

Fisiopatología de la placa de ateroma

Jesús Gómez, M^a Teresa (de)*; San Román Montero, Jesús M^a *

*Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad Rey Juan Carlos

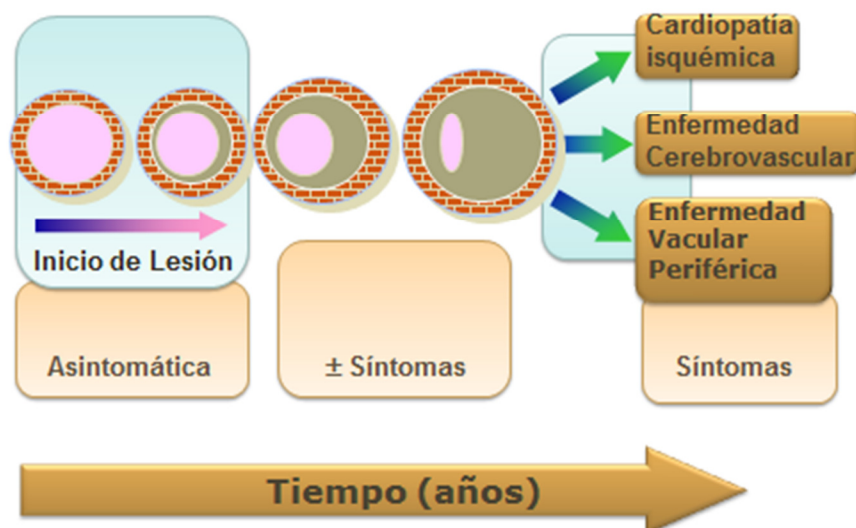
Inflamación y Aterosclerosis

La aterosclerosis ha pasado de ser considerada una enfermedad de depósito y degenerativa a ser entendida como una enfermedad inflamatoria crónica que da lugar a un episodio clínico agudo como resultado de la complicación de una placa de ateroma.[1]

La **arteriosclerosis** es un proceso generalizado relacionado con la edad que se presenta como un aumento difuso del grosor de las capas íntimas y medias de las arterias, con una pérdida de elasticidad de las mismas. Cuando este proceso tiene lugar como consecuencia de la formación de una placa de ateroma recibe el nombre de **aterosclerosis**.

La lesión básica de la aterosclerosis es la **placa de ateroma**. La formación de la placa de ateroma o **ateromatosis** fue definida por primera vez por Marchand a principios del siglo XIX., como el desarrollo de una lesión predominantemente de la íntima que afecta a las arterias elásticas y musculares de mayor calibre. Sus dos componentes básicos son el depósito de lípidos y la proliferación celular y colágena. La placa de ateroma experimenta una evolución morfológica progresiva que se relaciona de forma directa con su expresión clínica.(Ilustración 1)

Ilustración 1: Esquema de evolución en el tiempo de la Lesión Aterosclerótica *



* Traducido de Peter Libby. "Inflammation and the Pathogenesis of Atherothrombotic Disease".

Publicado en <http://www.lipidsonline.org>

Evolución anatomopatológica de la placa de ateroma

El proceso aterogénico puede empezar desde edades muy tempranas. El depósito y salida de lipoproteínas del espacio subendotelial es un proceso fisiológico normal. Su permanencia en este espacio viene condicionada por el flujo de entrada de estas lipoproteínas y de su resistencia a las modificaciones oxidativas que suponen un cambio en su comportamiento biológico.

Las LDL modificadas, sobre todo las oxidadas, son citotóxicas y lesivas para el endotelio, quimiotácticas para los monocitos e inhibidoras de la migración de los macrófagos.

Las LDL oxidadas inducen la expresión del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o la interleucina 1 (IL-1), las cuales favorecen la expresión endotelial de moléculas de adhesión endotelial.

Los monocitos fagocitan estas LDL modificadas, cargándose de lípidos y transformándose en células espumosas. Si el nivel circulante de lipoproteínas supera a la capacidad fagocítica de los monocitos, los macrófagos ejercen una función quimiotáctica sobre más monocitos y células musculares lisas de la pared arterial que se transforman en macrófagos, que van cargándose de lípidos transformándose en células espumosas.

Estas células cargadas de lípidos terminan lisándose liberándose al espacio celular los cristales de colesterol y las enzimas catalíticas contenidas en los restos celulares, desencadenando un proceso inflamatorio local.

Inicialmente el depósito lipídico extracelular es escaso. En esta primera fase la lesión se conoce como estría lipídica o adiposa, presente desde la primera infancia y visible macroscópicamente. Aunque puede considerarse como precursora de la placa ateromatosa, en ocasiones puede involucionar.

La placa de ateroma puede aparecer al final de la pubertad. Presenta mayor contenido lipídico y celular que la estría lipídica, debido a la perpetuación del mecanismo patogénico anteriormente esbozado. Se forma un núcleo o core lipídico entorno a cual se organiza el componente celular. La fase final es la placa fibrosa o fibroateroma que se caracteriza por la gran reacción conectiva con depósito de colágeno y fibrosis, que constituye un mecanismo defensivo de la pared endotelial ante la placa de ateroma que gracias a su consistencia blanda es especialmente deformable. La reacción fibrótica estabiliza la placa.

Etiopatogenia de la aterosclerosis

Clásicamente se han considerado dos teorías para intentar explicar la formación de la placa de ateroma. La primera, iniciada por Rokitansky en 1852 postulaba que el mecanismo inicial era la reacción fibrótica que producía un engrosamiento de la íntima que de forma secundaria se cargaba de lípidos. Sin embargo, para Virchow (1856), el depósito lipídico es el que determinaría la formación

de la placa.[2]. En ambas teorías, la incrustativa de Rokitansky o la infiltrativa de Virchow, el endotelio es un agente pasivo que sufre un proceso fibrótico o de depósito.

Más de un siglo más tarde, Ross[3], integró ambas teorías al considerar la aterosclerosis como un proceso de respuesta inflamatoria a una agresión endotelial. Según esta teoría una diversidad de estímulos: mecánicos, químicos, biológicos o inmunológicos pueden ser capaces de provocar una lesión del endotelio vascular. Esta lesión puede ser mecánica pero también funcional, generándose el concepto de disfunción endotelial.

El endotelio tiene funciones endocrinas que regulan las actividades antiinflamatorias, mitógenas y de contractilidad de los vasos de la pared, así como del proceso hemostático.

La lesión endotelial desencadenaría una respuesta de infiltración monocitaria, alteraría la capacidad antitrombótica endotelial, su capacidad fibrinolítica, e incluso la respuesta vasomotriz.

Si esta lesión progresa, puede producirse la rotura de la barrera endotelial favoreciendo el paso hacia la pared de lipoproteínas y fibrinógeno, y alterando aun más la función reguladora endotelial.

Otra consecuencia del daño endotelial es la generación de procesos de coagulación, producidos por la pérdida de la capacidad antitrombogénica endotelial y el favorecimiento de la adhesión y agregación plaquetaria sobre el endotelio lesionado.

La respuesta inflamatoria a la lesión endotelial difiere de la que se produce en otros tejidos en dos aspectos: en que el origen del tejido conectivo es la célula muscular lisa y en la cronicidad y difícil reversibilidad del proceso.

Para el grupo de investigación de Fuster[4] el daño endotelial se puede clasificar en tres estadios:

Estadio I: Daño funcional pero no morfológico. Pueden ser debidas a pequeñas alteraciones del flujo intraluminal (zonas de flexión, hipertensión arterial, ramificaciones arteriales) o del interior de la propia pared (isquemia de los *vasa vasorum*). Cuando las lesiones de este estadio se mantienen se van desarrollando de forma crónica lesiones ateromatosas, que se verá favorecido por circunstancias como la hiperlipemia, irritantes químicos del tabaco, inmunocomplejos circulantes y eventuales infecciones. Con el depósito de macrófagos en el espacio subintimal, se produce la liberación de sustancias tóxicas como enzimas proteolíticas, radicales libres, etc y que conduce al estadio II.

Estadio II: Denudación del endotelio con daño intimal, pero la lámina elástica interna se mantiene intacta. En esta fase la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, secundario a la activación de la cascada de la coagulación puede dar lugar a trombosis.

Estadio III: Afectación de las capas íntima y media. Con predisposición a la trombogénesis.

Inflamación en aterosclerosis:

Los procesos inflamatorios dirigen muchos aspectos de la biología de las placas de ateroma que determinan su evolución clínica[5].

La inflamación es considerada como la llave reguladora del proceso que vincula múltiples factores de riesgo de la aterosclerosis y sus complicaciones como la alteración de la biología arterial.

La respuesta inflamatoria en la aterosclerosis implica elementos tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.

Inmunidad Innata:

Existe una implicación temprana tanto de los monocitos como macrófagos durante la aterogénesis. Los monocitos dan lugar a los macrófagos, que en la íntima arterial se transforman en células espumosas, células distintivas de la estría lipídica.

Monocitos:

Los trabajos recientes se han centrado en la heterogeneidad de los fagocitos mononucleares. Actualmente se distingue un subconjunto proinflamatorio de otra población de monocitos menos inflamatorios. El subconjunto inflamatorio expresa altos niveles del marcador de superficie celular Ly6C/GR-1 (conocido también como GR-1) en el ratón. Estos monocitos inflamatorios expresan altos niveles de receptores toll-like (TLR), de TNF, IL-1 y otras citoquinas. El subconjunto menos inflamatorio expresa niveles altos de factor de crecimiento transformador beta (transforming growth factor o TGF- β), receptores basura CD36 y SR-A, de mediadores angiogénicos incluidos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Células dendríticas

Las células dendríticas presentan antígenos a los linfocitos T, vinculando así la inmunidad innata con la adaptativa. Expresan moléculas HLA, CD 80/86 y CD40.

Mastocitos:

Producen diversos mediadores como la histamina, los leucotrienos, la quimasa, trytasa, la interleucina 6 (IL-6) y el interferón gamma (IFN- γ). Los estudios recientes sostienen un papel causal a los mastocitos en la aterosclerosis en ratones.

Plaquetas:

También intervienen en la inmunidad adaptativa. Cuando están activadas exteriorizan el ligando CD40 y liberan mediadores incluidos: RANTES (regulated and cel T expressed secreted), proteína mielóide MRP-8/14, y factor de crecimiento plaquetario (PDGF) y TGF- β .

Inmunidad adaptativa

Las sucesivas evidencias atribuyen un papel regulador clave de la inflamación a la inmunidad adaptativa en la aterosclerosis y sus complicaciones.[6]

Los linfocitos T organizan su respuesta inmune al encontrarse con los antígenos presentados por las células dendríticas. Los posibles antígenos que estimulan las células T incluyen algunas proteínas de choque térmico, algunos componentes de las lipoproteínas plasmáticas, y potencialmente estructuras microbianas. El clon celular que reconoce estos antígenos proliferan para amplificar la respuesta inmune. Previamente a una nueva exposición a estos antígenos específicos, las células T producen citoquinas y desencadenan la inflamación. Como caracteriza a la inmunidad adaptativa esta respuesta inflamatoria es más lenta y estructurada que la respuesta innata.

Las células implicadas son:

Linfocitos T helpers:

Las células T helpers encabezan el reconocimiento antigénico, y se clasifican en 2 subgrupos funcionales conocidos como Th1 y Th 2. La respuesta de los Th1 generalmente amplifica la vía inflamatoria a través de la secreción de citoquinas como el interferón gamma. Esta respuesta parece agravar la aterosclerosis.

Un subgrupo recientemente reconocido, las células Th17, ejercen unas acciones particularmente proinflamatorias.

Las Th2 elaboran citoquinas que pueden modular la inflamación, como la IL-4 que puede promover inmunidad humoral, por lo que el papel de la Th2 en la aterosclerosis es controvertido.

Linfocitos T reguladores (Treg)

Los linfocitos T reguladores pueden reducir la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, los T reguladores y los Th2 pueden contrarrestar el efecto proinflamatorio de los Th1 y los Th17.

Los Thelper y los Treg expresan CD4 en sus superficie, sin embargo un tercio de las células T son de un tipo diferente que porta marcadores CD8 y reconoce antígenos unidos a moléculas HLA de muchos tipos celulares, típicamente agentes virales de células infectadas. Cuando están activadas, las células T CD8 matan células vecinas. Diversos mediadores producidos en las lesiones pueden reclutar CD8 capaces de matar células musculares lisas y macrófagos, procesos vinculados con el crecimiento y complicación de las lesiones.

Los CD4 y CD8 comparten la capacidad de reconocer proteínas antigénicas unidas a moléculas HLA en las superficies celulares. Por el contrario, las células T natural killer (NKT) responde ante los antígenos lipídicos presentados por las moléculas CD1. Una vez activadas, las NTK producen citoquinas proinflamatorias que promueven la aterosclerosis.

Inmunidad humoral

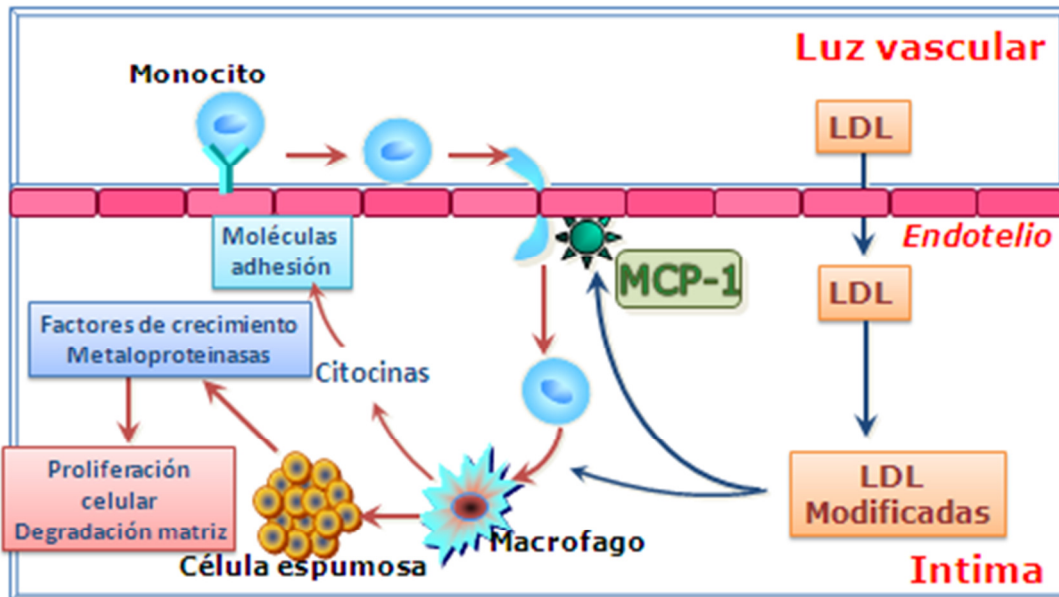
Los linfocitos B secretan anticuerpos que como las células T pueden reconocer millones de diversas estructuras. Varias líneas de investigación sugieren que la inmunidad humoral puede atenuar más que promover la aterosclerosis. Por ejemplo, la esplenectomía agrava la aterosclerosis.[7] En estudios con ratones se ha observado que en los hipercolesterolémicos se desarrolla una fuerte respuesta humoral dirigida contra epítomos característicos de LDL oxidadas[8, 9]. También se ha visto que la inmunización de conejos o ratones con LDL oxidadas atenúa la aterosclerosis. Estos hallazgos subrayan la visión de las defensas del huésped frente a agentes infecciosos se puede solapar con la vía inflamatoria implicada en la aterosclerosis. Esta observación de que la inmunidad humoral contra las LDL oxidadas puede proteger contra la aterosclerosis ha inspirado exploraciones terapéutica sobre vacunas contra las LDL oxidadas para mitigar la enfermedad.

Bajo condiciones normales el endotelio de la pared vascular resiste la adhesión y agregación plaquetaria y promueve la fibrinólisis. Cuando el endotelio es activado por estímulos como la hipertensión, el tabaco, una dieta no saludable, la obesidad, la insulina resistencia o la inflamación, las células endoteliales expresan una serie de moléculas de adhesión (como la VCAM-1) que selectivamente reclutan varios tipos de leucocitos. Los monocitos se adhieren al endotelio disfuncional uniéndose a las moléculas de adhesión leucocitarias, no expresadas en el endotelio normal, pero inducidas por mediadores asociados con los factores de riesgo, como las citoquinas proinflamatorias, la angiotensina II y las lipoproteínas oxidadas.

Una vez que los monocitos se adhieren al endotelio activado, las proteínas proinflamatorias y las citoquinas generan un estímulo quimiotáctico que les induce a entrar en la íntima. Dentro de la íntima, los monocitos maduran a macrófagos, los cuales expresan receptores “basura” (o “scavengers”) que les permiten fagocitar lipoproteínas, transformándose en células espumosas, cargadas de lípidos. Los macrófagos proliferan dentro de la íntima manteniendo y ampliando el proceso inflamatorio a través de la liberación de factores de crecimiento y citoquinas, incluso enzimas que destruyen la matriz extracelular, como son la metaloproteinasas (MMPs) y el factor procoagulante tisular (TF). Según algunos estudios en ratones, el reclutamiento de los monocitos no sólo se produce en las etapas iniciales de formación de la placa de ateroma, sino que continua en las lesiones ya establecidas[10].

La respuesta inmunitaria implicada en la formación de la placa de ateroma se sintetiza en la **Ilustración 2.**

Ilustración 2: Proceso inflamatorio en la formación de la placa de ateroma*



* Traducido y adaptado de Philip Barter. "Role of Lipoproteins in Inflammation". Publicado en <http://www.lipidsonline.org>.

1. Los monocitos se adhieren fuertemente a las células endoteliales y migran al espacio subendotelial donde se diferencian en macrófagos. Los macrófagos liberan una serie de sustancias químicas, entre ellas las citocinas y se cargan de lípidos transformándose en células espumosas. Los macrófagos y las células espumosas secretan factores de crecimiento que activan la proliferación celular y la producción de matriz celular, así como metaloproteinasas que degradan esta matriz. Por lo tanto, los macrófagos y las células espumosas contribuyen ambos al crecimiento de la lesión y pueden contribuir a la inestabilidad de la placa y los efectos trombóticos.[2. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis--an update*. N Engl J Med, 1986. **314**(8): p. 488-500.
2. Las LDL modificadas promueven la diferenciación de los monocitos a macrófagos, un paso clave en el proceso inflamatorio del desarrollo de la aterosclerosis. Los macrófagos activados expresan receptores "basura" (*scavengers*) a través de los cuales captan las LDL modificadas, acumulan los lípidos y se convierten en células espumosas.
3. Las citosinas liberadas por los macrófagos, especialmente el TNF - α y la IL-1, activan las células endoteliales para expresar moléculas de adhesión celular para los monocitos, favoreciendo su migración al espacio subendotelial por la MCP-1[11. Kannel, W.B., *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. Am J Cardiol, 1976. **37**(2): p. 269-82.

Inflamación y trombosis

La ruptura de la capa fibrosa de la placa de ateroma y la trombosis secundaria causa la mayoría de los casos de infarto de miocardio. La inflamación regula la fragilidad de esta capa fibrosa, así como el potencial inflamatorio de la placa. Además de los macrófagos, los linfocitos T juegan un papel importante en el proceso inflamatorio que desencadena la trombosis. Los linfocitos T entran en la íntima mediante la unión a los V-CAM 1 y en respuesta fundamentalmente al interferón gamma (IFN- γ) inducido por diversas quimioquinas. Estas quimioquinas se unen al receptor específico expresado por los linfocitos T de la placa. Cuando los linfocitos T están activados en la íntima producen citoquinas inflamatorias (ligando CD40, CD 154...), que inducen la degradación de la matriz extracelular y la producción del TF. Este factor inicia la cascada de la coagulación, aumentando la trombogenicidad del centro lipídico de la placa[5].

La inflamación también influye sobre el metabolismo del colágeno, molécula clave de la matriz que le confiere su estabilidad y dureza a la capa fibrosa. El IFN- γ producido por los linfocitos T en la placa inhibe la producción de colágeno por las células musculares lisas. Los linfocitos T también promueven la degradación del colágeno de forma indirecta a través de la producción local de citoquinas.

Por lo tanto, la inflamación actúa en todas las fases de la aterosclerosis, desde su inicio hasta sus últimas complicaciones como la trombosis.

Bibliografía:

1. Fuster, V., et al., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1)*. N Engl J Med, 1992. **326**(4): p. 242-50.
2. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis--an update*. N Engl J Med, 1986. **314**(8): p. 488-500.
3. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
4. Fuster, V., et al., *Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts*. Circulation, 1990. **82**(3 Suppl): p. II47-59.
5. Libby, P., et al., *Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice*. Circ J, 2010. **74**(2): p. 213-20.
6. Hansson, G.K. and P. Libby, *The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(7): p. 508-19.
7. Caligiuri, G., et al., *Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice*. J Clin Invest, 2002. **109**(6): p. 745-53.
8. Hartvigsen, K., et al., *The role of innate immunity in atherogenesis*. J Lipid Res, 2009. **50 Suppl**: p. S388-93.
9. Chou, M.Y., et al., *Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans*. J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1335-49.
10. Swirski, F.K., et al., *Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(27): p. 10340-5.
11. Kannel, W.B., *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. Am J Cardiol, 1976. **37**(2): p. 269-82.