

## La patogenia de la arteriosclerosis

POR LOS DOCTORES

BLAS MOIA y F. F. BATLLE

---

Si es que, en realidad, el "hombre tiene la edad de sus arterias"<sup>1</sup>, está plenamente justificado el interés que en todo tiempo ha movido a los investigadores para tratar de descubrir la patogenia de la arterioesclerosis. Convengamos, sin embargo, que si el centenar de teorías formuladas es el resultado del trabajo de tantos años, bien poco fructífero ha sido el mismo, tanto para la patología cuanto para la clínica humana.

Cuesta trabajo explicarse cómo sobre hechos tan concretos como son los que derivan del estudio objetivo de una arteria, se han vertido opiniones tan encontradas y se han suscitado discusiones tan acaloradas sobre su interpretación.

Aun cuando no se puede considerar hoja muerta todo lo escrito hasta hace pocos años, hemos creído interesante abordar el tema tomando como base las recientes investigaciones de los patólogos americanos, la mayoría de los cuales, a pesar de insistir sobre la vieja doctrina del colesterol, enfocan el problema desde puntos de vista tan amplios y originales, que su solución no parece estar ya muy lejos.

La base fundamental de toda teoría patogénica descansa lógicamente en un exacto conocimiento de la histopatología de la afección, obtenido en base a estudios comparativos de los vasos considerados sanos y enfermos en las distintas edades de la vida. Veamos entonces las conclusiones a que arriba Leary<sup>2</sup>, quien, siguiendo ese criterio, ha realizado una investigación completísima.

Usando las técnicas más apropiadas, el autor considera como constante en todas las lesiones vasculares la existencia de colesterol. Pero los tejidos de los vasos reaccionan, frente a ese cuerpo, de muy distinta manera según la edad del sujeto. Así en el joven las alteraciones se sucederían de la siguiente manera:

La sustancia fundamental de la capa subendotelial de la íntima sufre un proceso de tumefacción y degeneración mucoide, con de-

pósito de grasa isotrópica y aparición, en la capa subyacente al endotelio, de lipófagos globulares cargados de esteres de colesterol en fina emulsión. El tejido conjuntivo subendotelial es, entonces, estimulado, y después de su crecimiento, aparece un segundo tipo de fagocitos, los fibrolipófagos que contienen los lipoides anisotrópicos, bajo la forma de gruesas gotas de tamaño irregular, de los cuales tratan de desembarazarse activando su metabolismo. Desaparecen entonces los lipófagos globulares, y el colesterol de los fibrolipófagos pierde su anisotropismo y desaparece casi totalmente, quedando sólo tenues restos bajo la forma de delgados cristales intracelulares o de finas gotitas yaciendo a lo largo de las fibrillas onduladas.

Desaparecido el lipoide, los fibrolipófagos vuelven a transformarse en simples fibroblastos, pero en los jóvenes este tejido de fibroblastos forma muy poca cantidad, o no forma colágeno, de modo que la reparación de las lesiones se hace a base de un tejido laxo, reticular, con un mínimo de cicatriz.

El estudio de zonas alteradas, en distintas etapas de evolución, sugiere que los lipófagos globulares se forman o depositan debajo del endotelio, en series continuas, durante los períodos activos de las lesiones; pero al invadir las capas profundas se necrosan y ponen en libertad al lipoide que es, entonces, recogido por los fibrolipófagos que se encargan de metabolizarlo y eliminarlo de las lesiones, mientras se efectúa el proceso de reparación.

Las alteraciones observadas en la edad media de la vida evidencian ya una modificación fundamental en el carácter evolutivo. En efecto, a medida que el sujeto envejece, empieza a evidenciarse cada vez con mayor intensidad la tendencia a la formación de colágeno, con lo cual el nuevo tejido de reparación muestra todas las características del tejido cicatricial; en consecuencia, cuanto más vieja es la lesión, más densa se hace la cicatriz. Se ven, entonces, al corte, nódulos completamente blanquecinos, si el colesterol ha desaparecido totalmente de las lesiones fibrosas, o bien con base o con inclusiones amarillentas si, por deficiente nutrición de las células encargadas del metabolismo del colesterol, éste no ha podido ser eliminado totalmente de la zona alterada.

En la vejez se pierde todavía más el poder de metabolizar el colesterol que, como vemos, se debilita en la edad media de la vida. Ya no aparecen aquí fibrolipófagos, viéndose solamente lipófagos

globulares, cargados intensamente del lipoide y acumulados en gran cantidad debajo del endotelio, con mínima formación de tejido conjuntivo e irrigación muy deficiente, por ausencia de vasa vasorum. Por ello, estos acúmulos celulares, mal nutridos y mal sostenidos, sufren un proceso de necrosis progresiva que empieza, lógicamente, en su centro para irradiarse gradualmente; el colesterol libre se deposita entonces en los tejidos bajo forma de pequeños cristales que luego se funden en una masa con detritos necróticos amorfos, bordeada frecuentemente, en su periferia, por lipófagos globulares que han escapado a la necrosis. De esta manera queda constituidos los llamados "abscesos ateromatosos".

El proceso destructivo sobrepasa muchas veces la íntima y se extiende a la media, que sufre entonces un cierto grado de necrosis y fibrosis, con adelgazamiento consecutivo. El absceso ateromatoso atraviesa, en estas condiciones, la capa media, lindando así, por una parte, con la adventicia, y por la otra con el endotelio que, muy adelgazado, puede romperse, evacuándose entonces su contenido en la corriente sanguínea, mientras que la cavidad dejada se llena de sangre que se coagula.

Ahora bien, la capacidad de los fibrolipófagos para metabolizar el colesterol, estaría en relación directa con la laxitud del tejido conjuntivo reticular —con poca o ninguna formación de colágeno— en que descansan. Así, aun en el viejo, si la constante expansión y retracción de la pared vascular en que las lesiones asientan (p. ej.: aorta ascendente) impide la formación de tejido cicatricial compacto, los fibrolipófagos actúan y el colesterol se metaboliza. Basta, en cambio, que un proceso como la aortitis sífilítica paralice o disminuya este movimiento expansivo para que el tejido colágeno proliferare, y dificultando el metabolismo lipoideo, se originen, con toda su intensidad, las clásicas lesiones ateromatosas descriptas. Lo mismo sucede en los anillos de inserción o de nacimiento de los vasos: baste recordar como ejemplo típico las alteraciones aórticas en el nacimiento de las arterias mamarias.

Las lesiones de aterosclerosis sufren luego procesos de calcificación, en algunos casos por depósito de calcio alrededor del núcleo de la célula en necrobiosis, apareciendo entonces los gránulos de calcio intracelulares asociados a las gotas de lipoide; y en otros, especialmente aquellos que sufren una necrosis rápida, por depósitos

de finos gránulos de calcio que tienden a fundirse rápidamente. En una y otra circunstancia, cuando los depósitos aumentan en cantidad, forman placas cuya superficie más externa puede ser cubierta por una delgada capa de endotelio con una mínima cantidad de tejido conjuntivo.

“La calcificación es siempre un proceso terminal, un depósito monumental, en un tejido muerto o agonizante”, pero su intensidad varía según la edad. Así en el joven dominan los depósitos amarillos de colesterol; en la edad media de la vida, la fibrosis cicatricial, y posteriormente, los abscesos ateromatosos y las placas calcificadas.

La ausencia de vasa vasorum en las distintas lesiones descritas, es una fuerte sugestión en el sentido de que su nutrición se hace enteramente por imbibición desde la corriente sanguínea a través del endotelio. Mientras que en el joven la laxitud del tejido de neoformación no dificulta el proceso de imbibición, la aparición del tejido fibroso, o la inusitada acumulación de células lipófagas, impide la nutrición de las capas más profundas. Así se explica la aparición de abscesos ateromatosos de dos tipos: los encerrados en el centro de la cicatriz fibrosa, como en la edad media de la vida, y los que derivan de la necrosis central del acúmulo celular, como en el viejo.

Esta manera de apreciar los hechos en el ser humano recibe, según el autor, su confirmación con el estudio de la aterosclerosis experimental provocada en el conejo, por la ingestión de colesterol, cuyas lesiones y evolución coinciden para Leary, en su esencia, con las de la arterioesclerosis humana.

En uno y otro caso es evidente que las alteraciones radican primariamente en la íntima, y que las lesiones de la media son la consecuencia y no la causa de estos procesos. La aterosclerosis es, pues, una enfermedad de la íntima y que ella es causada por una perturbación del metabolismo del colesterol; surge, según Leary, de las siguientes evidencias:

El colesterol está constantemente presente y puede ser aislado de las lesiones espontáneas, así como de las experimentales producidas en el conejo por la ingestión de dicha sustancia.

En enfermos como los diabéticos, en los que se ingieren gran-

des cantidades de grasa, las lesiones de arterioesclerosis suelen ser acentuadas <sup>4</sup>.

El hombre es, por otra parte, el único animal que come huevos y leche (fuentes principales de colesterol de la alimentación) durante toda su vida.

Experimentalmente se observa, además, que si simultáneamente con la dieta colesterólica se administra iodo, las lesiones ateroesclerosas son menos intensas y más difíciles de obtener. El hecho de que esta acción profiláctica cese si juntamente se extirpa la tiroides y que, por el contrario, ella sea ejercida también por los extractos tiroideos, trae el recuerdo de las acentuadas lesiones de arterioesclerosis observadas habitualmente en el mixedema espontáneo o provocado del hombre y sugiere la idea de que la tiroides intervendría en el metabolismo del colesterol, así como lo harían también ciertos factores tóxicos, infecciosos, traumáticos, etc.

Tanto se insiste últimamente sobre la importancia del factor tiroideo <sup>6,5</sup>, que Parhón y Ornstein <sup>7</sup>, proponen el uso de tales extractos, para controlar la colesterolemia y prevenir el desarrollo de la áteroescclerosis.

La exclusividad del colesterol para generar estos procesos queda demostrada con las experiencias de Freyberg <sup>8</sup>, quien comprueba que las dietas ricas en proteínas vegetales, al revés de lo que sucede con las predominantemente musculares, no producen en el conejo alteraciones vasculares, sacando en conclusión que no es la proteína, sino otro constituyente, el que genera las lesiones que se observan con estas últimas, poniendo así en tela de juicio las experiencias realizadas a base de proteínas y sus derivados <sup>9,10</sup>.

Es interesante recordar, aquí, que las lesiones vasculares hacen en cambio rápidamente su aparición cuando, sin cambiar a los conejos la dieta verde, se administran grandes cantidades de vitamina D irradiada. Además, se ha descubierto que el colesterol del comercio posee cantidades apreciables de vitamina D, irradiada en buena parte por el sol en las plantas de los alimentos, piel de los animales, etc. Como resulta también que la vitamina D irradiada es capaz de producir, por sí sola, lesiones de ateroescclerosis aguda en el cobayo, sería interesante conocer qué papel desempeña esta vitamina, en la génesis de las lesiones de ateroescclerosis experimental y espontánea <sup>11</sup>.

Además, Eberhard <sup>12</sup> señala que la ingestión simultánea de alcohol aumenta el nivel de la colesterolemia de los conejos sometidos a esa dieta y facilita la aparición de las alteraciones.

De todo lo dicho se desprende que no sería necesario exigir, para la arterioesclerosis humana, estados de hipercolesterinemia, ya que podría tratarse simplemente de condiciones locales o generales que facilitan el depósito del colesterol, sin que su contenido aumente forzosamente en la sangre, como sucede por otra parte habitualmente en clínica humana. Lo cierto es, sin embargo, que en casos de lipoidemia acentuada, mientras que los parenquimas viscerales son respetados, la ateroesclerosis vascular es, habitualmente, generalizada <sup>13</sup>.

Además, como hemos visto, no es necesario invocar causas etiológicas distintas para explicar la variedad de lesiones vasculares descritas. Ellas deben interpretarse, más bien, como una particularidad característica del tejido vascular que, según la edad, reacciona de manera diferente frente a un estímulo que sigue siendo siempre el mismo.

Las injurias mecánicas y especialmente la hipertensión arterial desempeñan un papel de capital importancia en la localización y génesis de las lesiones de ateroesclerosis. De qué manera ejerce esta última su influencia, es todavía un problema en debate, cuya solución aclararía enormemente algunos puntos oscuros del proceso de la ateroesclerosis humana. Los estudios de Krafka <sup>14</sup> demuestran, por lo pronto, que las teorías propuestas por los diversos autores (Allbutt, Virchow-Aschoff, Adami, Duguid, Harrison, etc.), tienen todas fallas fundamentales que las inhabilitan para ser aplicadas universalmente. Desde luego que la idea de Leary que el ensanchamiento de los estomas entre las células endoteliales, por la hipertensión, puede dar acceso a los lipoides o a los monocitos cargados de lipoides, sin que por ello el endotelio mismo participe en el proceso, es el punto más débil de la bien documentada y razonable concepción del autor.

Krafka llega, en cambio, a la conclusión de que, siendo los intersticios de la estructura reticular de la íntima puntos débiles a la tensión, las variaciones de la presión determinan un cierto grado de herniación de la sustancia fundamental que, aunque microscópica, llevará inexorablemente a la hiperplasia irritativa, como sucede

también en otros tejidos. La debilidad fisiológica o patológica de ciertos puntos de esta estructura (inflamación de los vasa-vasorum de origen reumático, edema de la íntima, etc.) con la dilatación de los intersticios, induciría al engrosamiento de la misma. Así se explicaría que, en ausencia de hipertensión, variaciones de la presión normales pueden ser causa de esclerosis vascular.

El colesterol se depositaría luego en estas alteraciones de la íntima, condicionando la evolución posterior de las lesiones según la edad del sujeto.

Para Winternitz y colab.<sup>15</sup> en cambio, estos depósitos estarían condicionados por la existencia de sangre extravasada en la íntima. Fundaríase esta hipótesis en el hecho, bien conocido, de que depósitos de colesterol en otras partes del organismo pueden tener su origen en sangre extravasada y, además, en la existencia de una fina red vascular difusa, observada en la íntima de los vasos normales de diversas especies animales, aunque ella no ha podido hasta ahora ser puesta de manifiesto en los del hombre.

El mérito de Leary ha sido precisamente aclarar en forma definitiva la importancia que la presencia del lipóide tiene en la determinación de las características y curso de las discutidas lesiones llamadas en clínica humana arterioesclerosis y ateroma, demostrando la unidad de las mismas frente a un factor causal único.

Pero ni el autor ni otros más recientes pueden decirnos con exactitud si el colesterol es atraído a las zonas vasculares lesionadas por alteraciones previas del tejido fundamental de la íntima o si, por el contrario, como piensa Leary, es la llegada anormal del lipóide a estas zonas hasta entonces sanas, lo que, genera el daño inicial.

Frente a este sólido obstáculo abren, en cambio, nuevos rumbos las experiencias con cultivos de tejidos, que hacen preveer el esclarecimiento de muchos de los interesantes problemas que este proceso plantea. En efecto, en tales cultivos, es común observar que, después de algunos días de vida, las células acumulan gránulos de grasa en su citoplasma, sufriendo también cierto grado de degeneración.

Simms y Stillman<sup>16</sup> encuentran que los cultivos de fibroblastos de aorta de pollo, o de otros tejidos, permanecen libres de tales procesos si se los lava repetidamente con suero sanguíneo ultrafiltrado. El ultrafiltrado haría perder al suero sanguíneo los 4 factores, A)



o estimulante; B) o formador de grasa; C) o causante de degeneración, y D) o causante de cohesión celular; que pueden ser obtenidos separadamente tratando al suero con procedimientos diversos.

Si a los cultivos claros se agrega el factor B, aparecen rápidamente gránulos grasos en el citoplasma y degeneración cuando se agrega el C.

Ahora bien, experimentos llevados a cabo por los mismos autores<sup>17</sup>, en trozos de arterias innominadas frescas de pollo, demuestran que, cuando éstas se incuban en suero ultrafiltrado, no se observan gránulos de grasa, al revés de lo que sucede cuando se agrega el factor B o se utiliza suero no ultrafiltrado.

Surge, pues, irresistiblemente de estos estudios un interesante interrogante: ¿desempeñan los factores B y C del suero sanguíneo algún papel en la génesis de la aterosclerosis humana? Esperemos que por esta vía promisoría puedan resolverse satisfactoriamente los puntos oscuros que aun restan aclarar del apasionante problema que plantea la patología de la áterosclerosis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Osler. — (Citado por 13).
2. Leary T. — "Arch. of Path.", 1936, XXI, 419.
3. Leary T. — "Arch. of Path.", 1936, XXI, 459.
4. Hallock P. — "Am. J. Med. Sc.", 1936, CXCII, 371.
5. Menne F. R., Beeman J. A. P. y Labby D H. — "Arch. of Path.", 1937, XXIV, 612.
6. Handovsky H. — "Schweiz. med. Wochnschr.", 1938, LXVIII, 425.
7. Pathon C. I. y Ornstein I. — "Schweiz. med. Wochnschr.", 1935, LXV, 1164.
8. Freyberg R. H. — "Arch. Int. Med.", 1937, LIX, 660.
9. Nuzum F. R., Seggal B., Garland R. y Osborne M. — "Arch. Int. Med.", 1926, XXXVII, 733.
10. Rich A. R. y Duff G. L. — "Bull. John Hopkins Hops.", 1937, LXI, 63.
11. Varela B., Rubino P., Moreau J. y Collazo J. A. — "Arch. Soc. Biol. Montevideo", 1929, I, 157.
12. Eberhard T. P. — "Arch. of Path.", 1936, XXI, 616.
13. Ochsner H. C. y Conner H. M. — "Ann. Int. Med.", 1936, X, 258.
14. Kraika J. — "Arch. of Path.", 1937, XXIII, 1.
15. Winternitz M. C., Thomas R. M. y Le Compte P. M. — "The Biology of Arteriosclerosis", Ch. C. Thomas, Springfield, 1938, (comentario de Goldblatt H. en "Am. Heart J.", 1938, XVI, 765).
16. Simms H. S. y Stillman N. P. — "Arch. of Path.", 1937, XXIII, 316.
17. Simms H. S. y Stillman N. P. — "Arch. of Path.", 1937, XXIII, 332.