

Vasa vasorum

Los vasa vasorum (VV) son vasos sanguíneos fisiológicos que circulan paralelamente por la adventicia de los grandes vasos e irrigan los vasos sanguíneos de gran calibre. Su principal misión es aportar nutrientes y oxígeno a las capas que no pueden hacerlo a través de la luz.

Una de las primeras alteraciones que se pueden observar en el proceso ateromatoso es la proliferación en la adventicia de los vasa vasorum⁷. El principal estímulo de la neovascularización de la íntima por vasos adventiciales es la hipoxia⁸, y se diferencian de los vasos fisiológicos porque son perpendiculares a la luz del vaso.

Hasta hace poco se mantenía que la lesión inicial en la ateromatosis era el engrosamiento del complejo íntima-media arterial⁹ (GIM), siendo este un marcador validado de ateromatosis subclínica¹⁰. Sin embargo puede representar tanto un incremento de la íntima, de la media o reflejar el proceso inflamatorio que precede a la aparición de la placa de ateroma¹¹. En estudios necrópsicos se ha observado que en lesiones iniciales (GIM tipo 1 de la clasificación de la American Heart Association) ya existe una proliferación de los VV en la adventicia de pacientes que habían sufrido un evento cardiovascular¹². Esta respuesta es inicialmente un mecanismo de defensa ante estímulos deletéreos como la hipoxia. La demanda aumentada de oxígeno de la lesión ateromatosa no puede ser satisfecha desde la luz arterial por lo que la placa precisa una irrigación extra que proviene de la adventicia y es exclusiva y autónoma del resto de la pared¹³. La hipoxia de la pared vascular, bien por lesión o por aumento de la demanda, es el principal factor que induce la neoangiogénesis¹⁴. Se ha demostrado una correlación entre la densidad de los VV y la progresión de la placa de ateroma¹⁵ y su asociación con la hemorragia intraplaca, una característica de las lesiones inestables^{16,17}, lo que añade mayor riesgo de evento cardiovascular¹⁸⁻²⁰. La neovascularización de la adventicia se convierte así en un factor crítico de riesgo. Esta neovascularización es un fenómeno inicial de la ateromatosis, mientras que la infiltración de macrófagos es una alteración más tardía. El estudio de los VV puede permitir el mejor conocimiento de la fisiopatología evolutiva de la placa de ateroma, el diagnóstico precoz del proceso ateromatoso, el tratamiento de los factores causales y, eventualmente, el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

La adhesión de monocitos al endotelio vascular está mediada por ICAM-1 y VCAM-1 (moléculas de adhesión intercelular y vascular). Sus formas circulantes provienen de la zona de inserción a la membrana y sus niveles se correlacionan con su expresión en células endoteliales. Además de su correlación directa con la resistencia a la insulina, índice de masa corporal y leptina, algunos estudios han correlacionado el grosor íntima-media con las concentraciones de VCAM-1 e ICAM-1. Además la concentración sérica de ICAM se correlacionó estrechamente con su expresión en los vasa vasorum por lo que puede considerarse una medida fidedigna de estos²³. Otras moléculas involucradas en la fisiopatología de la placa son VEGF²⁴ (factor de crecimiento vascular endotelial, implicado en la angiogénesis), PAI-1 (elevada en la obesidad y síndrome metabólico, y cuyos niveles se han correlacionado con el aumento de sucesos trombóticos) y la

adiponectina. En estudios experimentales la adiponectina reduce el tamaño de la placa, inhibe la proliferación de las células musculares lisas arteriales y suprime la expresión de VCAM25,26.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial, se asocia con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, y se considera como un acontecimiento clave en el inicio, la progresión y las complicaciones de la aterosclerosis (3. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):168–175. [PubMed: 12588755] . La disfunción endotelial representa la expresión funcional integrada de la carga de factores de riesgo cardiovascular en un individuo, lo que indica la existencia de un milieu vascular aterogénico específico [42] (42. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80(9A):111–161. [PubMed: 9205012])

Ecografía con contraste de microburbujas (CEUS)

Además del estudio de marcadores inflamatorios a nivel periférico o de su expresión en el tejido adiposo, en la actualidad disponemos de varias técnicas no invasivas que nos permiten evaluar la disfunción endotelial y la adventicia arterial, y más específicamente los VV, como son el estudio del tono arterial en lechos periféricos mediante EndoPAT y la ecografía de arterias carótidas tras la administración de contraste (microburbujas de hexafloruro de azufre). La utilización de microburbujas nos permitirá estudiar las estructuras vasculares, ya que estos compuestos no abandonan el torrente sanguíneo y, por tanto, permiten la visualización de los VV8. Resultados publicados recientemente muestran la idoneidad de esta exploración para el estudio de la vascularización de las placas de ateroma y de la adventicia8 .

Estudio de disfunción endotelial (Endo-PAT)

Endo-PAT es una técnica no-invasiva utilizada para medir los cambios del tono arterial en los lechos arteriales periféricos que nos permite hacer un diagnóstico precoz de enfermedad arterial. La señal PAT se mide en el dedo índice, recogiendo los cambios del volumen arterial pulsátil. El aparato dispone de un bio-sensor que transmite una presión sub-diastólica uniforme en los últimos dos tercios del dedo. Esta presión es importante porque impide la vasoconstricción arteriolar refleja, fija el biosensor al dedo, e impide los movimientos por artefacto. El estudio se realiza en una mano sirviendo la otra como control. El EndoPAT score se calcula como el ratio entre el valor post- y pre-oclusión. Valores inferiores a 1,67 indican disfunción endotelial.