mathey, D., Bolson, E., Dodge, H. Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesions during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: Quantitative angiographic observations. *Circulation* 1986; 73:653-661.
25. Davies, M. Successful and unsuccessful thrombolysis. *Br Heart J* 1989; 61:381-384.
26. Bruschke, A., Kramer, J., Bal, E., Haque, I., Detranto, R., Goormastic, M. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J* 1989; 117:296-305.