

¿Etiología de la arteriosclerosis o aterosclerosis?



Prof Dr Alfredo Buzzi

El término “arteriosclerosis” fue acuñado en 1833 por el médico francés Jean F M Lobstein (1777-1835), profesor de la Facultad de Medicina de Estrasburgo, y se generalizó después para significar endurecimiento de las paredes arteriales. En su libro publicado en París *Traité d'anatomie pathologique* encontramos la denominación de “arteriosclerose” (“*nom composé d'artère et de sclerose*”). Lobstein también presentó en esa obra un análisis químico de las placas arteriales calcificadas.

El médico inglés Thomas Hodgkin (1798-1866), más conocido por su trabajo en la patología del sistema linfático, también describió este tipo de lesiones arteriales y fue el primero en intentar clasificarlas. Reconoció tres tipos: las cartilaginosas, las purulentas y las purulentas.

En 1839 el patólogo vienés Carl Rokitsansky (1804-1878) se refirió a esta condición como “un depósito excesivo en la membrana interna de los vasos”, e interpretó que su causa principal eran las anomalías de la sangre. A su vez, el eminente patólogo alemán Rudolf Virchow (1821-1902) completó esta última teoría, postulando un mecanismo de imbibición de la pared aórtica por un material originado en la sangre y depositado en la capa íntima arterial. Las alteraciones que seguían a esta imbibición no eran puramente degenerativas, ya que Virchow notó una proliferación de tejido conectivo junto a un aumento de la sustancia fundamental. La participación de los factores mecánicos a través de la acción de la presión arterial en el mecanismo de imbibición fue sugerida más tarde por los discípulos de Virchow.

La utilización del término “arteriosclerosis” continuó durante todo el siglo XIX hasta que en 1904 el médico alemán Félix Jacob Marchand presentó una comunicación en el Congreso de Medicina Interna de Leipzig en la que recomendaba adoptar el término “aterosclerosis”.

Las lesiones arteriales ateroscleróticas han acompañado al hombre desde sus orígenes y su presencia se ha demostrado en los restos de los antiguos egipcios. Si bien la mayoría de las arterias torácicas y

abdominales eran destruidas o descartadas durante el proceso de evisceración que precedía a la momificación, se han podido estudiar los restos vasculares remanentes, así como las arterias de las extremidades. El médico inglés Marc A Ruffer estudió macro y microscópicamente las lesiones arteriales de las momias egipcias, hallando lesiones de aterosclerosis en varios estadios de su desarrollo.

Para encontrar descripciones originales de aterosclerosis debemos remitirnos a los siglos XV y XVI, en los que los médicos italianos Antonio Benivieni (1440-1502) y Gabriele Fallopio (1523-1562) denominaron a estas lesiones como “osificadas” debido al grado de calcificación existente. En el siglo XVII el médico italiano Lorenzo Bellini (1642-1704) y el clínico francés Théophile Bonet (1620-1689), ante alteraciones patológicas similares, se refirieron a ellas como “petrificadas”.

Una interpretación patogénica sobre el origen de las lesiones ateroscleróticas fue ofrecida por el célebre clínico holandés Hermann Boerhaave (1668-1738), quien opinó que se debían a la obliteración de los *vasa vasorum* que hacía que el sector de la pared arterial que dependía de su irrigación se endureciera con el correr del tiempo hasta formar un nódulo.

El análisis más completo y exhaustivo de la aterosclerosis apareció en la magna obra *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque*, del notable médico italiano Giovanni B Morgagni (1862-1771), publicada en 1761. En esa obra llamó la atención sobre varias interrelaciones importantes, detallando que la senilidad no era una causa invariable, ya que observó el caso de una mujer de 90 años con cambios escleróticos mínimos; puntualizó también cómo las placas ateromatosas podían asociarse con un aneurisma disecante de la aorta; y que existía una vinculación entre el dolor torácico relatado en vida del paciente y la osificación de las arterias coronarias.

Se han postulado numerosas teorías sobre la etiopatogenia de la aterosclerosis, siendo las más importantes la teoría trombogénica, la teoría inflamatoria y la teoría lipídica.

La teoría trombogénica es la más antigua de las propuestas antes de la era de investigación. También se la conoce como teoría de la incrusta-

ción, tomando su nombre de las observaciones de Lorenzo Bellini, y fue ampliamente desarrollada por Rokitsky en 1841. Al estudiar los depósitos en la capa interna de la pared arterial, postuló que derivaban sobre todo de la fibrina y otros elementos sanguíneos, antes que del resultado de un proceso purulento. Si bien la teoría de Rokitsky fue cuestionada por numerosos autores, el concepto de "trombogenicia" no fue completamente descartado. Fue reactivado por el patólogo norteamericano Mallory, quien en 1923 resaltó el aspecto fibrinoso del material de las placas, teorizando que derivaba de las proteínas sanguíneas. El patólogo inglés J B Duguid publicó en 1949 su trabajo titulado *Patogenia de la aterosclerosis* en el que sostenía el papel de la trombosis en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria. Aunque esta teoría tiene todavía cierta vigencia, no alcanza a explicar todas las características de la aterosclerosis ni tampoco el depósito inicial de trombos.

La teoría inflamatoria fue expresada por Virchow, quien se basó en sus cuidadosos estudios microscópicos de las complejas manifestaciones histológicas de las lesiones ateroscleróticas en todos sus estadios. Reconoció que las lesiones estaban situadas por dentro de la capa íntima y que los depósitos primarios aparecían por la imbibición de algunos elementos sanguíneos, a través del endotelio. Describió el siguiente estadio como un reblandecimiento del tejido conectivo en el sitio de los depósitos, seguido por una proliferación activa del mismo tejido dentro de la íntima. Para explicar la naturaleza de este proceso Virchow utilizó el término "*endarteritis deformans*", significando que el ateroma era el producto de un proceso inflamatorio dentro de la íntima y que el engrosamiento fibroso era una reacción inducida por la proliferación del tejido conectivo dentro de la íntima. Sostenía que el estímulo irritativo era iniciado por factores mecánicos.

Para profundizar en la etiología de la aterosclerosis fue necesario desarrollar un modelo animal en el que pudieran estudiarse diversos agentes causales. Ésta fue la obra de los investigadores rusos A Ignatowski, N Stuckey y N Anitschkow que dio origen a la teoría lipídica de esta condición. Ignatowski tuvo la buena y afortunada idea de elegir el conejo como animal de experimentación. En 1907 demostró que una dieta de yema de huevo y leche producía lesiones ateroscleróticas en la aorta de estos animales. En 1910 Stuckey afirmó que la yema de huevo era la principal responsable de las alteraciones aórticas. La figura más relevante del grupo de investigadores rusos fue Nikolaus Anitschkow. Él fue quien insistió en el papel preponderante del colesterol en la producción de aterosclerosis experimental

en el conejo, el cual desde entonces ha ocupado un lugar central en la investigación animal y farmacológica de la aterosclerosis.

En 1924 W D Zinserling demostró la presencia de estrías grasas en las arterias de niños de corta edad, considerándolas precursoras de la aterosclerosis en el adulto. Mencionó que los tres factores causales más importantes en la patogenia de esta afección eran la colesterolemia, los factores mecánicos y el estado de la pared arterial.

Un descubrimiento importante vinculado con el metabolismo lipídico fue realizado por John Gofman en 1955, quien demostró, mediante la ultracentrifugación analítica, la diversidad considerable de los componentes que existían en las beta lipoproteínas. Probó que el mecanismo de transporte del colesterol en el suero se hacía mediante lipoproteínas de baja densidad. Sus hallazgos abrieron el camino para la clasificación de las lipoproteínas en pacientes con tipos dominantes y recesivos, así como para el descubrimiento de los receptores anormales para las lipoproteínas de baja densidad.

Los últimos estudios sobre la etiopatogenia de la aterosclerosis se basan en la genética molecular y en los aspectos vinculados con la síntesis y transporte del colesterol por la sangre, y también con la homeostasis intracelular del colesterol y el análisis del origen y la progresión de las lesiones vasculares relacionadas con la proliferación de células del músculo liso.

En décadas recientes, la teoría inflamatoria de Virchow ha sido tomada en cuenta nuevamente, esgrimiendo el concepto de la disfunción de la célula endotelial. En los últimos años, se ha sostenido la posible participación de agentes infecciosos en la producción de la actividad inflamatoria, tanto en el desarrollo de la placa de ateroma como en su inestabilidad. En este sentido, el trabajo de María de Lourdes Higuchi y sus colaboradores apunta hacia la participación de dos agentes infecciosos, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en la patogenia de la aterosclerosis. El *Mycoplasma* parecería desempeñar un papel en la inmunodepresión del sistema inmunológico del huésped y así favorecer la proliferación de *Chlamydia*. Si estos hallazgos llegaran a confirmarse, se abriría un nuevo campo de investigación de las causas y mecanismos de producción de las lesiones ateroscleróticas y de sus vicisitudes evolutivas, así como promisorias posibilidades en su tratamiento.

Prof Dr Alfredo Buzzi

Profesor Emérito y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires