

Proliferación intimal y lesión aterosclerótica de las coronarias. Estudio patomorfológico y morfométrico

Intimal proliferation and the coronary atherosclerotic lesion. Morpho-pathologic and morphometric study

Dra. Elizabeth Expósito Paret; Dra. María A. Barrios Rodríguez; Lic. María Luisa Cepero Chaviano; Dr.C José E. Fernández Britto; Dr. Roberto Wong Navarro

Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo a una muestra consecutiva de 50 fallecidos, con el objetivo de analizar las posibles diferencias cuantitativas de la proliferación intimal, así como de las lesiones ateroscleróticas de las dos ramas principales de las coronarias: coronaria derecha y descendente anterior, y sus eventuales asociaciones. Las muestras procedentes del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech" fueron analizadas en el laboratorio de Histología del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey. La muestra fue dividida en dos grupos: de alto nivel aterosclerótico (ANA) y de bajo nivel aterosclerótico (BNA) con 22 y 28 fallecidos respectivamente. Los datos primarios se recogieron del protocolo de necropsias y de la historia clínica. Las lesiones ateroscleróticas fueron identificadas por la técnica de Holman y mapeadas utilizando un acetato transparente, se tomaron fragmentos de tejido de la pared de ambos segmentos en sitios predeterminados para las mediciones del grosor intimal. El estudio cuantitativo se realizó de forma computarizada, a través del procesamiento digital de imágenes. La estadística descriptiva (media y desviación estandar), así como la comparativa (test de Student) y la correlación de Pearson, se realizaron con el paquete estadístico NCSS para las mediciones de las lesiones ateroscleróticas y de la proliferación intimal. Como resultado se obtuvo que los mayores valores de la media de las medidas de proliferación intimal se encontraron en la rama descendente anterior en el grupo de ANA (0, 2957), también fueron mayores en este grupo las medias de las variables relacionadas con la gravedad del proceso aterosclerótico: placas fibrosas (0, 1268), placas graves (0,0446), total de aterosclerosis (0, 2028), obstrucción (0, 3876) y estenosis (1, 2295). El estadístico de correlación de Pearson exhibió significación positiva entre la proliferación intimal y las placas fibrosas, el total de aterosclerosis y los índices de obstrucción y estenosis, tanto para la coronaria derecha, como para la descendente anterior, esta última mostró además correlación positiva para las placas graves, la correlación fue inversa y estadísticamente significativa en ambas ramas arteriales entre la proliferación intimal y el índice de benignidad. Se concluyó que la descendente anterior fue el sector arterial más afectado por las lesiones ateroscleróticas, presentando los mayores valores de proliferación intimal en el

grupo de ANA y se evidenció una fuerte asociación entre el engrosamiento intimal y el proceso aterosclerótico.

DeCS: ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA/patología.

ABSTRACT

The objective of the study was to analyze possible quantitative differences of the intimal proliferation, as well as atherosclerotic lesions of the two main branches of the coronary arteries, right coronary and anterior descending, and their eventual associations. It was a retrospective study for a consecutive sample of 50 deceased. Samples were taken from the Anatomic-Pathological Department of "Manuel Ascunce Domenech" Hospital, and processed in the Histology Laboratory of the Superior Medical Institute of Camagüey. The sample was divided into two groups, of high atherosclerotic level (HAL) and of low atherosclerotic level (LAL) with 22 and 28 deceased, respectively. Primary data were summarized from the necropsy protocols and medical records. Atherosclerotic lesions were identified by Holman's technic and mapped using a transparent acetate; tissue fragments were taken from the wall of both segments in predetermined zones for the measurement of intimal thickening; quantitative study was performed in a computed way through the digital processing of images. Descriptive statistics (mean and standard deviation) as well as comparative (Test "t" of student) and Pearson's correlation were carried out with the statistical package NCSS for the measurement of atherosclerotic lesions and intimal proliferation. Higher values of the intimal proliferation measure mean were found in the anterior descending branch in the HAL group (0.2957), as well as means also were higher of variables related with the severity of the atherosclerotic process: fibrous plates (0.1268), severe plates (0.0446), total of atherosclerosis (0.2028), obstruction (0.3876), and stenosis (1.2295). The statistics of Pearson's correlation showed positive significance among intimal proliferation and fibrous plates, the total of atherosclerosis and the obstruction rates and stenosis either for right coronary or the anterior descending arteries. The last one showed also positive correlation for severe plates, correlation was inverse and statistically significant in both arterial branches among the intimal proliferation and benignity rate. Concluding, the descending anterior artery was the arterial sector more affected by atherosclerotic lesions presenting higher values of intimal proliferation in the HAL group; and a strong association was observed among the intimal thickening and the atherosclerotic process.

DeCS: CORONARY ARTERIOSCLEROSIS/ pathology

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la aterosclerosis se considera como causante de un importante grupo de enfermedades ampliamente difundidas,¹ sin embargo, hay gran variabilidad de afectación según los distintos grupos étnicos, socioeconómicos, geográficos e incluso individuales, sugiriendo esto que la aterosclerosis no es consecuencia inevitable de la vida.²

La aterosclerosis constituye un grave problema de salud en Cuba y en otros países del mundo, son muchas las investigaciones que se realizan para conocer cada día mejor, sus posibles causas y consecuencias así como su posible prevención, dedicando muchos esfuerzos y recursos al estudio de su posible regresión.³⁻⁵

Estudios epidemiológicos indican que ciertos factores genéticos o adquiridos aumentan el riesgo

de aterosclerosis; algunos de ellos como edad, sexo y predisposición familiar, son compañeros inevitables en nuestra vida, pero otros son potencialmente evitables tales como la hiperlipidemia, la obesidad y el tabaquismo.⁶⁻⁹

El estudio microscópico de la pared arterial ha sido abordado por diferentes autores en la búsqueda incesante de explicar la génesis de esta enfermedad.¹⁰⁻¹⁴

Dentro de estos estudios parece jugar un importante papel la caracterización del engrosamiento intimal.¹⁵ Se plantea que este engrosamiento consiste en el aumento de grosor de la íntima arterial como consecuencia del depósito exagerado de sustancia intercelular y la proliferación o aumento del número de células, propias de esa capa y de otras, unas provenientes de la sangre como los macrófagos, y otras como emigrantes de la capa media del vaso como son las células musculares lisas.^{10,16-18}

Pesonen¹⁹ por su parte afirma, que el engrosamiento intimal es un precursor importante de la aterosclerosis, pudiendo ser éste inducido por factores extrínsecos e intrínsecos.

Con el objetivo de estudiar, utilizando el Sistema Aterométrico (SA), las lesiones ateroscleróticas de las dos ramas principales de las arterias coronarias y la proliferación intimal, a través del procesamiento digital de imágenes, así como analizar las eventuales correlaciones entre la proliferación intimal y las diferentes lesiones ateroscleróticas, se realizó la presente investigación.

MÉTODOS

Se estudiaron arterias coronarias de 50 pacientes fallecidos y necropsiados de causas clínica y médico legales en mayores de 15 años procedentes del Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech". El hecho de que un número importante de fallecidos fuese, en su mayoría personas jóvenes, cuya causa de muerte fue de carácter médico legal, hizo que la edad promedio de la muestra fuese relativamente baja (51 años).

Los datos primarios se recogieron del protocolo de necropsias, de la historia clínica y del modelo de recolección del dato primario de la investigación de aterosclerosis del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Militar Central Dr. Carlos J. Finlay.

La disección de las coronarias se realizó en un tiempo menor o igual a las 48 horas a partir del fallecimiento.

Después de disecadas las arterias coronarias, se lavó suavemente la íntima con agua corriente y se adhirieron por la advertencia sobre cartones previamente humedecidos e identificados con el número de la necropsia, dejando expuesta la íntima. Fueron envueltas las muestras con algodón, y fijadas en formalina neutra al 10 % por más de 48 horas, se identificaron mediante la observación macroscópica y la palpación, los diferentes tipos de lesiones para el análisis cualitativo.

Estría Adiposa (lesión aterosclerótica grado I).

Placa Fibrosa (lesión aterosclerótica grado II).

Placa Grave (lesión aterosclerótica grado III y IV).

Utilizando un acetato transparente se realizó el mapeo de toda la íntima arterial.

El estudio cuantitativo de las lesiones ateroscleróticas se realizó de forma computarizada utilizando para esto un digitalizador MYPAD-A3 modelo K510 mK2 acoplado a una microcomputadora NEC PC 8201 corriendo un programa especialmente confeccionado para este tipo de trabajo.

Con el "mouse" del digitalizador se recorrieron los contornos de las áreas delimitadas en el análisis cualitativo, así como la longitud del sector vascular, obteniendo de la microcomputadora las áreas en mm² y la longitud en mm. Se utilizaron para este trabajo las variables arteriales del Sistema Aterométrico:²⁰

Variables normalizadas o relativas:

$X = x/s$ Superficie relativa de Estrías Adiposas.

$Y = y/s$ Superficie relativa de Placas Fibrosas.

$Z = z/s$ Superficie relativa de Placas "Graves".

$S = x+y+z = s/S$ Superficie relativa total de Aterosclerosis.

Variables ponderativas (Indices):

$W = 2Y + 3Z$ Índice de Obstrucción. Representa el volumen de obstrucción promedio de todas las lesiones ateroscleróticas distribuidas en cada arteria.

$P = 4W / r$. Índice de Estenosis. Se define en relación al aumento de la resistencia debido a la obstrucción y al tamaño de la arteria expresado mediante su radio. ($r = S/2P .1$)

$B = s + X s$ ($s = S - s/S$). Índice de Benignidad. Es la suma de la superficie relativa de endarteria no afectada por algún tipo de lesión (sana) y la superficie relativa de estrías adiposas, o sea, la superficie relativa de endarteria que no protruye hacia la luz.

Para el estudio de la proliferación intimal, se realizaron los procedimientos siguientes:

Se tomaron fragmentos de tejido de la pared de la arteria coronaria derecha (CD) y la descendente anterior (DA) en el tercer centímetro, se les realizó un corte transversal. Los fragmentos de tejidos se fijaron en formalina al 10% durante una semana. Las muestras fueron procesadas por el método clásico e incluidas en parafina. Los cortes se realizaron a 3 micrómetros de guías en la base Leitz modelo1207. Las coloraciones que se utilizaron fueron hematoxilina y eosina y Verhoeff. El estudio morfométrico se realizó con microscopio de luz previamente calibrado, utilizando cámara de televisión Sony acoplada, una tarjeta digitalizadora Eyegrabber y una microcomputadora LTEL cubana aplicando un software desarrollado para estudios morfométricos para análisis de imágenes, denominado MADIP (Morphological Analyses by Digital Imagen Processing). En el estudio se establecieron dos grupos, los pertenecientes al grupo de Alto Nivel de Aterosclerosis (ANA) y todos aquellos en los cuales la aterosclerosis no jugó un papel importante en su muerte se les clasificó como pertenecientes al de Bajo Nivel de Aterosclerosis (BNA).

Procedimientos estadísticos utilizados:

- Descriptivos: Media Aritmética.
- Desviación Estándar
- Comparativos: Test "t" de Student.
- Correlativos: Coeficiente de Correlación de Pearson

El tratamiento automatizado de la información se realizó en una microcomputadora personal con el paquete estadístico comercial NCSS (Number Cruncher Statistical System) versión 5.4.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muestra de este estudio constituida por 50 fallecidos, 20 hombres (40%) y 30 mujeres (60%). La edad promedio de la muestra en su conjunto fue de 51.36 años.

Cuando se dividió la población en los grupos de ANA y BNA el valor del corte transversal de la coronaria derecha (CD), 0,2527mm resultó menor que el de la descendente anterior (DA), 0,2957mm, para el grupo de ANA, ([Tabla 1](#)) , contrariamente sucedió con el grupo de BNA, donde el mayor valor se encontró en la coronaria derecha (0,1534mm). Como puede observarse la descendente anterior o arteria "asesina" presentó mayores valores en el grupo de

ANA que la coronaria derecha, todo lo contrario sucede en el grupo de BNA donde los mayores valores se presentaron en la coronaria derecha. Estos elementos concuerdan perfectamente con los resultados clínicos observados en la práctica médica diaria.⁵

Cuando se estudiaron estos valores de proliferación intimal comparando el comportamiento entre ambos grupos clasificatorios según nivel aterosclerótico en la coronaria derecha, hubo una diferencia de 0,0993mm a favor del grupo de ANA.

Stary²¹⁻²³ destaca como resultados de muchos años de investigación en esta temática de la proliferación intimal, que las dimensiones de la íntima arterial en condiciones normales pueden variar según la localización del área que se estudie y la anatomía de la arteria en cuestión. Es indudable que la distribución del flujo sanguíneo influye en la estructura de la pared arterial y la disposición de las células y sustancia intercelular de las mismas. De esta forma en las bifurcaciones arteriales se ha descrito un engrosamiento intimal de carácter normal conocido como proliferación de carácter adaptativo, el que en muchas ocasiones adquiere formas excéntricas y otras difusas. Precisamente para esta investigación se seleccionaron zonas de ambas coronarias donde estas áreas de proliferación adaptativa no existieran y se pudieran analizar sin dificultad la verdadera proliferación o engrosamiento intimal, como se refleja en los resultados de esta investigación. Como un ejemplo importante de la influencia de estos trabajos de Stary, se acepta hoy en día, la presencia normal de la íntima arterial de macrófagos aislados y cierta cantidad de células musculares lisas, tanto en su estado fenotípico sintético como contráctil. En esta investigación se midió el grosor de la íntima de ambas coronarias en todos los fallecidos, pero no fue objeto de la misma la cuantificación de las diferentes células que la integran, de manera que, en muchas ocasiones, este engrosamiento de proliferación intimal pudiera deberse al aumento en el número de células, en otras ocasiones al aumento de la sustancia intercelular y en la mayoría de los casos a ambas condiciones.

Cuando se aplica el test de comparación de medias aritméticas "t" de Student a los valores de la proliferación intimal entre los grupos clasificatorios del nivel aterosclerótico ([Tabla 2](#)) se observó que en la muestra había significación estadística para las variables estudiadas, confirmándose las diferencias que existen en los valores del engrosamiento intimal entre estos grupos.

Cuando se aplicó el test de comparación de medias aritméticas (test "t" de student), a las variables del SA entre los grupos de ANA y BNA, para la coronaria derecha ([Tabla 3](#)), se pudo observar que a excepción de las estrías adiposas (X) el resto de las variables presentó significación, siendo las más significativas las placas fibrosas (Y) ($p = 0,0001$) índices de obstrucción (W), estenosis (P) y benignidad (B), seguidas del total de aterosclerosis (S) ($p = 0,0001$) y de las placas graves (Z) ($p = 0,0195$).

Resultados similares se encontraron para la rama descendente anterior de la coronaria izquierda ([Tabla 4](#)), donde tampoco se encontró significación en las estrías adiposas (X) ($p = 0,2335$).

En este sentido se puede plantear que la estría adiposa se distribuye de forma similar en ambas arterias para los dos grupos estudiados. La ateromatosis suele afectar, en especial, las arterias del corazón, cerebro y vísceras abdominales, así como las arterias de los miembros inferiores.

Existen considerables variaciones individuales en su distribución, en algunos casos la aorta es la más afectada, en otros las arterias de la base del cerebro y las arterias coronarias. Con frecuencia las arterias coronarias están gravemente afectadas, encontrándose ya lesionadas en edades más tempranas que ninguna otra arteria.²⁴

De lo anterior se desprende que el proceso aterosclerótico puede avanzar más rápidamente en las arterias coronarias que en otras arterias, evidenciándose en el presente trabajo cierto grado de transformación rápida de una variedad de lesión aterosclerótica en otra.

Para las arterias CD y DA, los tres índices ponderativos del Sistema Aterométrico (obstrucción,

estenosis y benignidad) mostraron significación estadística muy fuerte.

Se realizaron los análisis estadísticos del producto, momento de la correlación de Pearson entre las variables de proliferación intimal y las del sistema aterométrico en la muestra de los resultados ([Tabla 5](#)).

En los análisis de las variables de la coronaria derecha, las estrías adiposas no muestran correlación alguna. Las placas fibrosas si exhiben un valor de correlación estadísticamente significativo de 0,4916 ($P < 0,0003$).

Con ello se puede inferir que el proceso aterosclerótico coronario, en estas edades se va definiendo por la placa fibrosa (Y), pues esta muestra una fuerte correlación directa con la proliferación intimal en ambas arterias coronarias estudiadas.

En la coronaria derecha, las placas graves tampoco resultaron significativas con las variables de la proliferación intimal.

Esto pudiera atribuirse al gran dominio que ejerce la placa fibrosa sobre el proceso aterosclerótico de las coronarias, sobre todo para la coronaria derecha.

Las variables total de aterosclerosis (S) y los tres índices ponderativos, de obstrucción (W), estenosis (P) y benignidad (b), si exhibieron unas correlaciones muy fuertes, con altos valores de significación estadística.

Debe destacarse el hecho de que los índices de benignidad exhiben un signo de correlación negativo en relación a los de los índices de obstrucción y estenosis que expresan y miden la gravedad del proceso aterosclerótico, lo que habla en términos muy favorables de la coherencia del sistema aterométrico.

Cuando se realizan los análisis de las variables de la proliferación intimal con los de la arteria descendente anterior, se observó que con la única excepción de las estrías adiposas, todas las demás variables descriptivas del SA exhibieron una correlación directa, con altos valores de significación estadística.

De estos resultados, se puede inferir la estrecha relación existente entre los distintos niveles de proliferación intimal y el desarrollo de las diferentes lesiones ateroscleróticas, así como que estos procesos son más marcados y más severos en la arteria descendente anterior que en la coronaria derecha.

CONCLUSIONES

1-La lesión aterosclerótica que expresa las mayores diferencias entre los grupos de ANA y BNA fueron las placas fibrosas.

2-Los mayores valores de proliferación intimal se encontraron en el grupo ANA, específicamente en la descendente anterior. En este grupo se observaron también los mayores valores de las medias de las variables estudiadas relacionadas con la gravedad del proceso como son: placas fibrosas (Y), placas graves (Z) y los índices de obstrucción (W) y de estenosis (P).

3- Las mayores diferencias de la proliferación intimal entre los grupos de ANA y BNA se observaron en la coronaria descendente anterior.

4- El coeficiente estadístico de correlación de Pearson exhibió significación positiva entre la proliferación intimal y las placas fibrosas (Y), el total de aterosclerosis (S) y los índices de obstrucción y de estenosis (W y P), tanto para la coronaria derecha como para la descendente anterior, esta última además mostró correlación positiva con las placas graves.

5- Los resultados de los análisis del coeficiente de correlación de Pearson referente a las variables del SA que expresan la benignidad del proceso aterosclerótico, estrías adiposas (X) e índice de benignidad (B), y las de proliferación intimal, no exhibieron correlación significativa con las estrías adiposas (X) y la correlación fue inversa y estadísticamente significativa con el índice de benignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Britto JE. Impacto que la diabetes y la hipertensión en su conjunto ejercen sobre la aterosclerosis responsable del infarto de miocardio y de la enfermedad cerebrovascular. *Invest Rev Aterosclerosis*. 1995;3(2):66-68.
2. Organización Mundial de la Salud: Informe anual de mortalidad, 1988.
3. Fernández-Britto JE. Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system. Thesis of Doctor in Medical Sciences. (Promotion B). Humboldt University of Berlin, 1987.
4. Gotto AM. Directions of atherosclerosis research in the 1980 and 1990s. *Circulation*. 1984;70:(III):56.
5. Robbins S, Cotram R. Patología Estructural y Funcional. Edición Revolucionaria. Tomado de la tercera edición en Español 1987: 968.
6. Pauletto P. Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis. *Hypertension*. 1991;17(4):75-81.
7. Fernández Britto JE. A new biometric system applying in experimental atherosclerosis: Proceeding of V Dresden Lipids Symposium. International Symposium of Lipoproteins and Atherosclerosis, Dresden, 1985.
8. Lewis DS, Mott GE. Deffered effects of preweaning diet on atherosclerosis in adolescent baboons. *Arteriosclerosis*. 1988;8:274-280.
9. Hauner H. Body fat distribution and its association with metabolic and hormonal risk factors in women with angiographically assessed coronary artery disease: Evidence for the presence of a metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 1994;105(2):209-216.
10. Barker S. The adventitia and atherogenesis: removal initiates intimal proliferation in the rabbit wich regress on generation of a "neoadventitia". *Atherosclerosis*. 1994;105(2):131-144.
11. Hirata Y. Experimental intimal thickening studies using the photochemically induced thrombosis model in the guinea-pig femoral artery. *Atherosclerosis*. 1994;107(1):117-124.
12. Hehrlein C, Svenson RH. Selective coagulation necrosis of canine adventitia and media induces extracellular matrix accumulation without neointima formation. *Atherosclerosis*. 1995;113(1):109-15.
13. Garipey J, Simon A. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia: Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail. *Atherosclerosis*. 1995;113(2):141-51.
14. Toborek M, Wiczorek M. Increased lipid peroxidation as a mechanism of methionine-induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*. 1995;115(2):217-24.

15. Haust MD. The natural history of human atherosclerosis lesions. In: Vascular Injury and Atherosclerosis . New York: Edited by Moore S. 1981.
16. Groves P. Kinetics of smooth muscle cell proliferation and intimal thickening in a pig carotid model of balloon injury. Atherosclerosis 1995; 117(1):83-96.
17. Seki J. FK409, a new nitric-oxide donor, suppresses smooth muscle proliferation in the rat model of balloon on angioplasty. Atherosclerosis. 1995;117(1):97-106.
18. Tîrziu D. Intimal thickenings of human aorta contain modified reassembled lipoproteins. Atherosclerosis. 1995;112(1):101-14.
19. Pesonen E. Intimal thickning in the coronary arteries of infants and children as on indicator of risk factors for coronary heart disease. Eur Heart J. 1990;11:53-60.
20. Fernández Britto JE, Carlevaro PV. Sistema Aterométrico: metodología estandarizada para el estudio de la lesión ateroesclerótica y sus consecuencias. Rev Cub Invest Biom. 1988;7 (3):113-123.
21. Stary HC, Stoll JD, Pleshinger JM. Mast cell location frequency and heterogeneity in normal and in atherosclerotic coronary arteries of children and young adults. FASEB J. 1990;4:115.
22. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. Eur Heart J. 1990;11(E):3-19.
23. Stary HC, Blankenhorn DH. A definition of the intima of human arteries of its atherosclerosis-prone regions. Circulation. 1992;85(1):391-405.
24. Anderson JR. Compendio de anatomía patológica y patología general. TI. La Habana: Ed. Científico Técnica. Instituto Cubano del Libro. 1982: 427-430.