

ATEROSCLEROSIS: ORIGEN Y DESARROLLO DE UNA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR PREVALENTE

por BEATRIZ MARTÍNEZ POVEDA* Y JUAN ANTONIO GUADIX DOMÍNGUEZ†

*PROFESORA SUSTITUTA INTERINA. DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

† INVESTIGADOR POSTDOCTORAL. DEPARTAMENTO BIOLOGÍA ANIMAL, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA. CAMPUS DE TEATINOS, 29071, ESPAÑA.

BMPOVEDA@UMA.ES, JAGUADIX@UMA.ES

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, aterosclerosis

Keywords: Cardiovascular disease, atherosclerosis

Enviado: 8 de octubre de 2016

Aceptado: 7 de diciembre de 2016

Las tasas de mortalidad debidas a las enfermedades cardiovasculares en España son muy elevadas, lo que supone un elevado coste médico, farmacológico y hospitalario para la salud pública. Muchas de estas enfermedades derivan de complicaciones asociadas a la aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria que afecta a las arterias causando lesiones en sus paredes. En este artículo hemos querido dar a conocer esta enfermedad, explicando cómo se origina, cómo progresa, qué herramientas se usan para su diagnóstico y cómo podemos combatirla.

In Spain, mortality rates derived from cardiovascular diseases are very high, resulting in high medical, pharmacological and hospital costs. Many of these diseases arise from atherosclerosis, an inflammatory disease which affects arteries triggering lesions in their walls. In this paper we present information to know more about this disease, about its origin, its progression, the tools used for its diagnosis and how can we fight against it.

¿Qué es la aterosclerosis?

En España, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte (el 28,6% varones y el 36,8% mujeres)^[1]. Las tres grandes enfermedades que causan un mayor número de muertes de etiología cardiovascular son la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca con origen no isquémico^[1]. Sin embargo, analizar la importancia de las ECV únicamente a raíz de las tasas de mortalidad no permite cuantificar el verdadero impacto de este grupo de enfermedades en la población española, ya que existe un alto número de afectados cuya lesión ha provocado una discapacidad permanente. Muchas de las ECV se manifiestan como consecuencia de la aparición de procesos de aterosclerosis, como es el caso de la CI y la enfermedad cerebrovascular, de ahí la importancia de prevenir, diagnosticar y tratar la aterosclerosis como paso fundamental en la prevención de ECV.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las arterias de mediano y gran calibre de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza, fundamentalmente, por la aparición de lesiones en la pared arterial. No debemos confundir la aterosclerosis con la arterioesclerosis, un término genérico que se refiere al engrosamiento y endurecimiento de las arterias, independientemente de su ta-

maño. Como característica principal, durante la progresión de la aterosclerosis se generan lesiones en la pared vascular de las arterias (llamadas comúnmente placas de ateroma) compuestas fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias. La aparición de las placas de ateroma puede ocasionar la obstrucción directa del riego sanguíneo a órganos cercanos, aunque la situación puede complicarse aún más si se produce la ruptura de la placa. En este caso se forma un trombo en la superficie de la placa que al desprenderse puede llegar a bloquear el riego sanguíneo en órganos distantes a las lesiones originales. Aunque la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales)^[2].

La aterosclerosis es una patología que empieza en la juventud, aunque su manifestación clínica suele darse a edades avanzadas en forma de episodios cardiovasculares agudos. Su progresión es dependiente de los factores clásicos de riesgo vascular (hábito fumador, hiperlipidemia, diabetes, hipertensión, obesidad, sedentarismo y estrés). Aunque el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica cuando presenta manifestaciones clínicas es relativamente sencillo, es mucho más complicado diagnosticarla cuando está en fase subclínica. Pero es el diagnóstico precoz el

que tiene mayor interés debido a que, en un alto número de ocasiones el primer episodio cardiovascular agudo es mortal o deja importantes secuelas. Un reciente estudio realizado en España (estudio PESA, *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) arroja datos muy interesantes sobre la aparición de aterosclerosis en fase subclínica^[3]. Utilizando métodos de imagen analizaron la presencia de lesiones de ateroma en las principales arterias en una extensa cohorte de participantes asintomáticos, encontrando que la prevalencia de aterosclerosis subclínica en la cohorte era del 63%. Estos hallazgos subrayan la importancia del uso de métodos de imagen como herramienta fundamental para la prevención temprana de la enfermedad.

Las herramientas que comúnmente se emplean para el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica en fase subclínica son^[2]:

- **Tablas de riesgo:** La estimación del riesgo cardiovascular es una aproximación indirecta a la carga aterosclerótica de un sujeto. Para el cálculo de este riesgo se han desarrollado varias tablas y ecuaciones, basadas en estudios de cohortes, en las que introduciendo diversos parámetros (edad, sexo, presencia de factores de riesgo) se obtiene una estimación del riesgo de presentar un evento cardiovascular en los próximos años.
- **Métodos de imagen anatómica y molecular:** Son herramientas directas para la identificación de lesiones de ateroma en arterias. Existen diversas aproximaciones tecnológicas con las que se puede obtener una importante información sobre la carga aterosclerótica de un paciente. Debemos distinguir entre métodos de imagen anatómica y métodos de imagen molecular. Los métodos de imagen anatómica permiten detectar los estrechamientos de las arterias y la localización de las placas de ateroma, y pueden, en el caso de algunos métodos concretos, informar cualitativamente de la composición de la placa de ateroma. Los métodos de imagen molecular son capaces de captar aspectos biológicos de la placa de ateroma, permitiendo identificar procesos moleculares característicos de las distintas fases de la progresión de la placa y así diagnosticar con más precisión el estado de avance de la enfermedad. Algunas de las técnicas más ampliamente empleadas son la angiografía arterial o arteriografía, la eco-Doppler, la angiorresonancia, la

ultrasonografía de alta resolución, la pletismografía, la tomografía axial computarizada espiral, la ecografía intraluminal, la angioscopia, las pruebas de disfunción endotelial, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética, las pruebas de medicina nuclear o la TC de haz de electrones.

- **Biomarcadores séricos de aterosclerosis:** En los últimos años se han propuesto numerosos marcadores séricos como predictores de aterosclerosis y de su complicación trombótica. Entre ellos se incluyen marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas y marcadores de trombosis como el fibrinógeno o el inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1).
- **Índice tobillo-brazo:** El índice tobillo-brazo (ITB) es una prueba de realización sencilla y gran reproducibilidad, útil para la detección de la enfermedad arterial periférica (EAP). Es el resultado de dividir la tensión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo entre el valor de la PAS más alto de cualquiera de las arterias braquiales. Así, se obtienen 2 valores de ITB, uno para cada miembro inferior, seleccionando como definitivo el más bajo de los dos. Un ITB <0,9 identifica una obstrucción >50% en el territorio vascular de los miembros inferiores en relación con la arteriografía.

Formación de la placa de ateroma

Para entender cómo se forman las placas de ateroma hay que conocer en primer lugar la estructura de una arteria y los tipos celulares que la componen (Figura 1)^[4]. Si realizamos un corte transversal de una arteria podemos diferenciar tres capas llamadas túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La túnica íntima está formada por células endoteliales que tapizan la cara interna del vaso y el tejido conectivo subyacente, en contacto directo con el endotelio; en humanos se ha visto además que contiene un pequeño número de células musculares lisas vasculares (VSMC). La túnica media es la capa más gruesa de la arteria y está compuesta fundamentalmente por VSMC, y fibras elásticas. La túnica adventicia es la capa más externa de la arteria, está formada por tejido conectivo y es rica en colágenos; en arterias de gran calibre esta capa está irrigada por una red de capilares que recibe el nombre de *vasa vasorum*.



Figura 1. Representación gráfica del incremento de la inflamación vascular durante el proceso aterosclerótico (de izquierda a derecha y de arriba a abajo). Las distintas secciones transversales del vaso arterial muestran la morfología presente desde una sección normal hasta la ruptura de la placa de ateroma.

Los factores que desencadenan la formación de la placa de ateroma son básicamente la dislipidemia (alteración en el metabolismo de los lípidos que cursa con un aumento de la concentración de lipoproteínas y lípidos en sangre), la hipertensión (elevada presión de la sangre) o señales inflamatorias directas (citoquinas como $TNF\alpha$). El endotelio de la arteria es fundamental en los primeros pasos ya que sobre él inciden directamente estos factores produciéndose un cambio en el endotelio conocido como «activación endotelial». En el endotelio activado se inducen vías de señalización pro-inflamatorias, hay aumento en la permeabilidad vascular y se expresan moléculas de adhesión en la superficie celular que promueven la infiltración de células inflamatorias (monocitos y linfocitos) a la pared vascular. Las lipoproteínas circulantes de baja densidad (LDL) atraviesan el endotelio activado más fácilmente y se acumulan en la túnica íntima, donde si no son retirados por un mecanismo de transporte reverso de colesterol, se oxidan por acción de diversos enzimas transformándose en LDL oxidadas (LDL-ox). Los macrófagos tisulares, diferenciados a partir de los monocitos infiltrados, endocitan las LDL-ox, transformándose en células espumosas y produciendo un acúmulo de colesterol en la pared arterial. A su vez, los macrófagos secretan IL1b y TNF (citoquinas pro-inflamatorias) que agravan la situación^[5,6].

Enmarcado en este escenario inflamatorio de la pared arterial, durante la progresión de la placa de ateroma las células musculares lisas de la túnica me-

dia, migran a la túnica íntima. Las VSMC en la túnica íntima activan su proliferación de forma excesiva y descontrolada (en respuesta a señales como el PDGF) contribuyendo así al crecimiento de la lesión. La composición de la túnica íntima cambia de forma radical, pasando a contener colágeno y elastina secretado por las VSMC, una matriz extracelular más propia de la túnica media. La proliferación de las VSMC y el cambio en la composición de la matriz extracelular van a dar lugar a la formación de una capa fibrosa subendotelial (*fibrous cap*) que va a recubrir la superficie de la placa de ateroma. Bajo esta capa fibrosa se acumulan células inflamatorias, lípidos, cristales de colesterol y células muertas (muchas células espumosas entran en apoptosis y mueren, liberando colesterol), formándose el llamado núcleo necrótico (*necrotic core*)^[5,6].

Como episodio final en esta progresión patológica, en placas de ateroma avanzadas se produce una rotura de la capa fibrosa que conlleva la liberación de componentes de la placa y la acumulación de plaquetas circulantes en la zona de daño; hablamos entonces de una placa vulnerable por comparación con las placas estables, en la que no se llega a producir la ruptura de la capa fibrosa. Se forma entonces un trombo que puede obstruir total o parcialmente el lumen arterial en la zona de la placa e impedir por tanto la circulación de la sangre y el suministro de oxígeno a los distintos tejidos, causando la muerte celular o necrosis de los tejidos irrigados por dicha arteria, o bien desprenderse y obstruir vasos lejanos

a la zona de aparición de la placa^[5,6].

El estudio de la proliferación celular en placas de ateroma ha suscitado mucho interés en los últimos años, y muchos expertos en aterosclerosis han centrado sus investigaciones en esclarecer hasta qué punto el control de esta proliferación puede suponer una diana que ayude a mejorar la evolución de la enfermedad.

Proliferación en la placa de ateroma

La proliferación de la VSMC, así como de otros tipos celulares durante la progresión de la aterosclerosis es actualmente objeto de estudio de muchos grupos de investigación, ya que no se conoce con exactitud los mecanismos que desencadenan y dirigen este proceso en la placa de ateroma. Los trabajos realizados en modelos animales (ratones) se centran en establecer la implicación de proteínas reguladoras del ciclo celular, tales como P53 y RB, y P27Kip1 y P21Cip1 (miembros de la familia de Cip/Kip) en este contexto aterogénico. Antes de hablar de estos estudios es necesario saber que para estudiar la aterosclerosis en ratones se utilizan modelos genéticamente modificados en los que se eliminan proteínas implicadas en el transporte de colesterol a través del endotelio (los más usados son los ratones *sin ApoE* y *sin LDLR*). Estos animales se someten además a una dieta rica en colesterol y grasas para acelerar la aparición de placas de ateroma en las arterias.

Uno de los principales reguladores de la proliferación en la placa de ateroma es el gen P53. *P53* es un gen supresor de tumores que se activa en respuesta a estrés y, a través de su papel como factor de transcripción, controla el ciclo celular induciendo su parada en las fases G1 o G2, activando procesos de apoptosis y senescencia celular. El papel de P53 en la aterosclerosis parece ser protector: varios estudios de inactivación de P53, tanto global como específica de tejido, revelan que al eliminar esta proteína se produce un aumento en las lesiones de ateroma en ratones. Se ha observado un aumento de proliferación celular y una disminución de apoptosis en las placas de ateroma de estos animales, aunque el mecanismo exacto del papel ateroprotector de P53 no se ha esclarecido totalmente existiendo controversias experimentales^[7].

Una observación similar la encontramos en ratones en los que se ha delecionado *RB* específicamente en macrófagos, ya que estos animales presentan un aumento en las placas de ateroma, producido por un aumento de proliferación de macrófagos, sin afectar a la apoptosis de estas células. RB, como proteína inductora de la parada del ciclo celular en la fase G1

y activadora de apoptosis, tiene por tanto un papel ateroprotector controlando principalmente la proliferación de macrófagos en las placas de ateroma.

El gen supresor de tumores *P27Kip1* actúa inhibiendo ciclinas dependientes de kinasas, contribuyendo así a la quiescencia celular, y es reprimido por señales mitogénicas para permitir la entrada de la célula en el ciclo celular. Al igual que ocurre con *P53* y *RB*, la inactivación de *P27Kip1* en modelos de ratón acelera la aterosclerosis, incrementando la proliferación de VSMC y macrófagos en las placas de ateroma, y afectando a la respuesta inflamatoria en las lesiones al aumentar la expresión por parte de macrófagos de las citoquinas CCL2/MCP-1 y CCL5/RANTES.

Contrariamente a lo observado con *P53*, *RB* y *P27Kip1*, la inactivación de *P21Cip1*, el principal gen diana de P53, reduce la aterosclerosis en modelos de ratón. Este inesperado papel pro-aterogénico de P21Cip1 parece ser independiente de su papel como modulador del ciclo celular, observándose que al inactivar *P21Cip1* se activan otros reguladores de ciclo celular (P16Ink4a, RB y P53), que compensarían la deficiencia de P21Cip1 en los modelos experimentales y por tanto la proliferación en la placa de ateroma no se vería afectada. Su papel pro-aterogénico estaría más ligado a su acción sobre macrófagos, activando la producción de citoquinas pro-inflamatorias, inhibiendo su apoptosis y disminuyendo su actividad fagocítica.

Muchas de las evidencias obtenidas en modelos animales acerca del papel de la proliferación en el desarrollo de la aterosclerosis pueden trasladarse a la enfermedad en humanos. En tejidos humanos se ha observado una mayor proliferación en lesiones de ateroma comparando con zonas arteriales sanas (aunque en esto también podemos encontrar algunas controversias). Paralelamente también se ha visto que existe una expresión diferencial de reguladores de ciclo celular entre zonas sanas arteriales y lesiones de ateroma.

Perspectivas clínicas en el campo de la aterosclerosis

La investigación básica y clínica centrada en conocer los procesos que rigen la formación y progresión de las placas de ateroma han dado mucha luz al conocimiento de esta enfermedad, permitiendo la identificación de nuevas dianas moleculares para la generación de fármacos además de la caracterización de marcadores útiles para el diagnóstico de la enfermedad. La combinación de estos conocimientos con el gran avance de la tecnología enfocada a los méto-

dos de imagen molecular están permitiendo que los diagnósticos se hagan cada vez en fases más tempranas, contribuyendo así a la prevención de episodios cardiovasculares. En cuanto al tratamiento farmacológico de la aterosclerosis, hay que señalar que están destinados a evitar el empeoramiento de la enfermedad aunque no son efectivos para reducir las lesiones ya presentes. Se pueden utilizar estatinas (básicamente, las estatinas disminuyen los niveles de LDL en sangre, reduciendo la hiperlipidemia) o anticoagulantes, entre otros, combinados por supuesto con una disminución de factores de riesgo cardiovascular a través de un estilo de vida más saludable. En este sentido, los datos derivados del estudio PESA apuntan a que los nuevos modos de alimentación caracterizados por el alto consumo de carne roja, comidas preparadas, aperitivos salados y bebidas azucaradas y alcohólicas, llevados a cabo por personas que habitualmente y por motivos laborales comen fuera de casa, están asociados a una prevalencia mayor de aterosclerosis subclínica^[8].

Abreviaturas

EAP: enfermedad arterial periférica
ECV: enfermedades cardiovasculares
CI: cardiopatía isquémica
ITB: índice tobillo-brazo
LDL: lipoproteínas de baja densidad

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1
PAS: tensión arterial sistólica
PCR: proteína C reactiva
PESA: *Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*
TC: tomografía computarizada
VSMC: células musculares lisas vasculares

Referencias

- ¹Brotans C y otros. Cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arterioscl* 25 (5):203-210, 2013.
- ²Lahoz C y Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* 60 (2):184-195, 2007.
- ³Fernández-Friera L y otros. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort. The PESA (Progression of early subclinical atherosclerosis) study. *Circulation* 131 (24):2104-13, 2015.
- ⁴Tahara N y otros. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med* 50:331-334, 2009.
- ⁵Libby P y otros. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473:317-25, 2011.
- ⁶Yordagul A y otros. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochemical Journal* 473:1281-95, 2016.
- ⁷Fuster JJ y otros. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies. *Cardiovascular Research* 86:254-264, 2010.
- ⁸Peñalvo JL y otros. Association between a social-business eating pattern and early asymptomatic atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 68 (8):805-14, 2016.