

## Identificación de células inflamatorias en aortas de fetos, neonatos y lactantes menores. Una aproximación al estudio de la génesis de la aterosclerosis humana

Dras. Cristina Margarita Pastrán Mejías\*, Claudia A B de Suárez\*\*

### RESUMEN

*El problema del estudio de la aterosclerosis radica en la naturaleza multifactorial de su origen. Las principales células que participan en la morfogénesis de las lesiones ateroscleróticas son los macrófagos y las células musculares lisas. Se evaluaron 39 aortas de fetos, recién nacidos y lactantes menores para corroborar la existencia de lesiones ateroscleróticas tempranas y relacionar dichas lesiones con la densidad de células inflamatorias presentes en las mismas. Se realizó estudio macroscópico con tinción de sudán IV para identificar lesiones sudanofílicas y microscopia óptica con coloraciones especiales. En 20 casos se realizó inmunohistoquímica para identificar linfocitos T (CD45-Ro), linfocitos B (CD20) y macrófagos (CD68) en la pared arterial. Ningún caso presentó lesiones sudanofílicas macroscópicas. Histológicamente, en el 39 % de los casos se observó algún grado de engrosamiento intimal que tiende a aumentar con la edad. La localización de estas lesiones intimales fue preferencial en las áreas de bifurcación del vaso. En todos los engrosamientos intimales y en la adventicia arterial, hubo mayor cantidad de macrófagos derivados de los monocitos (114 células CD68) que de linfocitos T (69 células CD45RO). No se comprobaron linfocitos B (CD20). Con estas observaciones, teorizamos que la penetración de los monocitos al espacio subendotelial, marca el inicio de las lesiones ateroscleróticas, la cual comienza en la vida fetal. Con nuestros resultados y con la revisión bibliográfica sobre este problema, evaluamos algunos aspectos sobre la naturaleza de los*

*engrosamientos intimales en arterias fetales y neonatales y la secuencia de los eventos que originan la atracción, adhesión y penetración de monocitos en la subíntima así como la influencia de las lipoproteínas de baja densidad en este proceso. Concluimos que estos mecanismos in vivo, siguen siendo controversiales.*

*Palabras clave: Aterosclerosis infantil. Aorta. Fetos. Monocitos.*

### SUMMARY

*The problem of the study of the atherosclerosis resides in the multivariate nature of its origin; the main cells participating in the morphogenesis of the atherosclerotic lesions are the macrophages and the smooth muscle cells. We evaluated 39 aortas of fetuses, newborns and little suckling to corroborate the existence of early atherosclerotic lesions and to relate these lesions with the density of the present inflammatory cells in the lesions. In order to identify sudanophilic lesions and optic microscopy with special stains, a macroscopic study with Sudan's method was performed. With the objective to identify T-lymphocytes (CD45-Ro), B-lymphocytes (CD20) and macrophages (CD68) in the arterial wall, immunohistochemistry was performed in 20 cases. No case presented macroscopic sudanophilic lesions. By histology, 39 % of the cases showed some degree of intimal thickening wich tends to increase with age. The localization of these intimal lesions was preferential in the areas of bifurcation of the vessel. In all the intimal thickening and in the arterial adventitia, there was a greater quantity of monocytes derived macrophages (114 cells CD 68) than T lymphocytes (69 cells CD45 Ro). There were no B lymphocytes (CD20). Based on these observations, we speculate that the penetration of monocytes to the subendothelial space points out the beginning of the atherosclerotic lesions, which begins in the fetal life. Based on our results and on the bibliographical revision of this problem, we evaluated*

\*Médico Anatomopatólogo egresado del Instituto Anatomopatológico. UCV.

\*\*Profesor Titular. Sección de Patología Cardiovascular. IAP-UCV  
Autor responsable:  
Claudia de Suárez

Instituto anatomopatológico. Sección de Patología Cardiovascular.  
Apartado 50.647. Caracas, 1050. Venezuela. Telf. 6053492. FAX:  
6053427-28

*some aspects regarding the nature of the intimal thickening in fetal and neonates arteries and the sequence of the events that originate the attraction, adhesion and penetration of monocytes in the subintima as well as the influence of the lipoproteins of low density in this process. We concluded that these mechanisms in vivo, are still controversial.*

*Key words: Infantile atherosclerosis. Aorta. Fetuses. Monocytes.*

## INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es un problema de salud pública mundial y en Venezuela; la enfermedad y sus complicaciones se encuentran entre las tres primeras causas de mortalidad, junto con los accidentes de tránsito y las neoplasias (1-3). Numerosos estudios han evidenciado la presencia de lesiones sudanofílicas en aortas de sujetos jóvenes y lactantes (4-10). Se ha insistido sobre el papel que los niveles altos del colesterol, desempeñan en la génesis de la aterosclerosis y recientemente se ha involucrado al sistema inmune en la patogénesis de estas lesiones (11-17). Sin embargo, los factores predictivos más fiables para esta enfermedad aún no han sido identificados (18). Las principales células involucradas en el proceso aterogénico son los macrófagos y las células musculares lisas (19-21). Gerrity sugirió que los monocitos circulantes invaden la íntima, fagocitan las grasas y se convierte en una célula espumosa (16). Otros autores opinan que las células espumosas derivan tanto de las células musculares lisas de la capa media, como de los mononucleares procedentes de la sangre (22). Ha sido demostrado que la hipercolesterolemia inducida por la dieta produce daño endotelial (estructural y bioquímico), promueve la adhesión de los monocitos al endotelio vascular y su invasión a la íntima, seguido por la formación de estrías lipídicas (23). Los principales procesos que inician las lesiones ateroscleróticas como la adhesión de los leucocitos y plaquetas a las células endoteliales, la acumulación de lípidos en la pared aórtica y la infiltración de linfocitos T y monocitos en el subendotelio son semejantes a la respuesta inflamatoria crónica (24,25).

Desde hace varios años, se propuso un origen fetal para la enfermedad aterosclerótica coronaria. Morfológicamente, Sary describió la presencia de células espumosas en vasos arteriales de recién

nacidos y señaló que la disfunción endotelial es un evento temprano importante en la aterogénesis. En la actualidad, la disfunción endotelial ha sido reconocida y evidenciada en niños y adultos con factores de riesgo para la aterosclerosis (26,27).

Desde el punto de vista morfológico, las arterias presentan engrosamientos adaptativos en localizaciones definidas desde el nacimiento, como una respuesta autolimitada de la íntima a fuerzas hemodinámicas, las cuales son las primeras áreas que evolucionan hacia lesiones más avanzadas (28,29). En estas áreas, ha sido detectada la presencia de células inflamatorias, interleucina-1-, interleucina-2 y el factor de necrosis tumoral  $\gamma$  ( $\gamma$ TNF) en el citoplasma de las células infiltrantes, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad mediado por células, como un evento importante para el desarrollo de la aterosclerosis así como alteraciones en la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en las células musculares y en las células inflamatorias, elementos que podrían contribuir a la perpetuación de la reacción autoinmune aterogénica (30-32).

Para comprobar la existencia de lesiones ateroscleróticas tempranas en las aortas de una población de niños en edad fetal y neonatal y relacionar la presencia de lesiones ateroscleróticas tempranas macro y microscópicamente, con la densidad de células inflamatorias y macrófagos presentes en las mismas, realizamos una investigación de tipo transversal en 39 fetos, neonatos y lactantes menores.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra está integrada por 39 fetos mayores de 20 semanas de edad gestacional y lactantes menores de hasta 3 meses de edad, autopsiados durante el período de un año en el Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O Daly" (IAP-UCV) y procedentes de los servicios de Obstetricia, Neonatología y Pediatría del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Los casos de un género u otro se dividieron en grupos de edades según la clasificación de pediatría y obstetricia en tres grupos: Grupo 1: mortinatos o neonatos pretérminos (14-36 semanas de gestación); Grupo 2: mortinatos o neonatos a término (37-41 semanas de gestación) y Grupo 3: lactantes menores (niños mayores de 28 días de edad y menores de 1 año de edad). Esta clasificación se aplicó tanto a los nacidos vivos como a los fetos

## IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS INFLAMATORIAS

nacidos sin signos vitales. Los datos de los diagnósticos clínicos maternos y de los diagnósticos anatomopatológicos definitivos de cada uno de los casos fueron obtenidos de las historias clínicas y de los protocolos de autopsia consignados.

**Procedimientos.** Se obtuvieron las aortas procedentes de esta población según el método utilizado por el PIA (Proyecto Internacional de Ateroesclerosis), fijando en solución de formalina al 10 % durante 48 horas o más, sobre un cartón, toda la aorta desde su porción ascendente hasta la bifurcación de las ilíacas, completamente abierta longitudinalmente por su porción posterior. Las aortas se tiñeron "in toto" con una solución de Sudán IV según el método de Guzmán modificado por la sección de Patología Cardiovascular del IAP-UCV (33). Una vez teñidas, se observó la íntima de cada aorta con el microscopio estereoscópico para identificar lesiones sudanofílicas iniciales o tempranas (puntos y estrías lipoideas). Posteriormente, se tomaron los fragmentos representativos para el estudio histológico de los sitios donde se observaron lesiones sudanofílicas y de las no sudanofílicas, en la porción dorsal cercana a los orificios de salida de las ramas intercostales y de otras colaterales, así como de la porción ventral de la aorta. Las muestras fueron procesadas según las técnicas habituales para el estudio histopatológico con microscopio de luz: inclusión en parafina y coloraciones de los cortes con Hematoxilina y Eosina, Tricómico de Masson, Método de Veroeff para fibras elásticas, y Pas azul alciano para identificar proteoglucanos. En todos los casos se obtuvieron muestras fijadas a las cuales se les practicó corte por congelación y tinción con Sudán

IV y Sudán negro.

Se obtuvieron 468 cortes histológicos de 20 aortas seleccionadas, los cuales fueron utilizados para el estudio inmunohistoquímico con el método de inmunoperoxidasa, para identificar: macrófagos (CD68), linfocitos T (CD45-Ro) y linfocitos B (CD20). Estos procedimientos fueron realizados en la Sección de Inmunohistoquímica del IAP. (34). La selección de los 20 casos a los que se les practicó inmunohistoquímica, se basó en los siguientes criterios histológicos: 1. Presencia de alteraciones en la capa íntima: engrosamientos y presencia de cojinetes. 2. Aumento de la celularidad de las capas íntima, media o adventicia y 3. Alteraciones de la capa media: desorganización de fibras elásticas y aumento del tamaño de los núcleos.

En cada uno de los casos se examinó cada corte histológico y se seleccionaron las áreas más representativas, en las cuales se cuantificó el número de células inmunomarcadas en 20 y más campos de 400x.

### RESULTADOS

Del total de 39 aortas procedentes de fetos, neonatos y lactantes menores de 3 meses de edad, distribuidos por grupos de edades y género, el 61,5 % correspondió al género masculino y el 38,5 %, al femenino. (Cuadro 1). El promedio de edad gestacional para el primer grupo fue de 29,4 semanas y para el segundo, de 38,4 semanas. El promedio de días de vida de los niños del tercer grupo fue de 58,5 días.

Cuadro 1

Distribución por grupos de edades y género de la población estudiada

Grupo de edad	Femenino	Masculino	Total	Porcentaje
<b>Grupo 1</b>				
14-36 semanas de gestación	10	15	25	64,1
<b>Grupo 2</b>				
37-41 semanas de gestación	5	7	12	30,8
<b>Grupo 3</b>				
Lactantes >28 días y <1 año	0	2	2	5,1
<b>Total</b>	15	24	39	100

### Hallazgos macroscópicos

Ningún caso presentó lesiones sudanofílicas en la superficie de la íntima aórtica. En algunos, se observó la presencia de un precipitado rojo puntiforme en los sitios de ramificación de la aorta, tales como la salida de las arterias intercostales y en la bifurcación de las arterias (Figura 1).

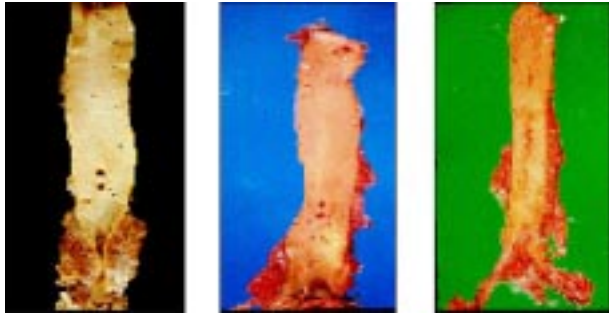


Figura 1. Vista macroscópica de la íntima aórtica. A: se observa la íntima aórtica fijada en formol sin coloración de Sudán. B y C: se utilizó tinción de Sudán. Obsérvese la ausencia de lesiones sudanofílicas en estas dos muestras, en las que se aprecia la grasa periaórtica teñida de rojo (control).

### Hallazgos microscópicos (Microscopia de luz convencional)

En las aortas de 15 casos, se observó algún grado de engrosamiento de la capa íntima, localizados predominantemente en los sitios de ramificación de la arteria a manera de “cojinetes adaptativos” y en otras áreas no relacionados a la turbulencia. De acuerdo a los grupos de edad (ya definidos), 9 corresponden al grupo 1,5 al grupo 2 y 1 al grupo 3. En todos estos casos, la capa íntima estaba focalmente engrosada, con presencia de proteoglicanos ácidos distribuidos en forma laxa y difusa, en escasa cantidad; fibras colágenas delgadas y células mononucleadas aisladas. En uno de ellos, se observó mayor cantidad de matriz extracelular con macrófagos dispersos y mayor densidad de células mononucleares (Autopsia N° 032-00). En todos los

cortes observados, la coloración de Veroheff demostró ausencia de fibras elásticas en las áreas engrosadas. El endotelio no era visible o estaba ausente en la mayoría de los casos (Figura 2).

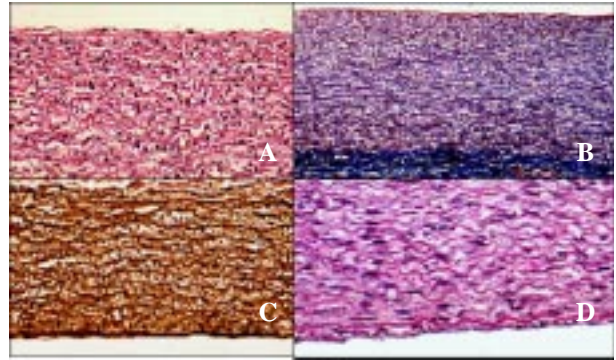


Figura 2. A y B: Pared aórtica sin engrosamiento intimal. A: H&E 100x. B: Tricrómico 100x. C: Lámina elástica interna subyacente al endotelio y fibras elásticas paralelas de la capa media (Veroheff 250x). D: Glucocálix suprayacente a la lámina elástica interna (PAS azul alciano 250x).

En los 24 casos restantes, se observó la capa íntima delgada, revestida por endotelio poco visible y con sustancia fundamental escasa, evidenciada por la presencia de una delgada capa de glucocálix. Subyacente a ésta, resaltó una lámina refringente, continua y gruesa correspondiente a la lámina elástica interna. La capa media estaba formada por laminillas de fibras elásticas paralelas con fragmentación artefactual ocasional. Se observó además, núcleos de células mesenquimáticas redondeados u ondulados, hipercromáticos, que variaron de densidad por área en los diferentes cortes. La capa adventicia presentó algunos fibroblastos, linfocitos en variable cantidad y aisladas células mononucleares (Figura 3).

### Relación entre los engrosamientos intimales y los factores de riesgo maternos

Los datos maternos obtenidos a través de las historias clínicas fueron insuficientes en la mayoría de los casos. Ninguna de las historias clínicas revisadas presentó datos concernientes al lipidograma o niveles de colesterolemia de las

## IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS INFLAMATORIAS

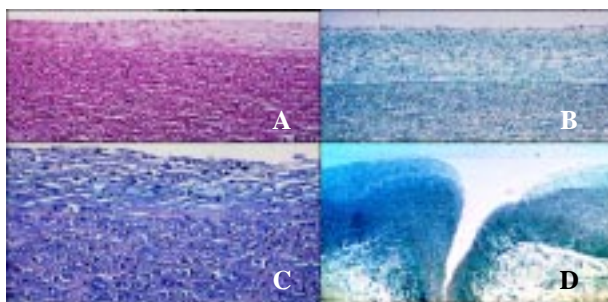


Figura 3. Microfotografía de la pared aórtica. A: Compárese la íntima con el grosor de su homóloga en la figura 2A (H&E 100x). B: Incremento de los proteoglicanos en los engrosamientos intimales (PAS azul alciano 250x). C: Obsérvese las células mononucleadas dispersas en el engrosamiento intimal (tricrómico 100x). D: “cojinete adaptativo” en la bifurcación (tricrómico 100x).

Cuadro 2

Número de células inflamatorias inmunomarcadas observadas en 20 y más campos e 400x (n = 20)

Grupo 1 (n = 12)	Íntima	Media	Adventicia	Celularidad total
Linfocitos T	9	14	20	43
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	13	3	54	70
Grupo 2 (n = 7)				
Linfocitos T	5	7	11	23
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	13	1	15	29
Grupo 3 (n = 1)				
Linfocitos T	3	0	0	3
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	11	0	4	15

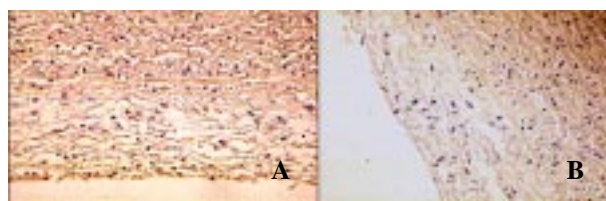


Figura 4. Inmunomarcaje de las células inflamatorias (linfocitos T y linfocitos B) en los engrosamientos intimales de las aortas estudiadas. A: Engrosamiento intimal aórtico que muestra escasos linfocitos T (inmunomarcados con CD45RO, 250x). B: Engrosamiento intimal aórtico que muestra ausencia de linfocitos B inmunomarcados con CD20 (250x). LEI: lámina elástica interna.

madres. Predominó la insuficiencia de información clínica de las madres cuyos hijos presentaron engrosamiento intimal (7 casos), seguido por los productos de embarazo mal controlado (4 casos) y los embarazos gemelares (2 casos). Dos niños fueron productos de madre con preeclampsia, de los cuales, uno, presentó engrosamiento intimal. Sólo una de las historias clínicas mencionó los hábitos tabáquicos de la madre, cuyo hijo presentó engrosamiento intimal.

### Hallazgos inmunohistoquímicos

En el Cuadro 2 se expone el conteo de linfocitos y macrófagos observados en el total de los casos de los tres grupos. En ningún caso se observó la presencia de linfocitos B (CD20) en las capas de la aorta. Los linfocitos T (CD45Ro) fueron más frecuentes en la adventicia, alrededor de los vasos sanguíneos, de los ganglios linfáticos y dispersos en el tejido conjuntivo. En la íntima, se observó el promedio de 1 linfocito por cada dos campos de 400x, y solo fueron evidentes, en las aortas que mostraron engrosamiento intimal (Figura 4).

Los macrófagos (CD68) se comprobaron en los engrosamientos intimales, distribuidos de forma difusa y en escasa cantidad. En el grupo 3, se observó mayor cantidad de macrófagos en la íntima que en los otros 2 grupos. Hacemos la observación que, el grupo 3 está constituido solamente por 2 infantes, uno de los cuales (autopsia N° 32-00), presentó prácticamente la misma cantidad de macrófagos que la totalidad cuantificada en los otros 2 grupos (Figura 5).

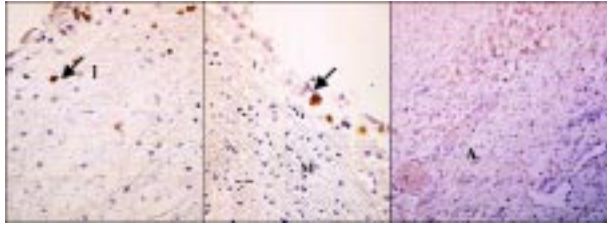


Figura 5. Inmunomarcaje de las células inflamatorias (macrófagos) en los engrosamientos intimales de las aortas estudiadas. A y B: Macrófagos inmunomarcados con CD68 en la íntima arterial engrosada (250x). C: Macrófagos inmunomarcados con CD68 en la adventicia arterial (250x). I: íntima, M: media, A: adventicia.

Las tinciones de Sudán realizadas en tejidos fijados y cortados por congelado, resultaron negativas en todas las aortas evaluadas.

## DISCUSIÓN

La aterogénesis es un proceso extraordinariamente complejo que involucra fenómenos inflamatorios, degenerativos, genéticos e inmunológicos y las lesiones iniciales en los fetos están relacionados con la hipercolesterolemia maternas (35,36).

Durante el nacimiento ocurren profundos cambios fisiológicos y circulatorios, que comienzan con una descarga de catecolamina *in útero* lo que contribuye al incremento de la presión arterial sistémica durante el período prenatal y posteriormente durante la transición del cambio de patrón de la circulación fetal una vez ocurrido el nacimiento (37,38). El incremento de la presión arterial produciría una exageración de las lesiones coronarias congénitas descritas en estudios experimentales (39). Las células involucradas en los inicios de la aterogénesis son: los macrófagos y las células musculares lisas cuya aparición en la secuencia de los fenómenos inflamatorios durante la formación de las lesiones ateroscleróticas tempranas, es controvertida: Se imponen varias preguntas al respecto: ¿Es simultánea la presencia de los macrófagos y de las lipoproteínas en las lesiones ateroscleróticas tempranas? ¿Es normal o disfuncionante el endotelio? ¿Quién penetra en primer lugar al

subendotelio: el monocito o la lipoproteína? (40).

En 1992, Asada postuló un mecanismo etiopatogénico en el cual, la hipercolesterolemia produce daño endotelial, se liberan factores quimiotácticos quienes atraen los monocitos y permiten su adhesión al endotelio; posteriormente estos invaden la íntima arterial y se inicia de este modo la formación de la estría lipídica (23). Sin embargo, otros autores sostienen que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es transportado a través de un endotelio intacto para acumularse en la región subintimal de las arterias aparentemente sanas donde interviene en el reclutamiento de monocitos a través de la activación de genes para la síntesis de citoquinas y moléculas reguladoras de crecimiento (41-43). Ha sido demostrado que la activación de los genes, depende de la modificación de las LDL nativas (bien sea por oxidación o por acetilación en el espacio subintimal) para que se induzca este proceso (44).

Por otra parte, en aortas morfológicamente normales existen engrosamientos intimales que se acompañan de ausencia de la lámina elástica interna y de depósitos de LDL (45). Aproximadamente la mitad de los infantes en los primeros 6 meses de edad, presentan pequeñas colecciones de macrófagos y células espumosas en segmentos “susceptibles” o “pronos” de las arterias coronarias, los cuales han sido llamados “preateromas” (46). En nuestro estudio observamos que los macrófagos estuvieron presentes sólo en las arterias que presentaron engrosamiento intimal.

Recientemente, Napoli y col., sostienen que el proceso aterogénico comienza en los fetos humanos demostrando que la oxidación de las LDL ocurre durante la vida fetal y está muy relacionada con la hipercolesterolemia materna, siendo la llegada de los macrófagos un evento subsiguiente (47,48).

En nuestra investigación, no observamos lesiones ateroscleróticas macroscópicas en las aortas teñidas con Sudán. En los trabajos de Napoli anteriormente citados, los estudios morfométricos con análisis de imágenes, demostraron la presencia de lípidos en el 60 % de todas las secciones de aorta evaluadas comprobando que estas áreas fueron más extensas en la aorta abdominal, seguidas del arco aórtico (35).

Microscópicamente comprobamos en nuestros casos que, la mayoría de las aortas presentaban una capa íntima delgada, con un endotelio poco visible

y con una capa fina de glucocálix. En 15 casos se observó algún grado de engrosamiento de la capa íntima, predominantemente ubicadas en las áreas de bifurcación de la arteria. En todos estos casos la tinción para demostrar grasas en tejido fijado sin procesar y en tejido procesado, resultaron negativas. En 14 de los 15 casos, la población de linfocitos y macrófagos resultó escasa, como habría de esperarse si consideramos de que se trata de lesiones adaptativas, es decir, lesiones de tipo I de la clasificación de Sary (49). En un solo caso (N° 32-00), observamos una lesión aterosclerótica en la aorta perteneciente a un lactante de 2 meses de edad con antecedente de colocación de marcapaso por bloqueo A-V completo congénito y portador de meningitis linfocitaria. En este caso, se observó engrosamiento de la íntima con aumento de la sustancia fundamental y de la celularidad, predominantemente dada por la presencia de células mononucleadas CD68 positivas. Este hallazgo coincide con las observaciones del grupo de Napoli en las que sólo evidenciaron la presencia de macrófagos en las lesiones establecidas (35). Lamentablemente, en este caso así como en los otros, los datos relacionados con la colesterolemia, hábitos tabáquicos, hábitos alimenticios y estado de la madre, así como la colesterolemia del niño, no se mencionaron en la historia clínica. Por otro lado, más de un tercio de la muestra estudiada presentó engrosamientos intinales, con tendencia no significativa a aumentar con la edad. Estos resultados no concuerdan con los hallazgos de Napoli y col. quienes observaron que las concentraciones de colesterolemia fetal eran mayores en edades tempranas del desarrollo fetal y que éstas disminuían a medida que transcurría el embarazo, sugiriendo que las lesiones observadas en los fetos podrían regresar cuando los niveles de colesterolemia declinan (36).

En 1995, Berliner hipotetizó que una vez que las lipoproteínas de baja densidad han penetrado al subendotelio, son oxidadas por varias vías las cuales activan un factor de transcripción parecido al factor NFkB que induce la expresión de genes cuyo producto proteico inicia la respuesta inflamatoria y el consiguiente desarrollo de la estría lipídica (50). El NF-kB es un factor nuclear que controla la transcripción de la Proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), principal factor quimiotáctico involucrado en la migración de los monocitos, la cual se expresa en respuesta a diferentes estímulos

como lo son las LDLs, IL-1, TNF-alfa, el interferon gamma y el factor estimulante de colonias de macrófagos (51).

La adhesión y trans migración de los leucocitos a través del endotelio están asociadas con cambios en la expresión de sus moléculas de adhesión celular (CAMs) presentes en la superficie endotelial y por integrinas B-2 como la LFA-1, Mac-1 y la integrina B-1 VLA-4 expresadas sobre la superficie celular del leucocito (52-54). Las cadherinas son moléculas que se encuentran predominantemente en las zonas adherentes intercelulares, unidas a la actina del citoesqueleto por la alfa catenina, de tal manera que, cuando se aproximan los monocitos a la célula endotelial, se realiza un cambio de distribución temporal de las moléculas de cadherinas del endotelio y de la integrina LFA-1 de la superficie leucocitaria, promoviendo la interacción entre los dos tipos celulares (55,56). Estos mecanismos moleculares observados *in vitro*, no han sido totalmente demostrados en estudios experimentales *in vivo*.

Debido a todas estas evidencias, actualmente, se considera que la prevención de la aterosclerosis a través del control de los factores de riesgo debe comenzar en la adolescencia y más aún desde la niñez (57).

## Conclusiones

Existen engrosamientos intinales predominantemente ubicados en sitios de bifurcación de las colaterales aórticas, los cuales son observados solo histológicamente. El número de aortas fetales con engrosamientos intinales tiende a ser directamente proporcional a la edad gestacional del feto, lo cual probablemente está relacionado con una mayor susceptibilidad del tejido aórtico a los niveles del colesterol en sangre materna.

Los engrosamientos intinales observados corresponden a lesiones adaptativas, en los que existe incremento leve de la matriz extracelular, fibras colágenas delgadas y aisladas células mononucleadas (macrófagos y linfocitos).

En la íntima de las aortas que presentan engrosamientos, existen linfocitos T y macrófagos distribuidos de forma dispersa y en escasa cantidad. Los linfocitos B están ausentes en los engrosamientos intinales. En la capa media, los linfocitos T y macrófagos están prácticamente ausentes. En la adventicia, los linfocitos T y los macrófagos se distribuyen de forma dispersa, predominantemente

alrededor de los vasos sanguíneos. Los linfocitos B están ausentes en cualquiera de las capas de la pared aórtica.

La naturaleza y significado de los engrosamientos intimales aún son tema de controversia. Algunos autores opinan que estos engrosamientos adaptativos deben ser considerados ateroscleróticos ya que se encuentran en los mismos lugares en los que posteriormente asientan las lesiones establecidas típicas y porque además, son lesiones circunscritas y excéntricas (en los casos de las arterias coronarias) que se proyectan hacia el lumen del vaso. Otros autores señalan que aunque los engrosamientos adaptativos no constituyen una lesión por sí misma, son un pre-requisito para la retención y acumulación de lípidos y por tanto para la formación de la lesión. Ninguna de estas concepciones son completamente ciertas, dado que, cuando las concentraciones de lipoproteínas son extremadamente altas, los macrófagos y los lípidos se acumulan aún en ausencia de lesiones adaptativas. Por otra parte, las lesiones avanzadas también se desarrollan en localizaciones que no presentan previamente engrosamientos. La migración de los monocitos hacia la pared arterial es un evento crítico en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, y su reclutamiento en la íntima arterial caracteriza la iniciación de la lesión aterosclerótica. La penetración de estas células al espacio subendotelial está mediada por diversos elementos y procesos moleculares. Las lipoproteínas ingresan al subendotelio, donde son modificadas promoviendo la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas implicadas en la aterogénesis temprana.

La secuencia de los siguientes eventos: penetración de LDL al espacio subendotelial, modificación de las LDL por oxidación o acetilación, reclutamiento de monocitos y conversión de estos en células espumosas aún no ha sido completamente dilucidada *in vivo*.

La aterosclerosis se inicia en etapas fetales de la vida, por lo tanto, la identificación de los factores de riesgo y su control deben implementarse desde los primeros meses del embarazo.

Recomendamos incorporar el lipidograma materno dentro de los exámenes rutinarios del control prenatal y de admisión hospitalaria de mujeres en trabajo de parto, tal como se cumple con las enfermedades infecciosas en las que se indica, de forma obligatoria, la realización de la serología para VIH y VDRL.

## REFERENCIAS

1. Ross Russell. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-808.
2. Anuario de Epidemiología y Estadística vital 1996. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas, Venezuela.
3. Anuario de Epidemiología y Estadística vital 1997. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas, Venezuela.
4. McGill HC. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 1968;18:465-467.
5. McGill HC, Mc Mahan CA, Henderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) Research Group. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):13075-13155.
6. Suárez C, Nava BC. Aterosclerosis aórtica y coronaria. Correlación con cardiopatía isquémica y algunos factores de riesgo. Análisis anatomopatológico en 10 000 autopsias. En: Aterosclerosis en los '90. Ed. Cárdenas y Cárdenas. Posgrado de Cardiología. HUC; Caracas 1990.p.25-68.
7. Suárez C, Nava BC. Epidemiología descriptiva de la aterosclerosis. La experiencia venezolana en la autopsia. En: Aterosclerosis al día II. Caracas, Venezuela: Ed. Galénicas; 1993.p.12-23.
8. Pineda DK, Mota JD, Suárez C, Siegert V. Aterosclerosis infanto-juvenil: estudio morfológico de la aorta de menores de 15 años de edad. *Rev Fac Med* 1998;21:92-101.
9. Haust MD. The morphogenesis and fate of potential and early atherosclerotic lesions in man. *Hum Pathol* 1971;2:1-29.
10. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in children and young adults. *Atherosclerosis* 1989;9(Suppl 1):1-9.
11. NCEP Expert Panel on Blood cholesterol levels in children and adolescents: Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992;89:495-510.
12. Kwiterovich P. Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents. *Atherosclerosis* 1994;108(Suppl):55-71.
13. American Academy of Pediatrics. Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic, and pathological data in the pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics* 1986;78(2):349-355.



## IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS INFLAMATORIAS

14. Majno G, Joris I, Zand T. Atherosclerosis: New horizons. *Hum Pathol* 1985;16:3-5.
15. Joris I, Zand T, Nunnari J, Krolikowski FJ, Majno G. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis: I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol* 1983;113:341-358
16. Gerrity RG. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol* 1981;103:181-190.
17. Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis, current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991;64:5-15.
18. Haust M. The genesis of the atherosclerosis in pediatric age-group. En: *Pediatric Diseases*. Hemisphere Publishing Corporation; 1990.p.253-271.
19. Still W, O'Neal R. Electron microscopic study of experimental atherosclerosis in rats. *Am J Pathol* 1962;40:21-35.
20. Clowes A, Ryan G, Breslow J, Karnovsky M. Absence of enhanced intimal thickening in the response of the carotid arterial wall to endothelial injury in hypercholesterolemia rats. *Lab Invest* 1976;35:6-17.
21. Massmann J. Mononuclear cell infiltration of the aortic intima in domestic swine. *Exp Pathol* 1979;17:110-112.
22. Watanabe T, Hirata M, Yoshikawa Y, Nagafuchi Y, Toyoshima H, Watanabe T. Role of macrophages in atherosclerosis: Sequential observations of cholesterol induced rabbit aortic lesion by the immunoperoxidase technique using monoclonal antimacrophage antibody. *Lab Invest* 1985;53:80-90.
23. Asada Y, Hayashi T, Tanimura N, Kisanuki A, Sumiyoshi A. Replication of endothelial cells and smooth muscle cells induced in vivo by hypercholesterolemia and materials released from platelet-rich white thrombus. *J Pathol* 1992;166:69-75.
24. Aqel N, Ball R, Waldmann H, Mitchinson M. Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies. *J Pathol* 1985;146:197-204.
25. Shimokama T, Haraoka S, Watanabe T. Morphological fate and sequelae of human atherosclerosis: Evaluation of immune mechanisms in atherogenesis through immunohistological and ultrastructural analysis. *Pathol Intern* 1995;45:801-804.
26. Sary H. Macrophages, macrophages foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987;64:91-108.
27. Calermajer D, Sorensen K, Gooch V, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340/8828:1111-1115.
28. Sary H. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Bas Resear Cardiol* 1994;89(Suppl):17-32.
29. Sebki A, Weinberg P. Age-related variations in transport properties of the rabbit arterial wall near branches. *Atherosclerosis* 1994;106:1-8.
30. Schaffner T, Taylor K, Bartucci E, Fischer-Dzoga K, Beeson J, Glagov S, Wissler R. Arterial foam cells with distinctive immunomorphologic and histochemical features of macrophages. *Am J Pathol* 1980;100:57-73.
31. Kishikawa H, Shimokama T, Watanabe T. Localization of T-lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima. Role of cell-mediated immunity in human atherosclerosis. *Virchows Arch* 1993;423:433-442.
32. Xu Q, Oberhuber G, Gruschwitz M, Wick G. Immunology of atherosclerosis: Cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks, and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. *Clin Imm* 1990;56:344-359.
33. Guzmán MA, McMahan GA, McGill HC, Strong J, Tejada C, Restrepo C, et al. Selected methodologic aspect of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968;18:479-497.
34. Ferreira V, Bacchi C, Vassallo J. Manual de Imuno-histoquímica. Sociedade Brasileira de Patologia. Sao Paulo. 1999.p.260-270.
35. Palinski W, Napoli C. Pathophysiological events during pregnancy influences the development of atherosclerosis in humans. *Trends Cardiovasc Med* 1999;9:205-214.
36. Napoli C, Glass C, Witztum J, Deutsch R, D'Armiento F, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of early lesions in children (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234-1241.
37. Lagercrantz H, Bistoletti P. Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr Res* 1977;11:889-893.
38. Padbury JF, Martinez A M. Sympathoadrenal system activity at birth: Integration of post-natal adaptation. *Semin Perinatol* 1988;12:163-172.
39. Leistikow EA, Bolande RP. Perinatal origins of coronary atherosclerosis. *Pediatr Develop Pathol* 1999;2:3-10.
40. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Int*

- Med 2000;247:349-358.
41. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. increase in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-917.
  42. Pritchard KA, Tota RR, Lin YH. Native low density lipoprotein endothelial cell recruitment of mononuclear cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1175-1183.
  43. Ross R. Atherosclerosis: A defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993;143(4):987-1002.
  44. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793-795.
  45. Stary HC, Blankenhorn DH, Bleakley A, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405.
  46. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):1297-1306.
  47. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, Corso G, Palumbo G, D'Armiento F, et al. Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective aphaeresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997;133:585-595.
  48. Napoli C, D'Armiento F, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690.
  49. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
  50. Berliner JA, Navah M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496.
  51. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortega M, Tuñón J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kB activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:1532-1541.
  52. Harlan TM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-2101.
  53. Wood KM, Cadogan MD, Ramshaw AL, Parums DV. The distribution of adhesion molecules in human atherosclerosis. *Histopathology* 1993;22:437-444.
  54. Adams DH, Shaw S. Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994;343:831-836.
  55. Lampugnani MG, Corada M, Caveda L, Brevario F, Ayalon O, Geiger B, Dejana E. The molecular organization of endothelial cell to cell junctions: Differential association of plakoglobin, beta-catenin, and alpha-catenin with vascular endothelial cadherins (VE-cadherin). *J Cell Biol* 1995;12:203-217.
  56. Sandig M, Korvemaker ML, Ionescu CV, Negrou E, Rogers K. Transendothelial migration of monocytes in rat aorta: Distribution of F-actin, alpha-catenin, LFA-1, and PECAM-1. *Biotech Histochem* 1998;74:276-293.
  57. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcolm GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):1307-1315.