

Neovascularización en las lesiones ateroscleróticas: ¿respuesta homeostática o mecanismo de progresión de la enfermedad?

José A. Barrabés y Maribel Mirabet

Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Pocas entidades patológicas humanas son tan complejas y, por su trascendencia, han sido y continúan siendo objeto de tanto esfuerzo investigador como la aterosclerosis. El concepto de que la disfunción endotelial y la ulterior infiltración de la pared vascular por células inflamatorias son los acontecimientos iniciales en la aterogénesis está ampliamente aceptado, pero el problema se complica a medida que se intenta comprender la evolución de la enfermedad. Así, se han identificado múltiples mediadores moleculares involucrados a diferentes niveles en la interacción entre los factores ambientales y la proliferación o la muerte de las células dentro de las lesiones, que determinan en último término su progresión o inestabilización¹.

En relación con este aspecto, en la literatura médica existen descripciones de la presencia de pequeños vasos sanguíneos en la pared arterial enferma que datan de hace más de un siglo, y hace ya bastante tiempo que se ha sugerido que la neovascularización podría desempeñar un papel en la progresión de las lesiones ateroscleróticas². Sin embargo, esta hipótesis ha recibido poca atención hasta fechas recientes, en que la identificación de algunos de los principales factores involucrados en la angiogénesis, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos³, ha permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos y las consecuencias de la neovascularización en las lesiones arteriales. Asimismo, los últimos años han conocido un rápido desarrollo de las investigaciones sobre la aplicación de estos hallazgos para estimular el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en tejidos isquémicos mediante la administración directa de factores de crecimiento o mediante transferencia génica³. Los prome-

tedores resultados de estos nuevos tratamientos en animales de laboratorio han estimulado rápidamente su uso experimental en humanos⁴, lo que ha hecho aumentar sobremanera el interés por conocer la posible relación entre la angiogénesis y la progresión de la aterosclerosis.

En estudios previos se ha demostrado la expresión de VEGF en lesiones ateroscleróticas coronarias humanas a partir del análisis del material extraído mediante aterectomía⁵ o del examen de arterias procedentes de necropsias^{6,7}. Algunos autores han descrito la expresión de VEGF en secciones de arterias normales y han sugerido que este factor de crecimiento podría tener una función de mantenimiento y reparación del endotelio luminal⁵. Sin embargo, en otros estudios sólo se ha detectado VEGF en las arterias enfermas y, además, se ha observado que tanto la expresión de este factor como la densidad de los neovasos son mucho mayores en las lesiones ateroscleróticas avanzadas que en las iniciales^{6,7}, lo cual podría sugerir un efecto promotor del VEGF sobre la neovascularización y la progresión de la enfermedad. Además, dadas las acciones del VEGF sobre la activación y migración de los monocitos, la permeabilidad vascular y la expresión de factor tisular, su distribución predominante en alguno de estos estudios⁷ en los márgenes de la cápsula fibrosa sugiere que también podría aumentar la vulnerabilidad y la trombogenicidad de la placa.

El estudio de Juan-Babot et al, que se publica en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁸, supone una contribución significativa al conocimiento de la neovascularización y sus posibles factores determinantes en las lesiones ateroscleróticas humanas. En primer lugar, los autores merecen ser felicitados por un trabajo exhaustivo que ha incluido el examen de un gran número de lesiones y el uso de múltiples técnicas, tanto para el procesamiento de las muestras como para su examen mediante histología convencional e inmunohistoquímica, de cuya excelente calidad da prueba la iconografía que ilustra el artículo. Además, el estudio tiene un enfoque original y atractivo, ya que se realizó en arterias coronarias de pacientes, la mayoría varones, sometidos a trasplante cardíaco. Esto per-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 978-86

Correspondencia: Dr. J.A. Barrabés.
Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jabarrab@vhebron.net

Full English text available at: www.revespcardiol.org

mitió el procesamiento inmediato de las muestras y evitó su deterioro *post mortem*, un riesgo que se debe tener en cuenta al interpretar los resultados de las técnicas de inmunohistoquímica en los estudios realizados sobre material necrótico. El hecho de que las muestras provengan de corazones extraídos en una operación de trasplante explica que menos de la mitad de los pacientes tuvieran cardiopatía isquémica y que apenas hubiera diabéticos, como reconocen los autores.

Como era de esperar, la mayoría de las lesiones avanzadas se observaron en los pacientes con miocardiopatía isquémica, mientras que aquellos con miocardiopatía dilatada idiopática tenían fundamentalmente lesiones tempranas. Con independencia del diagnóstico de base, las lesiones avanzadas se asociaron con una prevalencia más elevada de hipertensión arterial y dislipemia, así como con una mayor infiltración de macrófagos y con un mayor contenido de lípidos. Confirmando lo observado en los estudios mencionados^{6,7}, no se observaron neovasos en las arterias con engrosamiento intimal difuso o en las lesiones tempranas, apareciendo éstos en las lesiones intermedias y siendo mucho más frecuentes en las avanzadas. La tinción de VEGF se colocó principalmente con las células musculares lisas, aunque también con las células endoteliales y macrófagos, lo cual también concuerda con los resultados de estudios previos⁵⁻⁷. Aunque este punto no se menciona específicamente, de la asociación entre la expresión de VEGF y la presencia de neovasos se deduce que la primera también se relacionó directamente con el grado de lesión. Un hallazgo interesante de este estudio es la relación observada entre el contenido de neovasos y la detección de trombina/protrombina, que sugiere un posible papel de esta última en el proceso angiogénico.

Por tanto, tras los resultados de este estudio queda fuera de toda duda que la neovascularización en las lesiones ateroscleróticas no es un fenómeno universal, sino que su magnitud está en relación directa con el grado de lesión. Como se ha mencionado con anterioridad, la interpretación de estos resultados no está tan clara. Por un lado, la presencia de neovasos en las lesiones avanzadas podría representar meramente un mecanismo homeostático de mantenimiento del endotelio ante el crecimiento de la lesión, además de formar parte del proceso de organización y recanalización de las lesiones oclusivas^{5,6}. Por otro lado, estos resultados también podrían explicarse por un efecto promotor de la neovascularización sobre la progresión, o incluso la complicación, de las lesiones^{6,7}. Esta

segunda interpretación está apoyada por los resultados de varios estudios recientes realizados en diferentes modelos animales de aterosclerosis, en los que la administración de VEGF ha inducido el crecimiento de las lesiones⁹, mientras que la administración de inhibidores de la angiogénesis ha tenido efectos favorables sobre el contenido de macrófagos y la estabilidad de la placa¹⁰. En vista de estos resultados, y mientras no se aclare definitivamente este punto, la posibilidad de que la neovascularización tenga un efecto promotor sobre la progresión de la aterosclerosis supone un argumento más para mantener, por ahora, una actitud de cautela ante el uso de la terapia angiogénica en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:218-31.
2. Barger AC, Beeuwkes R III, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;310:175-7.
3. Vale PR, Losordo DW, Symes JF, Isner JM. Factores de crecimiento para la angiogénesis terapéutica en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1210-24.
4. Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF, Tenaglia AN, Hermiller JB, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2053-8.
5. Couffinhal T, Kearney M, Witzensbichler B, Chen D, Murohara T, Losordo DW, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *Am J Pathol* 1997;150:1673-85.
6. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998;98:2108-16.
7. Chen YX, Nakashima Y, Tanaka K, Shiraishi S, Nakagawa K, Sueishi K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in atherosclerotic intimas of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:131-9.
8. Juan-Babot JO, Martínez-González J, Berrozpe M, Badimon L. Neovascularización en arterias coronarias humanas con distintos grados de lesión. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:978-86.
9. Celletti FL, Hilfiker PR, Ghafouri P, Dake MD. Effect of human recombinant vascular endothelial growth factor165 on progression of atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2126-30.
10. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvain E, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4736-41.