
Estado actual de los mecanismos de reparación de la lesión vascular: la hiperplasia intimal

J. M. Bellón Caneiro (Profesor Titular de Cirugía)
J. Buján Varela (Profesor Titular de Ciencias Morfológicas)

**Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía
(Laboratorio de Cirugía Experimental)
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares.
Madrid (España)**

RESUMEN

Dentro del proceso reparativo postagresión de la pared vascular, la hiperplasia intimal constituye un fenómeno que, a pesar de haber sido objeto de múltiples investigaciones, todavía su desencadenamiento así como los mecanismos que la generan permanecen sin dilucidar. También la distinta evolución en el tiempo no tiene una explicación clara.

Existen variaciones individuales en la respuesta a la agresión vascular, dependiendo fundamentalmente de las especies animales y del tipo de lesión vascular.

En el presente trabajo hemos realizado una revisión y una puesta al día de la problemática del fenómeno hiperplásico, haciendo especial hincapié en la implicación que algunos factores de crecimiento tienen indudablemente en su aparición y en su evolución posterior en el tiempo.

SUMMARY

Into the reparative postaggression process of the vascular wall the intimal hyperplasia constitutes a phenomenon that, in spite of having been object of a deep research, it is unleashing and the mechanisms that produce it are still unknown. Furthermore, the different developpment in time hasn't a good explanation.

There are individual variations in the response to the vascular agresion. These variations basically depend on the sort of animals and the kind of vascular injury.

In this report we have done a review of the phenomenom's problems. We specially insist on some growth factors that have undoubtedly implication in its appearence and its later developpment in time.

Introducción

Procedimientos quirúrgicos como endarterectomías, autoinjertos arteriales o venosos, colocación de material protésico en forma de «patch» o de prótesis vascular, así como después de la realización de angioplastias con catéter-balón, van seguidos de una respuesta a la agresión, común a todos ellos, que consiste en la aparición de un nuevo estrato ubicado por dentro de la lámina elástica interna, por tanto situado en la capa íntima de la pared vascular, que se conoce con el nombre de «neocapa intimal», «miocapa intimal» o, lo que es más habitual, bajo la denominación de hiperplasia intimal.

Para **Stoney** y cols. (1) y **Callow y O'Donnell** (2) la aparición de esta capa sería un proceso de cicatrización sobrepasado en su objetivo final reparativo, constituyendo lo que estos autores han denominado «que-loide arterial».

A pesar de que la hiperplasia intimal ha sido objeto de múltiples estudios, todavía quedan incógnitas por resolver acerca de la misma. Ello es debido, fundamentalmente, a que no se puede realizar un seguimiento en la evolución de los procesos reparativos vasculares en humanos, dada la dificultad para efectuar biopsias.

Por otro lado, hay comportamientos dispares entre las distintas especies animales (3) en cuanto al desarrollo de los acontecimientos reparativos, aunque no por ello la

experimentación pierda utilidad y constituya uno de los pilares básicos para profundizar en el conocimiento de los fenómenos que acontecen tras la agresión quirúrgica de la pared vascular.

Así, dentro de las mismas, destacaremos:

a) factores que inician la respuesta hiperplásica; b) origen morfológico de sus componentes y c) evolución en el tiempo de la misma.

En relación al primer punto, parece que lo más importante es la lesión endotelial.

La denudación del endotelio con exposición de la matriz subendotelial causa de una forma inmediata adhesión plaquetaria. Para muchos autores (4, 5, 6) los factores plaquetarios serían el punto de partida de la respuesta proliferativa intimal, mientras que para otros (7, 8) estos mismos factores actuarían en una segunda fase, una vez producida la respuesta hiperplásica, favoreciendo la emigración de las células musculares lisas (CML) hacia la superficie luminal del vaso.

En cuanto al origen morfológico de esta neocapa, las opiniones son distintas. Para algunos autores (9, 10, 11, 12, 13), su formación se llevaría a cabo a expensas de las CML de la capa media; para otros autores podría tener otros orígenes, así, **Feigl** y cols. (14) proponen su origen a expensas de células sanguíneas, y **Díaz Flores** y **Domínguez** (15) y **Díaz Flores** y cols. (16) de los pericitos de los *vasa-vasorum* pertenecientes a la capa adventicial.

La tercera cuestión es la referente a la evolución en el tiempo de la capa intimal. Esta aparece como consecuencia de una primera respuesta hiperproliferativa, pasando después a una fase en donde el número de células que conforman la neocapa se estabiliza. Posteriormente, es la cantidad de matriz extracelular secretada por las células miointimales la que va a condicionar el

espesor de la íntima con la subsecuente oclusión parcial o total de la luz vascular (17).

En otras ocasiones, en esta capa miointimal aparecen lesiones por depósito de lípidos o calcificaciones, como ocurre en la arteriosclerosis, que son las responsables del fracaso arterial. Por último, en algunos casos la neocapa puede sufrir un proceso de regresión y la arteria adquirir un aspecto normal (18).

Pero, además, en la aparición del fenómeno hiperplásico intervienen otros múltiples factores, todos ellos puestos de manifiesto por estudios experimentales. Así, han sido implicados factores hemodinámicos, como las fuerzas de cizallamiento del flujo sanguíneo sobre la pared vascular y la «compliance» del vaso y elementos circulantes de la sangre, como los leucocitos (neutrófilos - monocitos) (19, 20).

La respuesta hiperplásica varía también, según el grado de lesión de la pared vascular (21). Lesiones parciales mínimas en diferentes modelos experimentales (22, 23) van seguidos de una reacción hiperplásica apenas significativa, mientras que lesiones más importantes (angioplastias con catéter-balón (24) o lesiones totales, como es el caso de los injertos (25, 26), se acompañan de reacciones hiperplásicas severas.

Todo ello hace que el fenómeno hiperplásico sea extremadamente complejo. Asimismo, al estar sin aclarar las tres cuestiones básicas en cuanto a factores que inician la respuesta proliferativa hiperplásica, el origen celular de la misma y el por qué en algunos casos la hiperplasia involuciona y en otros no, hacen del mismo un tema a la vez que intrigante apasionante para el investigador básico y clínico en Patología Vascular.

Realizaremos de una forma independiente una revisión de cada uno de los mencionados factores. Finalmente, incluiremos también el papel

de algunos factores de crecimiento y su influencia sobre las CML de la pared vascular.

Factores que influyen en la génesis de la hiperplasia

I. Factores hemodinámicos

Los componentes celulares de la pared vascular se ven afectados e influenciados por fuerzas que cambian constantemente el tono de dicha pared y, además, por aquellas relacionadas directamente con el flujo sanguíneo. Ya los trabajos de **Sumpio** y cols. (27, 28), realizados «*in vitro*», demuestran que las células tanto endoteliales como musculares lisas en cultivo cuando se varía su posición estática a través de la creación de deformaciones en las membranas de cultivo, pueden cambiar su fenotipo, secretar más prostaciclina en el caso de las células endoteliales y producir más matriz extracelular en el caso de las células musculares lisas.

«*In vivo*» el flujo sanguíneo es uno de los elementos importantes que interviene en la aparición de la hiperplasia.

La configuración del flujo puede estar alterada en el mapa arterial como consecuencia de sus múltiples divisiones. Así, alteraciones en la configuración geométrica del flujo pueden dar origen a separaciones del mismo. Utilizando modelos experimentales de anastomosis término-lateral **Crawshaw** y cols. (29) han demostrado que la perturbación del flujo era mínimo cuando el ángulo de entrada era pequeño (aproximadamente 15°); pero si el ángulo de entrada era grande (45°), había separación del flujo periférico. Estas zonas de separación del flujo cursan con un índice bajo de cizallamiento parietal o «*shear stress*», que pueden provocar o favorecer la aparición de proliferación intimal (30).

Estas fuerzas de cizallamiento o «*shear stress*» que actúan tangencial-

mente sobre la pared vascular pueden tener, para algunos autores, influencia sobre la aparición en mayor o menor grado de la hiperplasia intimal.

Así, diversos estudios (31, 32, 33, 34, 35) (interposiciones de venas en territorio arterial) demuestran la existencia de una relación inversa entre «*shear stress*» y aparición de hiperplasia, de tal forma que un incremento de las fuerzas de cizallamiento provocaría una menor respuesta hiperplásica. Este hecho es remarcado en el trabajo de **Kholer** y cols. (36). Estos autores parten del planteamiento hipotético de que si el aumento de las «*shear stress*» condiciona una disminución de la respuesta hiperplásica, del mismo modo aumentos del flujo sanguíneo tendrían que condicionar, también, una disminución de la respuesta hiperplásica. Para ello realizan interposiciones de prótesis de PTFE en monos, creando una fístula arteriovenosa para modificar las tasas de flujo. Observan, con relación a grupos control, que al aumentar el flujo disminuye ostensiblemente la respuesta hiperplásica en el fragmento de PTFE interpuesto. Ello lo explican atribuyéndolo a que el aumento del flujo provocaría una reducción en la producción de factores mitogénicos, como PDGF o FGFb.

Yukizane y cols. (37), realizando interposiciones venosas en el territorio de la arteria femoral del perro, bajo condiciones disminuidas de flujo, encuentran aumento de la hiperplasia a nivel de los injertos con relación a grupos controles.

Por el contrario, **Schwartz** y cols. (38), también en injertos venosos, afirman que la presión arterial deformaría la pared del injerto, aumentando la tensión de la misma, hecho que bastaría para desencadenar la aparición del fenómeno hiperplásico. Para estos autores no tendría influencia alguna ni el flujo sanguíneo ni las «*shear stress*».

Para **Okadome** y cols. (39) la in-

tensidad de las «*shear stress*», independientemente del flujo sanguíneo, condicionaría la mayor o menor aparición de hiperplasia intimal.

A nivel de las anastomosis vasculares, la pérdida de «*compliance*» ha sido un factor a tener en cuenta como generador de hiperplasia. La «*compliance*» se define como el porcentaje de variación del radio por unidad de presión. Este parámetro en un injerto venoso es similar al de una arteria nativa. Pero cuando se trata de un injerto protésico dicha «*compliance*» varía completamente. De aquí que algunos autores (40, 41, 42) hayan propuesto la realización de un «*cuff*» o collarate con vena entre la arteria y el material protésico. Por otro lado, parece que las prótesis con mayor «*compliance*», aunque tienen mejor permeabilidad, no han demostrado tener ventajas en cuanto a aparición de hiperplasia intimal con relación a prótesis rígidas (43).

II. Plaquetas

Juegan un importante papel en el proceso lesional de la pared arterial. La denudación endotelial causa una exposición al flujo sanguíneo de la matriz subendotelial, lo que provoca adherencia de plaquetas. Esta adherencia requiere la interacción del colágeno del subendotelio, el factor **V. Willebrand**, el receptor glicoproteico de la membrana plaquetaria GPIIb y la fibronectina (44).

El reclutamiento plaquetario hacia las zonas denudadas o desprovistas de endotelio se produce porque la plaqueta produce difosfato de adenosina (ADP), el cual activa la vía del ácido araquidónico para producir tromboxano A₂, lo que conlleva a la agregación de las plaquetas. Este reclutamiento requiere la rápida expresión del complejo receptor de membrana plaquetario GPIIb-GPIIIa que funciona como receptor de fibrinógeno.

Con la activación de las plaquetas hay secreción por parte de las

mismas de PDGF (*platelet derived growth factor*), factor plaquetario 4, tromboglobina y trombospandina (45). El factor plaquetario IV y la tromboglobina tiene acción quimiotáctica sobre monocitos y CML.

El PDGF fue descrito por **Ross** en 1974 (10) y es una proteína catiónica de un peso molecular entre 28000 y 30000. Es mitógeno para las CML y fibroblastos (10, 46) y quimiotáctico para las células musculares lisas (47, 48).

El PDGF se compone de dos subunidades A y B que son codificadas por genes que se encuentran en cromosomas diferentes en humanos (49). La subunidad B tiene características de proteína transformadora. Se han observado ácidos RNA m para las cadenas A y B de PDGF en muestras obtenidas tras endarterectomía de carótida (50, 51).

La célula muscular lisa también tiene actividad PDGF «like» como respuesta a la lesión arterial (52).

Reseñar, como dato importante, que el PDGF no tiene acción sobre el crecimiento y proliferación de las células endoteliales (6).

III. Leucocitos

El papel de los leucocitos no es muy conocido todavía en el proceso de la lesión vascular.

En estudios con ME se han visto monocitos y linfocitos que se adhieren al endotelio, y en determinadas ocasiones incluso pueden aparecer en el subendotelio. De hecho, se piensa que esta invasión intimal es un componente importante del proceso arteriosclerótico. **Lucas** y cols. (53), demostraron que los monocitos entraban hasta la capa media 42 días después de una lesión que provocase denudación endotelial.

Modelos experimentales de lesión endotelial provocada con balón catéter han evidenciado que tanto los monocitos como los polimorfonucleares se adhieren a las superficies desendotelizadas (54, 55, 56).

Hay factores quimiotácticos descritos para los monocitos que serían PDGF (57) y factores liberados por fibroblastos (58, 59), así como el factor 4 plaquetario y la tromboglobina.

Después de una lesión por denudación, con depósito de monocitos, se elaboran productos de los que el más importante es el MDGF (*macrophage derived growth factor*), que estimula la proliferación de CML y fibroblastos (60). Este factor de crecimiento sería idéntico al PDGF (61), estando liberado por los macrófagos que también liberan un factor de crecimiento fibroblástico y un mitógeno para células endoteliales (62).

Los macrófagos también producen FGFb (*Fibroblast growth factor*) que sería capaz de estimular la proliferación de células endoteliales y CML.

Schmidt y cols. (63) publican que los macrófagos producen interleucina I, que estimula la proliferación de fibroblastos y linfocitos, pero no de CML. **Bevilaqua** y cols. (64) demuestran que la Interleucina I produce una actividad procoagulante trombogénica, la cual secundariamente afecta a la hiperplasia, ya que permite la adhesión plaquetaria y la degeneración de las mismas con liberación de PDGF, mitogénico para las CML.

También los macrófagos liberan productos del metabolismo del O_2 incluyendo superóxido, peróxido de H_2 y radicales OH, que podrían llevar a un aumento del PDGF (65).

Los macrófagos activados también producen lípidos bioactivos que incluyen productos del metabolismo del ácido araquidónico que pueden alterar la relación prostaciclina/tromboxano con adherencia plaquetaria y degranulación.

Los polimorfonucleares juegan un papel importante en la lesión arterial. Tras su activación por componentes del complemento, complejos inmunes y endotoxinas, tenderían a provocar descamación en los bordes de la lesión endotelial, se libe-

rarían productos tóxicos, serían proteasas y radicales libres de O_2 (66).

IV. Factores de crecimiento e hiperplasia intimal

Diversos factores de crecimiento han sido puestos en relación con la proliferación, replicación y emigración de las CML para constituir la neocapa intimal.

Uno de ellos, el PDGF, ya ha sido mencionado como factor liberado por las plaquetas. Además hay otros PDGF «like» liberados por las células endoteliales (67) y musculares lisas (68). Aunque el PDGF ha sido implicado en la onda inicial de replicación de las CML después de una lesión vascular, su papel parece ser más que el de un mitógeno, el de favorecer la emigración de estas células para conformar la miocapa intimal (69). Varias experiencias lo demuestran.

Así animales trombocitopénicos por acción de anticuerpos antiplaquetas, tras ser sometidos a lesión vascular por balón / catéter (7), mostraron una onda inicial de replicación de las CML similar a grupos control, pero el grosor de la neointima no varió. Ello hace suponer que el PDGF tendría más bien un papel quimiotáctico que propiamente mitogénico para las CML. Este hecho fue comprobado también por **Jawien** y cols. (70), quienes infundiendo PDGF directamente en zonas perilesionales vasculares observaron que apenas existía replicación, pero sí un marcado incremento de la capa intimal.

Ferns y cols. (71), utilizando anticuerpos anti-PDGF en animales con lesiones provocadas por balón/catéter, observaron que se producía una disminución importante del crecimiento de la lesión intimal. Sin embargo, el anticuerpo no tenía efecto sobre la replicación de las CML.

Uno de los factores de crecimiento que interaccionan de una forma

sinérgica con el PDGF es el IGF-1 (*insulin growth factor*). Este factor es necesario para que el PDGF pueda ejercer todo su potencial en CML cultivo (72). Asimismo, dicho sinergismo ha sido comprobado in vivo (73).

Después de una lesión experimental vascular el contenido en RNAm para IGF-1 se incrementa nueve veces una semana después de la lesión (74).

La expresión del IGF-1 en la pared vascular está regulada por dos sistemas, uno general endocrino y otro local constituido por factores paracrinós. Así, después de una hipofisectomía se observa una marcada reducción del RNAm para IGF-1 en la aorta; sin embargo, después de una lesión vascular en ausencia de hormona de crecimiento, se preservaba la expresión de RNAm en IGF-1. Todo ello evidencia que la expresión basal de este factor estaría controlada por la hormona circulante de crecimiento, mientras que la inducción local de RNAm para IGF-1, después de la injuria, estaría controlada por factores paracrinós. Por ello ratas hipofisectomizadas (75) después de ser sometidas a lesión vascular tienen menor crecimiento miointimal, el cual vuelve a aumentar al administrar hormona de crecimiento.

En ratas también hipofisectomizadas, **Faugmuller** y cols. (76) encuentran inhibición de la respuesta hiperplásica intimal, que atribuyen a la posible existencia de factores de crecimiento existentes en el plasma dependientes de la hipófisis.

Otros factores de crecimiento implicados en la posible génesis de la hiperplasia intimal son el TGF β (*Transforming growth factor beta*) y el FGF-b.

El TGF β está considerado, fundamentalmente, como un regulador de la matriz extracelular. A pesar de ello, las CML que se replican muestran un incremento de este factor de crecimiento (77).

Experimentos «*in vivo*» llevados a cabo por **Majesky** y cols. (77) demuestran que la tasa de TGF β se incrementó unas 5-7 veces tras la lesión en las primeras 24 horas, siguiendo los niveles altos a las dos semanas de la lesión vascular. En arterias control no dañadas no sucedía lo mismo.

Además, la formación de la neoíntima y la inmunoreactividad del TGF β fueron correlativos con los incrementos de la expresión génica para fibronectina, colágeno I y III. También encontraron que la infusión de TGF β recombinante, además de actuar sobre la replicación celular en ratas ya con mioíntima preexistente, estimulaban la producción de DNA mioíntimal en las CML. Esto les hace pensar a estos autores que el TGF β puede jugar un papel como factor de crecimiento endógeno producido por las CML durante la formación de la neoíntima.

El FGF-b es sintetizado por las células endoteliales (78, 79), macrófagos y CML (80). Es un potente mitógeno para CML y además es angiogénico (81).

En lesiones de arteria carótida de rata producidas por balón-catéter la administración periadventicial de FGF-b incrementó ostensiblemente la replicación de CML y, además, incrementó la vascularización que rodeaba a la arteria (82), así como la densidad de los vasa vasorum (83).

La administración de anticuerpos anti FGF-b, en un experimento similar, inhibió la replicación de CML.

Para **Reidy** y cols. (84) el FGF-b podría jugar un importante papel en la división de CML, planteando la hipótesis de que incluso las propias CML lesionadas tras injuria vascular podrían dar lugar a la liberación de FGF-b que estimularía el crecimiento de CML vecinas.

Actuar como mitogénicos de las CML «*in vivo*». Así las lipoproteínas LDL han sido implicadas en el estímulo de la replicación de CML, aunque gran número de autores (85-88) sugieren la posibilidad de que las LDL actúen de esta forma por estar contaminadas con factores de crecimiento.

Otro factor que se baraja como potencialmente mitogénico es la trombospondina, sin embargo para su actuación es necesario que se encuentre presente en el medio ambiente que rodea a las células proliferantes (89).

Especial interés tiene también la angiotensina II, pues parece ser que es un potente factor mitogénico «*in vitro*», a pesar de que algunos no opinen lo mismo (90). La administración de angiotensina II es capaz de inducir la proliferación de CML (91).

Powell y cols. (92) demostraron que un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*Cilazapril*) inhibe la proliferación hiperplásica

tras lesión vascular experimental en carótida de rata provocada por balón-catéter.

La angiotensina II sería capaz de estimular la replicación de las CML aún en paredes vasculares no dañadas. Esto contrasta con el efecto del FGF-b, el cual puede solamente ejercer su acción cuando hay daño vascular (81).

Interacción de los distintos factores en la génesis de la hiperplasia intimal (Fig. 1)

A pesar de los múltiples factores implicados en el proceso desencadenante de la hiperplasia intimal, todavía no se conoce la sucesión de acontecimientos y, sobre todo, la señal de inicio que conduciría a la proliferación de las CML. Posiblemente puedan ser múltiples vías y múltiples las alternativas que conduzcan al mismo fin. Por ello, podríamos distinguir tres períodos íntimamente correlacionados entre sí en la génesis de la mioíntima. Habría un primer período de respuesta hiperplásica

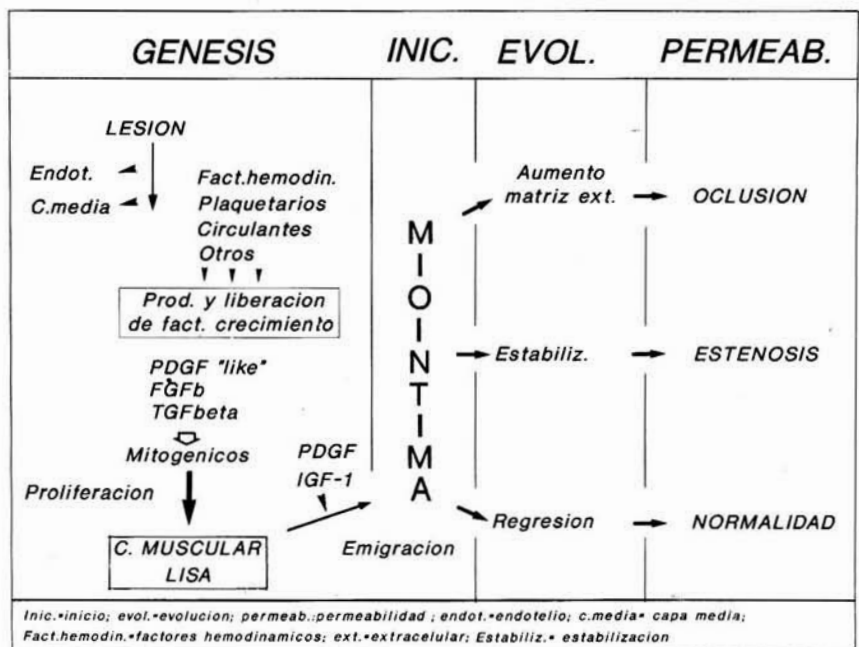


Fig. 1 - Esquema de los mecanismos implicados en la génesis y evolución del fenómeno hiperplásico intimal.

V. Otros factores mitogénicos que actúan sobre las CML

Factores circulantes pueden ac-

(división de las CML), un segundo período de emigración celular y un tercer período de producción de matriz extracelular que consolidaría el desarrollo final de la nueva capa.

La división de las CML requiere un estímulo previo, probablemente promovido por los factores de crecimiento, que sea reconocido por la propia célula y que, además, sea capaz de modificar su expresión génica en favor de un cambio fenotípico, poniendo en marcha la síntesis de DNA y la obtención de una población mayoritaria de CML. Las células podrían seguir dos caminos, unas permanecerían como un «pool» en la propia capa media (CML quiescentes), mientras que otras estimuladas por la acción fundamentalmente del PDGF y IGF-1 comenzarían su emigración hacia la capa mioíntima. Una vez que la célula al-

canza su lugar de estabilización, expresa un fenotipo secretor, hecho que va seguido de una producción de elementos que componen la matriz extracelular (elastina, colágenos, etc.), los cuales favorecen la formación completa de la capa íntima.

¿Cuál es la evolución posterior de esta capa?

Tres eventualidades pueden darse en la evolución posterior de dicha capa. La primera es que dicha capa siga aumentando en su espesor aunque no en número de células, por secreción persistente y aumento de la matriz extracelular, lo cual provocaría la oclusión de la luz vascular.

La segunda es que se alcance un equilibrio en la proliferación de las CML, con lo cual la mioíntima se estabiliza y, en muchos casos, asume el papel de capa media que, por

otra parte, a largo plazo se ha ido atrofiando. La consecuencia sería la estenosis de la luz vascular sin llegar a la oclusión.

La tercera es que exista un proceso involutivo de dicha capa, con lo cual llegaríamos a la regresión de la misma, alcanzándose la normalidad en la pared vascular.

De todas estas posibilidades son la primera y la segunda las que con mayor frecuencia se producen tras una lesión de la pared vascular.

Probablemente la variabilidad individual y la persistencia o no de factores que continúen el estímulo proliferativo de las CML sean los mecanismos que finalmente conduzcan a cada tipo de respuesta.

NOTA: Se acompañan 92 citas bibliográficas, que pueden solicitarse del primer autor.