

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana

ATEROSCLEROSIS, COLESTEROL Y PARED ARTERIAL: ALGUNAS REFLEXIONES

*Dr. José E. Fernández-Britto Rodríguez, Dr. José A. Castillo Herrera, Dr. Neptalí Taquechel Tusiente,
Dra. Aurora Barriuso Andino y Dr. Falcón Viláú*

RESUMEN

Los estudios que vinculan al colesterol con el desarrollo de la aterosclerosis, datan de la década de los años 50, los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la obesidad entre otros, han mostrado tener una fuerte asociación con el colesterol. En el presente artículo se aborda los elementos básicos actuales de la fisiopatología de la aterosclerosis relacionados con el colesterol y la pared arterial, se incluyó la fisiopatología de las lipoproteínas de baja densidad asociadas con el colesterol (LDL-c), los factores que influyen en su concentración entre los fluidos de la íntima y los extravasculares, el papel de las LDL-c modificadas en la íntima vascular, la contribución de la Lp(a) al desarrollo de la aterosclerosis, así como la participación de lipoproteínas de alta densidad asociadas con el colesterol (HDL-c) y su transporte reverso como mecanismo que se opone al proceso aterosclerótico.

Descriptores DeCS: ATEROSCLEROSIS/fisiopatología; LIPOPROTEINAS DEL COLESTEROL HDL/fisiología; LIPOPROTEINAS DEL COLESTEROL LDL/fisiología; FACTORES DE RIESGO.

La aterosclerosis y sus principales consecuencias orgánicas, la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebro vascular y la enfermedad vascular arterial periférica obstructiva, está considerada como la responsable de la primera causa de muerte en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar preponderante (Fernández-Britto JE. Atherosclerotic lesion: a morphometric study applying a biometric system [Thesis of doctor in Medical Sciences Promotion B]. Humbolt University of Berlin, 1987).¹

Desde la década de los años 50 se comenzó a responsabilizar a los lípidos y dentro de ellos principalmente al colesterol como uno de los factores más importantes en la producción de aterosclerosis. Su metabolismo, las enzimas que en el intervienen, su composición bioquímica y sus relaciones intracelular y extracelular, han sido objeto de varios premios Nobel en los últimos 40 años.²

Los factores de riesgo cardiovascular, además de las dislipidemias, como son la hipertensión,^{3,4} la diabetes,^{5,6} el tabaquismo,⁷ la obesidad y otros, se ha demostrado

que están muy asociados con el exceso de colesterol y de triglicéridos.³⁻⁷

EL COLESTEROL CIRCULANTE

Es conocido que el colesterol acumulado en las diferentes lesiones ateroscleróticas proviene en su mayoría de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) circulantes. Es aceptado que los valores elevados de LDL en el plasma se asocian fuertemente con la formación de lesiones ateroscleróticas, lo mismo sucede con la hipercolesterolemia y con los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), también con los valores mayores que 5 del índice colesterol total/lipoproteínas de alta densidad asociadas con el colesterol (HDL-c) mientras que cuando estos valores son inferiores a 5 se asocian con una baja incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (ECC).⁸ De estos resultados es que este índice se utiliza como posible predictor de ECC.⁸

Se ha demostrado que el desbalance entre lipoproteínas de baja densidad asociada con el colesterol (LDL-c) y la HDL-c en el plasma prevalece en aquellos sitios de la íntima de las coronarias donde el colesterol se acumula, acompañado además de un desbalance similar de estas partículas en la pared arterial.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS LDL

El papel fisiológico de las LDL circulantes es aportar el colesterol a las células hepáticas.⁹ Las células extrahepáticas incorporan las LDL mediante los receptores de membranas, los ésteres del colesterol son hidrolizados en los lisosomas, mientras que el colesterol no esterificado lo usan estas células para la síntesis de las mem-

branas celulares.¹⁰ Las LDL circulantes del plasma para llegar a las células extrahepáticas tienen que atravesar el endotelio capilar y penetrar en el fluido intersticial. La concentración de LDL en los líquidos es casi siempre 1/10 menor que la del plasma;¹¹ fisiológicamente esto se debe, a que los receptores de membrana captan muy bien a las LDL y como resultado de esta captación intensa se produce la baja concentración en esta localización.¹²

La ruta más eficiente para eliminar las LDL en los tejidos es su degradación local, mediada por sus receptores localizados en las células parenquimatosas.¹² Éste es el paso crítico para regular la concentración de las LDL en los líquidos extracelulares. El exceso de LDL no degradado por su no-incorporación a las células, es drenado hacia el exterior por los capilares linfáticos locales y después regresa al torrente circulatorio.¹³

Como existe un gradiente de presiones entre el torrente sanguíneo y el fluido intersticial, la captación celular y el drenaje linfático deben remover las LDL del líquido intersticial más rápido de lo que el endotelio capilar les permite entrar, por lo tanto el endotelio capilar es de hecho una barrera funcional para el paso de las LDL entre los compartimientos intracelular y extracelular. También algunas LDL del plasma penetran a la íntima arterial para garantizar la nutrición de las células del parénquima intimal, como son entre otras las células musculares lisas (CML) que allí se encuentran.¹³⁻¹⁵

Debe resaltarse que en el líquido extracelular de la íntima la concentración de LDL es 2 veces superior a la del plasma sanguíneo, lo que quiere decir que es 20 veces mayor que la del líquido intersticial.¹⁶

¿Qué factores son responsables de las marcadas diferencias en la concentración de las LDL entre los fluidos de la íntima y los extravasculares?

La íntima arterial se diferencia del resto de las otras estructuras en lo siguiente:

1. Ausencia de linfáticos.¹⁶
2. Posee una barrera impermeable para las LDL, la lámina elástica interna (LEI).¹⁷
3. Presencia de una matriz extracelular densa y cargada negativamente.¹⁸

En un tejido como la íntima arterial, sin drenaje linfático, cualquier exceso de las LDL, no degradado por su no-incorporación a las células, retorna al torrente sanguíneo siguiendo una "contracorriente" en la circulación intimal y por tanto, cruzan el endotelio por segunda vez, en esta ocasión en sentido contrario a como lo hicieron al inicio. Este movimiento resulta retardado, producto de las cargas negativas presentes en la matriz extracelular de la íntima, las que interactúan fuertemente con las cargas positivas de las apolipoproteínas B propias de las LDL.¹⁷

El fluido intimal con sus solutos de bajo peso molecular fluye hacia la capa media de la arteria a través de la LEI, y deja a las LDL en la íntima, las que imposibilitadas de atravesar esta estructura, crean un efecto de tamiz por causa de la alta concentración de LDL en el fluido intimal.

Las CML localizadas en la íntima arterial tienen pocos receptores de membranas para las LDL¹⁹ y en realidad éste es el único camino para eliminarlas, por lo que la íntima se convierte en un verdadero fondo de saco para colectar LDL.

LAS LP(a) Y SU CONTRIBUCIÓN A LA ATROSCLEROSIS

Además de las LDL el colesterol del plasma se introduce en la íntima arterial por las Lp(a), cada partícula de Lp(a) contiene un centro oleoso de ésteres del colesterol y una cubierta hidrofílica compuesta de fosfolípidos, colesterol no esterificado, apo B100 y apo (a), cada partícula de Lp(a) contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína(a), la que no se encuentra en las LDL.¹⁹⁻²² Por el pequeño tamaño de las Lp(a), igual que el de las LDL, estas partículas cruzan el endotelio y fluyen del torrente sanguíneo hacia la íntima arterial. Las Lp(a) se encuentran en la íntima normal y en las lesiones ateroscleróticas, pero en estas últimas en mucha mayor cantidad, se almacenan en ellas.²³ Las Lp(a) se unen a los proteoglicanos de la pared arterial. Estas partículas también tienen otros papeles en la aterogénesis, no sólo el incorporar colesterol, sino además se une a la fibronectina y produce un enclave proteolítico.²⁴

LAS LDL-MODIFICADAS: SU PAPEL EN LA ÍNTIMA ARTERIAL

Antes de convertirse en aterogénicas las LDL en la íntima arterial tienen que ser modificadas,²⁴ estas modificaciones consisten en cualquier cambio en su composición química o en su estado físico. Si los fosfolípidos de la LDL resultan hidrolizados, por fosfolipasas (enzimas hidrolíticas), las LDL se agregan.²⁵ Si las LDL se unen a los gránulos de heparina de los mastocitos y sus proteasas neutras degradan la apo B, las LDL aumentan de tamaño.¹⁵ Es suficiente la unión de las LDL a los proteoglicanos de la íntima para cau-

sar inestabilidad, agregación, fusión y en ocasiones alteraciones de las estructuras.¹⁸

Una vez modificadas, las LDL son reconocidas por los macrófagos encargados de la limpieza de la íntima arterial, éstos son los que después se transforman en células espumosas o lipófagos.²⁶ Existe mucha controversia y aún se desconoce con exactitud qué estructura o qué parte de la composición química de la LDL, es la que actúa como atractivo para su ingestión por el macrófago. Las pequeñas partículas de LDL oxidada penetran al interior de las células mediante un proceso de endocitosis específica mediada por receptores, pero para los grandes agregados de LDL el mecanismo de entrada a las células de estos compuestos es mediante la fagocitosis.²³ Estos agregados pueden circular libremente o pueden unirse a los proteoglicanos, el resultado es el depósito del colesterol derivado de las LDL en forma de gotas de ésteres de colesterol en el citoplasma de los macrófagos.

Por razones aún desconocidas algunas LDL no son ingeridas por los macrófagos y se depositan en la matriz extracelular en forma de pequeñas gotas de lípidos y vesículas, las que se localizan en la parte más profunda de la íntima (musculoelástica). Se cree que las LDL son modificadas en el subendotelio (capa más superficial y rica en proteoglicanos) y que la mayor parte de las LDL son removidas por los macrófagos con la formación de las células espumosas o lipófagos. Si las LDL están muy concentradas en el fluido íntimal, algunas escapan del sistema macrofágico de limpieza y emigran hacia la capa más profunda o musculoelástica de la íntima donde se localizan muy pocos macrófagos y se depositan en el espacio extracelular. Con el tiempo las LDL-modificadas se transforman en un centro de colesterol extracelular compuesto de gotas de ésteres del colesterol, vesículas de colesterol-fosfolípidos y crista-

les de colesterol no esterificados. La muerte de las células espumosas también contribuye al crecimiento del núcleo de colesterol extracelular depositado. Los macrófagos localizados profundos en la íntima arterial entre la capa rica de proteoglicanos y la musculoelástica, fagocitan mucho colesterol y mueren prematuramente por sobre-ingestión de esta sustancia. Las células espumosas consumen mucho ATP en el proceso de esterificación de los ésteres del colesterol y tienen por lo tanto un alto requerimiento de oxígeno, pero la íntima arterial es poco oxigenada.

LAS HDL CIRCULANTES Y SU PASO POR LA ÍNTIMA ARTERIAL

Las HDL también pasan constantemente del torrente sanguíneo a la pared arterial,²⁴⁻²⁶ estas partículas son menores que las LDL y no poseen cargas positivas en su componente de apolipoproteína, lo que les permite moverse con libertad en la matriz extracelular de la íntima. Cuando estas HDL se encuentran una célula espumosa, la penetran, le sustraen el colesterol y lo devuelven a la sangre.²⁷

Pero para que estas acciones se puedan realizar es necesario que los ésteres del colesterol almacenados sean hidrolizados para liberar el colesterol no esterificado y entonces éste sea transferido a las HDL.²⁷ Este proceso es facilitado por las HDL y sus receptores celulares específicos.²⁸ El colesterol no esterificado es entonces transferido a los aceptores extracelulares que no son más que las partículas de HDL. Este proceso es facilitado por interacciones específicas entre las HDL y sus receptores celulares.

Las HDL unidas a sus correspondientes receptores son internalizadas y

resecretadas por las células específicas y resultan cargadas con colesterol derivado de las células mientras recorre el camino de la retro-endocitosis.²⁷

En las HDL, la enzima lecitin-colesterol-acyl-transferasa (LCAT) esterifica las moléculas de colesterol derivadas de las células.²⁶ Los nuevos ésteres de colesterol así formados, al alcanzar el torrente sanguíneo, son transportados o transferidos de las HDL a las LDL por un transportador denominado "proteína transportadora de los ésteres plasmáticos del colesterol", éstos después resultan transportados al hígado para ser excretados con la bilis dentro del tubo digestivo.²⁸

EL TRANSPORTE REVERSO DEL COLESTEROL

Esta ruta del colesterol de las células periféricas, como son las células espumosas de la íntima hacia el hígado, es lo que se conoce con el nombre de "transporte reverso del colesterol" (Glomset).²⁹ Esta ruta tiene 2 etapas, una temprana que ocurre en los fluidos extracelulares de los tejidos extrahepáticos y otra tardía, después que las partículas que transportan el colesterol derivado de las células han penetrado el torrente sanguíneo. Se sugiere

que la reacción de esterificación sólo se efectúa después que las HDL retornan al torrente sanguíneo.³⁰ También se ha sugerido que la LCAT tiene una función pobre en el primer estadio.

Existen 2 nuevas especies de HDL, ambas carecen de actividad de LCAT y se han identificado como aceptadores temporales del colesterol derivado de las células.³¹ Éstas constituyen sólo una pequeña porción del total de las HDL en el torrente, pero predominan en el líquido extracelular de la íntima arterial.³¹ Estas HDL entran fáciles en las células espumosas y pueden regresar rápido al torrente, por lo tanto el transporte inverso del colesterol puede ser eficiente sin actividad de la LCAT. Una cuestión aún por resolver es si la reacción de esterificación catalizada por la enzima LCAT se realiza en el estadio temprano o en el tardío.

Se ha planteado que existen varios procesos capaces de modificar las HDL en el espacio extravascular;¹⁰⁻¹⁷ si estas modificaciones impiden o dificultan la habilidad de las HDL para transportar el colesterol de los tejidos, entonces la formación de las HDL modificadas se convierten en un problema crítico al igual que las LDL modificadas en el desarrollo de la aterosclerosis.

SUMMARY

The studies linking cholesterol to the development of atherosclerosis date back to the 1950s. The cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking and obesity, among others, have proved to have a strong association with cholesterol. In this paper the present basic elements of the physiopathology of atherosclerosis related to cholesterol and to the arterial wall are approached. The physiopathology of the low density lipoproteins cholesterol (LDL-c), the factors influencing on its concentration among the fluids of the intima and the extravascular fluids, the role of the modified LDL-c in the vascular intima, the contribution of Lp(a) to the development of atherosclerosis, as well as the participation of high density lipoproteins quit on cholesterol (HDL-c) and its reverse transport as a mechanism opposing to the atherosclerotic process are also included.

Subject headings: ATHEROSCLEROSIS/physiopathology; LIPOPROTEINS, HDL CHOLESTEROL/physiology; LIPOPROTEINS, LDL CHOLESTEROL/physiology; RISK FACTORS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, Statistical Review. Geneva, 1993.
2. Brussco O. Colesterol 94: mitos y realidades. *RCC* 4 (2):135-138.
3. 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.
4. Castillo JA, Fernández-Britto JE, Bacallao J, Campos R, Wong R, Guski H. Atherosclerosis progression related to hypertension: a morphometric study using an atherometric system *Z Klin Med* 1991;46:1417-9.
5. Fernández-Britto JE, Bacallao J, Castillo JA, Campos R, Wong R, Guski H. Atherosclerosis progression related to diabetes: a morphometric study using an atherometric system. *Z Klin Med* 1991; 46:1423-6.
6. ———. Atherosclerosis lesions in diabetes and other diseases: a comparative morphometric study of their progression using an atherometric system. Proceedings of the 7th Dresden Lipids Symposium, An International Symposium in Lipoproteins and Atherosclerosis, June 9-12, 1991, pp.314-321, Dresden, F.R.G.
7. Reyes R, Fernández-Britto JE. La aterosclerosis coronaria y el hábito de fumar, estudio descriptivo de 126 necropsias. *Rev Ser Med FAR* 1983;4:50-63.
8. Holme I, Enger SC, Helgeland A. Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries: statistical analysis from Oslo study. *Arteriosclerosis* 1981;1:250-6.
9. Assman G, Schulte H, Funke H, Eckardstein A von, Seedorf U. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Identification of high-risk individuals for myocardial infarction and the role of high density lipoprotein. Selected Proceedings. The Second International Symposium on High Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Excerta Medica*, 1989;46-59.
10. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
11. Wiklund O, Witzum JL, Carew TE, Pittman RC, Elam RL, Steinberg D. Turnover and tissue sites of degradation of glucosylated low density lipoprotein in normal and immunized rabbits. *J Lipid Res* 1987;28:1098-1109.
12. Hough GP, Ross LA, Navab M, Fogelman AM. Transport of low density lipoproteins across endothelial monolayers. *Eur Heart J* 1990;11 (Suppl E): 62-71.
13. Orekhov AN, Karpova II, Tertov VV. Cellular composition of atherosclerosis and uninvolved human aortic subendothelial intima. Light microscopic study of dissociated aortic cells. *Am J Pathol* 1984;115:17-24.
14. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1986;125:191-207.
15. Kovanen PT. Atheroma formation: defective control in the intimal round-trip of cholesterol. *Eur Heart J* 1990;11 (Suppl E): 238-46.
16. Groszek E, Grundy SM. The possible role of the arterial microcirculation in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Chron Dis* 1980;33:679-84.
17. Smith EB. Transport, interactions and retention of plasma proteins in the intima: the barrier function of internal elastic lamina. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl E): 72-81.
18. Camejo G, Rosemgren B, Olson U. Molecular basis of the association of arterial proteoglycans with low density lipoprotein: its effect on the structure of the lipoprotein particle. *Eur Heart J* 1990;11 (Suppl E): 164-73.
19. Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1977;46:897-930.
20. Scanu AM. Lipoprotein (a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:1045-7.
21. Uterman G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989;246:904-10.
22. Ennhholm C, Jauhainen M, Metso J. Interaction of lipoprotein (a) with fibronectin and its potential role in atherosclerosis. *Eur Heart J* 1990; 11(Suppl E):190-5.
23. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding sites in macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:333-7.
24. Bondjers G, Kral JG, Olsson G, Schersten T. HDL-mediated cholesterol elimination from human arterial tissue: influence of serum cholesterol levels. *Exp Mol Pathol.* 1980;32:23-31.
25. Suits AG, Chait A, Aviram M, Heinecke JW. Phagocytosis of aggregated lipoprotein by macrophages: low density lipoprotein receptor-dependent foam cell formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2713-7.

26. Smith EB, Ashall C, Walker JE. High density lipoprotein (HDL) subfractions in interstitial fluid from human aortic intima and atherosclerosis lesions. *Biochem Soc Trans* 1984; 12: 843-4
27. Brown MS, Ho YK, Goldstein JL. The cholesterol ester cycle in macrophage foam cells. Continual hydrolysis and re-esterification of cytoplasmic cholesterol esters. *J Biol Chem* 1980;255:9344-52.
28. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. *Science* 1981;212:628-35.
29. Francone O, Gurakar A, Fielding CJ. Distribution and function of lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in plasma lipoprotein. *J Biol Chem* 1989;264:7066-72.
30. Glomset JA. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;9:155-67.
31. Dory I, Sloop CH, Boquet LM, Hamilton RL, Roheim PS. Lecithin: cholesterol acyltransferase mediated modification of discoidal peripheral lymph density lipoprotein: possible mechanism of formation of cholesterol-induced high density lipoprotein (HDL-c) in cholesterol fed dogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3489.

Recibido: 1 de junio de 1999. Aprobado: 15 de junio de 1999.

Dr. *José E. Fernández-Britto Rodríguez*. Apartado 6493, La Habana. CP. 10600, Cuba.
Correo electrónico: jfbritto@infomed.sld.cu