

PATOLOGIA VASCULAR

Dra. Carolina Delgado Sch.

TROMBOSIS, EMBOLIAS E INFARTOS

I. TROMBOSIS

1. Conceptos básicos y Definición: Una lesión o injuria puede producir tres tipos de problemas: destrucción de tejidos, infección y hemorragia. Frente a estos, la naturaleza ha desarrollado tres tipos de respuesta: regeneración, inflamación y hemostasis, respectivamente. De estos, la hemostasis o detención de la hemorragia, es el más rápido, ya que actúa en pocos segundos y comprende vasoconstricción, coagulación y trombosis.

Un coágulo es el resultado final de la activación del mecanismo de coagulación. Este puede producirse in vivo o in vitro.

Un Trombo es una masa sólida formada en el interior de los vasos, durante la vida (in vivo), a expensas de los componentes de la sangre. Por esto, la trombosis ha sido definida como "la hemostasis o coagulación en el sitio equivocado".

Es importante distinguir entre coagulación y trombosis. Coagulación puede ocurrir in vitro como resultado de la activación de la cascada de eventos que produce finalmente un coágulo; por el contrario, la trombosis es la formación de un coágulo in situ.

La trombosis comprende la adherencia y agregación plaquetaria, la participación de elementos celulares del sistema monocito-macrofágico, y participación de células endoteliales.

2. Patogénesis: la secuencia de eventos que ocurren en la formación de un trombo es compleja e involucra al sistema de coagulación, pero desde un punto de vista práctico se pueden establecer, simplificadaamente los siguientes pasos:

1. Vasoconstricción transitoria, producida por un reflejo neurogénico y por un factor de vasoconstricción llamado endotelina, secretado por el endotelio.

2. Alteración del endotelio, con exposición de la matriz fibroelástica de la íntima a los elementos sanguíneos lo que produce la adherencia de las plaquetas a la pared formando un tapón. Esto ocurre en escasos minutos y se denomina hemostasis primaria.

3. Acumulación de plaquetas en el sitio alterado las que liberan tromboplastina. Esta transforma la protrombina en trombina, la que a su vez actúa sobre el fibrinógeno y lo hace precipitar en forma de fibrina, y sobre la fibrina polimerizada se produce más agregación de plaquetas, de hematíes y leucocitos, constituyendo un trombo. Este mecanismo es más largo y se llama hemostasis secundaria.

En esta etapa también actúan mecanismos para restringir y limitar la hemostasis solo al sitio alterado.

3. Factores predisponentes: La tríada de Virchow. En 1845 Virchow estableció que la trombosis dependía de tres factores: lesión endotelial, alteraciones del flujo (enlentecimiento o turbulencia) e hipercoagulabilidad. Para que se produzca un trombo no es realmente necesario que se den las tres condiciones simultáneamente, probablemente sólo se requieran dos:

a. alteraciones del endotelio: como ocurre por ejemplo en placas de ateromas ulcerados e inflamaciones de la pared vascular con compromiso endotelial tales como tromboflebitis, PAN (poliarteritis nodosa), tromboangeítis, endocarditis valvular (bacteriana y reumática), el infarto de miocardio con compromiso del endocardio, lesiones del endotelio producidas por productos derivados del cigarrillo, etc.

La formación de un trombo es normalmente prevenida por el mismo flujo sanguíneo y por las propiedades antitrombóticas del endotelio. La pérdida simple de células endoteliales o la lesión de un vaso con un buen flujo sanguíneo produce la pavimentación de la zona alterada por plaquetas, pero no trombosis porque la corriente sanguínea arrastra a las plaquetas y a los mediadores químicos que las activan.

b. alteraciones en el flujo sanguíneo: la turbulencia y el estasis que ocurre en los várices venosos, aneurismas y placas de ateroma produce alteraciones en el flujo sanguíneo laminar normal, colocando a las plaquetas en contacto con la pared vascular, desencadenando así la secuencia de eventos ya descritos. El ejemplo más típico es la trombosis de las venas varicosas (flebotrombosis).

Hay que recordar que las plaquetas circulan en la parte más periférica de la corriente axial sanguínea ya que son los elementos figurados más livianos.

c. hipercoagulabilidad sanguínea: es una alteración del mecanismo de la coagulación normal que también predispone a la trombosis, aunque no es una causa frecuente. Ocurre en enfermedades primarias o genéticas del sistema de coagulación que afectan a una o más proteínas, o bien puede ser adquirida o secundaria a enfermedades que cursan con postración o inmovilización en cama, insuficiencia cardíaca, la anemia hemolítica, policitemia vera, leucemia aguda, embarazo, algunas formas de cáncer, en el período postoperatorio y uso de anovulatorios, entre otras.

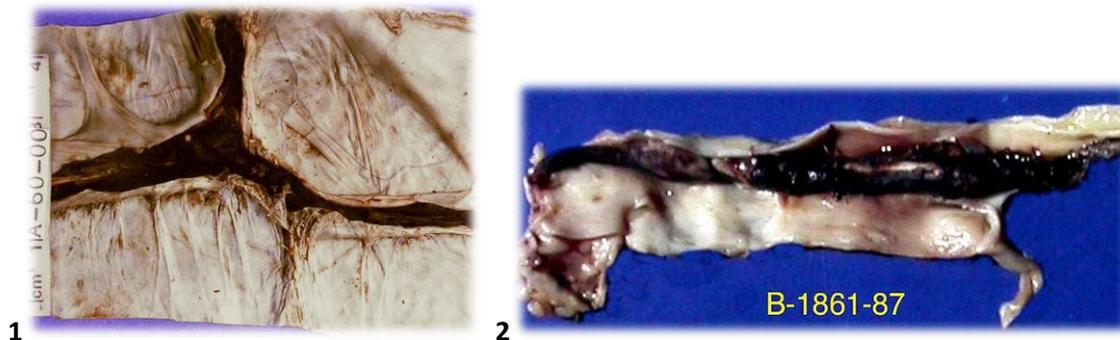
El tabaquismo aumenta el riesgo de trombosis. Las usuarias de anovulatorios que además son fumadoras tienen un riesgo mayor de trombosis que las que no fuman. De todos estos, la alteración del endotelio es probablemente el factor más importante.

4. Morfología de los trombos: desde la época de Virchow se han distinguido dos formas macroscópicas de trombos: los trombos blancos y los trombos rojos.

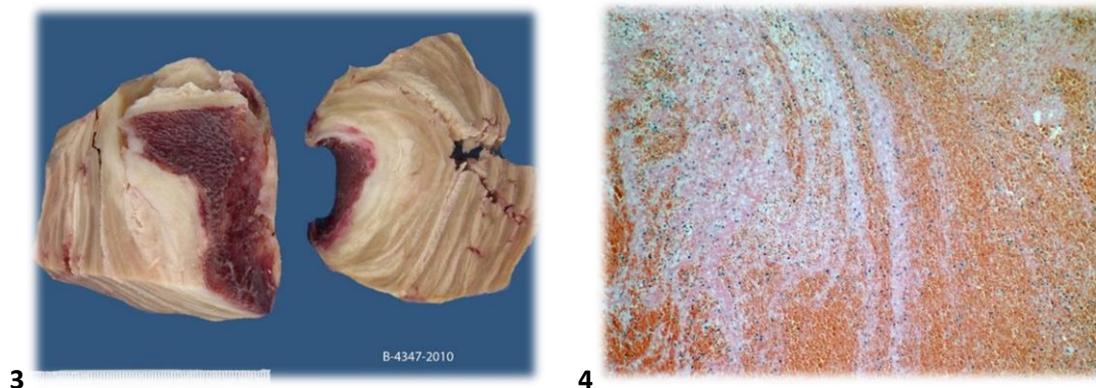
Los **trombos blancos** se observan en los sitios de daño endotelial, como por ejemplo en las placas de ateroma ulceradas, en los velos valvulares con endocarditis, en el endocardio alterado por un infarto cardíaco. Estos trombos blancos se presentan como masas ligeramente sollevantadas, granulosas o vellosas con aspecto coraliforme.

Los **trombos rojos**, por el contrario, se observan en sitios sin alteración del endotelio, como ocurre en la venas, especialmente en sitios de disminución de la velocidad sanguínea, tales como en los várices y en las cavidades cardíacas. El trombo tiene el aspecto de un cilindro rojo, como de sangre coagulada, sin embargo se puede distinguir fácilmente de un coágulo cadavérico.

El coágulo es elástico, de superficie lisa y brillante, y no llena completamente el lumen de la vena. Por el contrario el trombo rojo es quebradizo si se le tracciona, su superficie es opaca y ligeramente irregular, y llena totalmente el vaso comprometido, incluso lo dilata (Imagen N°1 y N°2).

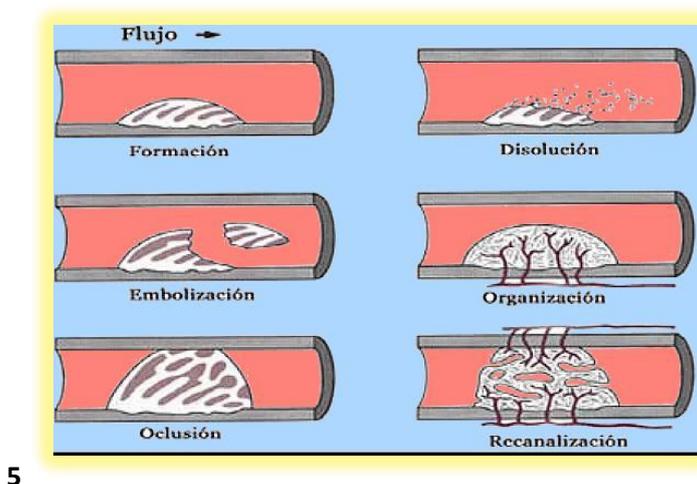


Un trombo tiene alternancia de áreas rosadas pálidas constituidas por plaquetas, llamadas líneas de Zahn, rodeadas por zonas más oscuras formadas por fibrina y elementos figurados, especialmente hematíes. Estos elementos se disponen alternadamente como formando un emparedado, aunque la disposición puede ser algo irregular debido a las alteraciones del flujo sanguíneo (Imagen N°3 y N°4).



Los trombos arteriales son generalmente oclusivos en arterias menores como coronarias, cerebrales y femorales; pueden ser murales en arterias como la aorta, ilíacas y carótidas. Casi siempre hay de base una enfermedad aterosclerótica; las arteritis son menos frecuentes. Los trombos venosos o flebotrombosis son casi siempre oclusivos y en un 90% afectan a las venas de las piernas

5. Evolución de un trombo: a lo largo del tiempo un trombo puede experimentar diversas transformaciones que dependen de la localización y de las condiciones generales de la circulación (Imagen N°5).



5

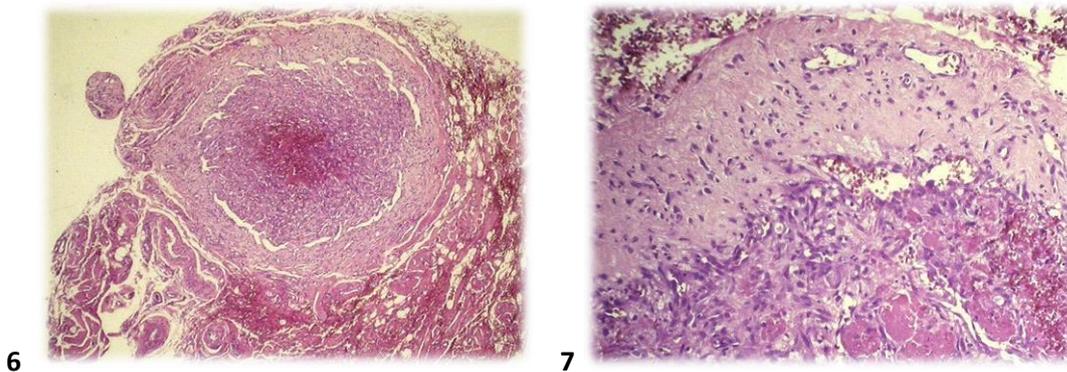
a. crecimiento y propagación: inicialmente la gran mayoría de los trombos son de tipo parietal o mural y por lo tanto no oclusivo, pero éste puede crecer por sucesiva agregación plaquetaria como ocurre en el territorio venoso. Es frecuente observar que un trombo formado por una pequeña cabeza crece en el sentido de la circulación, formándose una larga cola, propagándose a gran distancia. Esto es muy peligroso porque la cola no está adherida al vaso sino que flota en el torrente sanguíneo pudiendo haber fragmentaciones, vale decir trozos del trombo que llevados por la sangre se transforman en émbolos.

b. calcificación: ocurre especialmente en las lesiones de los velos valvulares de las endocarditis.

c. fibrinolisis o disolución por los mecanismos fisiológicos de la hemostasis.

d. infección por microorganismos que transforman al trombo en una masa séptica capaz de dar embolías sépticas.

e. organización: es la más importante y más frecuente de las transformaciones de un trombo. La presencia de un trombo dentro del lumen produce una respuesta inflamatoria de la pared con proliferación de histiocitos, de fibroblastos y de brotes capilares sólidos desde la pared vascular que después se permeabilizan, produciéndose la recanalización del trombo con restauración parcial del flujo sanguíneo (Imagen N°6, y N°7).



Se ha demostrado también que los macrófagos que se encuentran en el interior del trombo, fagocitando el material sanguíneo, se transforman en células endoteliales formadoras de vasos capilares. Esto explica el que se vean capilares tanto en el centro del trombo como en la periferie del vaso.

6. Consecuencias de la trombosis: lo más importante a considerar es la disminución del calibre del vaso afectado, con la posibilidad que se produzca un infarto, y por otra parte la posibilidad de desprendimiento de trozos de trombo, constituyendo émbolos.

La disminución del calibre vascular depende del diámetro del vaso y del órgano afectado. La aorta por ejemplo sólo muy excepcionalmente presentará un trombo oclusivo, en cambio sí lo hace una coronaria. También es importante el órgano en que ocurre una trombosis. Esta es catastrófica si ocurre en el corazón, ya que éste trabaja con casi todas sus células en cada contracción; en cambio si se produce una trombosis de la arteria renal la consecuencia será distinta ya que el riñón trabaja con sólo el 10 % de sus nefrones, por lo tanto la repercusión sobre la función renal es poco importante, aunque se produzca un infarto localizado.

Un trombo venoso de la pierna, por ejemplo, produce además edema del miembro afectado, y esto, unido al trastorno del drenaje venoso, predispone a infecciones de la piel por pequeños traumatismos y a la aparición de úlceras varicosas.

Los trombos profundos de las grandes venas como poplítea, femorales e ilíacas son más graves porque pueden causar embolías.

La trombosis arterial se puede desarrollar sobre un infarto miocárdico con compromiso endocárdico, cardiopatía reumática, aterosclerosis complicada y aneurismas arteriales, especialmente arterioesclerótico.

En el caso del infarto el problema se agrava dado a que también existe turbulencia y estasis debido a la alteración de la contractibilidad de la zona dañada.

En el caso de una estenosis mitral por lesión reumática de la válvula, también hay un doble mecanismo trombogénico, la alteración del endotelio valvular y el éstasis en la aurícula izquierda.

Otra consecuencia grave está dada por la producción de embolias, especialmente a partir de trombos de la aorta y cardíacos, que migran en la circulación ocasionando infartos en cerebro, riñones, piernas y bazo, especialmente.

II. EMBOLIA

1. Definición: embolía es la obstrucción parcial o total de una parte del lecho vascular por cualquier material o masa llevada por la circulación; el material transportado se llama émbolo.

2. Tipos de émbolos: los hay de varios tipos: sólidos como fragmentos de trombos, de tejido, de tumores (Imagen N°8), etc; líquidos: glóbulos de grasa; gaseosos: aire.



8

Cáncer renal con embolía tumoral en vena renal

También se pueden dividir en émbolos asépticos o sépticos, y de acuerdo a su localización pueden ser venosos y arteriales.

Un émbolo paradójico es aquel que se forma en el territorio venoso, pero que llega al territorio arterial o viceversa, a través de una comunicación arteriovenosa como un foramen oval permeable o una comunicación interventricular. Ocasionalmente émbolos diminutos pasan al lado arterial a través de los shunt arteriovenosos de la circulación pulmonar.

El efecto del trombo dependerá de su tamaño y del estado de la circulación colateral. Cuando el émbolo es pequeño y con una buena circulación colateral el efecto será mínimo, o bien, cuando esto no se cumple, se producirá un infarto.

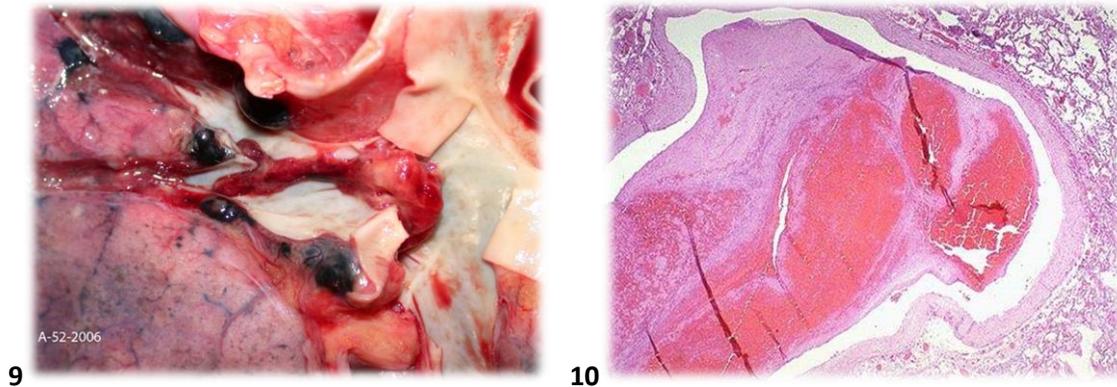
Las embolías arteriales se originan en la aurícula o ventrículo izquierdo, en vegetaciones valvulares mitroaórticas, en placas ateromatosas o en un aneurisma aórtico, produciéndose

infartos renales, esplénicos, cerebrales, isquemia de extremidades inferiores, gangrena, infarto mesentérico, etc.

Las embolias venosas se originan por trombosis de las siguientes venas, ordenadas por orden de frecuencia: venas de extremidades inferiores, venas de los plexos perianexiales y periprostáticos, aurícula derecha, y seno cavernoso.

La consecuencia de la embolía venosa es la embolía pulmonar.

La **embolía pulmonar** muchas veces es la primera manifestación de una trombosis de las extremidades inferiores. El tamaño de los émbolos varía desde pocos milímetros hasta trombos masivos que ocluyen el tronco de la arteria pulmonar. Las áreas más frecuentemente afectadas son los lóbulos inferiores, especialmente el derecho (Imagen N°9 y N°10).



Algunos de los efectos posibles de una embolía pulmonar son la muerte fulminante, un infarto hemorrágico y hemorragia pulmonar.

El mecanismo de la muerte es controvertido. Lo más probable es que se produzca por bloqueo mecánico de la circulación pulmonar lo que produce asfixia y dilatación aguda del corazón derecho, es decir un corazón pulmonar agudo, con interferencia en el retorno sanguíneo al corazón izquierdo. Esto produce disminución acentuada del débito cardíaco, hipotensión arterial, insuficiencia coronaria, hipoxia miocárdica, hipoxia cerebral y shock. En el caso de la embolía pulmonar producida por émbolos de grasa, además se produce daño del endotelio por la acción directa de ácidos grasos liberados de las gotas de grasa lo que induce la agregación plaquetaria y la activación del mecanismo de coagulación.

El infarto pulmonar no es común en el pulmón normal debido a la existencia de una circulación doble. El infarto pulmonar se produce cuando hay compromiso de la circulación pulmonar como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva o en la estenosis mitral.

La **embolía grasa** se refiere a la penetración en la circulación de pequeñas gotitas de grasa (no de fragmentos de tejido adiposo) que determinan microembolias a nivel de las arteriolas o de los capilares. La causa más común e importante es la fractura de los huesos largos, especialmente de fémur y tibia, con laceración del tejido adiposo medular. Otras causas son las contusiones de tejido adiposo subcutáneo de los traumatismos graves, o del tejido adiposo pelviano durante el trabajo de parto. También puede haber embolía grasa en ausencia de traumatismo óseo o de tejidos blandos, como en las quemaduras cutáneas graves, en el hígado graso de la enfermedad hepática alcohólica por rotura de los quistes de lípidos o lipodistemas hacia los sinusoides.

El órgano más afectado en la embolía grasa es el pulmón, el cual aparece hiperémico, edematoso y aumentado de peso. Microscópicamente hay hiperemia capilar, edema y hemorragia intraalveolar. Las embolias adiposas miden entre 20 y 100 micrones y se encuentran por lo tanto en las arteriolas y capilares. Las gotitas de grasa bloquean el intercambio gaseoso y alteran el funcionamiento de la pared alveolar; hay aumento de la resistencia intravascular pulmonar con hemorragias intraalveolares e instalación de una hipoxemia que el organismo trata de compensarla con hiperventilación.

Mediante el mecanismo de embolía paradójica se producen embolías cerebrales con alteraciones menos graves de tipo psíquico, hasta lesiones neurológicas graves y coma. Las lesiones morfológicas incluyen petequias hemorrágicas leptomenígeas, hemorragias intracerebrales y microinfartos.

En la **embolía gaseosa** se producen burbujas dentro de la circulación con obstrucción del flujo sanguíneo capaz de causar la muerte.

La embolía gaseosa venosa ocurre por ejemplo en las maniobras para producir un aborto, en que entra aire en las venas endometriales, en los traumatismos torácicos con pneumotorax, en algunos casos de pneumoperitoneo, en la terapia intravenosa, etc. Los efectos de esta embolía dependen de la cantidad de aire; la cantidad letal es de alrededor de 100 a 150 ml, pero esta cantidad varía según el estado de salud de la persona. El mecanismo de muerte es el bloqueo producido por el aire en el ventrículo derecho y en el cono de salida de la arteria pulmonar. Un tipo especial de embolía gaseosa es la que ocurre en la enfermedad por descompresión de los buzos. Durante el descenso y a medida que aumenta la presión atmosférica (1 atmósfera por cada 10 metros de profundidad) se produce la disolución en los líquidos del organismo de grandes cantidades de gas inerte, especialmente nitrógeno. Cuando se asciende lentamente el gas pasa del estado en solución al gaseoso y es eliminado por la respiración. Cuando se asciende muy rápidamente se forman burbujas de gas en el torrente circulatorio y dentro de los tejidos, obstruyendo el flujo sanguíneo y dañando directamente a las células. El nitrógeno es soluble en grasa, pero poco soluble en los líquidos corporales. De este modo se produce la persistencia de burbujas en los tejidos ricos en lípidos, especialmente en el sistema nervioso central. Por esta razón, desde el punto de vista clínico, las lesiones pueden variar desde dolores musculares y articulares con necrosis ósea especialmente epifisiaria, hasta compromiso neurológico con coma e incluso la muerte.

La **embolía de líquido amniótico** es muy rara y se caracteriza por la aparición brusca de disnea, cianosis, shock y muerte durante o inmediatamente después del parto.

Dentro de los vasos pulmonares se encuentran escamas epiteliales, vérnix caseoso, mucus y lanugo. El órgano más afectado es el pulmón, pudiendo encontrarse lesiones en vasos del corazón, riñones, cerebro, hígado, bazo y páncreas.

Probablemente el mecanismo de producción sea la penetración del líquido amniótico en los vasos uterinos durante el trabajo de parto debido a que las contracciones miométricas presionan el líquido amniótico contra el miometrio. El mecanismo de la muerte no es claro ya que la cantidad de material embolizado es más bien pequeña como para producir un bloqueo mecánico.

Se describe una reacción de tipo anafiláctico y además hay una coagulación intravascular diseminada porque la tromboplastina que contiene el líquido amniótico desencadena la producción de fibrina con trombosis, consumo de fibrinógeno, aumento de la actividad fibrinolítica y hemorragias graves en útero, piel, membranas mucosas y tracto urinario.

En la **embolía ateromatosa o ateroembolía**, el émbolo está formado por cristales de colesterol, detritus celulares, y partículas de calcio. Se originan más frecuentemente en placas ateromatosas complicadas de la aorta abdominal. En el vaso afectado se observa una endarteritis granulomatosa, fibrosis de la íntima y reducción del lumen con isquemia, atrofia o necrosis del territorio afectado.

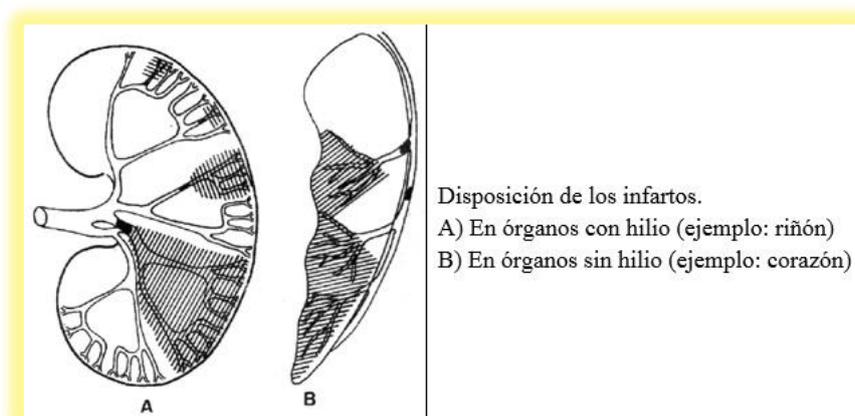
Los órganos más frecuentemente comprometidos son el cerebro, intestino, riñón, páncreas y bazo, pudiendo comprometer cualquier órgano y también las extremidades inferiores.

III INFARTO

1. Definición: Infarto es la necrosis del parénquima y del estroma de un órgano, producida por isquemia. La etiología más frecuente son trombosis, embolías, arterioesclerosis y alteración de la irrigación vascular como ocurre por ejemplo en la compresión extrínseca de tumores y en la torción del pedículo vascular de un órgano.

2. Forma del infarto: La forma del infarto depende de la distribución del árbol vascular. En los órganos que tienen hilio, las arterias atraviesan el espesor del órgano desde el hilio a la periferia a medida que se van ramificando. El territorio terminal se halla en la superficie externa, donde se producirá la base de la cuña infartada. Este modelo vale para el infarto renal, el esplénico y el pulmonar. La posición del vértice depende del calibre de la arteria obstruida, suele estar en el espesor del órgano, pero en los grandes infartos se encuentra cerca del hilio.

Otros órganos carecen de hilio, las arterias se distribuyen por la superficie externa y desde allí penetran en el espesor. Este modelo se da en los órganos huecos, como el corazón y el intestino. En el corazón la base de la cuña infartada se encuentra hacia el endocardio; el vértice, hacia el epicardio. En el intestino el territorio terminal corresponde a la mucosa. En el encéfalo y la médula espinal el sistema de irrigación es similar al del corazón (imagen N°11).



11

3. Tipos de infarto: los tipos morfológicos fundamentales son el infarto blanco y el infarto rojo. Los infartos blancos se producen en los órganos con circulación terminal o arboriforme, como el corazón, riñón (imagen N°12) y bazo (imagen N°13). Sin embargo, en las primeras 24 horas, el infarto en estos órganos puede presentar un aspecto hemorrágico debido a la extravasación de sangre contenida en los vasos necrosados.

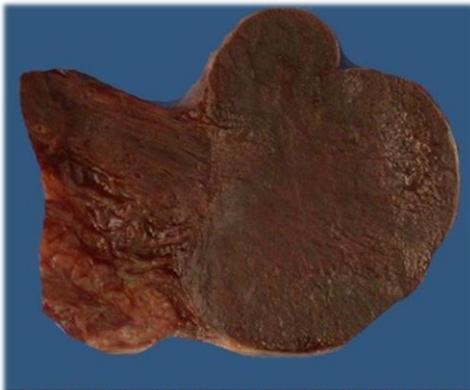


12

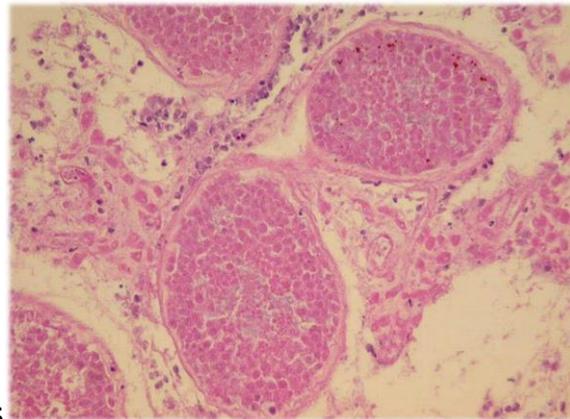


13

Los infartos rojos tienen aspecto hemorrágico porque sigue llegando sangre a la zona necrosada, aunque en cantidad insuficiente para mantener la vitalidad de los tejidos, tal como ocurre en el testículo (imagen N°14 y N°15), suprarrenales (imagen N°16), y en el intestino (Imagen N°17), en donde sigue llegando sangre al área necrótica a través de las anastomosis vasculares. Lo mismo ocurre en el pulmón debido a la doble circulación.



14



15



16

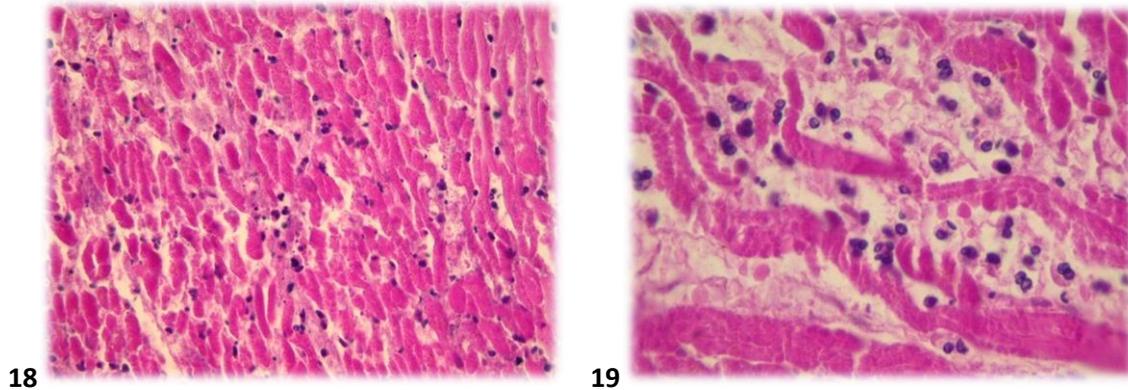


17

4. Evolución de un infarto: el tejido necrótico del infarto desencadena una reacción inflamatoria, que comienza aproximadamente a las 24 horas en la forma de una infiltración leucocitaria.

En el infarto del miocardio, en las primeras 5 a 6 horas no hay cambios específicos detectables por microscopía de luz corriente.

Después de este período se pueden ver los cambios típicos de la necrofanerosis, siendo prominente la cariólisis; también se observa picnosis y cariorrexis (imagen N°18). Se pueden ver leucocitos, en escasa cantidad, en la parte periférica y luego en el centro del infarto a partir de las 24 horas, aumentando progresivamente durante el segundo, tercer y cuarto día (imagen N°19).



Alrededor del 4º a 5º día llegan los macrófagos, los que inician la remoción de detritus. Después de una semana aparece el tejido de granulación alrededor del infarto. A medida que avanza el proceso de reabsorción y de reparación, la zona infartada se retrae y es reemplazada por una cicatriz. En los infartos con necrosis de licuefacción, como en el cerebro, queda una cavidad con material líquido.

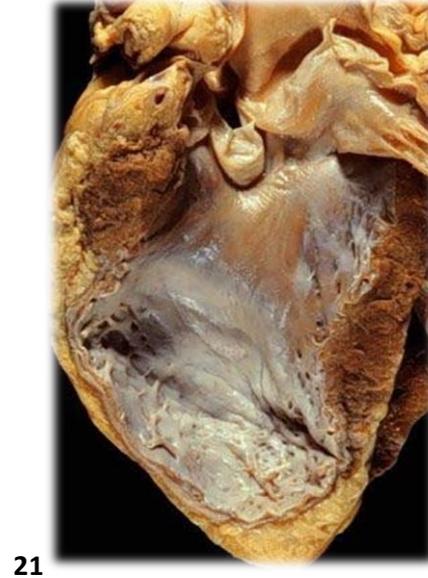
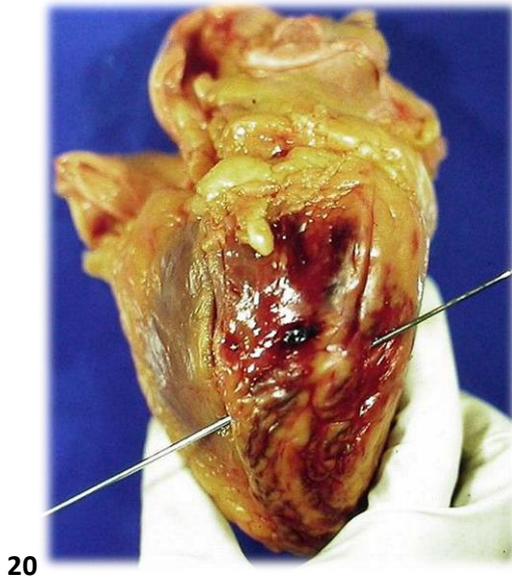
Durante la segunda semana la remoción del tejido necrótico es evidente, con numerosos macrófagos con pigmento de hemosiderina a partir del día 10. Aumenta el número de capilares, de fibroblastos y se ven linfocitos, eosinófilos y plasmacélulas. Al final de la segunda semana prácticamente todo el tejido necrótico ha sido removido en los infartos pequeños de hasta 5 mm de diámetro.

Durante la tercera semana continúa la remoción del tejido necrótico en el caso de los infartos grandes y continúan proliferando los capilares; el exudado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos y plasmacélulas es prominente, al igual que los fibroblastos.

Durante la cuarta a sexta semana hay un gradual aumento del tejido fibroso de cicatrización y remoción del tejido necrótico. Al final de la sexta semana el tejido fibroso es prominente. Hay una disminución de la vascularización y del componente inflamatorio y comienza la contracción de la cicatriz.

Macroscópicamente es difícil reconocer un infarto durante las primeras horas. El cambio más precoz es el aspecto pálido, seco y con hemorragias focales del miocardio. Esto se observa a partir de las primeras 48 a 72 horas. Con la infiltración de neutrófilos, el área se ve amarillenta. Con la reperfusión de la zona infartada adquiere intensa coloración rojo oscuro (imagen N°20). A los 8 a 10 días se ve un borde rojizo violáceo en la periferie, producido por la proliferación capilar; también se puede apreciar una leve retracción del área debido a la remoción del tejido. En la medida que progresa la cicatrización el tejido se pone grisáceo y finalmente a los 2 a 3 meses ya es una cicatriz blanquecina grisácea (imagen N°21).

La velocidad de cicatrización de un infarto en general, depende del tamaño y del estado de la circulación colateral.



Como se indicó, con métodos de estudio convencionales, usualmente no es posible reconocer macro ni microscópicamente un infarto durante las primeras 5 a 6 horas. Sin embargo, mediante análisis bioquímico se puede reconocer el aumento del ácido láctico pocos minutos después de una oclusión coronaria. Por otra parte, en el perro se ha demostrado depleción del glicógeno 30 a 60 minutos después de una oclusión coronaria.

En el conejo se ha demostrado desaparición del glicógeno perinuclear al microscópio electrónico 5 minutos después de la oclusión de una coronaria. La tumefacción mitocondrial aparece a los 20 - 30 minutos y la rotura mitocondrial a las 3.5 - 4 horas; después de las 4 - 5 horas se ve rotura de los miofilamentos.

Las enzimas GOT (glutamic-oxalacetic transaminase), LDH (lactic dehydrogenase), HBD (alfa-hydroxybutyric dehydrogenase) y CPK (creatinine phosphokinase) son liberadas durante las primeras 24 horas de la isquemia, pudiendo ser detectadas en el suero.

5. Tipos especiales de infarto:

Infarto cerebral: produce una necrosis de licuefacción que en el largo plazo lleva a la formación de una cavidad quística (imagen N°22). Luego de producido el infarto hay una respuesta inflamatoria con infiltrados de leucocitos. Luego hay una intensa actividad fagocítica de las células de la microglia que remueven la mielina degenerada, adoptando un aspecto granular o espumoso característico. A estas células de la microglia se les ha denominado como corpúsculos granuloadiposos. En los márgenes del infarto hay astrocitosis reactiva.



22

Infarto hepático: el infarto hepático verdadero es raro, probablemente porque la oclusión espontánea de la arteria hepática es rara y porque, al igual que el pulmón, el hígado posee una circulación doble.

Infarto intestinal: las causas más frecuentes son mecánicas: estrangulación de una hernia, vólvulo (torsión de un segmento intestinal) e intususcepción. Otras causas son la trombosis o embolía de las arterias mesentéricas. Las alteraciones morfológicas dependen de la intensidad de la isquemia, pudiendo producirse la necrosis de la mucosa, de la submucosa, o de toda la pared con infartos transmurales. El infarto intestinal es segmentario y de bordes bien definidos, de tipo hemorrágico (imagen N°23). Generalmente se produce además una gangrena de tipo infecciosa por la colonización de los tejidos necróticos por gérmenes saprófitos.



23

Infarto pulmonar: es un infarto hemorrágico debido a la doble circulación pulmonar. La oclusión de una rama de la arteria pulmonar necrosa el tejido, pero a este continúa llegando sangre por la circulación bronquial. La forma del infarto es piramidal con la base hacia la superficie pleural (Imagen N°24, y N°25).



24

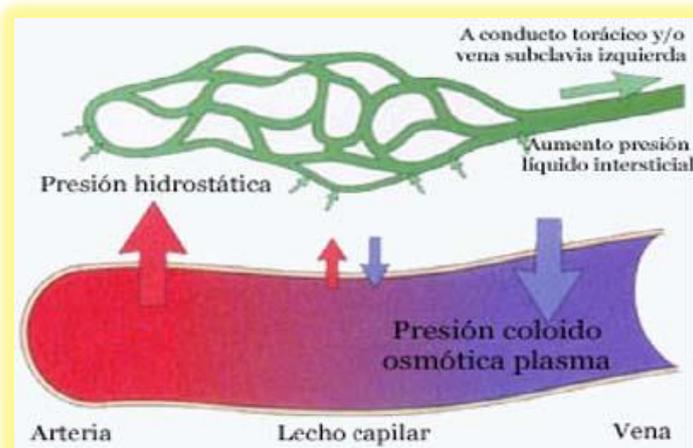


25

IV. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS:

La homeostasis celular y tisular depende de factores tales como una circulación sanguínea adecuada, de un suministro de oxígeno óptimo y del equilibrio de los fluidos corporales (Imagen

Nº26). Las alteraciones de estos factores dan origen a edema, congestión vascular, hemorragia, trombosis, embolismo, infarto y shock.



26

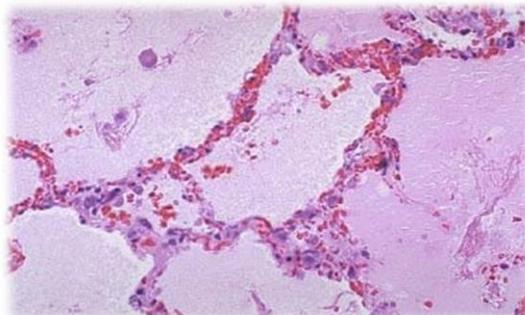
Edema: es el aumento de agua en el espacio intersticial. Dependiendo del sitio de acumulación se denomina como hidrotórax, hidropericardio, hidroperitoneo o ascitis. Anasarca es el edema generalizado en todo el cuerpo con acumulación de agua en el tejido subcutáneo y cavidades.

El equilibrio de la cantidad de líquido en el espacio intersticial y el espacio vascular depende fundamentalmente de la presión hidrostática y la presión coloidal osmótica. La primera expulsa el líquido del lecho vascular y la segunda lo retiene.

Los aspectos morfológicos del edema son más fáciles de reconocer macroscópicamente y especialmente en el tejido subcutáneo, pulmones y cerebro. (Imagen de edema pulmonar macro N°27, y micro N°28).



27



28

El edema del tejido subcutáneo es más frecuente de reconocer en los sitios de mayor presión hidrostática o con mayor efecto de la gravedad, tales como las piernas cuando se está de pie (imagen N°29), o la región sacra cuando se está postrado. Este tipo de edema es prominente en la insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente cuando hay insuficiencia del ventrículo derecho.



29

El edema también es importante cuando existe un síndrome nefrótico o insuficiencia renal, y generalmente es más intenso y generalizado que el edema de la insuficiencia cardíaca.

Hiperemia y congestión: indican un aumento del volumen sanguíneo en un tejido. La hiperemia es un proceso activo producido por aumento del flujo sanguíneo por dilatación arteriolar como ocurre por ejemplo en el músculo esquelético durante el ejercicio, o en un sitio de inflamación (imagen N°30). El tejido afectado es de color rojizo.



30

La congestión es un proceso pasivo producido por una dificultad en el flujo vascular. Ocurre en la insuficiencia cardíaca en forma generalizada y en forma localizada por ejemplo en una pierna, debido a obstrucción venosa. El tejido afectado tiene coloración azul violáceo (cianosis) ya que la acumulación sanguínea induce la acumulación de hemoglobina no oxigenada.

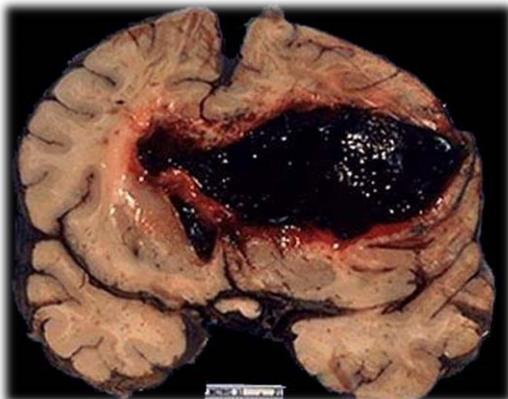
La congestión del lecho capilar está íntimamente relacionado con el desarrollo de edema, por lo que congestión y edema frecuentemente ocurren juntos.

La congestión prolongada se conoce como congestión pasiva crónica. En este caso la escasa oxigenación de la sangre produce hipoxia crónica con degeneración del parénquima y de células.

Los ejemplos más frecuentes son la congestión pulmonar y cardíaca, la congestión hepática aguda y la congestión hepática crónica que ocurre en el curso de la insuficiencia cardíaca.

3. Hemorragia: es la extravasación de sangre debido a una rotura de un vaso, por ejemplo en la rotura de un aneurisma cerebral (Imagen N°31).

Hematoma es la acumulación de sangre en un tejido (Imagen N°32).



31



32

Petequia es una hemorragia de 1 a 2 mm (Imagen N°33) que ocurre en la piel, mucosas y serosas y que se produce generalmente por aumento local de la presión intravascular o disminución del número de plaquetas (trombocitopenia).

Púrpura es una hemorragia mayor de 3 mm, generalmente producido por trauma, vasculitis y aumento de la fragilidad capilar.

Equimosis es una hemorragia mayor de 1 a 2 cm (Imagen N°34). Son los típicos hematomas subcutáneos postraumáticos o debido a exacerbación de las causas ya citadas. La coloración característica está dada por la degradación de los eritrocitos.



33



34

Las hemorragias masivas se denominan según el sitio comprometido: hemotórax, hemopericardio, hemoperitoneo, hemartrosis, etc.

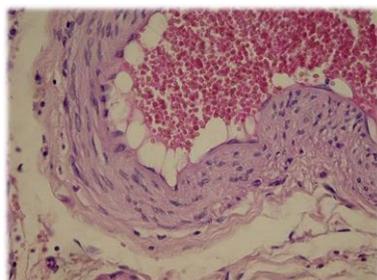
El significado clínico de la hemorragia dependerá del volumen, de la velocidad de la hemorragia y del sitio comprometido. La complicación más grave es el shock hipovolémico.

ARTERIOESCLEROSIS

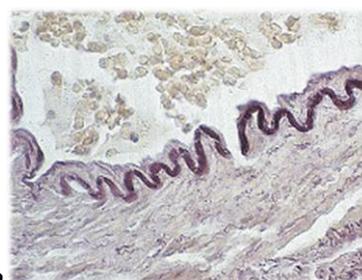
Histología y fisiología arterial normal

Una arteria normal de tipo elástico (10 o más milímetros de diámetro) posee una pared formada, en su parte más interna por la íntima, constituida por el endotelio y un tejido subendotelial conectivo laxo con células musculares lisas y fibroblastos; la lámina elástica interna separa a la íntima de la túnica media, formada por fibras elásticas, células musculares lisas y colágeno; la lámina elástica externa la separa de la adventicia formada por tejido conectivo y vasa vasorum.

Una arteria normal de tipo muscular (0.1 a 10 mm de diámetro), está formada por una íntima en la que se reconoce sólo el endotelio, careciendo de tejido conectivo subendotelial, la lámina elástica interna separa a la íntima de la túnica media, formada por células musculares lisas; la lámina elástica externa la separa de la adventicia formada por tejido conectivo y vasa vasorum (Imagen 1 y 2).



1



2

Las arteriolas (menores de 0.1 mm) están formadas por el endotelio, la lámina basal de este y por células musculares lisas. Carece de las láminas elásticas.

Las células endoteliales son poligonales, elongadas y tienen vesículas pinocitóticas en su superficie y forman una capa de células monoestratificadas: el endotelio. Tienen complejos de unión llamados cuerpos de Weibel-Palade que contienen al factor de von Willebrand. Entre las funciones de las células endoteliales se destacan: estructura semipermeable que regula el paso de moléculas al interior de la pared vascular, mecanismo antitrombótico, modulación del tono vascular y del flujo, metabolización de hormonas, regulación de reacciones inmunes e inflamatorias, modificación de lipoproteínas en la pared arterial y regulación de células musculares lisas parietales.

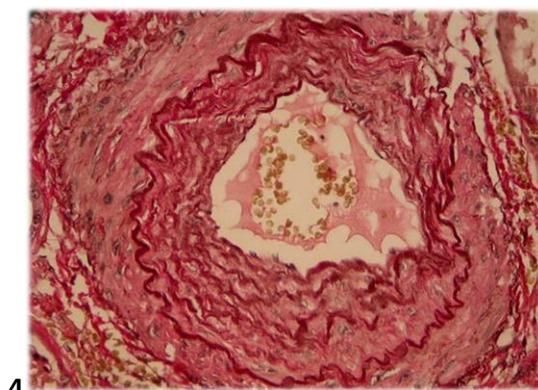
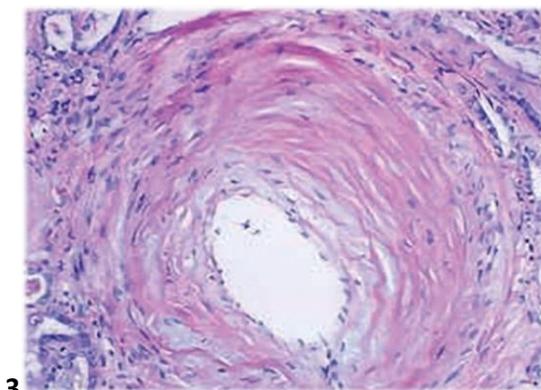
Las células musculares lisas de la pared arterial tienen variadas funciones: vasoconstricción y dilatación, síntesis de colágeno, elastina y proteoglicanos, elaboración de factores del crecimiento y citokinas, migración desde la íntima y proliferación.

Arterioesclerosis: Es el término utilizado por Lobstein en 1833 para señalar el endurecimiento y engrosamiento de las paredes arteriales. Hay cuatro variedades morfológicas de arterioesclerosis:

1. Arterioesclerosis hipertensiva.
2. Esclerosis de Mönckeberg
3. Arterioesclerosis hialina, y
4. Ateroesclerosis.

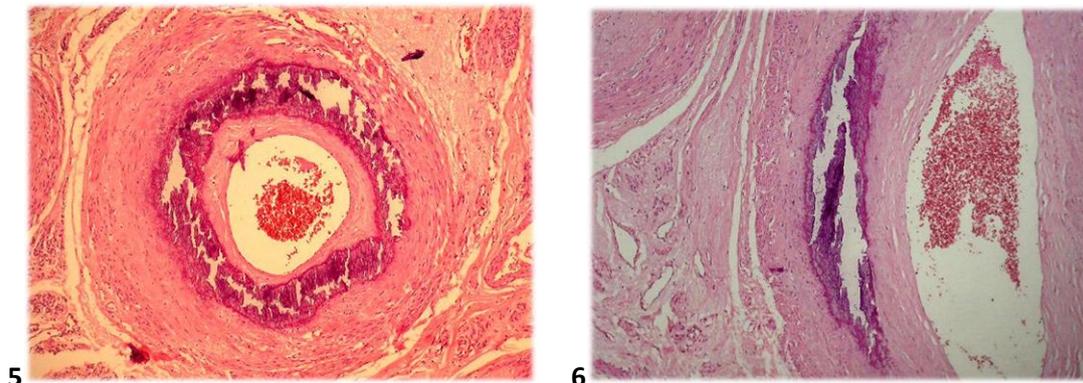
Arterioesclerosis hipertensiva: el aumento sostenido en el tiempo de la presión arterial produce inevitablemente cambios estructurales adaptativos en la pared arterial.

En la hipertensión "benigna" la presión aumenta lentamente, siendo la primera respuesta de los tejidos una hipertrofia de las células musculares lisas de la media e íntima y aumento del grosor de la elástica interna y externa. Luego hay reemplazo del músculo por fibras colágenas con engrosamiento fibroso de la íntima y media. Posterior a esto puede haber degeneración hialina y calcificación focal (imagen 3 y 4).



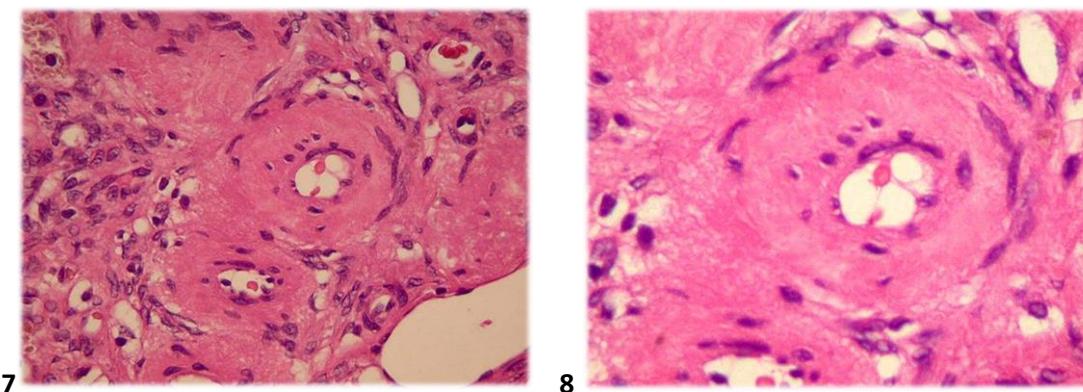
En la hipertensión "maligna" el aumento de la presión es mucho más rápido por lo que el tiempo para la instalación de mecanismos adaptativos es mínimo y puede haber lesiones destructivas como ocurre en las arteriolas en las que se observa necrosis fibrinoídea. Las arterias de calibre mediano presentan reemplazo fibroso rápido del músculo por lo que no es común observar los cambios reactivos de la hipertensión "benigna".

Esclerosis de Mönckeberg: fue descrita en 1903. Ocurre principalmente en arterias de extremidades inferiores. Consiste en una calcificación generalmente circunferencial, que puede ser focal o afectar toda la longitud del vaso (imagen 5 y 6).



La lesión se produciría por degeneración grasa de las células musculares lisas de la media, las que se fusionan formando una masa que luego se calcifica, o por reemplazo fibroso de la media, con degeneración hialina de ella y luego calcificación. Probablemente el mecanismo sea este último ya que es muy difícil observar arterias con degeneración grasa de la pared. En general la repercusión clínica es escasa porque la reducción del lumen es mínima, a menos que se sobreinstale una aterosclerosis.

Arterioesclerosis hialina o senil: es una lesión de las arteriolas que consiste en una reducción del lumen y engrosamiento de la pared por depósito de sustancias glicoprotéicas en la pared (imagen 7 y 8).



Es una lesión frecuente de observar, especialmente en órganos de personas añosas tales como bazo, riñón, útero, ovarios y testículos. Puede ser particularmente intensa durante la hipertensión, aunque esta no es necesaria para su producción. Esta forma de arterioesclerosis forma parte del "aging" o envejecimiento, por lo que es considerada por algunos como algo fisiológico.

Aterosclerosis: es una enfermedad de arterias grandes y de tamaño mediano que consiste en la acumulación progresiva de lípidos en la íntima con estenosis del lumen y con alteraciones de las otras capas de la pared arterial.

Es la principal causa de infarto miocárdico, cerebral, de gangrena de las extremidades y de pérdida de función de órganos y/o tejidos. Causa la mayoría de las muertes en USA, Europa y Japón.

Las lesiones de la aterosclerosis representarían una forma especializada, de respuesta inflamatoria, fibroproliferativa, frente a varias formas de injurias de la pared arterial.

Dependiendo de la naturaleza y de la duración de la injuria, la respuesta inflamatoria protectora, puede llegar a ser excesiva y transformarse en una enfermedad.

Es una enfermedad que afecta a las arterias mayores y medianas con lesiones que se hacen más pequeñas y menos numerosas a medida que disminuye el calibre arterial, desapareciendo a poca distancia de las arteriolas.

Las lesiones afectan principalmente a la íntima aunque también se producen alteraciones en la elástica interna y media.

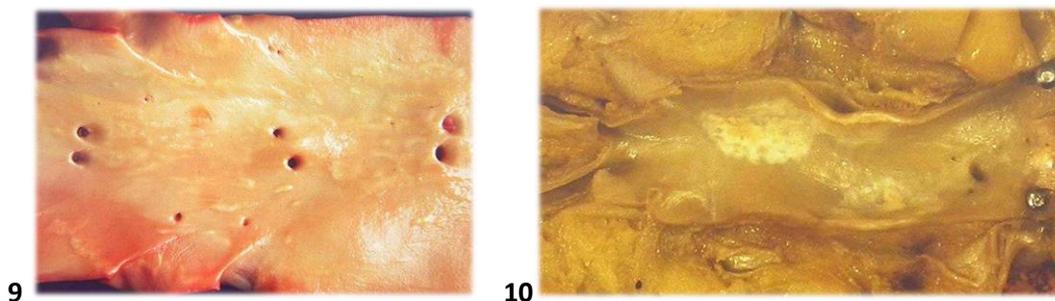
Las lesiones son focales y totalmente irregulares en su distribución, pero hay algunos órganos y sitios anatómicos que son afectados más frecuentemente como la pared de las arterias en contacto con estructuras rígidas y las bifurcaciones arteriales.

Las lesiones consisten en un engrosamiento localizado de la íntima por una mezcla de depósitos lipídicos llamado ateroma.

Tipos de lesiones ateroscleróticas: se reconocen dos grandes tipos:

1. Estrías lipídicas: es el tipo de lesión más precoz y su importancia radica en su potencialidad para progresar, bajo ciertas condiciones, hasta lesiones más severas. Se ven en todas las razas y en todo el mundo; comienzan a temprana edad (segunda década) y son extensas en niños que mueren por enfermedades como gastroenterocolitis, TBC o bronconeumonía.

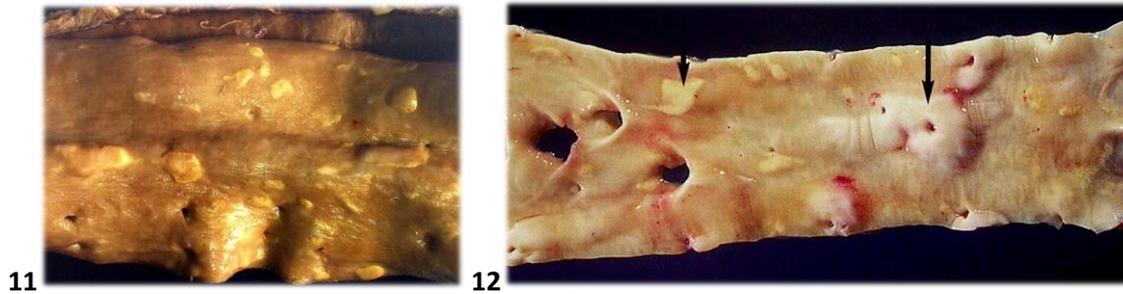
Las arterias más afectadas son la aorta, coronarias y otras arterias de calibre mediano. Si la aorta se abre longitudinalmente por su pared anterior, las lesiones se ven como líneas o manchitas blanquecino-amarillentas a lo largo de la pared posterior. Miden 1 a 2 mm cada una y producen escasa elevación en la pared (imagen 9 y 10). Están formadas por macrófagos que contienen lípido fagocitado lo que les da el aspecto espumoso, linfocitos T, algunas células musculares lisas y por gotitas de lípido libre extracelular.



Aparentemente estas lesiones son reversibles, sin embargo pueden aumentar de tamaño y transformarse en lesiones más severas.

2. Placas lipídicas y fibrolipídicas: Se desarrollan desde la segunda década de la vida. Las arterias más afectadas son la aorta, ilíacas, femorales, coronarias y del polígono de Willis. Está formada por lípidos, macrófagos, macrófagos espumosos, células musculares lisas, algunos linfocitos y tejido fibroso; usualmente el centro de la placa tiene un núcleo lipídico. La placa se ve macroscópicamente como una lesión solevantada amarillenta de bordes lisos que

mide 5 a 15 mm de diámetro (imagen 11 y 12). El color está dado por el lípido que se trasluce a través del endotelio.

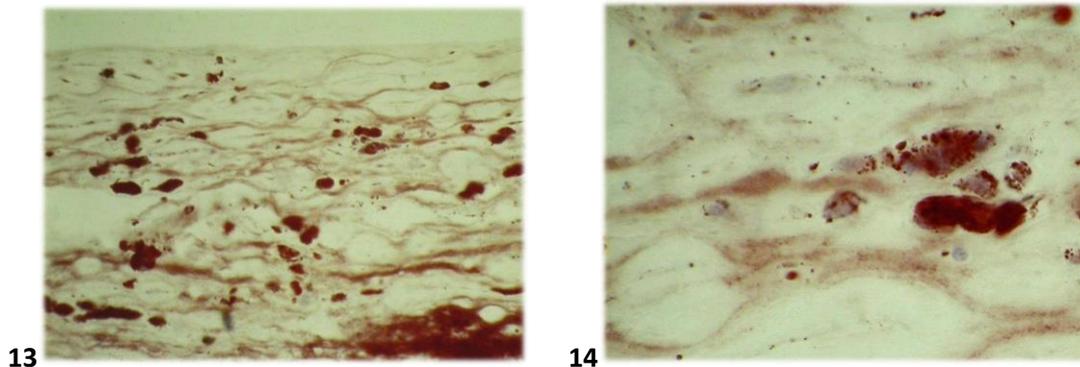


El análisis químico del lípido que forma la placa aterosclerótica revela que está formado por los cuatro tipos principales de lípidos presentes en el plasma: ácidos grasos, fosfolípidos, triglicéridos y colesterol. La proporción de estos varía según el estado de desarrollo de la placa. La transformación de la placa lipídica en placa fibrolipídica o fibrosa se produce por proliferación del tejido fibroelástico intimal alrededor del pool de lípido, con lo cual la placa aumenta su diámetro y altura, perdiendo paulatinamente su color amarillento por la interposición del tejido fibroelástico entre ésta y el endotelio. En ésta etapa se llama placa fibrosa y está formada por numerosas células musculares lisas, macrófagos y un número variable de linfocitos T. Las placas tienen tendencia a confluir pudiendo formar lesiones muy extensas.

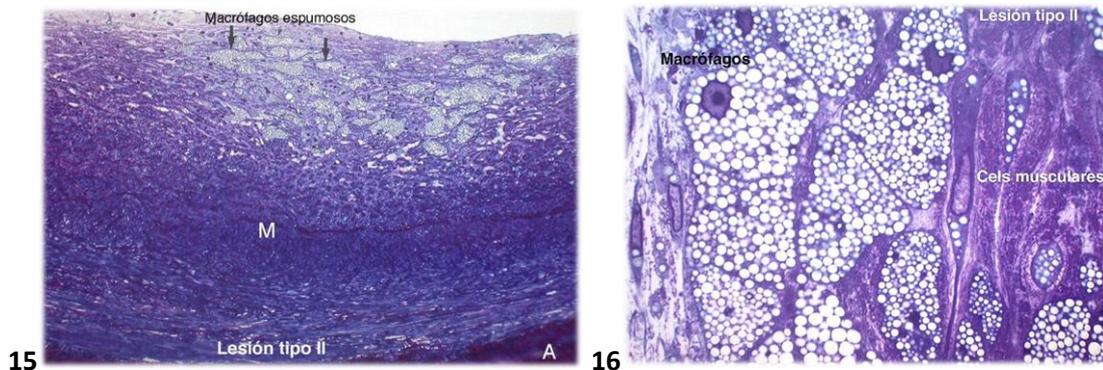
Antiguamente se pensaba que las placas fibrolipídicas eran lesiones irreversibles. Sin embargo se ha demostrado con controles angiográficos pre y post tratamiento de la hipercolesterolemia, una disminución cuantitativa del tamaño de dichas placas. El tratamiento consistió en disminución drástica de los niveles séricos de colesterol mediante una dieta estricta y el uso de medicamentos.

La American Heart Association clasifica las lesiones ateroscleróticas en seis tipos más detallados desde el punto de vista morfológico macro y microscópico y con distinta significación clínica:

Tipo I: Lesión inicial o mínima, mancha o estría lipídica. Microscópicamente se ven aislados macrófagos en la íntima que contienen gotitas de lípido en su citoplasma, lo que les da un aspecto espumoso. El monocito circulante entra a la íntima cuando se ha producido insudación de lípidos en la íntima. Se ha demostrado también, en animales de laboratorio que estos macrófagos proliferan mostrando mitosis, especialmente en condiciones de hipercolesterolemia. No hay lípido extracelular ni deformación del lumen ni estenosis (imagen 13 y 14).

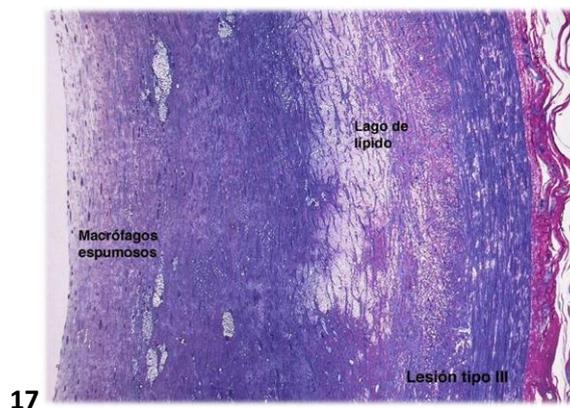


Tipo II: Manchas o estrías lipídicas con acumulación lipídica intracelular en múltiples macrófagos espumosos dispuestos en capas. Macroscópicamente forman gotas o estrías o manchas lipídicas planas. El lípido es fundamentalmente intracelular en macrófagos y en algunas células musculares lisas, pero también hay gotitas extracelulares en la íntima. También hay macrófagos sin gotitas fagocitadas (imagen 15 y 16).

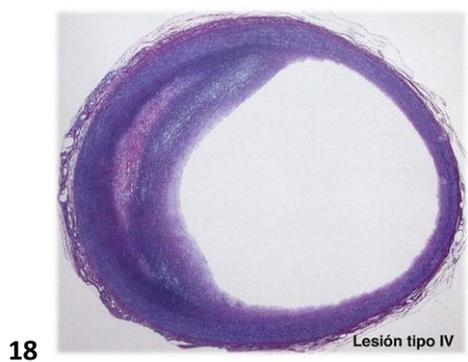


Las lesiones tipo I y II se conocen como lesiones precoces o mínimas; no producen síntomas ni alteración del flujo.

Tipo III: lesión intermedia o preateroma. Es una lesión tipo II más lípido extracelular con formación de lagos de lípido extracelular en el espesor de la pared, usualmente en la túnica elástica, con escasa separación de las células (imagen 17). Este lípido extracelular proviene principalmente de macrófagos necróticos.



Tipo IV o ateroma: se caracteriza por tener un núcleo (mayor que un lago) de lípido grande y bien delimitado en la parte profunda de la íntima, con reemplazo de las estructuras normales de la pared. El núcleo está formado por remanentes de macrófagos espumosos y por lípido libre extracelular (imagen 18 y 19).



Este núcleo se desarrolla por aumento de la cantidad de lípido extracelular y por la confluencia de lagos de lípido. La composición del acúmulo extracelular es idéntico en lesiones tipo III y IV, con la diferencia de que las lesiones tipo IV tienen casi siempre también cristales de colesterol y partículas de calcio. Esta lesión no tiene formación de tejido fibroso, disrupción superficial, hemorragia ni trombosis y usualmente la deformación de la pared es hacia afuera, con escasa estenosis. Este tipo de lesión es el que mejor responde a la terapia de disminución del colesterol.

Tipo V o fibroateroma: se caracteriza porque al núcleo lipídico se le ha agregado fibrosis, a partir de las células musculares lisas, entre el endotelio y el núcleo (imagen 20 y 21). El estímulo más importante para la producción de tejido fibroso es la ulceración, la hemorragia y la trombosis de la placa. La disrupción de la matriz de la pared produce un estímulo fibrogénico menor. También hay un aumento del número de células musculares lisas. Puede haber acumulación de lípidos en la media y en la adventicia.



20



21

Tipo VI o lesión complicada; se caracteriza por tener alguna o todas de las siguientes lesiones: ulceración (imagen 22 y 23), rotura, hemorragia y trombosis (imagen 24 y 25). Usualmente el núcleo de lípido no está o es poco importante. La morbilidad y la mortalidad de la aterosclerosis deriva principalmente de la trombosis. Algunos factores trombotogénicos sistémicos aparentemente contribuyen a la formación de trombos, tales como niveles séricos elevados de fibrinógeno (fumadores), niveles elevados de LDL, adhesión y agregación plaquetaria aumentada en pacientes con hipercolesterolemia primaria.



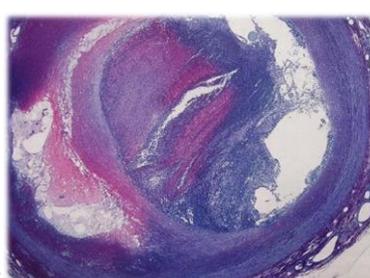
22



23

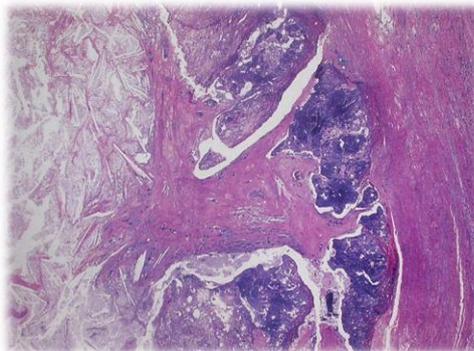


24



25

Tipo VII o lesión calcificada: se puede observar grados variables de calcificación en lesiones tipo V y mayor, pero cuando la calcificación compromete el 50% o más de la sección transversal de la lesión se llama lesión tipo VII, esta contiene además abundante tejido fibroso (imagen 26).



26

La primera evidencia de mineralización se observa en organelos (probablemente mitocondrias) de células musculares lisas. Esto se produce presumiblemente por la entrada de calcio hematógeno a través de membranas celulares dañadas. Cuando la célula se necrosa, el calcio cae a la matriz extracelular acumulándose y formando agregados mayores. La presencia de calcio es signo de una lesión avanzada, consecuencia de una ulceración, hemorragia o trombosis. No se debe confundir a esta lesión con la calcificación difusa concéntrica de la túnica media de la arteriosclerosis de Mönckeberg.

Tipo VIII o lesión fibrosa: placa predominantemente fibrosa, sin núcleo de lípido o con muy escaso lípido. Es el resultado de la organización de un trombo, de la extensión de la fibrosis desde un fibroateroma adyacente o de la reabsorción de un núcleo lipídico.

Las lesiones tipo IV a VIII se conocen como lesiones avanzadas o elevadas; todas pueden potencialmente producir síntomas y es la lesión tipo VI la que se encuentra más frecuentemente en los casos fatales.

Complicaciones de las placas:

Calcificación: ocurre generalmente en personas mayores de 50 años y con lesiones tipo V o más, especialmente en aquellas placas en que ha habido trombosis y/o hemorragia. Afecta principalmente al tercio distal de la aorta y a las coronarias.

Necrosis: es común de observar en la base del engrosamiento de la íntima; probablemente se produce por isquemia, ya que el engrosamiento intimal altera su nutrición al no ser alcanzada por los vasa vasorum.

Ulceración: afecta principalmente el tercio distal de la aorta, ilíacas y femorales y parece ser producida por el reblandecimiento de la íntima que sigue a una necrosis. Muchas veces se agrega una trombosis mural.

Hemorragia: se observa especialmente en la aorta y coronarias. Se produce por infiltración sanguínea de una placa ulcerada o bien a partir de capilares neoformados de la íntima engrosada. La hemorragia produce un hematoma que contribuye a la reducción del lumen.

Como ya se expresó, **la aterosclerosis es una enfermedad de la íntima**, aunque las lesiones más avanzadas se asocian invariablemente con cambios en la elástica interna y en la media, que consisten en fragmentación y atrofia respectivamente.

Etiología de la aterosclerosis:

La etiología de la aterosclerosis es compleja y no se debe a un solo factor sino a muchos factores, con numerosos componentes que actúan quizás sinérgicamente y que son responsables del desarrollo de las lesiones y de su progresión al estadio capaz de producir manifestaciones clínicas.

Edad: las estrías lipídicas comienzan a aparecer en la primera década y hombres y mujeres son afectados por igual. Las placas abdominales se pueden ver ya en la segunda década en los hombres y en la tercera década en la mujer, aumentando su número y su extensión con la edad. Las mujeres son igualmente afectadas que los hombres; incluso presentan mayor cantidad de lesiones a nivel de la aorta abdominal. Las estrías en la coronaria derecha se observan a partir de la segunda década, y las placas a partir de la tercera.

Las razas o grupos étnicos que migran desde áreas de baja incidencia de aterosclerosis, hacia un área de alta incidencia, tienden a adquirir la mayor incidencia del país de adopción, demostrando que los factores dependientes del ambiente pueden jugar un rol importante. Los hombres y mujeres de raza negra son más afectados que los hombres y mujeres de raza blanca en el desarrollo de estrías lipídicas y de lesiones elevadas.

Dieta: la alimentación rica en lípidos, colesterol y glucosa juega un rol muy importante, sino decisivo, en la producción de aterosclerosis.

La hipertensión acelera el desarrollo de aterosclerosis. Algunas enfermedades metabólicas están también fuertemente asociadas con desarrollo precoz y severidad de la aterosclerosis, como **la diabetes mellitus**.

El hábito de fumar está directamente relacionado con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

En un estudio realizado en 3.000 necropsias médico legales de personas entre 15 y 34 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular ni de otra enfermedad crónica, se encontraron estrías lipídicas en la mayoría de los adolescentes, especialmente en la aorta torácica y abdominal, y en menor grado en la coronaria derecha, a partir de los 15 años y con una tendencia en aumento con la edad. Se encontraron también placas fibrolipídicas en la aorta y coronarias a partir de los 15 años. La obesidad fue un factor de riesgo directo y las placas fibrolipídicas fueron más frecuentes entre los fumadores y entre los hipertensos.

La American Heart Association, según el estudio de Framingham, clasifica los factores de riesgo de aterosclerosis en:

Factores de riesgo mayores:

No modificables: aumento de la edad, sexo masculino, historia familiar, anormalidades genéticas.

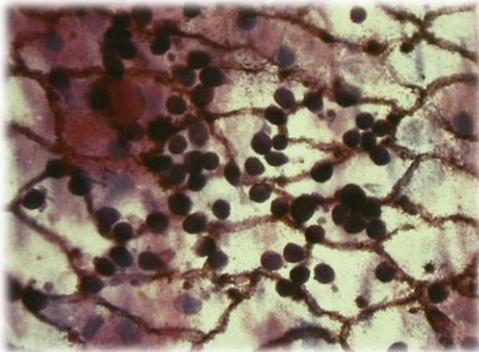
Potencialmente controlables: hiperlipidemia, hipertensión, hábito de fumar, diabetes.

Factores de riesgo menores: obesidad, inactividad física, stress (personalidad tipo A), homocisteína, deficiencia estrogénica postmenopausica, alta ingesta de carbohidratos, alcohol, lipoproteinemia, ingesta de grasas no saturadas.

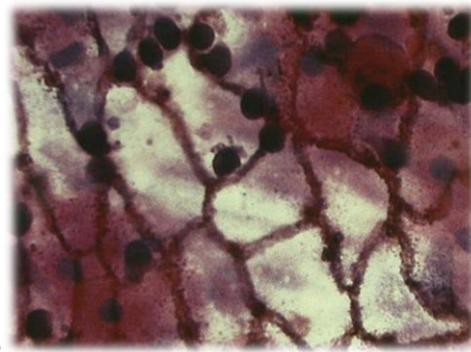
Patogénesis de la aterosclerosis: ejemplos de algunas de las teorías más conocidas. Teoría lipídica o de la insudación de la aterogénesis: sostiene que el aumento de la cantidad de colesterol y de lípidos en la sangre, sea por la dieta o por alteraciones metabólicas, produce insudación de estas sustancias en la íntima arterial, con acumulación de ellas y producción de las diferentes lesiones.

El LDL (low density lipoprotein) es la forma de lípido en el plasma que ha sido mayormente relacionado con la aterosclerosis. El LDL es una molécula muy grande como para atravesar el endotelio, sin embargo este tiene receptores para LDL que permiten la incorporación del LDL al interior de la pared arterial a través de un endotelio físicamente intacto, o bien a través de canales micropinocíticos. También el LDL puede ser fagocitado por macrófagos e ingresar a la pared arterial. Es muy poco lo que se sabe acerca de los mecanismos que controlan el flujo de macrófagos a través de la pared arterial.

Teoría monoclonal: sostiene que las placas se originarían por la proliferación de células musculares lisas a partir de un clon celular mutante inducido por sustancias químicas o por virus. Se demostró que en las placas de ateroma había células produciendo una sola enzima, mientras que en áreas vecinas no afectadas normales, las células producían enzimas de varios tipos. El estado actual del conocimiento acerca de la patogénesis de la aterosclerosis ha demostrado, en modelos experimentales, que el primer evento es la adherencia focal de células inflamatorias mononucleares al endotelio, seguida de diapedesis, con incorporación de éstas al interior de la íntima en posición subendotelial (imagen 27 y 28).



27



28

De esta observación se puede deducir que el comienzo de la aterosclerosis tiene alguna relación con la inflamación crónica.

Por otro lado se ha demostrado que estos macrófagos secretan PDGF (platelet derived growth factor) el cual es un mitógeno que produce la proliferación de las células musculares lisas de la íntima. Esto explica la formación de una placa fibrosa sin que exista alteración del endotelio, y por lo tanto sin la participación de plaquetas.

Otro aspecto recientemente demostrado es la teoría de Palade sobre la transcytosis, vale decir el transporte de moléculas a través de la célula.

Hoy se conoce el rol de los receptores de lipoproteínas en muchas células, incluyendo al endotelio. Esto puede explicar el frecuente hallazgo de gotitas de lípidos en la íntima y en células musculares lisas en la media y también de partículas libres de colesterol en el espacio extracelular de la íntima. La transcytosis puede también explicar cómo los macrófagos pueden acumular suficiente lípido como para transformarse en gotitas espumosas yaciendo bajo el

endotelio.

Los monocitos/macrófagos sintetizan lipoproteinlipasa, la cual juega un rol importante en la aterosclerosis facilitando la acumulación de lípidos en las lesiones ateroscleróticas. Esta enzima transforma, además, lipoproteínas ricas en triglicéridos en fragmentos suficientemente pequeños como para atravesar la pared arterial.

El conocimiento acumulado actualmente establece que las personas con hiperlipidemia o con hipercolesterolemia tienen, a menudo, niveles elevados de LDL y, generalmente, niveles bajos de HDL (high density lipoprotein). En las personas con LDL alto, este puede ser oxidado, probablemente durante la fase de transcytosis, y estando oxidado bajo el endotelio, esta oxidación puede inducir una interacción entre los macrófagos y las células musculares lisas de la íntima.

Las lipoproteínas, dependiendo del grado de oxidación pueden tener numerosos y posiblemente nocivos efectos sobre las diferentes células de la pared arterial. No solo producen quimiotactismo sobre los monocitos, sino que también tienen efectos tóxicos sobre el endotelio y sobre las células musculares de la íntima.

El LDL oxidado es fagocitado por el macrófago, transformándolo en una célula espumosa, dando origen a la primera lesión morfológica: la estría lipídica. La lesión avanzada es la placa fibrosa, culminación natural de la respuesta inflamatoria que inició la lesión.

Actualmente se considera a la aterosclerosis como una **respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial iniciada por una injuria sobre el endotelio**. La secuencia de eventos sería la siguiente:

1. producción de una injuria endotelial que lleva a disfunción de la célula endotelial con aumento de la permeabilidad endotelial y aumento de la adhesión leucocitaria. Entre las injurias endoteliales más importantes destacan la hiperlipidemia, endotoxinas, hipoxia, productos del cigarrillo, toxinas endoteliales específicas (homocisteína), virus y otros microorganismos (*clamidia pneumoniae*). El concepto de injuria endothelial no implica, necesariamente, alteración de la **integridad física** del endotelio.
2. insudación de lipoproteínas dentro de la pared vascular, especialmente LDL con altas concentraciones de colesterol y de VLDL y oxidación de estos. Esto induce fagocitosis por los macrófagos, formándose las células espumosas, la cual produce quimiotactismo sobre monocitos circulantes; esto aumenta la adhesión de monocitos al endotelio. Se produce inhibición de la motilidad de los monocitos de la pared lo que induce la retención de estos en las lesiones formadas; esto produce la liberación de factores de crecimiento y de citocinas citotóxicas para el endotelio y células musculares lisas, perpetuándose el daño celular.
3. adhesión de monocitos y migración al espesor de la íntima con transformación en macrófagos espumosos.
4. liberación de factores de activación plaquetaria, de macrófagos y de células vasculares con migración de células musculares lisas desde la media a la íntima.
5. proliferación de células musculares lisas en la íntima con elaboración de matriz extracelular con acumulación de colágeno, y
6. aumento de la acumulación de lípidos intracelular (células musculares lisas y macrófagos) y extracelular.