

**El papel de las  
células cebadas  
en la  
aterosclerosis**

**LUZ MARIA BRAVO\***

**D**URANTE el curso de tinciones de cortes paralelos al endotelio de aortas y coronarias en casos de aterosclerosis hechas por mí en preparación de un trabajo sobre la iniciación de la aterosclerosis coronaria, el Dr. Costero<sup>15</sup> encontró células cebadas en la íntima de cortes tratados con azul de toluidina en solución acuosa al 0.5 por ciento. Dichas células se encontraban cercanas a las placas de ateroma. Esta distribución sugirió alguna relación entre la aterosclerosis y la presencia de células cebadas en la íntima.

Desde los trabajos de Holmgren en colaboración con Jorpes<sup>1</sup> renació la antigua idea de que la heparina estaba localizada, al sistema vascular; solo que ahora adquirió una nueva forma, ya que Holmgren encontró que la heparina se localizaba en las células cebadas de la vecindad de los capilares y de las paredes de los vasos sanguíneos. Trabajos ulteriores entre los que se deben citar los de McGovern<sup>2</sup>, Friberg y colaboradores<sup>3</sup> y McGovern<sup>4</sup> han establecido que la suposición de Jorpes al interpretar el hallazgo de Holmgren fue correcto.

#### DISCUSIÓN

Es bien conocida la relación entre la lipemia sanguínea y la producción de aterosclerosis, aunque el mecanismo de interacción entre ambos no se comprenda en su totalidad en el estado actual de nuestros conocimientos. Desde el punto de vista experimental se sabe que la lipemia postprandial del plasma disminuye rápidamente si se administra heparina al animal normal, pero esta disminución no ocurre si la heparina se adiciona al plasma postprandial in vitro. En 1952 Anfinsen<sup>5</sup> sugirió que una sustancia plasmática se convierte en factor de aclaramiento (C. F., clearing

\* Del Curso de Anatomía Patológica para graduados. Instituto Nacional de Cardiología. México. D. F.

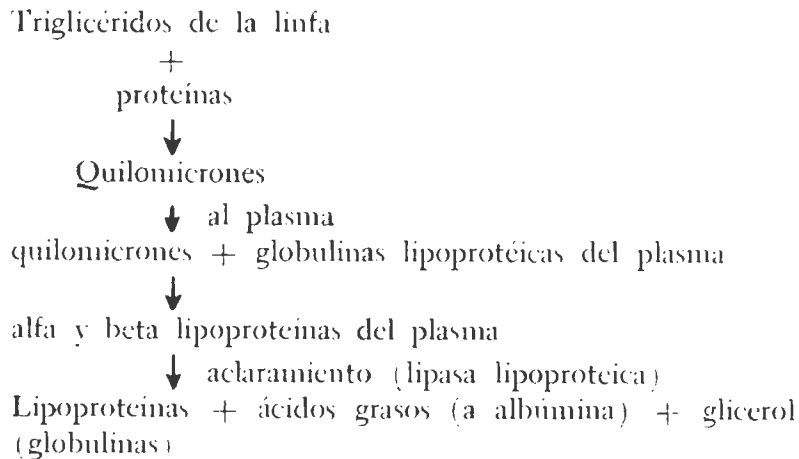
factor) bajo la influencia de un catalizador derivado de los tejidos y en presencia de heparina. Cada uno de los componentes —extracto tisular, heparina y plasma— deben estar presentes para la formación del factor de aclaramiento. Anfinsen postuló la teoría de que el factor de aclaramiento es una enzima normalmente producida en los tejidos, y que su producción aumenta bajo el estímulo de la heparina al llegar al plasma. Normalmente, sin embargo, la acción del factor de aclaramiento es solamente tisular. Otras sustancias además de la heparina producen acción similar a la del factor de aclaramiento: glucógeno, goma arábiga, fosfomolibdatos, fosfotungstos, silicotungstos y dextrán.

Bajo la acción del factor de aclaramiento ocurre una redistribución de lípidos en el plasma de modo que las lipoproteínas de alto valor Sf, tales como los quilomicrones, se convierten en lipoproteínas de bajo valor Sf. Gofman y colaboradores han caracterizado las lipoproteínas del suero por medio de técnicas de ultracentrifugación. Por su alto contenido en lípidos, estas proteínas tienen menor densidad que las proteínas ordinarias. Cuando se centrifugan, por tanto, salen a la superficie en lugar de descender al fondo del tubo; es decir, flotan. Las medidas de flotación se hacen en una solución de cloruro de sodio a temperatura conocida y la velocidad de migración ascendente de la molécula de grasa se expresa en unidades Svedberg de flotación (Sf). Una unidad es igual a  $10^{-13}$  cm. por segundo por dina' por gramo a  $26^{\circ}$  C. en una solución del cloruro de sodio con gravedad específica de 1.063. Una lipoproteína con una velocidad de flotación de 12 Sf se llama lipoproteína Sf. 12. Los quilomicrones pertenecen a lipoproteínas de elevado valor de Sf (Sf 100 a 400).

De acuerdo con Korn<sup>6</sup> el factor de aclaramiento es una lipasa lipoproteica, una enzima que cataliza la hidrólisis de las grasas neutras de los quilomicrones. Durante esta hidrólisis se liberan ácidos grasos pero todos los lípidos que dejan la forma turbia durante la reacción de aclaramiento pueden ser recobrados como ácidos grasos no esterificados unidos ahora a albúmina sérica. Es por tanto aparente que el aclaramiento no involucra pérdida de grasa del plasma, sino más bien hidrólisis de triglicéridos asociados a lipoproteínas y transferencia subsecuente del ácido graso liberado a un aceptor protéico: albúmina.

La secuencia de eventos que siguen a la absorción de grasa desde el intestino ha sido descrita por Korn: la grasa absorbida en los linfáticos abdominales como triglicéridos, y pronto se asocian con cantidades pequeñas pero extremadamente significativas de proteínas para formar quilomicrones. Los quilomicrones entran al plasma y entonces se establece in-

teracción entre ellos y las fracciones globulínicas alfa y beta. En esta forma los triglicéridos pueden actuar como sustrato para la lipasa lipoproteica que cataliza la hidrólisis de la porción triglicérida de las lipoproteínas a ácidos grasos y a glicerol, mientras tanto, se regenera el transportador de lipoproteínas:



Inhiben al factor de aclaramiento *in vitro*: la protamina (antagonista de la heparina), el disopropildifluorofosfato, el colato de sodio y un inhibidor conocido como movilizador de lípidos (LM) presente en el plasma de las ratas que reciben cortisona. La protamina, el colato de sodio, el factor LM cuando se inyectan a animales intactos producen hiperlipemia por inhibición probable de la lipasa lipoproteica *in vivo*. El factor LM probablemente producido por la hipófisis induce hiperlipemia en ratas hipofisectomizadas y adrenalectomizadas, tanto por activación de los depósitos de grasa como por inhibición de la lipasa lipoproteica. El factor LM induce hiperlipemia solo en ratas que han sido sensibilizadas a la movilización lipídica por inanición.

La acción del factor LM es de interés en relación con el papel de los factores endócrinos en la movilización de grasas y en las reacciones de "stress".

La mayor parte del trabajo que establece relaciones entre la heparina y aterosclerosis parte de la observación de Hahn<sup>7</sup>, citado por Page<sup>8</sup>, que en 1943 observó que la inyección de heparina provocaba disminución de los lípidos plasmáticos en el perro, mientras que la misma cantidad agregada *in vitro* era inefectiva. Ahora se sabe por los trabajos de Anfinsen y colaboradores, que el factor que hace desaparecer los lípidos del plasma es un complejo protéico que no contiene heparina libre, pero que esta se libera por ebullición. La substancia contenida en el plasma que Anfinsen

y colaboradores llamaron coproteína, no causaba aclaramiento por si misma, pero era necesario que estuviera presente para que ocurriera el aclaramiento. Graham, del grupo de Gofman, mostró tanto en hombre como en conejo que la heparina causaba una profunda reorientación en la distribución de las lipoproteínas de baja densidad. La heparina dada a conejos alimentados con colesterol impedía el desarrollo de altas concentraciones de lipoproteínas Sf 10 a 50 y retardaba el desarrollo de aterosclerosis. Este último hallazgo no ha sido confirmado por otros autores.

Nikkilä<sup>9</sup> supuso que en el aclaramiento ocurrían dos reacciones:

- 1) Proteína precursora plasmática + heparina + factor tisular  
↓
factor de aclaramiento
- 2) lipoproteínas de baja densidad + coproteína + factor de  
aclaramiento plasmático  
↓
Lipoproteínas pequeñas y de menor densidad + aumento en  
las proteínas alfa

Las lipoproteínas alfa son pobres en lípidos mientras que las beta son ricas en estas substancias.

Se sugirió entonces, que los conocimientos anteriores son aplicables de inmediato en el estudio de la aterogénesis ya que en los pacientes ateroscleróticos la lipemia saginativa no es aclarada por 3 mg. de heparina tan efectivamente como en individuos normales. Por lo anterior puede colegirse que la heparina podría, al menos en parte, desempeñar papel importante en la concentración de la lipemia saginativa, cualquiera que sea el mecanismo por la que esta puede afectar a la aterogénesis. Hay importante evidencia de que las células cebadas que están dispuestas alrededor de los vasos sanguíneos son fuente de heparina. También se ha demostrado que contienen gran cantidad de histamina. El desarrollo rudimentario de las células cebadas en el conejo puede ser significativo para explicar la facilidad con que se desarrolla la aterosclerosis en este animal y la dificultad con que se desarrolla en ratas, que tienen bien desarrolladas sus células cebadas.

Nikkilä ha encontrado disminución en la capacidad de combinación de la protamina en la sangre de pacientes ateroscleróticos, lo que sugiere disminución de substancias heparinoides. El concepto anterior es hipotético, pero si es verdad, implica una disminución, o bien en el número de células cebadas presentes o bien en su capacidad funcional.

Muchos investigadores, especialmente Constantinides<sup>10</sup>, Paterson y Mills<sup>11</sup>, Mills, Strickland y Paterson<sup>12</sup>, han hecho cuentas de células ce-

badas en vasos y órganos tratando de establecer si el número de células cebadas puede relacionarse con el grado de aterosclerosis (entiéndase que estas cuentas fueron hechas habitualmente en la adventicia de vasos de diferentes órganos). El mismo Constantinides supuso que existe la posibilidad de que los sujetos aterosclerosos y seniles pueden presentar una deficiencia del número de células cebadas similar a la de los conejos, y tanto los pacientes aterosclerosos como los conejos sean susceptibles por un mecanismo similar a la aterosclerosis.

Paterson y Mills encontraron otro hecho curioso: el número de células cebadas en miocardio en 67 muertes consecutivas fue independiente de la severidad de la aterosclerosis coronaria. No encontraron ninguna relación entre el número de células cebadas en miocardio y el grado de aterosclerosis coronaria. Sin embargo, una reducción significativa del número de estas células fue aparente en los casos de complicaciones tales como trombosis, infarto, e insuficiencia coronaria aguda.

Pomerance<sup>13</sup> supuso que en casos de aterosclerosis las células cebadas emigran desde el miocardio vecino hasta la adventicia de las coronarias. Por lo demás, ella encontró que en los casos de muerte que no se debían a enfermedad coronaria, la cuenta de células cebadas era proporcional a la severidad del ateroma en el segmento subyacente de la arteria.

En casos de oclusión coronaria, Pomerance encontró que hay un gran aumento de las células cebadas alrededor de la zona de trombosis reciente, lo que reforzaría la hipótesis de Paterson y Mills en el sentido de que en las complicaciones emigran células cebadas del miocardio a las coronarias, con la consecuente reducción numérica en el miocardio, y aumento en el número en las arterias.

En vista de que muchos de los estudios hechos para correlacionar células cebadas con aterosclerosis han sido hechas en animales, Pollak<sup>14</sup> llevó a cabo un estudio en humanos y encontró que había células cebadas en íntima y adventicia. Estudió el número y distribución de células cebadas en segmentos de aorta normal, y encontró que en la porción ascendente del cayado es donde hay más células cebadas en la íntima y subíntima. También encontró que como regla, las placas de ateroma no tenían células cebadas. Infero de esto que no las había dentro de las placas, probablemente cuando el ateroma ya tenía necrosis, pero no dice Pollak si las hay en la vecindad. Encontró también que la mayoría de las arterias de menor calibre tienen pocas células cebadas excepto las coronarias alteradas que están materialmente "sitiadas" por estos elementos celulares. A Pollak se le hace difícil imaginar que las células cebadas emigren de la

adventicia a la íntima sobre todo cuando la pared arterial está engrosada y fibrosa, y supone, que por la similitud que existe entre las células cebadas con algunas de las células endoteliales, que algunos elementos de este tipo pueden desprenderse del endotelio, y al liberarse formar células cebadas. Más fácil sería pensar, a mi juicio, que las células cebadas de la íntima y subíntima pudieran derivar de los basófilos circulantes con quienes se las ha identificado a partir de un mecanismo de marginación semejante al de los leucocitos.

### CONCLUSIONES

1. La presencia de las células cebadas en la íntima y subíntima es aparentemente un proceso normal (Pollak).
2. Su aumento en casos de trombosis bien puede ser un mecanismo de defensa de tipo anticoagulante ejercido por la heparina.
3. También puede considerarse que su presencia en los sitios arriba indicados se traduzca en un mecanismo de defensa que trate de regular la lipemia sanguínea. Es posible que si ésta es de tal magnitud y tan sostenida que agote la secreción de células cebadas y las degranule a la larga las células cebadas disminuyesen al grado de que ya no puedan regular la lipemia que actuará como un factor favorecedor de la aterosclerosis.

### REFERENCIAS

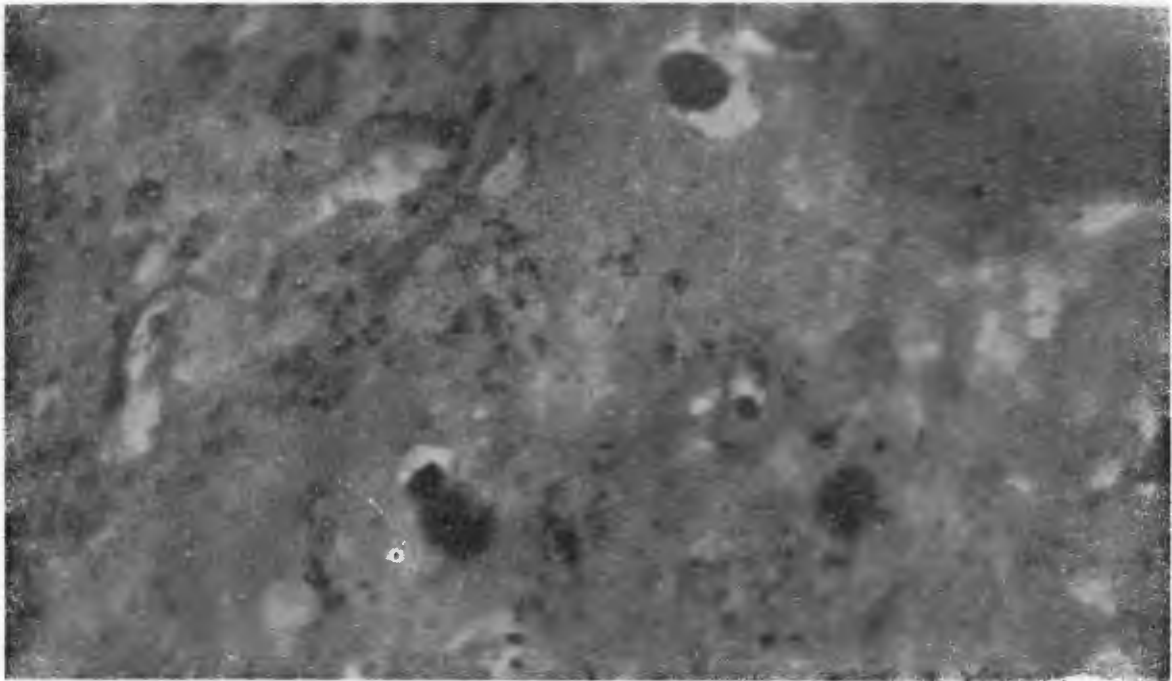
1. Jorpes, J. E.: *Heparin in the treatment of thrombosis*. 2d. Ed. Londres, 1946.
2. McGovern, V. J.: *The mechanism of inflammation*. J. Path. Bact. 73:99-106, 1957.
3. Friberg, U., Graf, U. y Aberg, B.: *On the histochemistry of the mast cells*. Acta pathologica et microbiologica Scandinavica 29:197-202, 1951.
4. McGovern, V. J.: *Mast cells and their relationship to endothelial surfaces*. J. Path. Bact. 71:1-6, 1956.
5. Anfinsen, C. B., Boyle, E., y Brown, R. K.: *The role of heparin in lipoprotein metabolism*. Science 15:583, 1952.
6. Korn, E. D.: *Clearing factor a heparin activated lipoprotein lipase. 1 Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart*. J. Biol. Chem. 215:1-4, 1955.
7. Hahn, citado por Page S.
8. Page, I. II.: *Atherosclerosis. An introduction*. Circulation, 10:1-27, 1954.
9. Nikkila, E.: *Studies on the lipid-protein relationships in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins*. Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 5:Supp. 8, 1953.
10. Constantinides, P.: *Mast cells and susceptibility to experimental atherosclerosis*. Science 117:505-506, 1953.

11. Patterson, J. C. y Mills, J.: *Myocardial mast cell count in coronary sclerosis*. J. Path. Bact. 66:335-339, 1958.
12. Mills, J. Strickland, G. y Patterson, J. C.: *The validity of tissue mast cells counts in postmortem material*. Arch. Path. 66:330-334, 1958.  
counts in postmortem material. Arch. Path. 66:330-334, 1958.  
J. Path. Bact. 76:55-70, 1958.
14. Pollak, G. J.: *Mast cells in the circulatory system of man*. Circulation 16:1084-1089, 1957.
15. Costero, I. Comunicación personal.



Aterosclerosis

Fig. 1. Células cebadas en la íntima de arteria coronaria.  
Azul de touidina.



Aterosclerosis

Fig. 2. Células cebadas en íntima de arteria coronaria. Azul de toluidina.  
Zona metacromática.