



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**MECANISMOS DE FORMACIÓN DE CRISTALES DE  
COLESTEROL EN LESIONES QUÍSTICAS Y FACTORES QUE  
INFLUYEN EN EL PROCESO DE REPARACIÓN.**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**CIRUJANA DENTISTA**

**PRESENTA:**

**MARÍA SANDRA GONZÁLEZ CAMACHO**

**ASESORA: MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios y los santos por guiarme durante toda mi vida y carrera profesional, así como permitirme llegar hasta este punto con salud y llena de nuevas metas.

A mi papá Oscar, por haberme apoyado durante todos mis estudios, siendo un ejemplo de lucha, esfuerzo y perseverancia.

A mi mamá Pilar, por ser mi amiga, cómplice y apoyo incondicional, por siempre estar a mi lado y enseñarme a ser una mujer de bien.

A mi hermana Itzel, por estar a mi lado queriéndome y enseñándome a querer de la única forma que hay INCONDICIONALMENTE.

A mi bisabuela Yaya, que desde el cielo me sigue protegiendo como cuando era una niña.

Gracias a los cuatro por llenarme de amor, durante toda mi vida y ayudarme a levantar con más fuerza cada vez que me caigo. Los quiero.

A mis amigas Ale, Ana, Bere y Liz que me brindaron su cariño, y estuvieron esperando y apoyándome durante la elaboración de este proyecto.

A la C.D. Alba Estela Basurto Calva, por ser la primer persona que me enseñó el verdadero objetivo de la carrera, por no ser solo una excelente profesional, sino también un gran ser humano y una gran amiga.

Al C.D. Juan Carlos Rodríguez Avilés, por el gran apoyo que me brindó durante toda la carrera.

Al C.D. Jesús Enrique Santos Espinoza, por guiar el último de la carrera, mostrando confianza y respeto hacia mi trabajo, permitiendo plantearme nuevas metas.

A la Mtra. María Eugenia Pinzón Tofiño por aceptar asesorarme en este proyecto y brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza y afecto, fundamentales para la concreción de este trabajo.

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>PROPÓSITO.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>6</b>
<b>1. ¿QUE ES EL COLESTEROL?.....</b>	<b>7</b>
1.1. Origen del colesterol.....	8
<b>2. FORMACIÓN DEL COLESTEROL.. ..</b>	<b>10</b>
2.1. Pasos a seguir en la formación del colesterol.....	10
<b>3. DESTINO DEL COLESTEROL.....</b>	<b>12</b>
3.1. Transformaciones del colesterol.....	12
<b>4. METABOLISMO DEL COLESTEROL.....</b>	<b>16</b>
4.1. Triglicéridos.....	19
<b>5. EL COLESTEROL EN LAS ARTERIAS.....</b>	<b>24</b>
5.1. Formación de ateromas.....	25
5.2. Aterosclerosis.....	28
5.3. Clasificación morfológica de la aterosclerosis.....	31
<b>6. CRISTALES DE COLESTEROL.....</b>	<b>35</b>

<b>7. FORMACIÓN DE CRISTALES DE COLESTEROL</b>	
<b>EN LESIONES QUÍSTICAS.....</b>	<b>36</b>
7.1. Definición.....	36
7.2. Presencia de cristales de colesterol en lesiones quísticas.....	37
7.3. ¿Como se forman los cristales de colesterol en las lesiones quísticas?.....	38
<b>8. PROCESO DE REPARACIÓN.....</b>	<b>41</b>
8.1. Regeneración o sustitución de células dañadas.....	43
8.2. Regeneración por tejido conjuntivo.....	44
8.3. Papel del colesterol en la reparación de as lesiones quísticas.....	47
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>49</b>

## INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos el colesterol es uno de los principales temas de interés, cuando se habla de este, casi siempre se piensa en los aspectos adversos que provoca su acumulación en el organismo, tal vez a causa del aumento de casos de enfermedades cardiovasculares, nuestras miradas se tornaron hacia este importante e indispensable alcohol esteroide.

Aunque son muchos las consecuencias negativas de su acumulación, muchas veces olvidamos los beneficios que obtiene el cuerpo humano de el, ya que no solo forma parte de la estructura de las membranas celulares, es precursor de ácidos biliares y constituye la materia prima para la síntesis de hormonas esteroides.

Si bien las lesiones quísticas y el colesterol pudieran parece temas aislados, no lo son ya que parte del contenido de las lesiones quísticas son cristales de colesterol los cuales, llegan ahí por diferentes mecanismos, y siendo la presencia de estos una de las causas de que estas lesiones no resuelvan por si solas, siendo este un factor que influye en le proceso de reparación.

## **PROPÓSITO**

Mostrar de manera sencilla, el metabolismo síntesis y formación del colesterol y su presencia en las lesiones quísticas así como los factores que influyen el proceso de reparación, a través de un texto obtenido de una revisión bibliográfica.

## **OBJETIVO**

Realizar una revisión bibliográfica para determinar como se forman los cristales de colesterol dentro de las lesiones quísticas, y los factores que influyen en el proceso de reparación.

## 1. ¿QUE ES EL COLESTEROL?

El nombre de «colesterol» procede del griego kole (bilis) y stereos (sólido), por haberse identificado por primera vez en los cálculos de la vesícula biliar por Michel Eugène Chevreul (Angers, 31 de agosto de 1786 París, 9 de abril de 1889) quien le dio el nombre de «colesterina».

El colesterol es un alcohol esteroide con aspecto de grasa, presente en grasas de animales, aceites, bilis, sangre, etc.

Es precursor de ácidos biliares y constituye la materia prima para la síntesis de hormonas esteroides.

El colesterol es un polvo blanco que cristaliza en escamas delgadas y romboidales, es un compuesto no polar. Su punto de fusión es de 150C<sup>a</sup> químicamente es el 5-colesten 3beta-ol. Por adición de dos hidrógenos en doble enlace origina el colestanol (5 alfa) y coprosterol (5 beta).<sup>1</sup>

Esta presente en todos los alimentos de las personas y se absorbe lentamente en la linfa desde el tubo digestivo.

Es muy liposoluble y sólo ligeramente soluble en agua. (Ver fig.1).

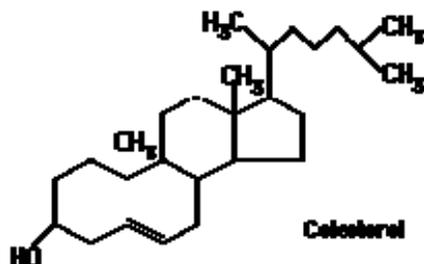


Fig. Estructura química del colesterol.<sup>2</sup>

### 1.1. Origen del colesterol

El 70% del colesterol de las lipoproteínas del plasma circula como esteres de colesterol, junto con el colesterol que se absorbe cada día en el tubo digestivo, llamado colesterol exógeno, las células del organismo sintetizan incluso una cantidad mayor denominado colesterol endógeno. (Ver fig.2).

Casi todo el colesterol endógeno que circula en las lipoproteínas del plasma se forma en el hígado, pero las demás células del plasma sintetizan al menos algo de colesterol lo cual es consistente con el hecho de que muchas de las estructuras membranosas celulares estén compuestas de colesterol.

Cuando se ingiere colesterol, su concentración creciente inhibe a la 3- hidroxil-3 metilglutail CoA reductasa que es la principal enzima responsable de su síntesis endógena. Estableciéndose así un sistema de control por retracción intrínseca que evita el aumento exagerado de la concentración plasmática de colesterol. Por eso si cambia la cantidad de colesterol en el alimento la concentración plasmática de colesterol no suele elevarse ni descender más allá de  $\pm$  15%.

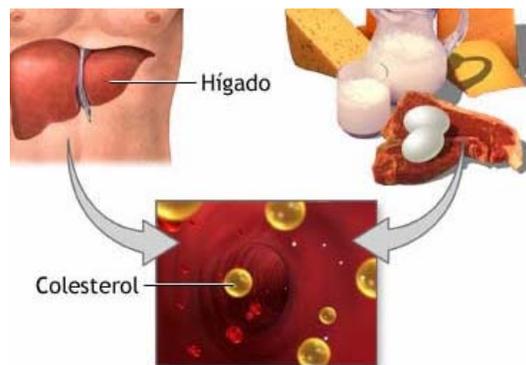


Fig.2.Origen del colesterol.<sup>3</sup>

Una alimentación con grasa muy saturada aumenta la concentración sanguínea del colesterol de un 15 a un 25% por mayor depósito de grasas en el hígado, que provee cantidades adicionales de acetil CoA a las células hepáticas para la producción de colesterol. Para reducir la concentración sanguínea de colesterol hay que seguir una dieta pobre en grasas saturadas y colesterol.

La ingestión de grasas con muchos ácidos grasos muy insaturados deprime habitualmente la concentración sanguínea de colesterol de manera leve o moderada.

La falta de insulina o de hormonas tiroideas aumenta la concentración sanguínea de colesterol, mientras que el exceso de hormonas tiroideas lo reduce.

Una gran concentración de colesterol precipita al estrato corneo de la piel y, junto con otros lípidos, confiere la enorme resistencia a la absorción de sustancias hidrosolubles y a la acción de muchos agentes químicos, ya que el colesterol y otros lípidos de la piel son muy inertes frente a los ácidos y muchos disolventes, que de otra manera penetrarían a la piel; sin esta protección, la magnitud de la evaporación puede alcanzar 5 a 10 litros al día en lugar de 300 a 400 ml habituales.<sup>9</sup>

## 2. FORMACIÓN DEL COLESTEROL

El colesterol se forma a partir de acetil CoA en una serie compleja a través de Isointermediarios  $\beta$ -hidroxi-  $\beta$ -metil glutamil CoA mevalonato y dos Isoprenos activados el dimetilpirofosfato y el isopentil pirofosfato la condensación de unidades de isopreno produce el compuesto cíclico escualeno, que es ciclado para formar el sistema anular esteroides y una cadena lateral.<sup>8</sup>

### 2.1. Pasos a seguir en la formación del colesterol

1. Formación de unidades de cuatro carbonos y un metilo (cinco carbonos en total).

Se unen dos unidades de acetil-CoA para dar origen a la acetoacetil-CoA, a la que se le añade una tercera acetil-CoA para formar beta hidroxil beta metil glutamil-CoA que por acción de una reductasa y NADPH como cofactor deja en libertad la CoA y se transforma en ácido mevalónico.<sup>1,9</sup>

Una vez formado el ácido mevalónico es necesario que prosiga la síntesis de colesterol. Al ácido mevalónico se unen dos radicales fosfato, cada uno proviene de diferentes unidades de ATP, formando mevalonato 5-pirofosfato, este recibe un tercer radical fosfato de un tercer ATP resultando mevalonato-3-fosfo-5-pirofosfato.<sup>1</sup>

Pierde el fosfato unido al carbono 3 y simultáneamente se descarboxila formando un doble enlace, compuesto denominado isopentil-pirofosfato, el cual se encuentra en equilibrio con la dimetilalil-pirofosfato. Siendo estas las cadenas de cuatro carbonos y un grupo metilo, base de las siguientes fases.

Enseguida se unen una isopentilpirofosfato y un dimetilpirofosfato por acción de la sintetasa de la genarilpirofosfato para dar genarilpirofosfato de ocho carbonos , dos grupos metilo y dos doble enlaces. Se condensa otra unidad de isopentilpirofosfato y queda farnesilpirofosfato, de doce carbonos y tres grupos metilo.

2. Formación del escualeno. Por el extremo de los pirofosfatos se unen dos farnesilpirofosfato, dando lugar a la molécula de escualeno de 24 carbonos y seis grupo metilo en cadena no saturada con seis dobles enlaces.
3. Formación del colesterol. El escualeno con oxígeno molecular, forma un grupo OH en el futuro carbono 3 y cambia los doble enlaces en los necesarios para formar los anillos característicos de los esteroides (ciclo pentano pehidrofenantreno), resultando lanosterol, que tiene un total de 30 carbonos, migra el grupo metilo del carbono 8 y forma un grupo metilo unido al carbono 13, o sea, el carbono 18 de los esteroides.<sup>1,9</sup>

El lanosterol, migra el grupo metilo unido al carbono 14, transformándose en norlanosterol, seguido por el metilo unido al carbono 4 y da zimoesterol, el cual reduce el doble enlace 8-9 a 5-6 para dar COLESTEROL.<sup>1</sup>

La síntesis de colesterol esta bajo control hormonal y también es inhibida por concentraciones intracelulares de colesterol elevadas que actúan a través de mecanismos de modificación covalente y regulación de la transcripción.<sup>8</sup>

### 3. DESTINO DEL COLESTEROL

El colesterol en sangre tiene una vida media de ocho días en los que no se ha utilizado se elimina por bilis y mucosa intestinal y se excreta con las heces; una vez en el intestino por acción bacteriana reduce su doble enlace quedando en forma de coproesterol (5-beta) o colestanol (5-alfa).<sup>1</sup>

#### 3.1. Transformaciones del colesterol

El colesterol es precursor de diversos compuestos esteroideos en el hombre, cada transformación se realiza en un tejido y cada tejido tiene predilección por formar un grupo esteroide.<sup>1</sup>

Grupo del colano: en los hepatocitos, en el carbono 7 el colesterol recibe un segundo grupo OH, quedando en posición alfa, se forma así colestanol 5,3-7 alfa diol, la mayor proporción de este compuesto forma un tercer grupo OH sobre el carbono 12 alfa, dando colestanol 5,3-7-12 triol.

Se satura el doble enlace y sobre el carbono 24 se forma por oxigenación e hidrolización el grupo carboxilo característico del ácido cólico.

El 3-7 diol forma el grupo del carboxilo dando origen al ácido quenodesoxicólico.

Los dos ácidos se conjugan con glicina (70%) ácido glicocólico, o taurina (30%) ácido tarocólico; este paso requiere activación con ATP. (Ver fig.3 y 4).

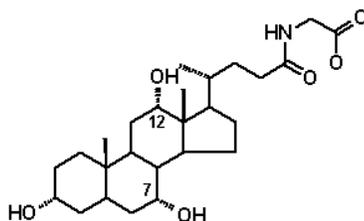


Fig.3. Ácido glicocólico.<sup>6</sup>

Los radicales ácidos de estos compuestos se encuentran ionizados y en equilibrio con iones sodio, por lo que se denominan sales biliares, la secreción de estas sales del hepatocito al canalículo biliar es por el transporte activo y su salida acarea agua; por esta razón las sales biliares son coleréticas.<sup>1</sup>

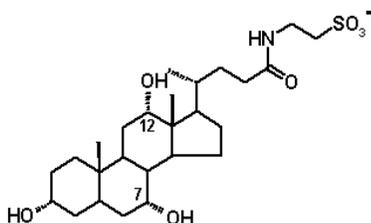


Fig.4. Ácido taurocólico.<sup>6</sup>

Por acción bacteriana en el intestino los ácidos se separan de la taurina y la glicina además pierden el grupo OH unido al carbono 7, quedando en forma de ácidos desoxicólico y litocólico.

Al absorberse en el intestino una parte de estos compuestos sufre el ciclo entero hepático, y por el sistema porta llegan al hígado que los vuelve a captar; ahí el desoxicolato se une a la glicina o taurina y el ácido litocólico a un radical sulfato.<sup>1</sup>

Grupo del pregnano: se forma a partir del colesterol con paso intermedio de pregnolona. En las mujeres esta transformación se lleva a cabo en suprarrenales, ovarios y placenta y en varones en suprarrenales y testículos, como paso intermedio de los derivados androgénicos. (Ver fig.5)

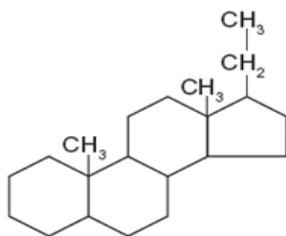


Fig.5. Estructura química del pregnano.<sup>7</sup>

Al acortar la cadena lateral del colesterol en seis carbonos se inicia la transformación, formándose un grupo cetona en el carbono 20 y pregnolona, a partir de esta se forman los derivados de este grupo, con acción de progestágenos o de mineralocorticoides y glucocorticoides.

Grupo del androstano. En el varón se forma en testículos y suprarrenales en la mujer en suprarrenales y una pequeña cantidad en ovarios. Se sintetiza a partir del colesterol, que pierde la cadena lateral del carbono, o de compuestos 17-hidroxi del grupo de pregnano. La primera sustancia de este grupo que se forma es la dihidroepiandrosterona, que origina andrógenos y es precursora de hormonas del grupo del estrano. (Ver fig.6)

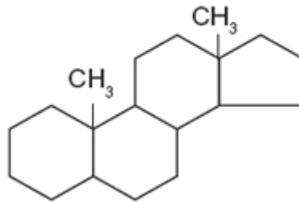


Fig.6. Estructura química del androstrano.<sup>7</sup>

Grupo del estrano: En la mujer se forma en ovarios y placenta, en el hombre en los testículos. Los componentes de este grupo se forman a partir de la dehidroepiandrosterona, que cambia primero a androsten-3,17-diona, y al perder el carbono 19 organiza los dobles enlace característicos de los compuestos estrogénicos.<sup>1</sup> (Ver fig. 7)

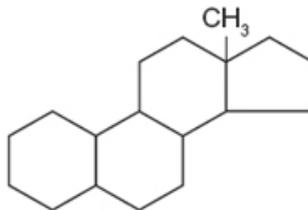


Fig. 7. Estructura química del estrano.<sup>7</sup>

## 4. METABOLISMO DEL COLESTEROL

Aproximadamente un 7% del colesterol circula en el plasma en forma de LDL, este nivel depende de su síntesis y de su catabolismo. El hígado desempeña un papel esencial en estos dos procesos.

La secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por el hígado, que pasan a la sangre es el primer paso. Las partículas de VLDL son ricas en triglicéridos aunque contienen menos cantidad de esteres de colesterol cuando una partícula de VLDL llega a los capilares de tejido adiposo o muscular, es separada por la lipoproteína lipasa un proceso que permite extraer de la sangre a la mayoría de los triglicéridos. La lipoproteína de densidad intermedia (IDL), es molécula resultante, pierde parte de sus triglicéridos y aumenta su contenido de esteres de colesterol, pero conserva dos de las tres apoproteínas (B-100 y E) que se encuentran en la partícula original de VLDL. Estas partículas de IDL, una vez liberadas por el endotelio capilar, siguen dos caminos. Un 50% aproximadamente de las IDL recién formadas son captadas rápidamente por el hígado, gracias a un transporte mediado por receptores encargados de fijar las IDL a la membrana de los hepatocitos reconoce a ambas apoproteínas: B-100 y E sin embargo, se le llama receptor de LDL por que también participa en el aclaramiento hepático de las LDL. En los hepatocitos, las IDL se reciclan convirtiéndose en VLDL.

Las partículas de IDL no captadas por el hígado sufren otro proceso metabólico, que elimina a la mayoría de los triglicéridos y de la apoproteína E restante, dando lugar a LDL ricas en colesterol.

Las IDL son la fuente inmediata y más importante de las LDL del plasma. Al

parecer hay dos mecanismos capaces de retirar las LDL del plasma, uno mediado por un receptor de las LDL, y otro por un receptor de las LDL oxidadas (receptor de residuos).<sup>8</sup>

Aunque muchas células, como fibroblastos, linfocitos, células musculares lisas, hepatocitos y células de la corteza suprarrenal, poseen receptores con gran afinidad por las LDL, un 70% aproximadamente de las LDL del plasma parece que son definitivamente sofisticados.

El primer paso consiste en la unión de las LDL que los receptores de la superficie celular, que se encuentran agrupados en las regiones especializadas de la membrana citoplasmática llamadas fositas cubiertas. Después de esta unión, las fositas cubiertas que contienen las LDL unidas al receptor que se invaginan formando vesículas cerradas, y luego difunden al interior de la célula y se fusionan con los lisosomas. Una vez allí. Las LDL se separan de su receptor, que es reciclado y devuelto a la superficie. En los lisosomas, la molécula de LDL se degrada enzimáticamente; la porción apoproteica se hidroliza dando aminoácidos mientras que los esterios de colesterol se descomponen dejando libre al colesterol. Este colesterol libre atraviesa la membrana lisosómica y pasa al citoplasma donde se utiliza para la síntesis de la membrana célula y como regulador de la homeostasis del colesterol. Del colesterol intracelular liberado dependen los siguientes procesos:

- El colesterol impide la síntesis intracelular del colesterol inhibiendo la acción de la enzima 2-hidroxi-3 metil glutaril coenzima A reductasa (HMGCoA), que es la enzima limitante de la síntesis del colesterol.
- El colesterol activa a la acetilCoA colesterol aciltransferasa, que favorece la esterificación y el depósito del exceso de colesterol.
- El colesterol inhibe la síntesis de receptores de las LDL protegiendo así a las células de una acumulación excesiva de colesterol.<sup>8</sup>

El colesterol y sus esteres son transportados en la sangre en lipoproteínas plasmáticas, las VLDL transportan colesterol, esteres de colesterol y triacilgliceroles desde el hígado a otros tejidos, en donde los triacilgliceroles son degradados por la lipoproteína lipasa, convirtiéndose las VLDL en LDL, ricas en colesterol y sus esteres son captados por endocitosis facilitada por receptor en la que la apolipoproteína B-100 de la LDL es reconocida por receptores de membrana plasmática. Esta ruta de transporte de colesterol en la sangre y en su endocitosis facilitada por receptor en los tejidos diana fue dilucidada por Michael Brown y Joseph Goldstein.

El colesterol que entra en las células por esta ruta puede incorporarse a las membranas o ser reesterificado por la acetilcoenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) para su almacenamiento en gotículas lipídicas citosólicas. La acumulación de un exceso de colesterol intracelular se evita mediante la reducción de la velocidad de síntesis de colesterol cuando puede obtenerse suficiente colesterol de la LDL de la sangre.<sup>9</sup>

La ACAT en el hígado proporciona esteres de colesterol para su almacenaje en el interior de las partículas nascentes de VLDL, participando de esta forma, en el aprovisionamiento de colesterol a los tejidos extrahepáticos.

En la mucosa intestinal esterifica el colesterol de la dieta y permite su secreción y envío a los tejidos periféricos como componente de los quilomicrones derivados del intestino.

La ACAT en los tejidos esteroideogénicos, produce y mantiene una porción intracelular de esteres de colesterol que rápidamente se moviliza por una hidrolasa de esteres de colesterol para proporcionar colesterol libre para la biosíntesis de hormonas esteroideas.<sup>10</sup>

En fibroblastos, macrófagos y otros tipos celulares, la ACAT evita a la rotura de la membrana y la toxicidad asociada al exceso intracelular de colesterol libre por la esterificación del colesterol y su almacenamiento en forma de gotículas lipídicas intracelulares.<sup>10</sup>

#### 4.1. Triglicéridos

Los triglicéridos, triacilglicéridos o triacilglicerolos son acilgliceroles, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos, saturados o insaturado.

Los ácidos grasos están unidos al glicerol por el enlace éster:

Los tres ácidos grasos pueden ser diferentes, todos iguales, o sólo dos iguales y el otro distinto. (Ver fig.8)

La longitud de las cadenas de los triglicéridos oscila entre 16 y 22 átomos de carbono.

La síntesis de triglicéridos tiene lugar en el retículo endoplásmico de casi todas las células del organismo, pero es en el hígado, en particular en sus células parenquimatosas, los hepatocitos y en el tejido adiposo (adipocitos) donde este proceso es más activo y de mayor relevancia metabólica. En el hígado, la síntesis de triglicéridos está normalmente conectada a la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y no se considera un sitio de almacenamiento fisiológico de lípidos. Toda acumulación de triglicéridos en este órgano es patológica, y se denomina indistintamente esteatosis hepática o hígado graso. El tejido adiposo tiene por principal función la acumulación de energía en forma de triglicéridos. Sin embargo, la acumulación patológica de triglicéridos en el tejido adiposo (obesidad).

Una mínima cantidad de triglicéridos son normalmente almacenados en el músculo esquelético y **cardíaco**, aunque solamente para consumo local.

La biosíntesis de triglicéridos comprende varias reacciones:

- Activación de los ácidos grasos. Los ácidos grasos son "activados" (convertidos en **acil-CoA** grasos) por conversión en sus **ésteres** con **coenzima A**
- Ensamblaje de triglicéridos. La síntesis de triglicéridos propiamente tal, consiste en la acilación sucesiva del esqueleto de glicerol-3-fosfato en sus tres átomos de carbono. La primera acilación, en el carbono 1, es catalizada por la enzima glicerol-fosfato-acil-transferasa (GPAT, por su acrónimo inglés) y resulta en la formación de ácido lisofosfatídico.
- La segunda acilación (sn2) es catalizada por la enzima acil-glicerol-fosfato-aciltransferasa (AGPAT), generándose ácido fosfatídico. Una etapa previa a la formación de diacilglicerol, el precursor directo de los triglicéridos, es la defosforilación del ácido fosfatídico. Esta reacción es catalizada por una familia de enzimas parcialmente caracterizadas, las fosfatasas del ácido fosfatídico (PPAPs, su acrónimo inglés), de las cuales las más estudiadas es la familia de las lipinas. Finalmente, la acilación en posición sn3 del diacilglicerol es catalizada por la enzima diacilglicerol-acil-transferasa (DGAT). Tanto el ácido fosfatídico como el diacilglicerol son, además, precursores de otros importantes glicerolípidos: fosfatdilinositol, fosfatidilglicerol y cardiolipina, en el caso del ácido fosfatídico; y fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina, en el caso del diacilglicerol.<sup>11</sup>

De manera muy relevante, mutaciones en el gen codificante para la enzima AGPAT isoforma 2 (AGPAT2), la principal isoforma de AGPAT expresada en el

tejido adiposo e hígado, causan formas congénitas de lipodistrofia (ausencia de tejido adiposo) generalizada en seres humanos.

Las grasas se hidrolizan en el intestino delgado en sus ácidos grasos y glicerina para atravesar la pared intestinal, aislados o en forma de jabones al combinarse con los jugos pancreáticos e intestinales. Luego son reconstruidos de nuevo al otro lado de la pared intestinal; pero dado que los lípidos son insolubles en agua, deben combinarse con proteínas, sintetizadas por el intestino, para ser transportadas y distribuidas a través de la sangre a todo el organismo; el transporte de triglicéridos está estrechamente integrado con el transporte de otros lípidos, como el colesterol, y está directamente relacionado con enfermedades como la arteriosclerosis.<sup>11</sup>

El cuerpo humano utiliza tres tipos de vehículos transportadores de lípidos:

1. Lipoproteínas, como los quilomicrones, que los transportan al hígado tras su absorción por el intestino, desde donde se distribuyen al resto de células del cuerpo, sobre todo las adiposas y musculares en forma de lipoproteínas VLDL, LDL y HDL.

Las células del tejido adiposo son las principales células de reserva de grasas.

2. Albúmina sérica. Transporta ácidos grasos libres.
3. Cuerpos cetónicos. Pequeñas moléculas hidrosolubles (acetoacetato y beta-hidroxiburitato producidas en el hígado por oxidación de los ácidos grasos. Dado que son solubles en agua (y por tanto en la sangre), pueden viajar en ella sin problemas.<sup>1</sup>

## **Función biológica de los triglicéridos**

- Constituyen la principal reserva energética del organismo animal.
- Son buenos aislantes térmicos que se almacenan en los tejidos adiposos
- Son productores de calor metabólico, durante su degradación. Un gramo de grasa produce, 9,4 Kilocalorías. En las reacciones metabólicas de oxidación (los prótidos y glúcidos producen 4.1 Kcal.)
- Da protección mecánica, como los constituyentes de los tejidos adiposos que están situados en la planta del pie, palma de la mano y rodeando el riñón acolchándolo y evitando su desprendimiento.<sup>12</sup>

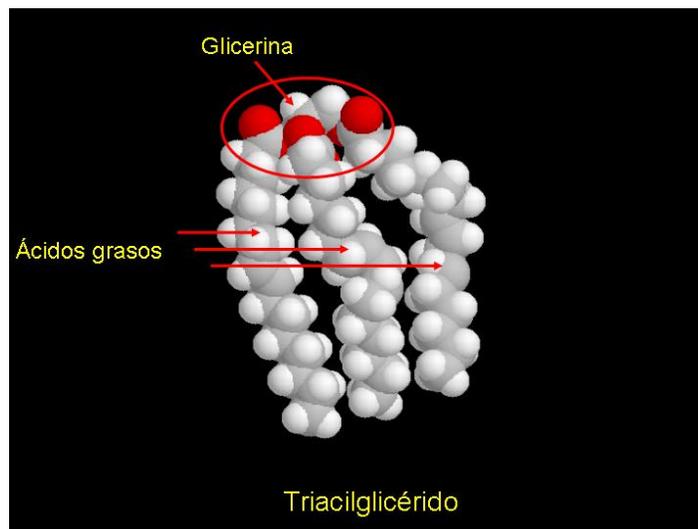


Fig.8. Diagrama de un triglicérido.<sup>13</sup>

## 5. EL COLESTEROL EN LAS ARTERIAS.

A pesar de que la organización radial de los componentes de la pared vascular varía en gran manera según el tipo y el tamaño del vaso, lo que refleja sus papeles funcionales, es clásico definir en su pared tres túnicas: la íntima, la media y la adventicia (Ver fig.9). En las arterias musculares la media se encuentra limitada por dos láminas elásticas, la interna y la externa.

En la adventicia y parte más externa de la túnica media pueden verse los vasos nutrientes de la arteria y también existen estructuras neurales perivasculares. En las arterias mayores, como la aorta, la túnica media está constituida fundamentalmente por fibras elásticas concéntricas discontinuas separadas por matriz basófila, así como por escasos miocitos no contráctiles y por el colágeno de la matriz. La íntima es la región de la pared arterial situada entre el endotelio y el límite interno de la media.

La parte más interna de la íntima está compuesta predominantemente por proteoglucanos con escasas fibras elásticas y aislados miocitos. Estos miocitos son tanto del tipo que posee abundante retículo endoplásmico rugoso como del contráctil. La parte más externa es fundamentalmente musculoelástica y, por tanto, rica en fibras elásticas y contráctiles.

El grosor de la íntima no es uniforme. Las zonas engrosadas pueden ser focales o más difusas, y reflejan fenómenos adaptativos al flujo y a la presión arterial. Las zonas engrosadas focales son excéntricas y se asocian a las ramificaciones orificios de origen de las mismas. En las bifurcaciones afectan a la mitad más alejada de la rama principal y a las zonas cóncavas de la rama secundaria.<sup>14</sup>

Las zonas engrosadas difusas suelen ser circunferenciales, más extensas y sin clara relación con la configuración geométrica del vaso. Ninguna de las dos formas reduce la luz vascular.

El colesterol en el torrente sanguíneo se puede depositar en las arterias, provocando un engrosamiento en ellas dando lugar a una arterosclerosis.

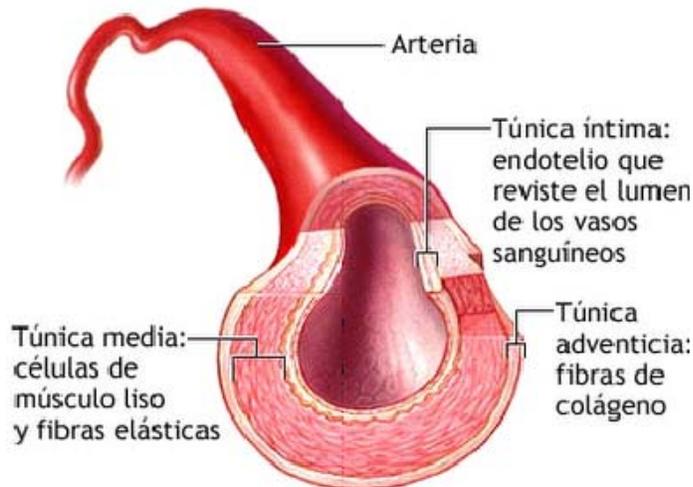


Fig.9. Estructura de una arteria.<sup>15</sup>

### 5.1. Formación de ateromas

Los ateromas o placas fibroadiposas, son el engrosamiento de la íntima, las cuales consisten en una placa focal elevada en el seno de la íntima, con un núcleo que contiene lípidos principalmente colesterol y sus esteres, y una cubierta fibrosa la cual al corte es mas firme.

En el centro las placas pueden contener grumos de color amarillo. Estas son las lesiones esenciales de la aterosclerosis. (Ver fig.10)

Las placas ateromatosas son de color blanco o blanco amarillento e invaden la luz de la arteria, su tamaño varia de.3 a 1.5 cm de diámetro aproximadamente, aunque a veces se unen entre si formando masas mas grandes, están formadas por tres componente: células, como fibras musculares lisas, macrófagos y otros

leucocitos; la matriz extracelular del tejido conjuntivo, que contiene colágeno fibras elásticas y proteoglicanos; depósitos extracelulares e intracelulares de lípidos.

Normalmente, la envoltura fibrosa esta formada por células musculares lisas, escasos leucocitos y un tejido conjuntivo bastante denso; mas abajo y a un lado de la envoltura por un área de macrófagos, fibras musculares y linfocitos T; y por un núcleo necrótico que alberga las masas desorganizadas lípidos grietas de colesterol, desechos celulares, células espumosas cargadas de lípidos, fibrina, un trombo en diversas fases de organización, y otras proteínas del plasma.<sup>10</sup>

Los lípidos son esencialmente colesterol y ésteres de colesterol, las células espumosas derivan principalmente de los monocitos sanguíneos que se convierten en macrófagos, pero las células musculares también pueden acumular lípidos hasta convertirse en células espumosas, en la periferia de las lesiones suele haber signos de neovascularización.

Los ateromas de la forma avanzada de esta enfermedad sufren casi siempre una calcificación en focos dispersos, o masiva.

Las arterias pueden volverse sumamente rígidas y la aorta puede adquirir la fragilidad de cascarón de huevo.<sup>10</sup>

Los pacientes con grandes cantidades de calcio en las arterias coronarias parecen estar mas expuestos a episodios de isquemia coronaria.

En la superficie luminal de las placas ateromatosas puede aparecer, rotura focal, ulceración microscópica o ambas lesiones, que pueden dejar al descubierto sustancias de gran poder trombogéno que favorecen a formación de coágulos o a la suelta de desechos que arrastrados por la corriente sanguínea producen microémbolos de colesterol o ateroémbolos.

La ruptura de la envoltura fibrosa o de los capilares de las paredes delgadas que riegan la placa puede causar una hemorragia dentro de la placa, la sangre retenida en el hematoma puede provocar la ruptura de la placa.

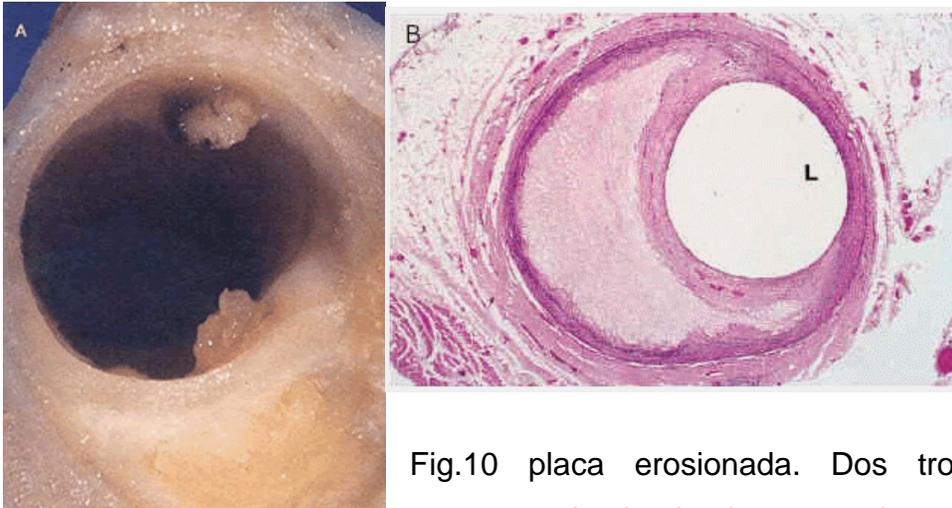


Fig.10 placa erosionada. Dos trombos murales protruyen hacia la luz vascular de una arteria coronaria. Histología de una placa coronaria excéntrica lipídica. El depósito lipídico está separado de la luz vascular (L) por el casquete de la placa formado por tejido conjuntivo y células musculares lisas.<sup>16</sup>

## 5.2. Aterosclerosis

En la aterosclerosis los monocitos se adhieren al endotelio, seguidamente, los monocitos emigran atravesando las células endoteliales, localizándose en el subendotelio. Luego se transforman en macrófagos y fagocitan a las lipoproteínas, que en gran parte son LDL oxidadas, para convertirse en células espumosas, la LDL ejercen acción quimiotáctica sobre los monocitos e inmovilizan los macrófagos en los sitios donde estas células se acumulan, los macrófagos producen IL-1 y FNT que aumentan la adhesión de leucocitos, algunas quimiocinas elaboradas por los macrófagos pueden reclutare mas leucocitos dentro de la placa.

Los macrófagos producen formas de oxígeno tóxico que oxidan también a las LDL de las lesiones, y producen factores de crecimiento capaces de favorecer la proliferación de las células musculares lisas.

Los linfocitos T CD4 y CD8 también están presentes en los ateromas, pero hay dudas sobre el papel que desempeña en la evolución de las lesiones.

Las células musculares lisas emigran y se acumulan en la íntima donde proliferan y algunas también captan lípidos transformándose en células espumosas.

Si la hipercolesterolemia persiste sigue produciéndose adhesión de monocitos, emigración de las células musculares lisas al subendotelio y acumulación de los lípidos dentro de los macrófagos y de las células musculares lisas produciéndose finalmente conglomerados de células espumosas en la íntima que aparecen al microscopio como estrías grasas.

Las estrías grasas, no son lesiones significativamente elevadas, por tanto no producen alteraciones en el riego sanguíneo, pero puede ser precursoras de placas ateroscleróticas, comienzan con minúsculos depósitos planos amarillos, que son puntos grasos, menores a 1mm de diámetro que, al confluir forman estrías alargadas de 1 cm o más.

Las estrías grasas contienen células espumosas llenas de lípidos, linfocitos T y lípidos extracelulares en menor cantidad que en las placas ateromatosas. Estas estrías se encuentran en la aorta en algunos de niños menores de 1 año y en todos los niños mayores de 10 años, independientemente de lugar geográfico, raza, sexo o ambiente.

La relación entre las estrías grasas y las placas ateroscleróticas es compleja, las estrías están relacionadas con los factores de riesgo de la aterosclerosis:

- Edad. Suele presentarse clínicamente hasta la mediana edad incluso después.
- Herencia la predisposiciones poligénica, en algunos casos depende de la coincidencia de otros factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes.
- Hiperlipemia. Es un factor de riesgo importante para la aterosclerosis, la mayoría de las pruebas responsabilizan concretamente a la hipercolesterolemia, cuyos efectos suelen ser más intensos en las mujeres, la principal fracción de colesterol sérico que implica mayor riesgo es el colesterol de las LDL.

En cambio a mayor cantidad de HDL menor es el riesgo de cardiopatía isquémica, ya que las HLD movilizan el colesterol de las lesiones de ateroma que están formándose o que ya existen, y lo trasladan al hígado para excretarlo por la bilis.

Las dislipoproteinemias a mutaciones genéticas que producen apolipoproteínas defectuosas o bien por algún otro proceso subyacente como el síndrome necrótico, alcoholismo, hipotiroidismo o diabetes mellitus.<sup>10</sup>

Son cuatro las alteraciones de las lipoproteínas que suelen encontrarse en la población:

1. niveles elevados de LDL-colesterol.
2. niveles bajos de HDL-colesterol.
3. aumento de quilomicrones residuales y de IDL.
4. niveles elevados de lipoproteína anormal.

La lipoproteína anormal Lpa, es una forma anómala de LDL que contiene la fracción apo B-100 de las LDL unidad de las apoA, una gran molécula glucoproteínica muy semejante estructuralmente al plasminógeno.<sup>10</sup> (Ver fig.11).

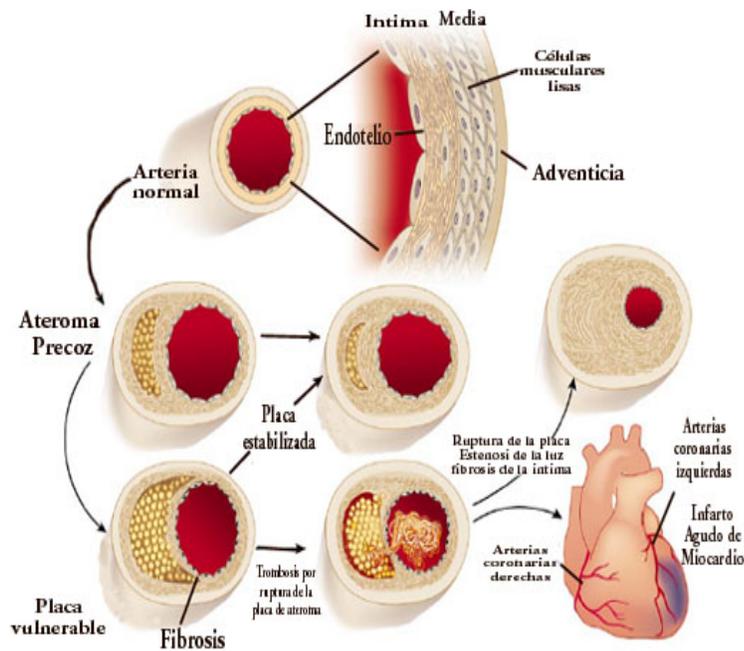


Fig.11. Simulación de la evolución de la aterosclerosis.<sup>17</sup>

### 5.3. Clasificación morfológica de la aterosclerosis

La clasificación de Stary es la más útil para tipificar las lesiones aterosclerosas.

Este autor diferencia el engrosamiento intimal adaptativo de la aterosclerosis inicial, aunque considera que en determinadas localizaciones este engrosamiento puede favorecer el comienzo de la enfermedad (zonas proclives a la aterosclerosis), mientras otras son resistentes a menos de que existan concentraciones muy elevadas de lipoproteínas aterogénicas (Ej. hipercolesterolemia familiar ). Según el estadio evolutivo existen ocho tipos de lesiones: <sup>14,18</sup>

**Tipo I.** Los depósitos lipídicos sólo son perceptibles químicamente o con el microscopio, con el que se evidencian aislados macrófagos espumosos.

**Tipo II (estría grasa).** Es visible, en principio, macroscópicamente. Se observan una o más hileras de macrófagos espumosos intímales que se sitúan, inicialmente, en la zona más profunda de la capa de proteoglucanos.

Los miocitos también pueden cargarse de colesterol y de sus ésteres, pero apenas proliferan y no hay lesión visible o deformidad de la íntima.

En las zonas en las que existe un engrosamiento adaptativo previo, del tipo proclive, se observan más macrófagos situados más profundamente. Dentro del tipo II hay un subtipo con tendencia a la progresión y otro que sólo lo hace si hay concentraciones muy elevadas de lipoproteínas aterogénicas. Los lípidos que predominan en este estadio son los ésteres de colesterol (77%), sobre todo oleatos y linoleatos, el colesterol libre y los fosfolípidos.<sup>15</sup>

**Tipo III (preateroma).** Al cuadro morfológico anterior se superponen pequeñas acumulaciones de lípidos extracelulares que no suelen formar cristales de colesterol y no inducen la proliferación de los miocitos intímales. En los lípidos depositados aumenta ampliamente el contenido de colesterol libre, de ácidos grasos y de esfingomielina.

**Tipo IV (ateroma).** Los agregados lipídicos son masivos y llegan a formar un centro lipídico en la lesión (core). La placa se sitúa excéntricamente en la pared del vaso, ya que coincide con engrosamientos intimaes adaptativos de este tipo.

Sin embargo, apenas se produce disminución de la luz del vaso, ya que no se produce formación de colágeno, trombosis ni hematoma en la placa. Pueden verse linfocitos y mastocitos.

**Tipo V (fibroateroma).** En la íntima más próxima a la luz del vaso se sobrepone una capa de miocitos del tipo sintetizador (ricos en retículo endoplásmico rugoso) que van sustituyendo los proteoglucanos por colágeno, lo que hace disminuir progresivamente la luz vascular.

**Tipo VI (fibroateroma complicado).** Se producen en la placa trombosis y/o hematomas microscópicos que aceleran el crecimiento y complejidad de las lesiones. Según el tipo de complicación podemos subclasificar las lesiones en: VIa, con trombosis y hematoma; VIb, con trombosis, y VIc, con hematoma en la placa.

La mayoría de las lesiones de este tipo se producen después de la tercera o cuarta décadas de la vida y se deben a fisuras o erosiones en la superficie de la placa y, más rara vez, a rotura de los capilares que circundan el centro lipídico.

**Tipo VII (calcificada).** La calcificación debe predominar el cuadro morfológico y, más que agrandar la lesión, impide su progresión.

La calcificación es de tipo distrófico por depósitos de calcio sobre restos celulares y lipídicos extracelulares. La osteopontina, una proteína fosforilada rica en ácidosilácico y presente en la matriz ósea para favorecer la adhesión intercelular y de hidroxapatita, se ha demostrado que existe en los miocitos de las placas ateromatosas aórticas.

Las lesiones calcificadas suelen producirse después de la cuarta década de la vida.

**Tipo VIII (fibrosa).** Predomina en las extremidades inferiores y puede consistir casi exclusivamente en colágeno que sustituye a un centro lipídico o a un hematoma previo, en un intento de curación total de la lesión. Estudios ultraestructurales tendentes a identificar las partículas de colesterol sin esterificar en los distintos tipos evolutivos de las lesiones ateromatosas aórticas han demostrado tres tipos de depósitos: 1) esferulitas de 3-5mm en la media e íntima. Están presentes ya a los 16 años pero tienden a incrementar y agregarse con la edad; 2) estructuras elongadas de 10-30mm en la zona media de la íntima, que se relacionan con una mayor gravedad de la aterosclerosis, y 3) estructuras irregulares grandes de 100mm que predominan en el centro lipídico. Los pequeños depósitos corresponden al colesterol sin esterificar proveniente de la degradación temprana de las LDL, mientras que en los mayores hay gran cantidad de colesterol libre que tiende a calcificarse y a hacer irreversible la lesión.<sup>19</sup>

## 6. CRISTALES DE COLESTEROL

En los macrófagos el colesterol forma pequeñas vacuolas que llenan completamente el citoplasma de la célula, que adopta un aspecto hinchado característico. En los espacios intercelulares el colesterol forma cristales aciculares de tamaños variables, que con frecuencia forman haces; el colesterol extracelular actúa en áreas bien vascularizadas como un cuerpo extraño, por lo que estimula el desarrollo de una reacción de cuerpo extraño como histiocitos y/o células gigantes.

Los cristales de colesterol pueden aparecer en cualquier zona donde se haya producido una necrosis celular. (Ver fig.12) En las inflamaciones piógenas crónicas aparecen grupos de macrófagos que fagocitan el colesterol y otros lípidos liberados de las células necróticas.

En general, los depósitos de cristales de colesterol tienen relación con situaciones de colesterolemia superior a 250 mg/100ml.<sup>20</sup>



Fig.12 birrefringencia de cristales de colesterol.<sup>21</sup>

## 7. FORMACIÓN DE CRISTALES DE COLESTEROL EN LESIONES QUÍSTICAS.

### 7.1. Definición

Por el término quiste entendemos una cavidad patológica recubierta de epitelio y que presenta un crecimiento centrífugo y expansivo. La forma típica del quiste es por lo tanto esférica como una pelota. Las estructuras anatómicas adyacentes son desplazadas.<sup>22</sup>

El quiste verdadero por definición es una cavidad tapizada por epitelio (Gorlin y col, 1970).<sup>23</sup> Otra definición según Magnusson (1978) incluye una cavidad lineada por epitelio, lleno de líquido y/o acompañada por gas o material semisólido.<sup>24</sup>

La cavidad quística suele contener material líquido o semisólido por ejemplo, residuos celulares queratina o moco. El revestimiento epitelial difiere entre los distintos tipos de quiste puede ser plano estratificado queratinizado o no queratinizado, pseudoestratificado, cilíndrico o cuboidal. La pared del quiste esta formada por tejido conjuntivo que contiene fibroblastos y vasos sanguíneos. Los quistes suelen presentar grados variables de inflamación que pueden alterar su morfología fundamental, lo que oscurece en ocasiones sus rasgos característicos. La inflamación intensa puede destruir parcial o totalmente el revestimiento epitelial.

En ocasiones la totalidad del revestimiento epitelial del quiste puede ser destruida por la inflamación, lo que haría posible una resolución sin tratamiento.

Los quistes son lesiones frecuentes clínicamente importantes por que a menudo son destructivas. Producen signos y síntomas significativos especialmente cuando se hacen grandes o se infectan.<sup>25</sup>

## 7.2. Presencia de cristales de colesterol en lesiones quísticas

Se ha demostrado que los quistes contienen a menudo en su interior, cristales de colesterol los cuales se observan en secciones histológicas como espacios romboidales o fusiformes. Son más frecuentemente encontrados en quistes radiculares que en granulomas apicales (Ver fig.13). En lesiones quísticas se ha reportado una incidencia que varía del 29% al 49%.<sup>26</sup>

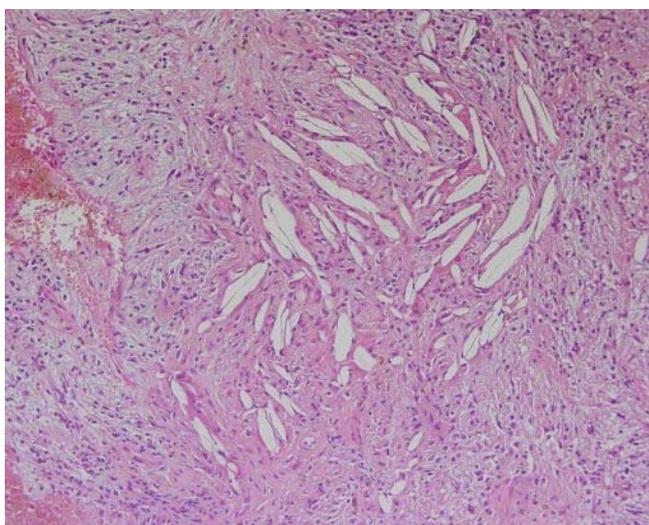


Fig.13. Quiste periapical, zona con cristales de colesterol. Aumento mediano, tinción HE.<sup>27</sup>

## 7.3. ¿Cómo se forman los cristales de colesterol en lesiones quísticas?

Los cristales inicialmente se forman en el tejido conectivo alrededor del quiste induciendo una respuesta de cuerpo extraño, que estimula a las células gigantes multinucleadas. Cuando un gran número de estos cristales se ha acumulado, se van moviendo hacia una zona de menor resistencia traspasando la membrana quística epitelial, alojándose en el lumen quístico.

Estos cristales continúan acumulándose y perpetuando la lesión quística por la incapacidad de las células multinucleadas de degradarlos.<sup>9</sup>

Los cristales son precipitados del colesterol liberado por la desintegración de eritrocitos, linfocitos y otras células plasmáticas, macrófagos y de lípidos circulantes en el plasma.<sup>26</sup>

La desintegración de las células puede ocurrir por una muerte programada, apoptosis, o por una muerte accidental o patológica.<sup>9</sup>

La apoptosis es un proceso controlado en el que las células tienen una muerte programada, mientras que el organismo conserva los componentes moleculares de las células muertas.

Esta muerte celular programada puede ser provocada por una señal externa que actúa sobre un receptor de la membrana plasmática o mediante procesos internos.

Una consecuencia de que una célula reciba una señal para la apoptosis es un aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa que permite la salida del citocromo C normalmente confinado al espacio intermembrana este, activa una de las enzimas proteolíticas responsable de la degradación de proteínas durante la apoptosis.<sup>28</sup>

Las mitocondrias también intervienen en la respuesta celular al estrés oxidativo diversos pasos en la ruta de reducción del oxígeno en las mitocondrias tienen el potencial para producir radicales libres muy reactivos que pueden dañar las células. En el paso de electrones desde QH<sub>2</sub> al citocromo b<sub>L</sub> a través del complejo III y en el paso de electrones desde el complejo I a QH<sub>2</sub>, interviene en el radical ·Q· como intermediario. Este con una baja posibilidad puede pasar un electrón al O<sub>2</sub> en la reacción.<sup>9</sup>

En la apoptosis, la célula y su núcleo se hacen compactos, disminuyendo su tamaño, la literatura reporta que en esta fase la célula apoptótica se identifica fácilmente al microscopio óptico, por que presenta al núcleo con la cromatina muy condensada y se tiñe fuertemente (núcleo picnótico).

La cromatina es fragmentada por endonucleasas de ADN en el citoplasma de la célula donde hay una formación de protuberancias que se separan de la superficie celular, estos fragmentos están envueltos por una membrana plasmática y son rápidamente fagocitados por los macrófagos, sin embargo los fragmentos apoptóticos no inducen los macrófagos a producir las moléculas señal que desencadenan la respuesta inflamatoria de los tejidos adyacentes. (Ver fig.14).

La muerte accidental de las células se denomina necrosis, la cual puede ser causada por microorganismos, virus, agentes químicos y, otros. Las células necróticas se hincan sus orgánulos también aumentan de volumen, y finalmente la célula se rompe lanzando su contenido al espacio extracelular.

El contenido de estas células también es fagocitado y en este caso los macrófagos secretan moléculas que activan otras células de defensa que promueven la inflamación.<sup>28</sup>

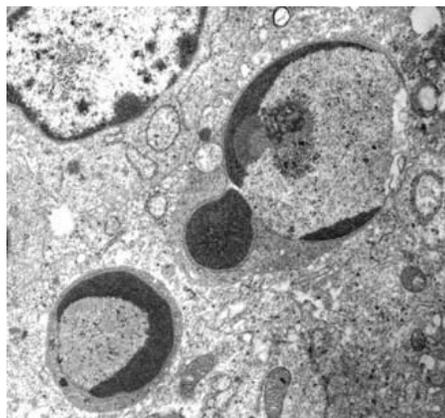


Fig. 14 apoptosis: Linfocitos en apoptosis con condensación y marginación de la cromatina y sin cambios morfológicos en el citoplasma.<sup>27</sup>

## 8. PROCESO DE REPARACIÓN

El organismo es capaz de sustituir las células lesionadas o muerta, así como reparar los tejidos donde ha tenido su asiento la inflamación. Los agentes nocivos, al mismo tiempo que producen estragos, ponen en marcha diversos fenómenos que sirven para reducir los daños, y para que las células sobrevivientes se multipliquen lo suficiente para reemplazar a las células muertas, las células que tienen el ADN dañado son destruidas. Además los estímulos nocivos activan a los genes que intervienen en la multiplicación celular.

La reparación de los tejidos comprende dos procesos distintos: uno es la regeneración o sustitución de las células lesionadas por otras iguales en ocasiones sin que queden huellas de la lesión; el otro, es al sustitución por tejido conjuntivo, este proceso se conoce como fibroplastia o fibrosis que deja una cicatriz permanente.

Estos dos procesos contribuyen a la reparación en la mayoría de los casos. Tanto la regeneración como la fibroplastia dependen básicamente de los mismos mecanismos que intervienen en la migración, proliferación y diferenciación celular, así como en las interacciones célula-matriz que son especialmente importantes.

Para que la regeneración del tejido epitelial de la piel y de las vísceras sea ordenada es necesario que exista membrana basal, esta matriz extracelular especializada funciona como trama o andamiaje extracelular que ayuda a lograr una reconstrucción exacta de las estructuras preexistentes.

La especificidad y la polaridad celular se obtiene gracias a la integridad de la membrana basal; además de influir en la migración y en el crecimiento celular.<sup>9</sup>

La masa de una población celular esta determinada por la velocidad con la que se produce la proliferación, la diferenciación y la muerte celular por apoptosis.

La influencia de la diferenciación depende de las circunstancias en las que se produce la misma.

La proliferación celular puede ser estimulada por fenómenos tales como las lesiones y la muerte celular, así como la deformación mecánica de los tejidos, lo que es esencial para la regeneración.

La multiplicación celular está regulada en gran parte por factores de naturaleza química que se encuentran en el microambiente, y que son capaces de estimular o de inhibir la proliferación celular.

Un exceso de agentes estimuladores o un déficit de inhibidores producen finalmente un crecimiento y en el caso del cáncer un crecimiento incontrolado.

El crecimiento se puede conseguir abreviando el ciclo celular, pero los factores más importantes son los que reclutan las células quiescentes o en reposo y las incorporan al ciclo celular.<sup>9</sup>

## **8.1 Regeneración o sustitución de células dañadas.**

En el organismo las células se dividen en tres grupos de acuerdo a su capacidad proliferativa:<sup>9</sup>

**Células en división constante o células lábiles:** estas recorren el ciclo celular desde la mitosis a la siguiente, proliferando durante toda la vida y así reemplazan a las células que continuamente se destruyen.<sup>20</sup>

Este tipo de células están presentes en tejidos tales como los epitelios superficiales como los epitelios estratificados de la piel, la cavidad bucal, vagina y

cuello uterino, los que revisten la mucosa de todos los conductos excretores de glándulas, el epitelio cilíndrico del tracto gastrointestinal y del útero, epitelio de transición del tracto urinario y de las células de la médula ósea y los tejidos hematopoyéticos.

La regeneración en la mayoría de estos tejidos, se produce a partir de una población de células madre o precursoras las cuales gozan de una capacidad de proliferación ilimitada y cuya progenie es capaz de seguir varias líneas de diferenciación.<sup>9</sup>

**Células quiescentes o estables:** estas normalmente muestran una actividad mitótica escasa,<sup>20</sup> aunque estas células ante ciertos estímulos y por tanto son capaces de reconstruir el tejido del que proceden se considera que se encuentran en la fase G<sub>0</sub>, pero pueden ser estimuladas y pasan a la fase G<sub>1</sub>.en este grupo se encuentran las células parenquimatosas de prácticamente todos los órganos glandulares del cuerpo, como el hígado, los riñones y el páncreas, las células mesenquimatosas, como los fibroblastos y las fibras musculares lisas, y las células endoteliales de los vasos.<sup>9</sup>

Para conseguir una regeneración organizada, es indispensable que el estroma que sirve de sostén, a las células parenquimatosas, especialmente las de la membrana basal, forme un andamiaje que permita la multiplicación ordenada de las células parenquimatosas.

**Células no divisibles o permanentes:** estas células abandonan el ciclo celular<sup>20</sup> y no pueden entrar en mitosis, la mayoría de las células nerviosas pertenecen a este grupo así como las células miocárdicas y de la musculatura esquelética. Las neuronas del sistema nervioso central que son destruidas se pierden definitivamente, y son destruidas por una proliferación de los elementos de sostén del sistema nervioso central.<sup>9</sup>

Las fibras de la musculatura esquelética, poseen cierto poder de regeneración, que en su mayor parte parece deberse a una transformación de las células satélite que estén unidas a las vainas del endomisio.

## **8.2. Reparación por tejido conjuntivo**

La destrucción de un tejido acompañada de lesiones, tanto de las células parenquimatosas como del armazón o estroma, se observa en las inflamaciones necrosantes y es algo característico de la inflamación crónica.<sup>29</sup>

La reparación comienza poco después de la inflamación incluso alas 24 horas<sup>9</sup> de producirse la lesión si la resolución no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales de los vasos comienzan a proliferar formando un tipo de tejido especializado que es el sello distintivo de la curación, llamado tejido de granulación. Este termino procede del aspecto blando, granuloso y rosado de la superficie de las heridas, pero son sus rasgos histológicos los que resultan característicos: angiogénesis y proliferación de fibroblastos.

Al ser estos nuevos vasos permeables, dejan pasar las proteínas y los eritrocitos al espacio extracelular por lo que el tejido de granulación es edematoso.

La fibrosis comprende cuatro fenómenos:

1. **angiogénesis.** Formación de nuevos vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos se forman gracias a dos procesos: la vasculogénesis en la que los precursores de la células endoteliales, llamadas angioblastos, forman la primitiva red vascular durante el desarrollo

embrionario, y la angiogénesis o neovasularización, en la que los vasos preformados generan brotes o retoños capaces de formar nuevos vasos.<sup>9,30</sup>

Para que se desarrollen nuevos vasos capilares durante a la angiogénesis es necesario atravesar una serie de etapas:

- Degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor para que puede formarse un retoño capilar y consecutiva migración celular.
- Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico.
- Proliferación de las células endoteliales inmediatamente por detrás del borde de avance de las células que migran.
- Maduración de las células endoteliales que incluye también a la inhibición del crecimiento y la remodelación en forma de tubos capilares.
- Reclutamiento de las celulasa periendotheliales incluidos los periocitos de los pequeños capilares y las fibras musculares lisas de los vasos más gruesos, que han de servir de sostén a los tubos endoteliales, además de proporcionar una función celular accesoria del vaso.

2. **Migración y proliferación de fibroblastos.** El factor de crecimiento endotelial o VEGF (vascular endotelial growth factor)<sup>9</sup>, llamado también factor de permeabilidad vascular, da lugar a un depósito intenso de proteína plasmáticas como el fibrinógeno y la fibronectina del plasma, en la matriz

extracelular y proporciona un estroma provisional para la penetración de los fibroblastos en el endotelios.

La migración de los fibroblastos hacia el sitio de la lesión y su ulterior proliferación son desencadenadas por numerosos factores del crecimiento como el TGF- $\beta$ , EGF, PDG, FGF y las llamadas citosinas fibrogénicas, interleucina 1(IL1) y TNF. Estos factores de crecimiento proceden de las plaquetas, de diversas células inflamatorias y del endotelio activado.<sup>9,29</sup>

- 3. Depósito de matriz extracelular.** Conforme avanza la reparación, disminuye el número de células endoteliales y de los fibroblastos que proliferan, paulatinamente, los fibroblastos que proliferan paulatinamente, los fibroblastos adquieren mas capacidad de síntesis y depositan mayores cantidades de matriz extracelular. Muchos de los factores de crecimiento que regulan la proliferación de los fibroblastos estimulan también la síntesis de colágeno aumenta gracias a varios factores de crecimiento y a las citosinas (IL-1, IL-4) que son secretadas por los leucocitos y los fibroblastos.<sup>9</sup>

#### **4. Remodelación.**

### **8.3. Papel del colesterol en la reparación de las lesiones quísticas**

La literatura reporta que el colesterol **puede** frenar el proceso de reparación, ya que la angiogénesis no tiene lugar si las células de los vasos sanguíneos están dañadas u obstruidas por colesterol.

En ocasiones la totalidad del revestimiento epitelial del quiste puede ser destruida por la inflamación, lo que haría posible una resolución sin tratamiento, pero la acumulación de cristales de colesterol perpetúa la lesión quística por la incapacidad de las células multinucleadas de degradarlos.<sup>8</sup>

## 9. CONCLUSIONES

Puedo decir que durante la revisión bibliográfica que realice para la presentación de este tema, pude darme cuenta de las diferentes funciones que tiene el colesterol en nuestro cuerpo así como de su importancia en nuestra vida diaria. En muchas ocasiones lo vemos como un elemento perjudicial, tal vez por el aumento de las enfermedades relacionadas con su acumulación.

Después de revisar su metabolismo y síntesis, pude entender de mejor manera como es que se encuentra presente en las lesiones quísticas, no siendo un elemento extraño sino, que el colesterol esta presente en la membrana de todas nuestras células.

El colesterol en las lesiones quísticas se encuentra presentes en forma de cristales que se forman en el tejido conectivo alrededor de la lesión, induciendo una respuesta cuerpo extraño, cuando un gran numero de cristales se han acumulado remueven a la zona de menor resistencia, traspasando la membrana quística y alojándose en el lumen quístico. Otra forma de que estos cristales se encuentren ahí es, a través de la degradación de células plasmáticas.

La acumulación de esto cristales es una de las causas que no permite que una lesión quística pueda resolver por si sola, como lo reporta la literatura, ya que no puede ser degradado por las células multinucleadas.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farias. Química Clínica. 9ª.ed. México DF. Editorial Manual Moderno, 1993. Pp. 221.
2. <http://www.enciclopedia.us.es/images/2/26/Colesterol>
3. <http://www.cholesterolbajo.com/.../colesterol/01.jpg>
4. Guyton, A Tratado de fisiología médica. 10ª.ed. España. Editorial Elsevier, 2001 Pp. 904, 949- 951
5. Berg, J. Bioquímica. 5ª.ed. España. Editorial Reverté, 2003. Pp. 724-725
6. <http://www.ehu.es/biomoleculas/lipidos/jpg/glicocolico.gif>
7. <http://www.scielo.isciii.es/.../peri/v18n2/101>
8. Kumar, Cotran. Robbins Patología estructural y funcional. 6ª.ed. Mc Graw Hill. 2000. Pp. 95-97, 109-114, 161-163, 526-529.
9. Nelson, D. Lehninger Principios de Bioquímica. 4ª.ed. España. Editorial Omega, 2005 Pp. 721-722, 829
10. Devlin, T. M. Bioquímica, 4ª.ed. España. Editorial Reverté, 2004 Pp. 125
11. Melo Ruiz, Virginia Bioquímica de los procesos metabólicos, España. Editorial Reverte, 2007 pp. 127-129
12. González-Sastre, Patología molecular, 2ª.ed. España Editorial, Elsevier, 2003 pp. 244
13. <http://www.hospitalitaliano.org.ar/.../3752.jpg>
14. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerosis lesions. Virchows Archiv A Pathol Anat 1992; 421: 277-290.
15. [http://www.bp0.blogger.com/\\_n33qnIUE5Jc/SIDi5](http://www.bp0.blogger.com/_n33qnIUE5Jc/SIDi5)
16. [http://www.hemodinamiadelsur.com.ar/.../017\\_f1.gif](http://www.hemodinamiadelsur.com.ar/.../017_f1.gif)
17. <http://www.metabolismosaludable.com/wp-content/uploa>

18. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on vascular lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 840-856.
19. Saning S, Utian WH, Sheran LA, Gerodeski GI. Distribution of unesterified cholesterol-containing particles in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1995; 146: 139-147.
20. Pardo, Mindan. Anatomía patológica. España. Editorial Elsevier, 1996 Pp.58,117,118
21. <http://www.med.ufro.cl/.../Patologia2001/Cd/M301.jpg>
22. Gorlin, Oral pathology. 6<sup>a</sup>.ed. Editorial Mosby. 1970 Pp.11
23. Magnusson, B Odontogenic kerayocyst: A clinical and histopathology study with especial reference to enzyme histochemistry. *J. oral pathology*. 1978: 7. 8.
24. Hermann F. Atlas de cirugía oral. España. Editorial Elsevier 1997 Pp175
25. Sapp J, Compendio de patología bucal y maxilofacial. 2<sup>a</sup>.ed. Editorial Harcourt Brace. 1998. Pp24
26. Nair R. Radicular cyst affecting a root-filled human tooth: a long-term post-treatment follow-up. *Int Endo J*. 1993, 26:225-33
27. <http://www.patoral.umayor.cl/atlaspatoral1/P7050104.JPG>
28. Junqueira Histología Básica 5<sup>a</sup> edición 2000 pp.56
29. S. de Castro del Pozo Manual de patología general Elsevier España, 2007 pp84
30. Sabiston. Tratado de Cirugía: Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna Elsevier España, 2005 pp191-192