

# Los vasos de neoformación y la producción de hemorragia intraplaca

## *Neovessels as Source of Intraplaque Hemorrhage*

JOSÉ MILEI<sup>MFSAC, 1</sup>

En este número de la *Revista*, Duronto y colaboradores (1) publican su trabajo sobre presencia de angiogénesis (ANG) en placas ateroscleróticas vulnerables en corazones aparentemente sanos destinados a homoinjertos de pacientes mayores de 40 años. El grupo fue dirigido por los doctores R. Laguens y E. Gurfinkel, desaparecido prematuramente en 2011.

En un estudio meticuloso, correlacionaron ANG en placas ateroscleróticas con la clasificación de la American Heart Association. Las arterias coronarias y las estenosis se estudiaron por histología, inmunohistoquímica y morfometría. La ANG de placas vulnerables se asoció con oclusión vascular, infiltración inflamatoria, fibrosis, núcleo lipídico y, además, en la arteria descendente anterior, con HTA. Se observó que presentaban ANG 50/143 lesiones avanzadas (tipos IV, V y VI) (34,9%) en comparación con 6/220 lesiones no avanzadas (2,7%) ( $p < 0,001$ ), lo cual sugería que la ANG como fenómeno más tardío podría anticipar la rotura de las placas. **Pero no se halló asociación con la calcificación ni con la hemorragia intraplaca (HIP).**

Teniendo en cuenta que la HIP tiene gran importancia en la desestabilización y en el accidente de placa, vale la pena analizar su fisiopatología.

### LOS VASOS DE NEOFORMACIÓN

Con la expansión de la placa hay un aumento de vasos de neoformación y *vasa vasorum*. Éstos son la fuente de sangre a la pared del vaso y se originan en la arteria principal y se ramifican plexogénicamente en la adventicia. (2) A medida que aumenta el crecimiento de la placa, la neovascularización se produce a partir de estos *vasa vasorum* que recorren la capa media y son responsables del 70% de los vasos intraplaca. El 30% restante se origina a partir de la luz. (3) El aumento de la densidad y arborización de los *vasa vasorum* se ha documentado mediante inyecciones de sustancias de contraste en la arteria principal y es proporcional a la extensión de la enfermedad aterosclerótica. (4)

### LOS VASOS DE NEOFORMACIÓN Y LA PRODUCCIÓN DE HEMORRAGIA INTRAPLACA

***Los patólogos han observado hace ya muchas décadas la coexistencia de neocapilares y HIP.***

Asimismo, la hemosiderina como indicador de hemorragia previa se ha correlacionado con neovascularización y su presencia es mayor en los pacientes con síndromes coronarios agudos que en los que mueren de causas no cardíacas. (5) Un aumento en la cantidad de lípidos, del estrés mecánico (6, 7) y una sobreproducción de radicales libres de oxígeno por macrófagos podría conducir a la rotura de los vasos neoformados del núcleo lipídico y producir una HIP. (8) La expresión de la proteína antioxidante tioredoxina se halló elevada en las arterias coronarias “culpables” en respuesta a un aumento del estrés oxidativo y asociada con HIP y, por lo tanto, podría ser un marcador de la inestabilidad de la placa. (9)

La asociación de la neovascularización con la HIP es lógica; los neocapilares a menudo consisten en un solo revestimiento incompleto de endotelio sobre una membrana basal desprovista de células musculares lisas, lo cual hace que sean más susceptibles a la rotura. (10) Esta predisposición es mayor por su proximidad crítica al núcleo lipídico.

Este núcleo es una estructura frágil que carece de matriz intercelular y su interfaz con la capa fibrosa o la base de colágeno de la placa que está en contacto con la capa media es la principal víctima de la tensión circunferencial y del estrés mecánico por la tensión hemodinámica provocada por la excursión de las presiones sistólica y diastólica. (10) Además de una expresión mayor de proteinasas por los macrófagos próximos a los neocapilares, (8, 11, 12) la tensión mecánica del flujo turbulento y las vibraciones de la pared secundarias a la rigidez de la pared arterial contribuirían a la rotura de los vasos neoformados. (6)

La presencia de hemorragias antiguas en el 48% de las placas complicadas y las hemorragias en forma de hendidura distantes a la hemorragia principal sugieren fuertemente que el sangrado puede ser de origen local (11) y asociado con el estrés descripto. (6) Asimismo, hemos demostrado que en las HIP los núcleos lipídicos están altamente vascularizados por vasos heterogéneos en contacto con un infiltrado constituido por macrófagos y linfocitos T (y en algunos casos migrando a través de las paredes endoteliales), con producción local de proteinasas (12) y radicales libres del oxígeno capaces de dañar los neocapilares y producir HIP. (8, 12)

Por otra parte, nuestras observaciones y las de otros autores sugieren que **las hemorragias pueden ocu-**

<sup>MFSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Director del Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C. Taquini” - UBA - CONICET (ININCA)

rrir en cualquier momento en el desarrollo de la aterosclerosis e incluso en múltiples ocasiones pueden ser asintomáticas y distales a la lesión principal (Figuras 1 y 2). (2, 7, 11, 13)

#### EFFECTOS DE LA HEMORRAGIA INTRAPLACA SOBRE EL NÚCLEO LIPÍDICO

**La neoangiogénesis se asocia estrechamente con la progresión de la placa.** En la formación de los núcleos lipídicos, la mayoría de los vasos adventiciales los penetran en sitios de interrupción de la capa media. Las soluciones de continuidad facilitan su rápido crecimiento y su exposición al tejido aterosclerótico. Éste estimula el desarrollo vascular anormal, caracterizado por una red desorganizada e inmadurez de los tubos endoteliales, con fenestraciones en sus paredes.

Esta red es fuente de HIP proveyendo fosfolípidos y colesterol libre derivados de los eritrocitos. El rápido cambio en el sustrato causado por la acumulación excesiva de eritrocitos puede promover la transición de una placa estable a una inestable. (14) Dado que la HIP ocupa espacio, contribuye a una deposición mayor de lípidos intraplaca, constituyendo un mecanismo de aumento de tamaño del núcleo y de mayor estrechamiento de la luz. (15)

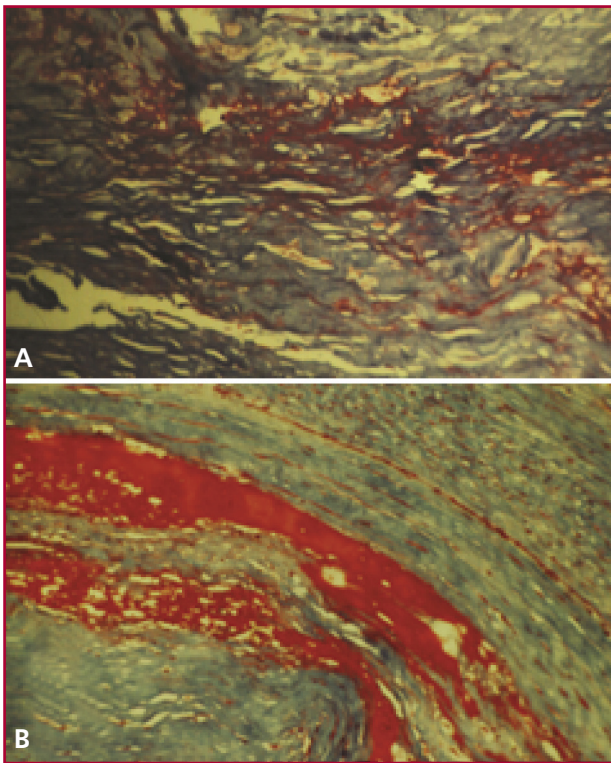
Por otro lado, varios lípidos son potentes mitógenos del endotelio, (16) lo que favorece la ANG y la HIP. Además, la acción de las citocinas y los factores de adhesión vascular son vitales para el crecimiento de estos vasos. (17)

Los estudios de la progresión del núcleo necrótico identifican a la HIP como un factor crítico en su crecimiento y desestabilización.

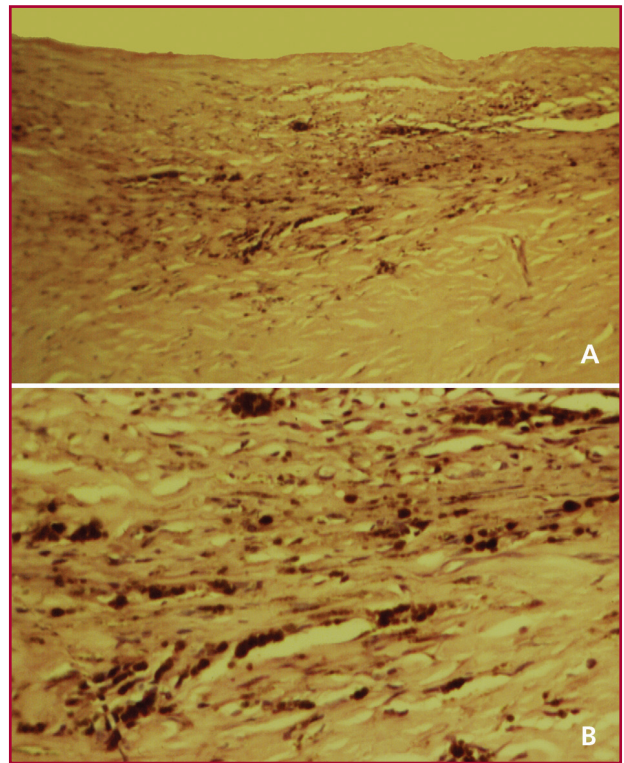
#### DIFERENCIAS ENTRE LAS ARTERIAS CORONARIAS Y LAS CARÓTIDAS

Hace años postulamos que la HIP es más frecuente en las carótidas y que los trombos luminales son más habituales en las placas coronarias, hecho que atribuimos a las diferencias en tamaño y tipo de las arterias (elástica *vs.* muscular) y a las fuerzas hemodinámicas y reactividad propias de cada una. (8)

Sin embargo, Virmani y colaboradores, en un comentario editorial, (10) objetaron que aunque la arteria carótida es elástica y la coronaria es muscular: a) el proceso aterosclerótico en general no es diferente en los dos segmentos, b) que las células y los componentes no celulares que participan en el proceso aterogénico son similares, c) que las lesiones ocurren más comúnmente en los puntos de ramificación en ambas



**Fig. 1. A.** Hemorragia reciente intersticial y confluyente (trícromico 100 ). **B.** Hemorragia laminar extensa (trícromico 100 ). **C.** Hemorragia en placa con alto contenido lipídico y con cubierta gruesa (trícromico 40 ).



**Fig. 2. A.** Vista panorámica. Depósito extenso de hemosiderina por hemorragia antigua sobre base de una placa fibrosa (HE 40 ). **B.** Detalle del depósito extenso de hemosiderina que se muestra en A. (HE 100 ).

arterias, d) que los tipos de complicaciones en la placa también son similares y e) que el mayor flujo sanguíneo y el tamaño de la arteria carótida pueden explicar el retraso en el desarrollo de la enfermedad carotídea sintomática en comparación con la coronaria.

En cuanto a la frecuencia, se ha hallado una incidencia del 60% de trombosis en la muerte súbita coronaria, mientras que la trombosis fue sustancialmente mayor (90%) en el infarto agudo del miocardio. En cambio, en las muestras de endarterectomías carotídeas, la rotura de la cubierta fibrosa se ha observado en el 74% de los pacientes sintomáticos y en el 32% de los asintomáticos, (18) mientras que la HIP se observó en todas las muestras del grupo sintomático y en el 68% de los asintomáticos. Una incidencia relativamente similar de HIP y rotura se ha visto en otras publicaciones. (19)

### NUESTRA EXPERIENCIA

Hace más de una década, con el objeto de evaluar la patogénesis de la rotura de la placa y la HIP, publicamos los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos en 165 piezas de endarterectomías carotídeas. (8) El 70% de las muestras presentaron en la placa una hemorragia, un trombo o ambos. La trombosis se observó en un tercio de los casos, mientras que la HIP se halló en los dos tercios. Casi todas las muestras presentaron capilares de neoformación en las regiones de base y el hombro de las placas que rodean el núcleo lipídico o dentro del propio núcleo en contacto con la inflamación adyacente. **La presencia universal de vasos de neoformación señaló su papel crucial en la génesis de la HIP**, como lo destacaron Virmani y colaboradores en su comentario editorial. (10) En el resumen de nuestro trabajo (8) se enfatizó que: "...la HIP sin rotura presentó núcleos lipídicos significativamente vascularizados en todos los casos. En estrecho contacto con los vasos neoformados se observó un infiltrado constituido por linfocitos T y macrófagos". (2) Estos hallazgos se repitieron en un trabajo posterior con 281 casos de endarterectomías. (19)

Finalmente, consideramos que la ANG es causa y consecuencia de la progresión de las placas hacia formas más vulnerables, capaces de inducir accidentes de placa y sus consecuencias, por lo que comprender los mecanismos de su producción puede conducir al desarrollo de nuevas terapias destinadas a estabilizar las placas.

En ese sentido, la HIP puede representar un indicador de crecimiento acelerado de la placa y de inminente compromiso luminal de una arteria sin manifestación clínica, como se ha comprobado por resonancia magnética nuclear. (20) El tratamiento con estatinas puede retardar o detener su progresión. Esta fase de la estenosis de la placa carotídea (de 16% a 49%) puede ser crítica para que factores intrínsecos y extrínsecos puedan afectar el avance de la enfermedad aterosclerótica. (21)

### BIBLIOGRAFÍA

1. Duronto EA, Vigliano C, Cabeza Meckert P, Bertolotti A, Laguens R, Gurfinkel E. Presencia de angiogénesis en placas vulnerables ateroscleróticas en corazones humanos aparentemente sanos. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:210-6.
2. Persson AV, Robichaux WT, Silverman M. The natural history of carotid plaque development. *Arch Surg* 1983;118:1048-52.
3. Fryer JA, Myers PC, Appleberg M. Carotid intraplaque hemorrhage: the significance of neovascularity. *J Vasc Surg* 1987;6:341-9.
4. Kumamoto MY, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol* 1995;26:450-6.
5. Barger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, Silverman KJ. Vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. *N Engl J Med* 1984;310:175-7.
6. Lusby RJ, Ferrel LD, Ehrenfeld WK, Stoney J, Wylie EJ. Carotid plaque hemorrhage: its role in the production of cerebral ischemia. *Arch Surg* 1982;117:1479-88.
7. Van Damme H, Vivario M, Boniver J, Limet R. Histologic characterization of carotid plaques. *Cardiovasc Pathol* 1994;3:9-17.
8. Milei J, Parodi JC, Alonso GF, Barone A, Grana D, Maturri L. Carotid rupture and intraplaque hemorrhage: immunophenotype and role of cells involved. *Am Heart J* 1998;136:1096-105.
9. Nishihira K, Yamashita A, Imamura T, Hatakeyama K, Sato Y, Nakamura H, et al. Thioredoxin in coronary culprit lesions: possible relationship to oxidative stress and intraplaque hemorrhage. *Atherosclerosis* 2008;201:360-7.
10. Virmani R, Narula J, Farb A. When neoangiogenesis ricochets. *Am Heart J* 1998;136:937-9.
11. Milei J, Parodi JC, Fernández Alonso G, Barone A, Beigelman R, Ferreira LM, et al. Carotid atherosclerosis: immunocytochemical analysis of the vascular and cellular composition in endarterectomies. *Cardiologia* 1996;41:535-42.
12. Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, Hatsukami T, Welgus HG, Alpers CE, et al. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:1393-8.
13. Clinical Advisory. Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:2523-4.
14. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2054-61.
15. Imparato AM, Riles TS, Mintzer R, Baumann FG. The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques. *Ann Surg* 1982;197:195-203.
16. Rice GC. Endogenous angiogenic lipids. En: IBC's 2<sup>nd</sup> Conference on Therapeutic Implications and Mechanisms of Angiogenesis Inhibitors and Stimulators. May 8-10, 1996. San Francisco, Calif.
17. Friedlander M, Brooks P, Shaffer RW, Kinkaid CM, Vamer JA, Cheresh DA. Definition of two angiogenic pathways by distinct alpha v integrins. *Science* 1995;270:1500-2.
18. Virmani R, Roberts WC. Extravasated erythrocytes, iron and fibrin in atherosclerotic plaques of coronary arteries in fatal coronary heart disease and their relation to luminal thrombus: frequency and significance in 57 necropsy patients in 2958 segments of 224 major epicardial coronary arteries. *Am Heart J* 1983;105:788-97.
19. Milei J, Parodi JC, Ferreira M, Barone A, Grana DR, Maturri L. Atherosclerotic plaque rupture and intraplaque hemorrhage do not correlate with symptoms in carotid artery stenosis. *J Vasc Surg* 2003;38:1241-7.
20. Daemen MJ, Kooi ME. Intraplaque hemorrhage as a stimulator of episodic growth of advanced, but non symptomatic atherosclerotic lesions bridging the gap. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;1:390-2.
21. Underhill HR, Yuan C, Yarnykh VL, Chu B, Oikawa M, Polissar NL, et al. Arterial remodeling in [corrected] subclinical carotid artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;1:381-9.