

Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey

## PROLIFERACIÓN INTIMAL Y ATEROSCLEROSIS DE LA AORTA Y SUS FACTORES DE RIESGO

*Dr. Carlos del Risco Turiño, Dra. Debbie Ávila Arostegui, Dr. Ariel Hernández Varela y Dr. Raúl Romay Buitrago*

### RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo transversal donde se estudiaron las arterias aorta (segmentos torácico y abdominal) de 100 pacientes fallecidos y a los cuales se les había hecho necropsia en los hospitales Clínico Quirúrgico Docente "Manuel Ascunce Domenech" y Pediátrico Docente "Eduardo Agramonte Piña" de Camagüey. Su objetivo era contribuir al conocimiento de la proliferación intimal en relación con el origen y desarrollo de la lesión aterosclerótica al nivel de la aorta. Los datos primarios se recogieron en un protocolo de necropsias, historia clínica y un modelo de recolección del dato primario. En los resultados se demostró que la lesión aterosclerótica aumentó su frecuencia proporcionalmente con la edad, el análisis de los factores de riesgo en proporción con la edad plantea que esta asociación no es un simple efecto aditivo, sino que es un aumento exponencial del riesgo; aunque hay pacientes sin factores de riesgo y con lesión aterosclerótica severa sin que haya relación epidemiológica causal; los índices de empeoramiento de la lesión aterosclerótica son mayores en el grupo de fallecidos con factores de riesgo y la diferencia de celularidad se comporta de manera más grave en el sector abdominal.

*Palabras clave:* Aterosclerosis, factores de riesgo, aorta, abdominal.

La aterosclerosis es una enfermedad mundialmente conocida responsable de muchas muertes y de un numeroso grupo de secuelas; consiste en un proceso patológico que afecta principalmente la capa íntima de las arterias de grueso y mediano calibre, siendo causante de gran cantidad de enfermedades a lo largo del árbol arterial.<sup>1</sup> La aterosclerosis, contrario a lo que se pensaba, no es una enfermedad originada por la civilización, lo cual se evidencia en el hallazgo de lesiones ateroscleróticas en las

arterias aorta ilíacas y coronarias de momias egipcias que datan del milenio anterior;<sup>2,3</sup> no obstante, constituye un estado patológico acelerado por el desarrollo, de ahí que haya sido denominada como la enfermedad del siglo xx (Fernández Britto JE. Atherosclerotic lesions: a morphometric study applying a biometric system. Theses of the Doctor in Medical Sciences. Humboldt University of Berlin, 1987) (Garcio Vy. Proliferación intimal difusa y aterosclerosis coronaria. Estudio patomor-

fológico y morfométrico. TTR. Hospital Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, 1996).<sup>1</sup>

Numerosos estudios epidemiológicos se han realizado con el objetivo de determinar factores genéticos o adquiridos que aumenten el riesgo de aterosclerosis, entre los más importantes se encuentran: la hipercolesterolemia, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus.<sup>4,5</sup> La hipercolesterolemia, y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), constituyen un importante factor de riesgo aterogénico.<sup>4</sup> En varios modelos animales se ha demostrado que la hipercolesterolemia inducida por la dieta, la cual produce lesión endotelial primaria, ocasiona adhesión monocitaria de las células endoteliales, seguida de su invasión al interior de la íntima, cuya acumulación da lugar a la formación de estrías adiposas en la aorta.<sup>6</sup> El tabaquismo está firmemente establecido como un factor de riesgo aterogénico; se asocia con una aterosclerosis mucho más severa de la aorta abdominal, lo que coexiste con un mayor riesgo de aneurisma aórtico y enfermedad vascular periférica.<sup>7</sup> Los productos del humo del tabaco pueden acelerar este proceso por varios mecanismos. Se ha demostrado que los grandes fumadores (más de 25 cigarrillos al día) tienen una disminución de las HDL y aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos en plasma.<sup>8,9</sup> La inhalación del humo del tabaco ocasiona cambios en ciertos parámetros hematológicos que tienen relación con la aterosclerosis, como son el aumento de la agregación plaquetaria y de los valores de fibrinógeno en plasma.<sup>10,11</sup> La HTA es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y se caracteriza por acumulación anormal del LDL y otras macromoléculas plasmáticas. Esto se debe a que en los pacientes hipertensos hay incremento de la permeabilidad endotelial

sin cambios en la permeabilidad de la lámina elástica interna (IEL) por tanto resulta un incremento de la acumulación intimal (La O MT. Prevalencia de las enfermedades de origen aterosclerótico en fumadores del consultorio 37. TTR. Policlínico "Elpidio Benavides" Ciudad de La Habana. 1992). La coexistencia de factores de riesgo, principalmente la hipercolesterolemia, ejerce un efecto sinérgico. Está demostrado que la disminución de la tensión arterial (TA) se asocia con una disminución de la incidencia de IMA solo cuando los niveles de colesterol sérico se reducen al mismo tiempo.<sup>12-15</sup>

La macroangiopatía es una complicación frecuente de pacientes diabéticos. El metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad está marcadamente afectado en diabéticos mal controlados, lo cual se manifiesta por aumento de la formación de células espumosas y estrías adiposas. La formación de placas fibrosas puede estar asociada con la hiperactividad plaquetaria que tiene lugar en los diabéticos.<sup>4,16</sup> La hiperinsulinemia es un factor de riesgo adicional en la producción de aterosclerosis en pacientes diabéticos.<sup>8</sup> La insulina es un factor de crecimiento que estimula la proliferación de las células del músculo liso, además se ha demostrado que aumenta la síntesis local de lípidos y su captación por células de músculo liso y por fibroblastos.<sup>17,18</sup>

Los objetivos de este trabajo fueron en general contribuir al conocimiento de la proliferación intimal en relación con el origen y desarrollo de la lesión aterosclerótica al nivel de la arteria aorta, y específicamente estudiar las características patomorfológicas y morfométricas de las lesiones ateroscleróticas de la aorta mediante la aplicación del sistema aterométrico en fallecidos de la provincia de Camagüey; analizar cómo se manifiesta el

proceso arteriosclerótico y la proliferación intimal de acuerdo con los diferentes grupos de edades y la presencia o no de factores de riesgo; y estudiar lesiones ateroscleróticas al nivel de la arteria aorta.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal donde se estudiaron las arterias aorta (en sus segmentos torácico y abdominal) de 100 pacientes fallecidos y a los cuales se les había hecho necropsias, en los hospitales Clínico Quirúrgico Docente “Manuel Ascunce Domenech”, y en el Hospital Pediátrico Docente “Eduardo Agramonte Piña” de la provincia de Camagüey.

La muestra se dividió para su estudio:

Según la edad:

- Grupo I: 0-15 años
- Grupo II: 16-30 años
- Grupo III: 31-45 años
- Grupo IV: 46-65 años

Según la presencia o no de factores de riesgo aterogénicos:

- Sin factores de riesgo conocido (SFR).
- Con factores de riesgo conocido (CFR).

Los datos primarios se recogieron del protocolo de las necropsias, de la historia clínica y del modelo de recolección del dato primario para este tipo de investigación.

La disección de las arterias se realiza en un tiempo menor o igual a las 6 h a partir del fallecimiento. Después de disecadas, las arterias son lavadas suavemente con agua corriente y se adhieren por la adventicia sobre cartones previamente humedecidos e identificados con el número de la necropsia, dejando expuesta la íntima, fiján-

dose en formalina neutral 100 % por un tiempo no menor de 49 h.

## ANÁLISIS CUALITATIVO<sup>19,20</sup>

Fijadas y coloreadas las arterias, se identifican mediante la observación macroscópica y la palpación de los diferentes tipos de lesiones.

- 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 realiza el trazado de toda la íntima arterial, diferenciando con distintos colores los distintos tipos de lesiones encontradas.

## ANÁLISIS CUANTITATIVO<sup>19,20</sup>

El estudio de las lesiones ateroscleróticas se realiza de forma computadorizada, 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 microprocesador. Con el *mouse* del digitalizador se recorren los contornos de las áreas delimitadas en el análisis cualitativo, así como la longitud del sector vascular, obteniendo de la microcomputadora las áreas en mm<sup>2</sup> y la longitud en mm.

Procedimientos utilizados para el estudio de la proliferación intimal:

Los fragmentos para el estudio de la proliferación intimal se tomaron después de realizado el estudio morfológico de las lesiones ateroscleróticas. Se estudiaron los fragmentos siguientes: del segmento torácico de la aorta se tomó un fragmento

inmediatamente por debajo del sexto par intercostal y del segmento abdominal un fragmento por encima del segundo par lumbar, siempre de la zona menos lesionada a este nivel.

## RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo constituida por un total de 100 fallecidos, de los cuales 52 pertenecían al sexo femenino y 48 al masculino. En lo que respecta a la edad hubo 25 fallecidos en el grupo de 0-15 años, 20 fallecidos en el grupo de 16-30 años, 26 en el grupo de 31-45 años y un total de 29 fallecidos en el grupo de 46-65 años (tabla 1).

Se apreció en el estudio realizado una clara tendencia al aumento de los factores de riesgo en relación con el incremento de la edad (tabla 2); así se observó que en los fallecidos de 31-45 y 46-65 años los factores de riesgo constituyeron 14 y 16 % res-

pectivamente, en tanto para los grupos de edades más jóvenes 0-15 y 16-30 años la incidencia fue nula para los primeros y de 9 % para los segundos.

Se realizó un estudio comparativo de las variables del sistema aterométrico y la proliferación intimal en relación con la presencia o no de factores de riesgo en todos los fallecidos, exceptuando a los de 0-15 años que no presentaban factores de riesgo conocidos.

**TABLA 1.** Distribución de la muestra según grupos de edades y sexo

Grupos de edades	Masculino	Femenino	Total
0-15	12	13	25
16-30	6	14	20
31-45	13	13	26
46-65	17	12	29
Total	48	52	100

*Fuente:* Registro primario.

**TABLA 2.** Resultados del test de Student de las variables del sistema aterométrico y la proliferación intimal entre los grupos de edades I y II

VAR	0-15		16-30		t	p
	Media	DE	Media	DE		
PI-AT	0,0075	0,0036	0,0930	0,0259	-14,59	0,00001
X-AT	0,0471	0,0767	0,4102	0,1045	-12,98	0,00001
Y-AT	0	0	0,0192	0,0259	-	-
Z-AT	0	0	0	0	-	-
?-AT	0,0471	0,0767	0,4295	0,1209	-12,29	0,00001
?-AT	0	0	0,0385	0,0519	-	-
P-AT	0	0	0,0182	0,0252	-	-
B-AT1	0	0,9807	0,0259	3,3182	0,0036	
PI-AA	0,0106	0,0057	0,1239	0,0310	-16,09	0,00001
X-AA	0,0216	0,0304	0,3580	0,1063	-13,70	0,00001
Y-AA	0	0	0,0509	0,0525	-	-
Z-AA	0	0	0	0	-	-
?-AA	0,0216	0,0304	0,4090	0,1021	-16,38	0,00001
?-AA	0	0	0,1018	0,1050	-	-
P-AA	0	0	0,0523	0,0566	-	-
B-AA	1	0	0,9490	0,0525	4,3343	0,0004

*Fuente:* Registro primario.

**TABLA 3.** Resultados del test de Student de las variables del sistema aterométrico y la proliferación intimal entre los grupos SFR y CFR de los fallecidos con edades entre 31 y 45 años

VAR	SFR Media	DE	CFR Media	DE	t	p
PI-AT	0,1731	0,0362	0,2067	0,0268	-2,647	0,0147
X-AT	0,3633	0,0752	0,1803	0,0929	5,5471	0,0000
Y-AT	0,1918	0,0986	0,4009	0,1113	-5,078	0,0000
Z-AT	0,0024	0,0083	0,0438	0,0355	-4,228	0,0007
?-AT	0,5575	0,1133	0,6251	0,1197	-1,476	0,1517
?-AT	0,3908	0,2149	0,9335	0,2549	-5,888	0,0000
P-AT	0,1771	0,1126	0,4231	0,1057	-5,709	0,0000
B-AT	0,8057	0,1044	0,5551	0,1197	5,7005	0,0000
PI-AT	0,2128	0,0348	0,2574	0,0332	-3,327	0,0027
X-AT	0,2770	0,1012	0,1274	0,1037	3,7114	0,0010
Y-AT	0,2420	0,1394	0,3750	0,1019	-2,734	0,0124
Z-AT	0,0078	0,0271	0,1048	0,0825	-4,146	0,0007
?-AT	0,5269	0,0581	0,6073	0,0915	-2,709	0,0122
?-AT	0,5075	0,3116	1,0646	0,3042	-4,593	0,0001
P-AT	0,2453	0,1726	0,5315	0,2124	-3,788	0,0008
B-AT	0,7501	0,1493	0,5201	0,1244	4,2235	0,0003

Fuente: Registro primario.

**TABLA 4.** Resultados del test de Student de las variables del sistema aterométrico y la proliferación intimal entre los grupos SFR y CFR de los fallecidos con edades entre 46 y 65 años

VAR	SFR Media	DE	CFR Media	DE	t	p
PI-AT	0,3087	0,0334	0,3328	0,0333	-1,931	0,0636
X-AT	0,0541	0,0314	0,0635	0,0836	-0,4135	0,6834
Y-AT	0,3289	0,0690	0,3125	0,0907	-0,5533	0,5843
Z-AT	0,0247	0,0220	0,1683	0,0947	-5,868	0,0000
?-AT	0,4078	0,0666	0,5444	0,0974	-4,463	0,0001
?-AT	0,7321	0,1540	1,1300	0,3383	-4,199	0,0003
P-AT	0,4172	0,1226	0,5922	0,2760	-2,274	0,0326
B-AT	0,6462	0,0728	0,5191	0,1316	3,2930	0,0030
PI-AT	0,3687	0,0346	0,4012	0,0458	-2,171	0,0382
X-AT	0,0301	0,0333	0,0251	0,0203	0,4783	0,6376
Y-AT	0,3576	0,1083	0,2704	0,0798	2,4176	0,0239
Z-AT	0,1019	0,0338	0,2694	0,1394	-4,638	0,0002
?-AT	0,4897	0,0967	0,5650	0,1190	-1,878	0,0705
?-AT	1,0211	0,2250	1,3492	0,3657	-2,964	0,0063
P-AT	0,6627	0,1979	0,8431	0,3809	-1,641	0,1132
B-AT	0,5404	0,1085	0,4600	0,1211	1,8805	0,0701

Fuente: Registro primario.

Se aplicó el estadígrafo t de Student a las 7 variables del sistema aterométrico y la proliferación intimal en los fallecidos de 16-30 años (tabla 3); se encontró que las

variables indicaban empeoramiento de la lesión aterosclerótica (placa fibrosa y área total) en el segmento torácico, no así en el segmento abdominal, donde el total de

aterosclerosis fue ligeramente superior en el grupo sin factor de riesgo, en tanto la proliferación intimal fue superior en el grupo con factor de riesgo. Esto último fue notablemente significativo.

En la tabla 4 se realizó igual análisis en los fallecidos de 31-45 años donde se puede observar que las variables que indican benignidad tienen valores medios superiores en el grupo sin factor de riesgo, contrario a lo que ocurre en el grupo con factor de riesgo donde son superiores los valores medios de las variables que indican gravedad de la lesión, así como la proliferación intimal. Esto demuestra el papel que desempeñan los factores de riesgo estudiados (HTA, diabetes mellitus y hábito de fumar) en el desarrollo y la gravedad de la lesión aterosclerótica.

## DISCUSIÓN

En la muestra estudiada y coincidiendo con otras anteriores<sup>21</sup> se demuestra que la lesión aterosclerótica aumenta su frecuencia proporcionalmente con la edad (tabla 1).

Al hacer referencia a los factores de riesgo (tabla 2), se puede apreciar que unido al incremento de los factores de riesgo proporcionalmente con la edad se plantea que la asociación de estos no es un simple efecto aditivo, sino es un aumento exponencial del riesgo; aunque hay pacientes sin factores de riesgo y con lesión aterosclerótica severa, sin que haya relación epidemiológica causal, tema que es controversial y de viva especulación (Fernández Britto JE, Carlevano PV, Fal-

cón L, Russeova G, Rodríguez P. A new biometric system applying in experimental atherosclerosis. Proceeding of V Dresden lipids symposium of hypoproteins and Atherosclerosis, Onese, June 12-14; 1985: 692).<sup>21-23</sup>

Como se puede observar los índices de empeoramiento de la lesión aterosclerótica (placa fibrosa, total de aterosclerosis, índice de obstrucción e índice de estenosis) son mayores en el grupo de fallecidos con factores de riesgo (tablas 3 y 4), coincidiendo con lo dicho anteriormente.<sup>22</sup>

En cuanto a la diferencia de celularidad en la aorta abdominal al respecto de la aorta torácica hacen, que siendo sometidos a iguales presiones sean más graves en el sector abdominal, y además, con un desarrollo más precoz en la aorta torácica y el resto del organismo.<sup>1,22</sup> Todo esto indica la estrecha relación que existe entre la magnitud de la proliferación intimal y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas como se señala en la literatura.<sup>23</sup>

Se concluye que:

El desarrollo de las lesiones ateroscleróticas comienza desde las edades tempranas de la vida y aumenta progresivamente con la edad.

La distribución de las lesiones ateroscleróticas es más intensa y de mayor gravedad en la aorta abdominal.

El grupo factores de riesgo aterogénicos presenta una mayor severidad de las lesiones.

La proliferación intimal fue siempre mayor en el grupo que presenta factores de riesgo.

## SUMMARY

A cross-sectional descriptive study was conducted to study the aortic arteries (thoracic and abdominal segments) from 100 dead patients that underwent necropsy at "Manuel Ascunce Domenech" Clinical and Surgical Teaching

Hospital and "Eduardo Agramonte Piña" Pediatric Teaching Hospital, in Camagüey. This study was aimed at contributing to the knowledge of the intimal proliferation in connection with the origin and development of the atherosclerotic lesion at the aorta level. The primary data were taken from a protocol of necropsies, medical history and from a primary data collection. It was proved that the atherosclerotic lesion increased its frequency proportionally with age. The analysis of the risk factors according to age states that this association is not a simple additive effect, but an exponential rise of the risk; although there are patients without risk factors and with severe atherosclerotic lesion with no causal epidemiological relation. The indexes of atherosclerotic lesion worsening are higher in the group of the dead with risk factors. The cellularity difference is more serious in the abdominal sector.

Key words: Atherosclerosis, risk factors, aorta, abdominal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. En: Brau E. Heart disease. 4 ed: Chicago Sounder, 1992. p.1106-24.
2. Bruetsch WLI. The earliest record of sudden death possible due to atherosclerosis coronary occlusion. *Circulation* 1959;20:438.
3. Ruffer SM. On arterial lesions found in Egyptian mummies. *J Path Bact* 1910;15:453.
4. Gotto Am, Phil D, Farmer JA. Risk factors of coronary arterial disease. En: Brounmal E. Heart disease. 4 ed. Chicago:Sounder, 1992:p. 1125-60.
5. Austin Ma, King MC, Uranizan KM, Krouss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-7.
6. Tanimuro N, Asoch Y, Hagashi T. Aortic endothelial cell damage induced by B - VL0L and macrophages *in vitro*. *Atherosclerosis* 1990;85:161-87.
7. McGill HC. The cardiovascular pathology of smoking. *Am Heart J* 1988;115:250-1.
8. Trop-Jensen J. Effects of smoking on the heart and peripheral circulation. *Am Heart J* 1988;115:263-5.
9. Migas OD. The effects of smoking. *Am Heart J* 1988;115:272-4.
10. Kanel WB, D Agustino RB, Belander AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
11. Penn MS, Ragasmamy S, Soidel GM. Macromolecular transport in the arterial intima: comparison of chronic and acute injuries. *AM J Physiol* 1997;272:1560-79.
12. Pardel H. Epidemiología de la hipertensión arterial. En: Manual de hipertensión arterial. Barcelona: Doyma, 1988: p. 39-62.
13. Damber E, Dairou F, turpen G. Management of dislipidemias. *Presse Med* 1995;24: 1147-51.
14. Kobayoshi M, vereger. The role of atherosclerosis. *Rensho Byaré* 1995;43:104-10.
15. Listhell H. Pathogenesis and prevalence of atherosclerosis in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1994;7:52-6.
16. Gris FA, Koschinsky TH . Diabetes and artery disease. *Diabetes Med* 1991;8:582-7.
17. Bllack HR. The coronary artery disease ponodox. The role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implication for therapy. *J Cardionosc Pharmacol* 1990;15(Suppl-5):526.
18. Winocour PD, Hryhorenko L. Spontaneous diabetes in BB Wistar rats causes small increases in the early proliferative response of smooth muscle cells in re-injured aorta. *Exp Mol Pothol* 1995;63(3):161-74.
19. Fernández Buetto JE, Carlevano PV. Sistema aterométrico: metodología estandarizada para el estudio de la lesión aterosclerótica y sus consecuencias. *Rev Cubana Invest Biomed* 1988;7(3):113-23.
20. Motomuro N, Lou H, Maurice P. Acceleration of atherosclerosis of the rat aorta allograft by insulin growth factor - I. *Transplantation* 1997; 63(7): 932-6.
21. Frederick J, Schoen J, Ramzi S. Vasos sanguíneos. En: Ramzi Scotron. *Robens Patología estructural y funcional*. 6 ed. Madrid: Mc Graw-Hill; Interamericana de España; 1999: p.519-69.
22. Bruskert E, Daerou F, Turping. Management of dyslipidemia. *Presse Med* 1995; 24:1147-51.
23. Hugher K. Diet and coronary heart disease. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:244-9.

Recibido: 24 de enero de 2003. Aprobado: 25 de mayo de 2004.

Dr. *Carlos del Risco Turíño*. Avenida de los Mártires # 211. La Vigía. Camagüey 2. Teléf. 282593. CP 70200. Correo electrónico: carlosrt@finlay.cmw.sld.cu