

DOCUMENTO

Patogenia de los aneurismas inespecíficos

Dr. RAÚL POBLETE S

Nadie ha podido establecer hasta ahora con certeza que origina los aneurismas y pocos han llegado a entender el porqué de su crecimiento. Caracterizan al aneurisma una dilatación arterial, a la que se asocia degeneración de la media y un ensanchamiento de la adventicia.

Contrariamente a lo que se pensaba su desarrollo dista mucho de ser una forma especial de aterosclerosis, de la que lo diferencia netamente su intensa actividad proteolítica y el mayor infiltrado inflamatorio, por lo que ahora existe un importante consenso por llamarlos inespecíficos en lugar de arterioesclerosis, como tampoco corresponden a una simple dilatación del lumen que no permitiría explicar algunas enormes expansiones previas a la ruptura si simultáneamente no existiera un aumento de su masa parietal, sino corresponden más bien a un proceso complejo de remodelación de las paredes arteriales que compromete tanto la síntesis como la degradación de la matriz proteica extracelular.¹ Pese a su patogenia compleja, claramente multifactorial, y aunque aún se desconoce con exactitud el proceso inicialmente responsable de la dilatación arterial, bastante se ha avanzado recientemente intentando entenderlo.

Aspectos histopatológicos

El colágeno y la elastina constituyen las proteínas básicas de la matriz extracelular y determinan las propiedades físicas de las paredes arteriales.² La elastina es sintetizada especialmente durante el período fetal por las fibras musculares lisas de la capa media arterial y los fibroblastos de la adventicia, formando láminas concéntricas en las paredes arteriales, en especial en su capa media, es muy estable y exhibe un mínimo recambio posterior ya que tiene una vida media de 70 años. Como es

altamente distensible pudiendo alcanzar incluso el doble de su tamaño frente a presiones transmural tan bajas como 50-70 mmHg, es responsable de la recuperación del calibre, lo que hoy llamaríamos la "memoria" arterial. Por el contrario, el colágeno es sintetizado a lo largo de toda la vida por las células musculares lisas que predominan en la capa media, donde encuentra su mayor expresión, y por los fibroblastos de la adventicia, y es el responsable de mantener la resistencia tensil o el tono arterial ante los incrementos mayores de la presión transmural, previniendo la distensión excesiva, el ensanchamiento y la disrupción. De los 19 tipos de colágeno descritos, siete se encuentran presentes en la matriz aórtica, en especial los tipos I y tipo III, atribuyéndose a éste último la mayor responsabilidad en la integridad estructural y funcional de las arterias, por lo que sus cambios estructurales pueden eventualmente predisponer a dilatación o ruptura.

La pared del aneurisma se caracteriza por presentar tanto una pérdida de elastina en su matriz extracelular como, simultáneamente, un alto metabolismo del colágeno. Ya en la década de los 70 Sumner reportó, en estudios necrópsicos de paredes de aneurismas abdominales, que las fibras elásticas estaban fragmentadas, distribuidas irregularmente y a veces ausentes y el colágeno disminuido (3) y luego exámenes histológicos han podido revelar cambios en la arquitectura, composición y distribución de los componentes de la matriz extracelular sustentando el hecho que, pese a que las paredes aneurismáticas experimentan un adelgazamiento de la capa media, en su conjunto no presentan una reducción de su espesor debido al engrosamiento simultáneo de la adventicia y la capa neointimal. Así, el defecto estructural fundamental del aneurisma es la desintegración de sus

unidades laminares debida primariamente a fragmentación y atenuación de las fibras de elastina, proceso que ocurre en forma natural en las arterias envejecidas pero que, en el caso de los aneurismas, es mayor y se asocia a actividad de elastasa y colagenasa marcadamente elevadas. Con la edad las arterias se hacen menos elásticas y proclives a la dilatación, presentando algunos cambios histológicos muy característicos como son la reducción y fragmentación de las fibras elásticas, el incremento de los proteoglicanos de la matriz extracelular y una reducción de las células musculares lisas de la capa media, con formación de quistes en su interior.

Comparado con las arterias arterioescleróticas, y aún más con las sanas, el contenido total del colágeno de las paredes aneurismáticas se encuentra claramente aumentado,⁴ aunque en términos de concentración ésta se mantiene prácticamente estable y, tanto en aneurismas sintomáticos como en crecimiento se ha demostrado claramente un predominio de los procesos degenerativos del colágeno en relación con su síntesis, especialmente el metabolismo del colágeno de tipo III en desmedro del de tipo I, incrementándose el intercambio del primero en la medida que aumenta el diámetro del aneurisma, lo que hace que su eventual degradación sea relevante en relación con el riesgo de ruptura. El hallazgo del RNA-m procolágeno elevado en portadores de aortas dilatadas revela incremento de la síntesis fibrilar de colágeno en ellos, y también se ha podido establecer la existencia de una relación lineal entre el tamaño de un aneurisma y su contenido de colágeno, como inversamente proporcional entre su tamaño y la proporción de colágeno. El contenido total de elastina en las paredes aneurismáticas también está elevado aunque en menor proporción que el colágeno ya que su recambio, aunque real según los estudios con RNA-m para elastina es menos significativo, por lo que su concentración será menor en relación con el resto de los componentes proteicos de la pared. Esta discordancia estructural pudiera desempeñar también un rol crucial en el crecimiento de los aneurismas.

Aspectos físicos

Se han evaluado diversas teorías mecánicas intentando explicar no tanto la génesis sino el crecimiento de los aneurismas. Inicialmente se estudió el eventual rol de la hipertensión arterial al considerar que el área arterial depende básicamente de la presión intraluminal y la elasticidad de las paredes, y ante las fuertes evidencias que la hipertensión

sistólica se correlaciona con una distensibilidad arterial reducida. La influencia del flujo aórtico turbulento fue analizada por Holman pensando que eventualmente podría dañar las fibras elásticas e inducir fatiga de material, como parece ocurrir en los aneurismas postestenóticos y arterioescleróticos. Es llamativo que muchos aneurismas se presenten en ciertas localizaciones constantes y preferentes, a diferencia de lo que ocurre con la aterosclerosis que compromete inicialmente las bifurcaciones y curvaturas arteriales, posiblemente como consecuencia del efecto hemodinámico de las diversas tensiones bajas, negativas y oscilantes de cizalla de las paredes que se harían más evidentes en dichos sitios, dado que las propiedades elásticas y viscoelásticas de las arterias no son homogéneas, ya que la primera es un componente de la estructura de la pared arterial no lineal e invariable con el tiempo y la segunda un componente variable con el tiempo relacionado con la onda de presión mientras viaja a lo largo del sistema vascular.^{5,6} Se ha considerado además el papel del llamado fenómeno del "margillo de agua" que, por su efecto pulsátil intermitente sobre una aorta rígida pudiera predisponer a la formación de aneurismas aórticos, particularmente en el segmento ilio-femoral que tiene diferente impedancia y es relativamente obstructivo.

El papel de la ley de Laplace se ha estudiado en detalle ya que, de acuerdo a él, la tensión circunferencial sobre la pared de un cilindro con contenido, al que se homóloga la arteria, es directamente proporcional a su presión interior y al radio de sus paredes, e inversamente proporcional a su espesor. De acuerdo a ésta, un aumento del radio involucraría un aumento de la tensión sobre las paredes del vaso, pero la analogía pierde parcialmente su valor si consideramos que un aneurisma en formación pasa de ser cilíndrico a esférico, con lo cual la tensión parietal se reduce a la mitad mientras se mantengan el radio y el grosor de la pared, neutralizando así por lo menos parcialmente la tendencia a la dilatación, como también que las paredes arteriales tienden a engrosarse y remodelarse al variar su contenido de colágeno y que ciertos cambios locales, como la presencia de placas de ateroma o trombos excéntricos, pueden alterar la distribución de la tensión circunferencial, concentrándola en áreas que tenderán a una mayor dilatación. Por el contrario, favorecerían la dilatación arterial la acción de las cargas longitudinales sobre su pared, las que serán máximas en su punto de mayor diámetro, y las transversas, máximas sobre la zona de transición entre arteria normal y aneurisma y cuya magnitud dependerá de la relación entre

ambos diámetros.⁷ Se consideró también al efecto Bernuilli como responsable del crecimiento progresivo o ruptura de aneurismas dado que, según éste, la velocidad del flujo a lo largo de las secciones de un sistema cerrado es inversamente proporcional a sus diversos diámetros y, cuando el diámetro decrece la presión también lo hace, mientras que cuando el diámetro aumenta también lo hace la presión mientras que la velocidad decrece, pudiendo así precipitar el crecimiento de un aneurisma. Lamentablemente éste supuesto físico, válido para los fluidos ideales (Newtonianos), no ha encontrado significación en la patología humana.⁸

Como los aneurismas pequeños también pueden romperse, y la ruptura ocurre cuando la tensión sobrepasa la resistencia de la pared arterial, se ha analizado la distribución de la tensión sobre las paredes del vaso considerando los factores que pueden concurrir a concentrarla. Así, se ha demostrado que la presencia de un trombo intraluminal, no así uno intramural, puede resultar beneficiosa en términos de crecimiento de un aneurisma⁹ ya que si logra reducir en 30% el lumen disminuye en igual proporción la tensión máxima en su interior, aunque ésta tenderá a concentrarse en el cuello. La mayoría de las roturas abdominales son retroperitoneales y vecinas a la columna, nivel donde suelen no existir trombos y la tensión de la pared estar incrementada por el contacto vertebral. Además, la falta de homogeneidad de las paredes y ciertas características de las placas arterioescleróticas pueden concentrar la tensión en sus bordes, incrementándola hasta en un 200%, junto a la posibilidad que la misma presencia de una placa en formación favorezca la aparición de un aneurisma por sobreexpresión de los fenómenos de remodelación arterial que, en forma compensadora, dilatan inicialmente el lumen arterial ante la progresión de una estenosis producida por una placa.

Aspectos genéticos

Aunque las bases genéticas de los aneurismas no están definidas claramente, parece razonable considerar que una predisposición genética puede causar defectos estructurales en los componentes de las paredes arteriales, el colágeno y la elastina, llevando a anomalías en la estructura, síntesis o secreción de dichos componentes. Es significativo que los aneurismas con clara tendencia familiar presenten una prevalencia de la enfermedad entre los parientes de primer grado extremadamente alta, de 5,4% a 33%. Además, éstos serán en su mayoría varones y significativamente más jóvenes que quienes no la tienen (65,8 vs 71,0 años). En la

segunda generación ésta tendencia se mantiene y la edad es también menor (55,3 vs 69,6 años) y, aunque la histopatología de éstos aneurismas no difiere de los habituales su morfología tiende a ser similar, sugiriendo un componente hereditario en ellos.¹⁰⁻¹² Hasta ahora sólo ha sido reportada una reducción del colágeno III en los portadores de aneurismas cerebrales, en una minoría de aórticos de tipo familiar y, en muy pocos una mutación del gen del procolágeno tipo III, aunque no haya sido posible demostrar o excluir una relación segura con su gen (COL3A1). Esta historia familiar sugiere una herencia autosómica dominante con baja penetración si un solo gen fuera el responsable de los aneurismas familiares, aunque es probable que se trate de una condición genéticamente heterogénea, lo que sin duda requerirá de mayores estudios para ser definido con exactitud.

Recientes estudios genéticos de la respuesta inmune en humanos vinculan diversos fenómenos autoinmunes con el desarrollo del proceso inflamatorio característico del aneurisma, en los que los complejos mayores de histocompatibilidad desempeñan un papel relevante, en especial el antígeno humano leucocitario clase II (HLA-DR) cuyo gen HLA-DR2, sus alelos HLA-DR B1*02, HLA-DR B1*04 y subtipo HLA-DR B1* 04 han sido responsabilizados por un estudio europeo de la susceptibilidad genética a los aneurismas y un estudio japonés ha identificado por primera vez los genes clase I, HLA-A2 y HLA-B61 como importantes factores de riesgo de aneurismas. Incluso se estima que el subtipo HLA-DR B1*0401 pudiera incrementar hasta el doble el riesgo de tenerlos, mientras su alelo HLA-DR B1*01 parece ser un factor protector. Esta extrapolación del concepto de autoinmunidad surgió luego que se comprobara en la artritis reumatoidea, prototipo de enfermedad inflamatoria autoinmune, que las sinoviales son infiltradas activamente por linfocitos que rodean los vasos sanguíneos y principalmente del tipo CD4, tal como ocurre en los aneurismas, y que sus formas más graves van asociadas con la presencia del alelo HLA-DR B1*0401.^{13,14} Sin que ello signifique que éste en sea el responsable de la enfermedad, marca una susceptibilidad para presentarla porque es heredada con un gen que codifica un factor de inflamación, localizado muy cerca en la cadena de DNA. Apoyando la hipótesis anterior, se ha descrito también menor expresión del HLA-DR B1*01 en la arteritis de células gigantes, otra enfermedad autoinmune que puede comprometer las paredes arteriales.

Los infrecuentes aneurismas asociados a Enfermedad de Behcet, aunque en éstas los casos

familiares son muy raros, tienen un claro componente genético relacionado con la frecuencia de aparición del antígeno HLA B51 y del gen MICA A próximo al HLA de clase I. Histológicamente presentan una arteritis heterogénea con fibrosis de la adventicia, perivasculitis y depósito de complemento e inmunoglobulinas. Los alrededores de los *vasa vasorum* son infiltrados por neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas y la pared arterial se debilita por la destrucción de las fibras elásticas y musculares de la media, comenzando la dilatación aneurismática. La oclusión de los *vasa vasorum* acelera el proceso de necrosis transmural y origina la perforación de la pared o la formación de un pseudoaneurisma.

Pope ha identificado una anomalía del colágeno tipo III como el defecto básico del Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV que es una afección hereditaria y autosómica dominante y, aunque cada síndrome parece tener un trastorno del colágeno III, propio todos parecen ser causados por una mutación del gen que codifica el procolágeno tipo III induciendo la síntesis de colágeno III alterado. Asimismo, se sabe que una parte del colágeno tipo III se encuentra en los tejidos como pN-colágeno tipo III, que no es sino el mismo colágeno III pero con un remanente propeptídico de su procolágeno adherido en uno de sus dos aminotermiales, cuya presencia puede interferir tanto con el posterior crecimiento lateral de las fibras como afectar su entrecruzamiento al nivel de los aminotermiales, reduciendo así la fuerza tensil de la pared arterial. Se ha encontrado hasta 12 veces más de éste colágeno en la matriz insoluble de los aneurismas que en las aortas arterioescleróticas y también un mayor contenido en los extractos solubles de aneurismas. Se ha pensado que el colágeno V tiene también algún rol en la génesis de los aneurismas ya que, por su capacidad de determinar el diámetro fibrilar, teóricamente puede afectar la fuerza tensil de la matriz intracelular. El gen del Síndrome de Marfán, el fibrilín-1, codifica una proteína presente en las miofibrillas de la aorta y su polimorfismo parece estrechamente relacionado con el hallazgo de presiones de pulso elevadas en individuos normales de edad media, como también su genotipo 2-3, que coincide con las máximas presiones de pulso investigadas, parece relacionado con la presencia de aneurismas múltiples abdominales y poplíteos.

Una nueva vertiente investiga la eventual contribución del polimorfismo del gen de la enzima convertidora (ECA) no en el crecimiento, sino en la génesis de los aneurismas en pacientes normotensos.¹⁵ La ECA regula la presión catalizando la conversión de angiotensina I en angiotensina II, en

inactiva además la bradikinina, sustancia vasodilatadora e inhibidora de la proliferación de las células musculares lisas que estimula la liberación de óxido nítrico y de prostaciclina. Por su parte, la angiotensina II tiene una acción directa, e independiente de la presión sobre la pared arterial, modificando principalmente el crecimiento celular o la síntesis de la matriz extracelular. Se sabe que el nivel plasmático y celular de la ECA está determinado genéticamente, y ha sido posible identificar dos alelos del gen según la presencia (inserción) o ausencia (supresión) de una secuencia 287 bpb en su intrón 16, lo que permite la presencia de tres genotipos, DD, ID y II. Los dos primeros se han encontrado significativamente elevados en portadores de aneurismas, mientras el DD, asociado a los más altos niveles de ECA, predomina en los no hipertensos con aneurismas.

Fenómenos inflamatorios

Están siempre presentes en el interior de los aneurismas bajo la forma de un infiltrante crónico de macrófagos y linfocitos activados localizados en las tres capas arteriales aunque, y a diferencia de la aterosclerosis, la infiltración de la adventicia no es tardía sino precoz, constante y a expensas de linfocitos especialmente T, aunque también B. Parecen ser hechos establecidos que la aparición de los aneurismas coincide en el tiempo más con la presencia de inflamación que con la degradación de la elastina,¹⁶ como que los aneurismas inflamatorios exhiben éste mismo fenómeno de compromiso predominante adventicial, aunque llevado a un grado extremo. Si bien éstas células parecen responsables de la patología que vemos en los aneurismas, no ha sido posible esclarecer en forma fehaciente como se regula su actividad, aunque se piensa que las células linfocitarias asesinas naturales (NK) tendrían un rol gravitante al interactuar con éstas células inflamatorias y dirigir la respuesta inmune mediada por células. Este concepto surgió luego que se comprobara, en la sangre periférica de portadores de aneurismas abdominales, una mayor proporción de células NK del fenotipo CD 56+ con potencial citotóxico incrementado en relación con controles arterioescleróticos, y hasta un 90% de linfocitos T del tipo CD 3+ y 7% de células NK en los tejidos aneurismáticos de los mismos pacientes, haciendo pensar que las células NL contribuyen a amplificar la inflamación y la muerte celular en el interior del tejido vascular y son, eventualmente, responsables de la propagación del estado de inflamación crónico en los aneurismas.

Recientemente idéntica ha sido encontrada en

muestras de aneurismas poplíteos¹⁷ en los que se investigó la expresión de moléculas promotoras de muerte celular y de mediadores de apoptosis detectándose, en comparación con arterias de control, un aumento de la actividad gelatinolítica a 92, 84, 72 y 67 Kda, reducción de la cantidad de fibras musculares lisas, mayor número de células que experimentan apoptosis (10,2% vs 1,5%) localizadas principalmente en el infiltrado inflamatorio y las células musculares lisas vasculares, mayor cantidad de macrófagos CD68+ y de linfocitos T CD3+ y CD8+, e incremento de la expresión de moléculas mediadoras citotóxicas de apoptosis como citocinas, Bax, CPP-32, ligandos Fas/Fas, p53 y perforinas.

Las principales células inflamatorias, los macrófagos, secretan numerosas citocinas que a su vez incrementan la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM), promueven la neovascularización y estimulan la expresión de diversas metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) poderosas enzimas que, en condiciones normales pueden ser neutralizadas por el inhibidor tisular de las MMP, capaces de producir proteólisis de la matriz y degradar los diversos componentes de las paredes arteriales, entre éstos la elastina y el colágeno.

La actividad proteolítica de las MMP parece estar regulada por diversos niveles de expresión de proteínas, modificaciones post-transcripcionales, y la mediación de algunos reguladores negativos entre los cuales se incluyen el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP) y por lo menos una proteína mitógeno-activada quinasa (MAPKs) como la c-Jun N-terminal quinasa (JNK), co-localizada junto a la MMP-9 en los macrófagos. Entre las MMP que diversos autores han encontrado elevadas en los aneurismas¹⁸⁻²⁰ destacan la colagenasa (MMP-1), la estromelina (MMP-3), y las gelatinasas de 92 Kd (MMP-9) y de 82 Kd (MMP-2), las que en conjunto desempeñan un rol importante en la degradación de la matriz extracelular tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, en especial las MMP-9 y la MMP-2 que degradan la elastina y el colágeno tipo IV aunque tengan poco efecto sobre el colágeno tipo III, que predomina en las arterias, el que será degradado en especial por la MMP-1 cuyo nivel también se ha encontrado elevado. El proceso de degradación de la elastina, evento clave en el desarrollo de los aneurismas, se encuentra aumentado en tejidos de aneurismas comparados con los de aortas normales al analizar sus productos de degradación como son los niveles de péptidos derivados de la elastina (EDP), y también se ha demostrado que las paredes de los aneu-

rismas asintomáticos presentan una concentración reducida de elastina, la que es mucho más significativa aún en los rotos.

Las MMP son secretadas como procolagenasas o zimógenos y son activadas normalmente por la plasmina, que también puede existir en los trombos intraluminales de un aneurisma y liberarse desde allí hacia las paredes arteriales, pudiendo ejercer a través de éste mecanismo un papel importante en la degradación directa del colágeno de la matriz extracelular además del que le corresponde como activadora de la procolagenasa latente en ésta. Entre los activadores del plasminógeno (PA) el tipo urokinasa (uPA), que es generado por las células musculares lisas tipotenciales presentes en la capa media también se ha encontrado elevado en portadores de aneurismas y, aparte de convertir el plasminógeno en plasmina, puede activar algunas MMP latentes en forma independiente, perpetuando el proceso inflamatorio.

La mayoría de las respuestas inflamatorias celulares son mediadas por las citocinas, por lo que se ha centrado el interés en éstos agentes luego de haber encontrado altos niveles de citocinas proinflamatorias interleukina-6 (IL6), interleukina-8 (IL-8) y proteína quimiotáctica de monocitos en el plasma de portadores. La IL-1 beta es la única citocina que también se ha demostrado elevada en las paredes aneurismáticas, en relación con la aorta normal, y su secreción ocurre durante las fases iniciales de la inflamación, reduciéndose su nivel cuando la infiltración monocitaria se estabiliza. Parece responsable de suprimir la proteólisis mientras la liberación del PA decrece y la producción de su inhibidor (PAI-1) se sobreexpone, por lo que se sospecha que al ser generado por las células musculares lisas residentes pueda estimular la producción de PA en las etapas precoces de los aneurismas.

Actualmente se investiga el rol que pudiera tener el polimorfismo de los genes de las citocinas, en especial el genotipo de la IL-10, cuyo alelo IL-10-1082A es significativamente más común en portadores de aneurismas que en controles sanos, sugiriéndose que el riesgo de desarrollar aneurismas se incrementa con cada alelo adicional en éste locus. Puesto que se ha asociado a éste alelo con una baja producción *in vitro* de IL-10, es plausible que los pacientes que desarrollan aneurismas lo hagan por ser incapaces de desarrollar la respuesta anti inflamatoria normal de los que no los presentan.²¹

También los macrófagos pueden producir otras antiproteasa como la alfa-2 macroglobulina y el inhibidor de la elastasa, cuyo incremento, o re-

ducción de su efecto inhibitorio, puede asimismo degradar las proteínas. Se ha observado que normalmente se produce un descenso de la inhibición de la elastasa con la edad, fenómeno que también se encuentra establecido ocurre en los fumadores, circunstancias que concurren en muchos portadores de aneurismas.

La histología de los aneurismas abdominales revela una disminución de la densidad de las células musculares lisas en el espesor de la capa media, donde son fisiológicamente dominantes, y su reemplazo parcial por células musculares lisas apoptóticas, fenómeno que parece ser bastante moderado al nivel del cuello del aneurisma, aunque máximo en su punto de mayor dilatación,²² y que recientemente se atribuye a sobreexpresión del factor de crecimiento beta-1 transformado (TGF-beta 1) sobre las células musculares lisas, cuya densidad reduce al inducir apoptosis.

Además se ha hecho evidente la presencia constante de neovascularización en todas las capas del aneurisma, cuyo grado guarda estrecha relación con el grado de inflamación existente. Holmes encontró una densidad de vasos neoformados en la capa media hasta 15 veces superior en aneurismas que en aortas sanas, y tres veces más que en aortas arterioescleróticas. La angiogénesis, complejo proceso que lleva a la formación de una red de nuevos capilares maduros a partir de los vasos preexistentes requiere, para facilitar la migración endotelial y permitir la proliferación de vasos establecidos, que se produzca la disolución de las membranas basales de los capilares²³ y la degradación de la matriz extracelular mediante la acción local de enzimas proteolíticas derivadas de los macrófagos tisulares o de las células endoteliales de los mismos capilares.

Tanto la proliferación como la migración celular son mediada por diversos factores angiogénicos como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor beta-1 de crecimiento transformado (TGF-beta 1) que es pleiotrópico y generado por las células vasculares y regula el crecimiento celular en forma específica tisular, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la angiorenina y el recientemente definido factor de crecimiento celular/factor de permeabilidad vascular (CGF/VPF) que, junto al de necrosis tumoral se ha encontrado elevado en los aneurismas, los que al ser seguidos de inflamación y atracción de macrófagos llevarán a la diferenciación de los nuevos capilares en vasos maduros. Para que exista migración endotelial debe haber un aumento de la producción de

proteinasas, hecho relevante en los aneurismas que se caracterizan por la degradación de la matriz extracelular, aumento del intercambio proteico, reducción de la concentración de elastina y aumento del contenido de colágeno, asociado todo ello a una mayor expresión de metaloproteinasas e incremento del infiltrado inflamatorio. Como el grado de neovascularización guarda relación con la magnitud del infiltrado inflamatorio el espesor del aneurisma parece el sitio ideal para inducirlo, aunque aún no puede asegurarse si ésta es su causa o una simple consecuencia del aneurisma.

Davis demostró una expresión triplicada de moléculas-1 de adhesión intracelulares (ICAM-1) en la pared de aneurismas abdominales comparado con controles arterioescleróticos, siendo las células que lo expresan de origen endotelial y localizadas en la adventicia de los *vasa vasorum*. Este ICAM-1 es fundamental en el proceso agrupamiento y migración de los leucocitos a través del endotelio unicelular hacia el espacio extracelular, por lo que se ha llegado a sugerir que éstas moléculas de adhesión favorecerían el reclutamiento de células inflamatorias dentro del aneurisma y la neovascularización exacerbaría el proceso central de la formación del aneurisma que no es otro que el infiltrado inflamatorio.

La posibilidad que la presencia de una infección persistente pueda hacer aparecer síntomas en los aneurismas, o favorecer su expansión es un concepto reciente, extrapolado de lo que ocurre en la enfermedad arterial oclusiva que también puede acompañarlos y en la cual existen fuertes presunciones microbiológicas y serológicas, a través de las reacciones de polimerasa en cadena, que la presencia de agentes tales como la *Chlamydia pneumoniae* y otros son capaces de favorecer el engrosamiento acelerado de la íntima, propio de una aterosclerosis, por estimular la producción de factores tisulares en el endotelio, activar la cascada de coagulación, promover la adhesión plaquetaria y la trombosis local, además de inducir la producción de células espumosas y la inestabilidad de las placas. Aunque en el caso de los aneurismas no se ha encontrado hasta ahora una asociación entre *Chlamydias* e incremento de la actividad de las MMP, ello no excluye un eventual rol en su desarrollo inicial y progresión por otros mecanismos proteolíticos a través de la producción de péptidos derivados de la elastina. Como ha quedado demostrado que un tratamiento con azitromicina reduce éste riesgo como también la aparición de eventos cardiovasculares adversos, parece aconsejable intentar reducir el ritmo de crecimiento de un aneurisma, o la posibilidad de aparición de complicacio-

nes, sometiendo a los portadores a una cura de erradicación de una semana con macrólidos, especialmente en casos con aterosclerosis asociada o ante el hallazgo de trombos intraluminales, por pequeños que éstos sean.^{24,25}

No está claro el real papel del tabaquismo en la génesis de los aneurismas, ya que éstos también se presentan en no fumadores, aunque parece clara su correlación con un mayor ritmo de expansión y con una aguda reducción de la distensibilidad arterial, tanto en normotensos como hipertensos, así como una significativa correlación negativa con la función endotelial evaluada mediante la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial. También se ha demostrado que el fumar reduce la vasodilatación basal dependiente del óxido nítrico, aunque no la estimulada. Las mujeres parecen más vulnerables que los hombres al efecto del trabajo, pese a la mayor distensibilidad arterial que las acompaña hasta la menopausia. Inicialmente se estimaba que la cotidiana u otros inactivadores de la alfa-1-antitripsina producto del metabolismo de la nicotina podían favorecer la degradación de las paredes arteriales, hechos que no han sido confirmados, y lo cierto por ahora es que tanto el ritmo de expansión como el riesgo de ruptura de los aneurismas parecen mayores entre los fumadores.

La reducción del ritmo de expansión de los aneurismas fue relacionada con el uso terapéutico de betabloqueadores que parecen incrementar la ligazón entre el colágeno y la elastina, lo que llevó a pensar que serían el tratamiento médico de los aneurismas, aunque su utilidad parece definitivamente desechada luego de algunos reportes de éste año que también destacan sus mayores efectos colaterales, por lo que es posible que su supuesto efecto esté relacionado más con la suspensión del tabaco, que suele acompañar la frecuente indicación de éstas drogas en cardiopatas. Igual cosa parece haber ocurrido con una supuesta correlación entre la presencia de aneurismas y los niveles lipídicos, la que hasta ahora no ha sido posible confirmar en forma independiente del tabaquismo en los análisis multivariados,²⁶ pese a que ahora se ha sugerido que las estatinas pudieran ser útiles en el manejo médico de los aneurismas, no por su efecto sobre los lípidos sino porque su acción inmunomoduladora pudiera deprimir la producción del MMP en la pared aórtica.^{27,28} Otra droga interesante de considerar, por su inocuidad, es la doxaciclina, la que pudiera ser efectiva para reducir el ritmo de expansión. Al respecto un pequeño estudio Finlandés²⁹ ha mostrado una reducción de la expansión del 50% en un grupo tratado comparado con el control después de 18 meses, lo que Baxter

en otro estudio piloto no pudo demostrar en aneurismas pequeños luego administrarles 50 mg/día de doxaciclina, aunque encontró notables cambios en los niveles plasmáticos de MMP-9.³⁰ En cuanto al hipotético rol que etiopatogénico que inicialmente se atribuyó a las alteraciones del metabolismo del cobre, cofactor enzimático en la síntesis de colágeno y la elastina y al zinc, cofactor en la síntesis de MMP, su real participación no ha podido ser demostrada hasta ahora en forma convincente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llana J, Carreño J, Cambor L: Patogenia de los aneurismas. En: Estevan JM. Tratado de Aneurismas. Barcelona, España: J Uriach & Cía, SA Eds, 1997; 71-81.
2. Treska V, Topolcan O: Plasma and tissue levels of collagen types I and III markers in patients with abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 2000; 19: 64-8.
3. Sumner D, Hokanson D, Strandness D *et al*: Stress-strain characteristics and collagen elastin content of abdominal aortic aneurysms. *SGO* 1970; 130: 459-66.
4. Carmo M, Colombo L, Bruno A *et al*: Alteration of elastin, collagen and their cross-links in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 543-9.
5. Pedersen E, Agerbaek M, Kristensen I *et al*: Wall shear stress and early atherosclerotic lesions in the abdominal aorta in young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 443-51.
6. Cheng K, Backer C, Hamilton G *et al*: Arterial elastic properties and cardiovascular risk/event. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 383-97.
7. Stillwell G: The law of laplace. Some clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 863-9.
8. Robicsek F, Tam W, Daugherty H *et al*: The applicability of Bernoulli's law in the process of enlargement and rupture of aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 472-4.
9. Inzoli F, Boschetti F, Zappa M *et al*: Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 667-74.
10. Origuchi N, Shigematsu H, Hatakeyama T *et al*: A clinicopathological study of familial abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 1996; 15: 26-32.
11. Van Keulen c, van de Akker E, Pals G *et al*: The role of type III collagen in the development of familial abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 65-70.
12. MacSweeney S, Skidmore C, Turner R *et al*: Unravelling the familial tendency to aneurysmal disease: Popliteal aneurysm, hypertension and fibrillin genotype. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 162-6.
13. Moñux G, Serrano F, Vigil P *et al*: Role of HLA-DR in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 211-4.

14. Sugimoto T, Sada M, Miyamoto T *et al*: Genetic analysis on HLA loci in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 215-8.
15. Pola R, Gaetani E, Santoliquido A *et al*: Abdominal aortic aneurysm in normotensive patients: association with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 445-9.
16. Treska V, Wenham P, Valenta J *et al*: Plasma endothelin levels in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 424-8.
17. Jacob T, Hingorani A, Ascher E: Examination of the apoptotic pathway and proteolysis in the pathogenesis of popliteal artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 77-85.
18. Lindholt J, Heickendorff L, Henneberg E *et al*: Serum-elastin-peptides as a predictor of expansion of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 12-6.
19. Lowrens H, Kwaan H, Pearce W *et al*: Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor expression by normal and aneurysmal human aortic smooth muscle cells in culture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 289-93.
20. Bode M, Mosorin M, Satta J *et al*: Increased amount of type III pN-collagen in AAA when compared with AOD. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 413-20.
21. Holberg A, Bergqvist D, Westman B *et al*: Cytokine and fibrinogen response in patients undergoing open abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 294-300.
22. Fukui D, Muyagawa S, Soeda J *et al*: Overexpression of transforming growth factor beta1 in smooth muscle cells of human abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 540-5.
23. Thompson M, Jones L, Nasim A *et al*: Angiogenesis in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 464-9.
24. Melissano G, Blasi F, Esposito G *et al*: Chlamydia pneumoniae eradication from carotid plaques. Results of an open, randomized treatment study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 355-9.
25. Chiu B, Viira E, Tucker W *et al*: Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of carotid artery. *Circulation* 1997; 96: 2144-8.
26. Lindholt, Heegaard N, Vammen S *et al*: Smoking, but not lipids, lipoprotein (a) and antibodies against oxidized LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 51-6.
27. Porter K, Naik J, Turner N: Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration. *J Vasc Surg* 2002; 36: 15-6.
28. Nagashima H, Aoka Y, Sakomura Y *et al*: A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of MMP-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2002; 36: 158-63.
29. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F *et al*: Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg* 2001; 34: 606-10.
30. Baxter B, Pearce W, Waltke E *et al*: Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: Report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1-12.