

PATOGENIA DE LA ATEROSCLEROSIS ^(*)

RUSELL L. HOLMAN

*Louisiana State University School of Medecine, New Orleans, Louisiana
(Estados Unidos).*

De todos los trastornos que tienen lugar en las paredes de los vasos sanguíneos, el más interesante es el ateroma. El problema se hace más sencillo si tenemos en cuenta una serie de trastornos más o menos constantes en la especie humana y que están cronológicamente relacionados con la edad. Estos incluyen: 1.º la obliteración de la circulación fetal; 2.º el crecimiento y desarrollo de la aorta, que desde un pequeño tubo elástico alcanza a ser un apreciable órgano de 50 ó más gramos de peso; 3.º la pérdida de elasticidad, el alargamiento y la tortuosidad de ésta y de otros vasos; y 4.º posiblemente el progresivo engrosamiento fibroso de la íntima, reconocido por tantos investigadores. Según mi criterio, la enfermedad y la muerte no están relacionados con estos trastornos.

Si los primeros estados del ateroma, tanto experimental como humano, se examinan en serie, impresiona el hecho de que más del 90 por ciento de las anomalías observadas al microscopio corresponden a un aumento de tejido blando, edematoso, muchas veces mixomatoso, que hace prominencia, de forma y altura variable, y que parece ser una fase de transición o desarrollo. Se ha escrito mucho cerca de este primer trastorno por HEUPER (2), DUFF (1), RHEINHART (3), TAYLOR (4) y otros. Hay una creciente tendencia a considerar que por este proceso aparece el llamado progresivo engrosamiento fibroso de la íntima, y que la mayor parte de esta fase es reversible. Esto podría ser, pues, una parte que debemos separar de la aterosclerosis si no fuera por el hecho de que bajo ciertas circunstancias esta base presenta cierta afinidad por los lípidos y la incorporación de grasas neutras, colessterina (cholesterol), ésteres de

(*) Trabajo basado en parte en el encargo del Presidente de la American Society for the study of Arteriosclerosis, Chicago, octubre 1954. Algunos de los estudios referidos en este artículo han sido apoyados con subvenciones del National Heart Institute of the Department of Health, Education and Welfare.

Original entregado en español.

colesterina y otros lípidos en acúmulos excesivos, convirtiéndola en ateroma.

El problema se reduce, así, a la definición de «normalidad» y a su vez resalta uno de los mayores proyectos relacionados con la aterosclerosis que puede efectuarse en nuestros días, o sea, una mejor descripción de su desarrollo natural y de sus consecuencias en las distintas partes del mundo. Algunos de los datos obtenidos en los animales de experimentación podrían ser, entonces, valorados críticamente en el hombre.

Lo que se necesita es un concepto de la «historia de la vida del ateroma» que pudiera servir como modelo. La necesidad y el verdadero valor de tal concepto ha sido reconocido por muchos, pero no creo que existan, en la adecuada perspectiva del tiempo, suficientes datos cuantitativos útiles para construir tal modelo que pudiera ser aceptado en general. El primer objetivo del resto de este artículo sobre la patogenia de la aterosclerosis consiste en plantear algunas preguntas básicas a contestar antes de que pueda ser establecido el citado concepto de la historia de la vida del ateroma.

1.^a ¿Puede el ateroma desarrollarse sin lípidos? No son difíciles de encontrar ciertas placas fibrosas excéntricas de la íntima sin lípidos, pero la enfermedad ¿está siempre relacionada con tal engrosamiento fibroso de la íntima? o ¿puede el término ateroma ser aplicado propiamente a semejante lesión? Existen buenas razones para afirmar que *sin lípidos no hay ateroma*.

2.^a ¿Pueden los trastornos ateromatosos desaparecer? y, así fuera, ¿cuál es el límite de reversibilidad? Tanto en el hombre como en los animales de experimentación existe notable evidencia de que el ateroma presenta cierto grado de reversibilidad, si bien los límites de ésta no han sido definidos. Cuestión muy importante, pues si la antedicha reversibilidad pudiera ser establecida en el hombre, existirían poderosas razones para practicar una «limpieza general» periódica, previniendo de este modo la acumulación de «basura» que en tal momento está sufriendo una «combustión espontánea» en forma de oclusión coronaria, trombosis cerebral, síndrome de Leriche, síndrome de Martorell-Fabré y otras. Si existiera una línea básica suficientemente definida de la historia de la aterosclerosis, podrían ser probadas algunas potentes «escobas» en forma de ejercicio, dieta, tiroides y estrógenos.

3.^a ¿Progresan el ateroma directamente hacia la enfermedad? Esta dificultad resalta lo necesario de un concepto de la patogenia de la aterosclerosis. Creo que existe una gran evidencia que confirma la frase *sin ateroma no hay enfermedad*. El corolario que se deduce es, pues, *sin lípidos no hay enfermedad*. Pero ¿progresan los lípidos directamente o sin interrupción hacia la enfermedad en el hombre? Y si así ocurre, ¿en qué proporción? La sucesión habitual de estos estados es tal como se ha

descrito y como los he observado hasta el momento, es decir, la siguiente :
Ateroma. — Placa perlada. — Complicaciones. — Enfermedad.

Antes de plantear nuevas preguntas sería conveniente definir estos términos.

a) *Ateroma*. Proceso lipogranulomatoso crónico de etiología desconocida y oscura patogenia que afecta las capas internas del sistema arterial. Las lesiones de ateroma se inician en la infancia, apareciendo primero en las grandes arterias elásticas, y están caracterizadas por el depósito de materiales lípidos en áreas localizadas de substancia fundamental alterada. Con el tiempo el ateroma engloba también las arterias musculares, y en general es progresivo y acumulativo. Después de la segunda década de la vida el ateroma puede pasar a las llamadas placas perladas, las cuales a su vez pueden complicarse y conducir a una isquemia de áreas vitales, con la consecutiva enfermedad.

El gran enigma actual de la patogenia de la aterosclerosis es conocer si el material lípido altera la substancia fundamental o bien si la substancia fundamental alterada retiene los lípidos. Mi criterio presente, basado en un cuidadoso estudio de más de 200 casos de aterosclerosis juvenil, es que la substancia fundamental alterada retiene los lípidos.

b) *Placas perladas*. En esta fase evolutiva del ateroma los lípidos concentrados están rodeados o al menos recubiertos por una cápsula algo densa de tejido fibroso, de tal modo que, vista desde la superficie de la íntima, el área o placa local elevada no aparece ya amarilla sino con un brillo de perla.

c) *Complicaciones*. Estos trastornos ocurren en y alrededor de los límites de las placas perladas y más adelante llegan a ocluir la luz del vano. Los más fáciles de reconocer son :

Contingentes o accidentales. Las lesiones en caras parietales opuestas o las que rodean por completo el vaso disminuyen mucho más la luz que la que se reducen a un segmento de la circunferencia. Ejemplos más raros incluirían placas de tal modo localizadas que podrían obturar la luz en su origen, como sería una placa que sobresaliera en el orificio de las arterias coronaria o renal.

Hemorragias. Únicas o múltiples, pueden producirse en o cerca de la substancia de la placa, en la capa media, debajo de la placa o incluso en la adventicia. No todas las hemorragias estrechan inmediatamente la luz vascular, pero con el tiempo la asociación de ellas y el proceso reparador se añaden a la lesión y por efecto de acumulación tienden a estrechar la luz.

Acreción. Es la adición de lípidos a los que iniciaron el proceso. Podría referirse como atero-placas perladas. Varios casos específicos que he visto me han sugerido la posibilidad de que algunos de los lípidos super-

puestos — por solubilidad, por afinidad química o por otras causas — pudieran alterar la fase relativamente quieta de los lípidos englobados por el tejido fibroso hialinizado. Sin tener en cuenta el concepto de aterogénesis primaria que cada uno escoja, debe reconocerse que un área focal de engrosamiento de la íntima, incluso sin lípidos, y particularmente con ellos, alterará la filtración, formación o utilización de lípidos sobreañadidos o lipoproteínas.

Trombosis. Es la complicación más fácilmente comprendida, pero sus mecanismos y los de la ulceración permanecen oscuros, pudiendo relacionarse con algunas de las otras complicaciones.

Embolia. Es una complicación rara, y su origen y naturaleza generalmente claros.

Calcificación. Es el depósito de sales cálcicas en el material necrótico y generalmente hialinizado, en o cerca los límites de la placa. No es un hecho convincente que tal depósito de sales cálcicas obstruya más adelante la luz; de hecho, la calcificación de la placa puede ser en parte protectora. El reblandecimiento de la placa es más de temer que el endurecimiento de la misma.

El hecho común a todas estas complicaciones es que ocurren sólo en y alrededor de los límites de las placas ateromatosas. *Sin lípidos no hay ateroma; sin ateroma no hay placas perladas; sin placas perladas no hay complicaciones; y sin complicaciones no hay enfermedad.*

Otras preguntas básicas en el «ciclo de vida de una placa ateromatosa» son:

4.^a El ateroma de una arteria muscular, ¿difiere del de una arteria elástica? Y si así es, ¿hay factores que gobiernan estas diferencias en las distintas áreas anatómicas?

5.^a ¿Cuál es la relación entre el ateroma juvenil y el ateroma adulto y fatal? Si el ateroma juvenil pudiera ser prevenido, ¿podría desaparecer necesariamente el ateroma fatal?

6.^a ¿Se desarrolla la aterosclerosis humana por estadios episódicos? Y en caso de ser así, ¿el tiempo de estos episodios es constante y pronosticable?

En *resumen*: Todos aceptan que puede haber múltiples lesiones sin síntomas — lo cual meramente refleja el gran factor de seguridad contando con los medios de una potencial circulación colateral que el sistema cardiovascular posee —; pero la presencia de lesiones sin enfermedad clínica no invalida la suposición de que si no hubiera habido lesión no se hubiese producido la enfermedad, dado que la muerte debida a la aterosclerosis está siempre relacionada con las lesiones. Para que pueda esperarse un progreso, la importancia del problema debe desviarse de los

síntomas a las lesiones, y en particular a las primeras lesiones, posiblemente reversibles. Una cuidadosa reconstrucción de la historia de la vida de la aterosclerosis en distintas partes del mundo debería darnos contestación parcial a algunas de las preguntas básicas y conceptos de la patogenia que han sido expuestos en este artículo.

S U M M A R Y

Everyone recognizes that there may be multiple lesions without symptoms — this merely reflects the great factor of safety, including that afforded by potential collateral circulation, that the cardiovascular system possesses — but this, the presence of lesions without clinical disease, does not invalidate the assumption that if there had been no lesion there would be no disease, for death due to atherosclerosis is always related to lesions. Emphasis must be shifted from symptoms, to lesions and in particular to early possibly reversible lesions before real progress can be expected. The basic concept of the life history of atherosclerosis—no lipid, no atheroma; no atheroma, no pearly plaque; no pearly plaque, no complications; no complications, no disease—is presented and some of the basic questions regarding the life history of atheroma are raised. A careful reconstruction of the natural history of atherosclerosis in various parts of the world should yield partial answers to some of the basic questions and concepts of pathogenesis that have been presented in this paper.

B I B L I O G R A F Í A

1. DUFF, G. L. y McMILLAN, G. C. — *Pathology of atherosclerosis*. «Amer. J. Med.», 11:92; 1951.
2. HEUPER, W. C. — *Arteriosclerosis*. «Arch Path.» 38:162, 245, 350; 1954.
3. RINEHART, J. F. y GREENBERG, L. D. — *Pathogenesis of experimental arteriosclerosis in pyridoxine deficiency. With notes on similarities to human arteriosclerosis*. «A. M. A. Arch Path.», 51:12-18; 1951.
4. TAYLOR, H. E. — *The role of mucopolysaccharides in the pathogenesis of intimal fibrosis and atherosclerosis of the human aorta*. «Amer. J. Path.», 29:871-883; 1953.