

## Repercusión cardiovascular de la diabetes mellitus de tipo II: estudio postmortem

Drs. Jesús Romero Silva\*, Claudia de Suárez\*\*, Hugo Giordano\*\*\*, Juan José Puigbó\*\*\*\*, José Avilán Rovira\*\*\*\*\*, Leticia Hamana\*\*\*\*\*

### RESUMEN

*La diabetes mellitus constituye un problema de salud mundial, considerada como equivalente a enfermedad cardiovascular por sus complicaciones. El objetivo de este trabajo es describir las características anatómopatológicas del corazón diabético, especialmente orientado hacia la enfermedad aterosclerótica coronaria y la miocardiopatía diabética. Unos 30 corazones de autopsias de pacientes diabéticos, hipertensos, con ambas enfermedades y normales, fueron estudiados macroscópicamente e histológicamente. Se compararon todos los grupos. Los corazones de los diabéticos presentaron cardiomegalia con pesos cardíacos entre 400 y 450 g, y remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo predominante (11/20). En el miocardio de ambos ventrículos (n = 40) se observó: fibrosis e hipertrofia de los cardiomiocitos (100 %), depósitos de proteoglucanos (19/40); infiltración adiposa (26/40); alteraciones de la microvasculatura en capilares (16/40), arteriolas (33/40) y vénulas (9/40). Todas las coronarias (n = 90) de los diabéticos presentaron enfermedad aterosclerótica, predominando las placas de tipo V, excéntricas, con remodelado positivo y los mayores porcentajes de estenosis luminal. Se concluyó que los cambios hallados al igual que los publicados en numerosas series internacionales, son inespecíficos y ningún caso reunió los criterios de miocardiopatía diabética. Se recomiendan estudios experimentales y la aplicación de técnicas de observación más precisas (inmunohistoquímica y ultraestructura) con la finalidad de puntualizar las alteraciones estructurales que pudiesen caracterizar esta enfermedad miocárdica.*

*Palabras clave: Diabetes mellitus. Hipertensión. Miocardiopatía. Aterosclerosis.*

\* Médico Patólogo egresado del posgrado de Anatomía Patológica. UCV.

\*\* Profesor Titular. Sección de Patología Cardiovascular IAP-UCV.

\*\*\* y \*\*\*\* Profesores Titulares. Cátedra de Cardiología. Unidad de

### SUMMARY

*Diabetes mellitus has become a world health problem and it has been considered as complicated as cardiovascular disease. The objective of this investigation is to describe the anatomic-pathological characteristics of the diabetic heart, specifically oriented to the coronary atherosclerosis and diabetic cardiomyopathy. The hearts obtained at autopsy of 30 patients with diabetes mellitus, hypertension, both diseases and normals, were examined macroscopically and histochemically, and the results compared between them. The hearts of the diabetic population had "cardiomegalia" with a cardiac weight between 400 and 450 g, with remodeling concentric of left ventricular hypertrophy predominant (11/20). In the myocardium of both ventricles (n = 40) the following was observed: interstitial fibrosis and hypertrophy of the myocardial cells (100 %), glycoprotein infiltration (19/40); adipose infiltration (26/40); the small vessels coronary abnormalities in the capillaries (16/40), arterioles (33/40) and venules (9/40). From the diabetics all the major coronaries (n = 90) presented atherosclerotic lesions, dominating of type V, eccentric plaques, with positive remodeled and higher percent grades of luminal stenosis. It was concluded that the changes found, as seen on other published cases in numerous international studies, are unspecific and in none of the cases met the criteria of the diabetic cardiomyopathy. More systematic studies of the diabetic myocardium in experimental and technical application of observation such as immunohistochemical and ultrastructural investigations are recommended in order to understand the structural changes that could characterize that myocardium disease.*

*Key words: Diabetes mellitus. Hypertension. Cardiomyopathy. Atherosclerosis*

Miocardiopatía. HUC-UCV.

\*\*\*\* Profesor Titular. Departamento de Medicina Preventiva y Social. UCV.

\*\*\*\*\* Profesor Instructor por concurso. Sección de Patología Cardiovascular IAP-UCV.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una endocrinopatía que puede afectar a todo el sistema cardiovascular y por ende, es considerada mundialmente junto a la hipertensión arterial, como uno de los principales factores de riesgo y/o equivalente de aterosclerosis coronaria y causa de cardiopatía isquémica con o sin infarto del miocardio, asociada a una considerable morbilidad y mortalidad, la cual ha incrementado su incidencia durante las últimas décadas. La DM comienza a ser una verdadera enfermedad para el paciente cuando aparecen sus complicaciones, siendo la más importante, la enfermedad aterosclerótica, debido a que causa el 80 % de sus muertes. Cuando se diagnostica la enfermedad, el 50 % de estos pacientes ya tienen complicaciones vasculares como: accidentes cerebro-vasculares y gangrena en miembros inferiores, todas consecuencias de la aterosclerosis arterial. Se estima que, para el año 2025, 64 millones de individuos sufrirán de esta enfermedad (1). Por otra parte, la alta frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes diabéticos, no adjudicable a la cardiopatía isquémica ni hipertensiva, es la base para señalar la existencia de una miocardiopatía específica, en este caso, miocardiopatía diabética. Sin embargo, no ha sido aún descrita ninguna característica anatómopatológica específica (2).

El envejecimiento de la población, el limitado ejercicio físico, el aumento de personas obesas y la adquisición de hábitos de alimentación caracterizados por un alto contenido de grasa y reducida cantidad de fibra, son elementos que determinan el aumento en la incidencia de la diabetes. También, existen los factores genéticos que evidencian variaciones significativas en la susceptibilidad al desarrollo de la DM entre los diferentes grupos étnicos, aunque, se deben considerar otros factores de riesgo importantes como, la dislipidemia, la hipertensión arterial y el estado protrombótico (3).

Los costos que genera la DM son elevados y aumentaron en las últimas décadas; los gastos en los servicios de salud, derivados del tratamiento y manejo de las complicaciones del diabético, así como aquellos asociados a la pérdida de productividad de las personas afectadas, son cuantiosos. Se informa que en Estados Unidos en 1997, el costo total por año fue de 98 billones de dólares, monto que representó el 5,8 % del presupuesto en salud, a pesar de que la población

con DM sólo constituye cerca del 6 % de los habitantes (4).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales entre los cuales el estilo de vida juega un papel fundamental. El conocimiento del estilo de vida y su medición es una prioridad para los médicos que atienden a pacientes con DM2, porque la modificación de estos factores puede retrasar o prevenir la aparición de la diabetes o cambiar su historia natural. Entre los dominios que integran el estilo de vida se han incluido conductas y preferencias relacionadas con el tipo de alimentación, actividad física, consumo de alcohol, tabaco u otras drogas, responsabilidad para la salud, actividades recreativas, relaciones interpersonales, actividades laborales y patrones de consumo (5).

Por otra parte la intolerancia a la glucosa (ITG), está asociada con el riesgo de desarrollar DM y por ende, se relaciona con las complicaciones micro y macrovasculares. El control de la hiperglicemia ha demostrado claramente reducción de las complicaciones microvasculares, y disminuye aunque no tan contundentemente, la enfermedad macrovascular. Se estima que anualmente cerca de un 5 % de las personas con ITG desarrollan DM y después de los 30 años de edad, prácticamente todos los individuos, se convierten en pacientes diabéticos (6).

Los trabajos realizados en nuestro país sobre los aspectos clínicos, fisiopatológicos de esta enfermedad son numerosos, pero es de hacer notar que las características anatómopatológicas de la diabetes mellitus, han sido reseñadas en muy pocos artículos científicos. En nuestra institución, sólo disponemos de un estudio post-mortem, donde se analizaron los hallazgos macro y microscópicos cardíacos de pacientes diabéticos fallecidos en el Hospital Universitario de Caracas entre 1983 y 1993, en el cual no se encontraron alteraciones específicas en el miocardio y en ningún caso de los 37 estudiados, se encontraron características que apoyara el diagnóstico de miocardiopatía diabética (7-9).

En un trabajo realizado en el Instituto Anatómopatológico UCV, sobre enfermedades del miocardio en un quinquenio (1995-1999), se comprobó que las miocardiopatías hipertensivas ocupaban el primer lugar con un porcentaje de 82 %, en tanto que las miocardiopatías metabólicas dentro de las que se encontraba la miocardiopatía secundaria a DM, representaban sólo el 1 %. El estudio detallado de los datos clínicos permitió descubrir que un

porcentaje alto (21 %) de los hipertensos, eran diabéticos (10).

El objetivo principal de este trabajo es comparar la extensión y severidad de las lesiones miocárdicas y de las alteraciones de la micro y macroangiopatía, coronarianas en corazones de diabéticos tipo II, con los hallazgos de corazones de individuos sin diabetes con y sin hipertensión arterial.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Población y muestra

Se realizó un estudio con 30 corazones de adultos igual y/o mayores de 20 años de edad, autopsiados en el Instituto Anatomopatológico-UCV en el período de dos años, desde junio de 2002 hasta junio de 2004.

Se incluyeron en el estudio, 20 corazones de pacientes fallecidos en el Hospital Universitario de Caracas, con el diagnóstico de DM de tipo 2 (con o sin hipertensión arterial; con o sin clínica de enfermedad coronaria; con o sin insuficiencia cardíaca) y un grupo de 10 casos sin diagnóstico clínico de DM con o sin hipertensión arterial, (con o sin clínica de enfermedad coronaria y corazones normales (grupos controles y de comparación).

Los corazones mencionados, fueron examinados y el material procesado según los procedimientos habituales para este tipo de patología, propuestos por la Sección de Patología Cardiovascular.

### Aspectos clínicos

En la Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario de Caracas fueron recolectados y analizados los siguientes datos clínicos: identificación personal e historia clínica del paciente, edad, género, diagnósticos clínicos de DM, hipertensión arterial, síndrome coronario agudo y crónico, enfermedad pulmonar crónica obstructiva, insuficiencia cardíaca y otros diagnósticos con o sin relación con las enfermedades que causaron la muerte.

Se consignaron las complicaciones de la DM tales como: arteriopatías periférica, retinopatía, nefropatía y los factores de riesgo: tabaquismo, alcoholismo y enfermedades ocupacionales, tipo de obesidad calculado según el índice de masa corporal (IMC= peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>), según WHO/NUT/NCD/98, Geneva, 1998.

### Estudio morfológico de los casos

#### Examen macroscópico del corazón

Los corazones obtenidos de las autopsias, fueron pesados, lavados en fresco y rellenados con algodón para su posterior fijación en solución de formalina al 10 %. Después de 24 horas, los corazones se pesaron fijados, se fotografiaron y describieron con la metodología sistemática y segmentaria previamente determinada. Para el peso cardíaco se tomaron en cuenta los valores normales del peso cardíaco para ambos géneros: masculino y femenino, 294,4 y 258,4 g respectivamente (con un error estándar de prácticamente 5 gramos). Las medidas de las paredes ventriculares abarcó todo el espesor de la pared ventricular desde el epicardio hasta el endocardio, sin medir los músculos papilares y las de los tractos de entrada y de salida, desde los anillos valvulares hasta el ápex ventricular. Se evaluó el tipo de remodelado del ventrículo izquierdo (concéntrico y excéntrico). Figura 1. Todos los datos fueron consignados y analizados.

#### Examen macroscópico de las coronarias

Antes de abrir las cavidades cardíacas, las 90 coronarias (3 coronarias /caso) fueron examinadas *in situ*, realizando cortes o secciones transversales cada 0,5 cm en los 7 primeros centímetros desde su nacimiento en la aorta. Se estudiaron, las tres coronarias: coronaria derecha, coronaria izquierda y coronaria descendente anterior. Macroscópicamente, las lesiones ateroscleróticas fueron clasificadas en: placas no complicadas y complicadas con ulceración, trombosis y calcificación, concéntricas y excéntricas con remodelado positivo o negativo indicando el grado de oclusión de la luz arterial y midiendo la extensión de las lesiones de acuerdo a la clasificación de Thomas y Pazios (11).

Posteriormente, se tomaron fragmentos para el estudio histológico, de las paredes ventriculares: pared lateral y septum interventricular del ventrículo izquierdo a la altura de la porción media de los músculos papilares y en la cara posterior y anterior del ventrículo derecho, de ambas aurículas y unos fragmentos del triángulo de Koch cuyo corte pasa por la porción media de la sigmoidea aórtica posterior no coronaria.

### Examen microscópico (microscopio de luz)

Las muestras fueron procesadas según las técnicas habituales de inclusión en parafina y los cortes teñidos con coloración histológica de rutina: (hematoxilina-eosina) y coloraciones especiales tales como tricómico de Van Giesson para identificar fibras colágenas y fibras musculares, PAS o técnica del ácido periódico-Schiff para los radicales aldehídos y azul alciano para los proteoglicanos ácidos.

Las variables a estudiar en el miocardio fueron descritas y consignadas en dos grupos. Las del compartimiento miocítico: hipertrofia y atrofia, degeneración hidrópica, basofílica, pigmento de lipofuscina, necrosis celular y degeneración miofibrillar y las de la matriz extracelular o compartimiento no miocítico, en fibrosis reactiva y reparativa. Se graduó la fibrosis endomisial y perimisial de acuerdo a su extensión en: grado 1 (tejido conjuntivo intersticial normal); grado 2 (fibrosis que involucra un grupo de fibras vecinas); grado 3 (fibrosis extendida a otros tractos fibrosos perimisiales); grado 4 (fibrosis reparativa con atrofia marcada de cardiomiocitos). La presencia de proteoglicanos fue evidenciada mediante coloración con azul alciano y evaluada en positivo débil y fuerte. Las lesiones de la microvasculatura se describieron en las arteriolas, vénulas y capilares.

Las lesiones ateroscleróticas de las coronarias se diagnosticaron según los seis tipos principales descritos por Sary y col. (12).

### Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los corazones de pacientes autopsiados con enfermedades infecto-contagiosas y pacientes <de 20 años de edad.

### Clasificación general del material

El material se dividió en cuatro grupos tomando como principal criterio el diagnóstico de DM e hipertensión arterial como se señala a continuación:

1. Corazones de pacientes diabéticos con hipertensión arterial.
2. Corazones de pacientes hipertensos no diabéticos.
3. Corazones de pacientes diabéticos sin hipertensión arterial.
4. Corazones normales de pacientes fallecidos por causas no cardiovasculares (grupo control).

### Análisis estadístico

Para las variables categóricas se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> o la prueba exacta de Fisher dependiendo de la magnitud de la frecuencia esperadas. Las variables numéricas se analizaron comparando las medias con análisis de varianza o rangos con prueba de Wilcoxon, dependiendo de la variabilidad.

## RESULTADOS

### Clínicos

La mayoría de los pacientes para el momento del fallecimiento, se encontraban entre la quinta y séptima décadas de la vida, siendo el promedio de edad para los diabéticos tanto hipertensos como no hipertensos de 63,9 años. En cuanto al género se observó un predominio del sexo masculino sobre el femenino en todos los grupos estudiados. Los datos clínicos principales así como algunos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como obesidad, tabaquismo están contenidos en el Cuadro 1 y en la Figura 1. El sobrepeso y la obesidad no estuvieron presentes en la mayoría de los casos tanto en el grupo de hipertensos como en los del grupo control. En el grupo de los diabéticos (n = 20) se encontraron sólo 2 casos de obesidad y 8 con sobrepeso.

Las complicaciones tardías más frecuentes de la diabetes como los son: nefropatía, retinopatía e insuficiencia cardíaca congestiva, se observaron más en los diabéticos no hipertensos. Por ejemplo, la nefropatía, se documentó en un total de 14 pacientes, siendo más frecuente (80 %) en el grupo de diabéticos sin hipertensión arterial. La presencia de retinopatía se observó sólo en 3 pacientes, 2 de los cuales eran diabéticos no hipertensos en cambio la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue más frecuente en el grupo de los diabéticos-hipertensos.

### Hallazgos macroscópicos

#### Hallazgos del corazón

El estudio macroscópico del corazón reveló que en su mayoría estaban aumentados de peso, siendo muy similares en los grupos de diabéticos con hipertensión, sin hipertensión y en los hipertensos sin diabetes. El grupo control normal mostró un promedio de peso cardíaco dentro de límites normales (330 ± 9,7). El análisis de varianza reveló una diferencia estadísticamente significativa en el grupo

## REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR

Cuadro 1

Hallazgos clínicos (n = 30)

Grupos	1	2	3	4	Todos
Edad (x +Ds)	63,9 + 7,47	48 + 18,6	63,9 + 10	69,6 + 17,1	
Género:					
Masculino	4	4	8	4	20
Femenino	6	1	2	1	10
IMC	23 + 25,5	24,6 + 4,8	25,48 + 2,5	18,7 + 3,2	
Obesidad	2	0	0	0	2
Sobrepeso	1	3	7	0	11
Nefropatía	3	2	8	1	14
Retinopatía	1	0	2	0	3
ICC	8	0	5	1	14
Tabaquismo	5	2	7	2	16

IMC: Índice de masa corporal

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

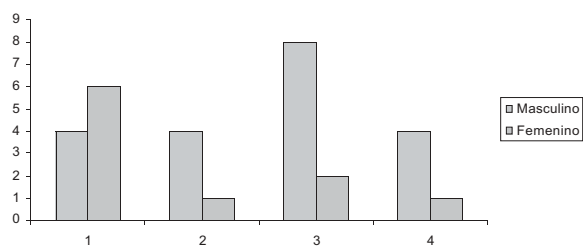


Figura 1. Distribución de los casos por género y por grupo.

control normal con respecto a los tres grupos patológicos. En cuanto al remodelado del ventrículo izquierdo, el tipo más frecuente fue el concéntrico observado principalmente en los corazones de hipertensos diabéticos (8/16). Cuadro 2. Figura 2.

Todos los corazones estudiados (100 %) mostraron lesiones ateroscleróticas complicadas y no complicadas en la aorta ascendente. En un solo caso de diabético no hipertenso se comprobó la presencia de cicatriz de infarto miocárdico.

### Hallazgos macroscópicos de las coronarias

Las lesiones ateroscleróticas fueron observadas en las coronarias de todos los corazones (n = 30) con compromiso de un vaso (5/30); dos vasos (7/30) y

Cuadro 2

Hallazgos macroscópicos del corazón (n = 30)

Variables	Grupos			
	1	2	3	4
Pesos cardíacos				
Promedios (g)	433±11,9	431±10,1	427±11,3	330±9,7
Tractos de entrada				
Promedios (mm)				
VI	77,4	72,8	76,8	69,0
VD	75,5	66,4	69,5	72,0
Tractos de salida				
Promedios (mm)				
VI	78,0	77,0	81,0	76,3
VD	83,9	84,0	87,0	85,2
Espesor paredes ventriculares				
promedios (mm)				
VI	12,6	13,4	14,2	13,0
VD	3,1	3,4	4	3,8
Tipo de remodelado				
Concéntrico	8	3	3	1
Excéntrico	2	2	3	2
Normal	0	0	4	2

tres vasos (18/30), siendo más frecuentes en los grupos 1 y 3. El tipo de placa aterosclerótica en los diabéticos presentó diferencias morfológicas con relación a las observadas en los grupos controles (hipertensos y normales): en las tres coronarias hubo un predominio franco de placas ateroscleróticas de tipo excéntrico (46 vs. 19) con remodelado positivo. Cuadro 3. Figura 3.

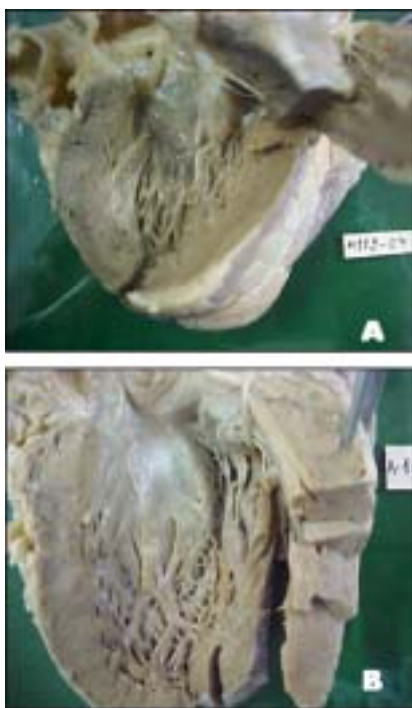


Figura 2. Fotografía del aspecto macroscópico del remodelado del VI en corazones de diabéticos. A) Remodelado concéntrico; B) Remodelado excéntrico.

La mayoría de las placas ateroscleróticas se localizaron en el primer centímetro de la emergencia de la arteria y este hallazgo fue muy similar en los tres vasos de los cuatro grupos, aunque eran más extensas en el grupo de diabéticos-hipertensos. Cuadro 4.

### Hallazgos microscópicos del miocardio

#### Compartimiento no miocítico

El estudio de las variables morfológicas mostró un cambio importante en la matriz extracelular, dado especialmente por la presencia de fibrosis, presente en casi todos los casos, siendo más intensa en el ventrículo izquierdo que en el derecho. Cuadro 5. El tipo de fibrosis más frecuente fue la reactiva. La fibrosis perivascular estaba presente en la mayoría de los casos y en cuanto a la fibrosis reparativa o “en parches”, fue más frecuente en ambos ventrículos de los corazones con diabetes (31/40,) así como el

Cuadro 3

Hallazgos macroscópicos (n = 90)

Grupos	1	2	3	4	Todos
Coronaria izquierda					
Aterosclerosis	8	4	9	4	25
Tipo de placa					
concéntrica	1	0	0	1	2
excéntrica	7	4	9	3	23
trombosis	0	0	1	0	1
Coronaria derecha					
Aterosclerosis	9	3	8	5	25
Tipo de placa					
Concéntrica	1	0	0	1	2
Excéntrica	8	3	8	4	23
Trombosis	1	0	0	0	1
Coronaria descendente anterior					
Aterosclerosis	10	4	6	3	23
Tipo de placa					
Concéntrica	2	0	0	2	4
Excéntrica	8	4	6	1	19
Trombosis	0	0	0	0	0



Figura 3. Fotografía de una sección transversal de un corazón de diabético donde se evidencia remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo.

grado de fibrosis (IV) en 10 casos vs. 1 caso del grupo control. Cuadro 6. Figura 4.

El aumento de proteoglucanos y la infiltración adiposa de la matriz extracelular, 19/40 y 26/40 respectivamente, fueron mayores en los diabéticos con y sin hipertensión que en el miocardio de los no diabéticos (5/40 y 7/40) Figura 5 y 6.

## REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR

Cuadro 4

Localización (cm) de las placas ateroscleróticas en las coronarias

Grupos	CI promedio	CD promedio	CDA promedio
1	1,55	1,72	1,35
2	0,7	0,7	0,6
3	0,85	0,8	0,5
4	0,9	1,1	0,8

CI: coronaria izquierda; CD: coronaria derecha; CDA: coronaria descendente anterior.

Un parámetro bien importante estudiado en el compartimiento no miocítico, fue la lesión de la microvasculatura. Se documentó la presencia de lesiones en la pared de capilares, arteriolas y vénulas. Se observó principalmente un engrosamiento

importante de la pared vascular puesto de manifiesto con el PAS o técnica del ácido periódico-Schiff. Las arteriolas fueron el tipo de vaso más afectado, especialmente en los grupos de pacientes diabéticos en ambos ventrículos: 33/40 vs. capilares (16/40) y vénulas (9/40). Un hallazgo interesante observado de forma casi constante en los diabéticos, fue el aumento aparente (no cuantificado) de la densidad capilar en ambos ventrículos Figura 7.

### Compartimiento miocítico

Se encontraron algunas alteraciones y cambios morfológicos en los cardiomiocitos: la hipertrofia celular se apreció en el miocardio de casi todos los ventrículos de los diabéticos siendo más intenso en el izquierdo que en el derecho. Figura 8.

La presencia de pigmento de lipofuscina intracelular, fue más frecuente en los pacientes con diabetes. La necrosis celular focal aunque fue un hallazgo raro (8/30), también fue más frecuente en el grupo de diabéticos (6/8).

Cuadro 5

Hallazgos microscópicos miocardio de ventrículos (n = 40)

Grupos Variables/ ventrículo	1 VI	2 VD	3 VI	4 VD	Todos VI	VD	VI	VD	VI	VD
<b>Compartimiento no miocítico</b>										
Fibrosis reactiva:										
Endomisial	9	9	2	2	7	8	1	1	19	20
Perimisial	9	8	3	3	10	8	2	1	24	20
Perivascular	10	10	5	5	10	8	4	3	29	26
Fibrosis reparativa	7	8	1	0	9	7	1	0	18	15
Microvasculatura:										
Arteriolas	9	8	3	2	8	8	1	1	21	19
Capilares	5	5	2	2	3	3	2	1	12	11
Vénulas	4	2	1	2	1	2	1	1	7	7
Proteoglicanos	6	4	1	3	5	4	1	0	13	11
Infiltración adiposa	9	9	0	4	2	6	0	3	11	22
<b>Compartimiento miocítico</b>										
Hipertrofia celular	10	8	4	4	10	9	4	4	28	25
Necrosis celular	3	4	0	1	3	2	2	1	8	8
Degeneración hidrópica	8	7	4	3	5	8	3	2	20	20
Pigmento lipofuscina	10	7	2	1	7	6	4	4	23	18

Cuadro 6

Distribución de los grados de fibrosis en ambos ventrículos

Grupos/ ventrículos	1		2		3		4	
Grados de fibrosis	VD	VI	VD	VI	VD	VI	VD	VI
I	1	1	2	2	3	1	3	2
II	4	4	1	1	3	4	2	2
III	2	2	2	2	3	2	0	0
IV	3	3	0	0	1	3	0	1

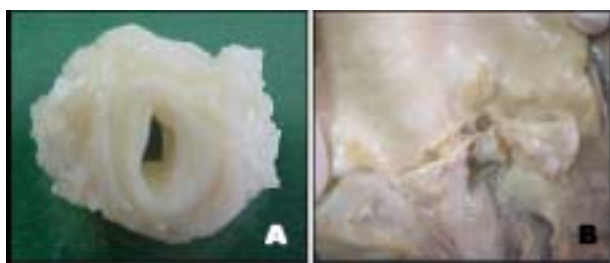


Figura 4. A) Fotografía de una sección transversal de una coronaria mostrando la presencia de una placa excéntrica; B) Válvula aórtica y aorta ascendente donde se observa calcificación de la válvula y lesiones complicadas con ulceración y calcificación.

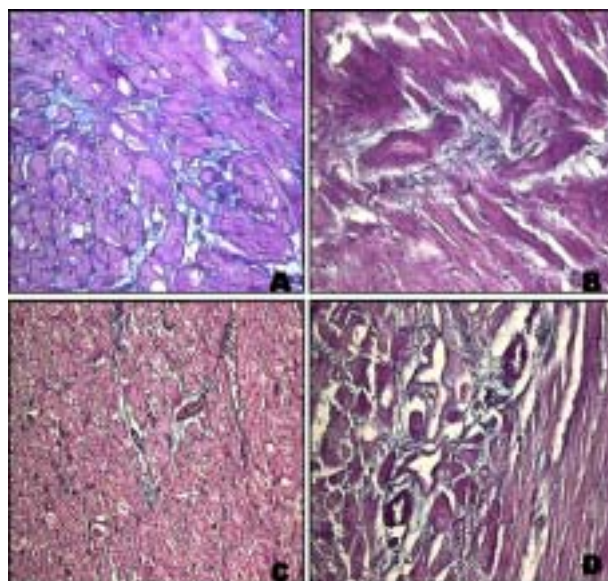


Figura 6. Microfotografías que muestran la presencia de proteoglicanos en la matriz extracelular en el compartimiento no miocítico puesto en evidencia con las coloraciones de PAS-Alcian blue y hierro coloidal. A) Localización peri y endomisial (100X); B) Proteoglicanos endomisiales (200X); C) localización perimisial (40X); D) los proteoglicanos alrededor de la microvasculatura (200X).

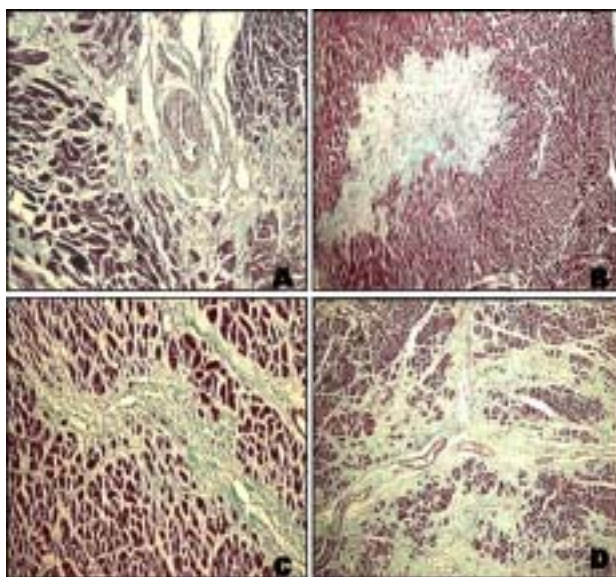


Figura 5. Microfotografías que muestran cambios en la matriz extracelular colágena en el compartimiento no miocítico con la coloración de tricrómico de Gomori. A) Fibrosis perimisial, endomisial y perivasculares en el ventrículo izquierdo de un corazón diabético (100X); B) Ejemplo de un área de fibrosis reparativa o "parche" (40X); C) Ejemplo de fibrosis grado 3, los parches de fibrosis reparativa unidos mediante puentes (100X); D) Fibrosis grado 4 caracterizada por áreas hipocelulares, con atrofia severa de cardiomiocitos y puentes.



## REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR

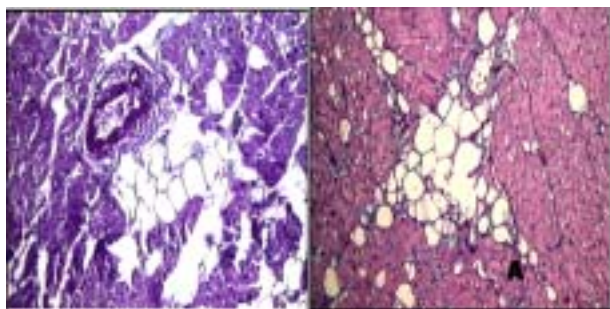


Figura 7. Microfotografía que señala la infiltración adiposa del miocardio en ambos ventrículos. A) Ventrículo izquierdo de un diabético donde se observa la presencia de células adiposas en la cercanía de los vasos intramurales (200X); B) Otro caso de infiltración adiposa más severa en el ventrículo derecho de un diabético (200X).

La degeneración hidrópica vacuolar moderada y focal fue un hallazgo inespecífico que no mostró preferencia por ninguno de los grupos. Se observó en un total de 20/30 casos tanto en el ventrículo izquierdo como en el derecho.

### Hallazgos microscópicos de las coronarias

Se pudo constatar que la totalidad de los vasos estudiados presentaban lesiones microscópicas ateroscleróticas. Cuadro 7. Las placas observadas fueron en su mayoría excéntricas y con remodelado positivo en los diabéticos, mientras que en los pacientes sin diabetes predominaron las placas de tipo concéntrico. Los porcentajes de oclusión, evaluados previamente en el examen macroscópico

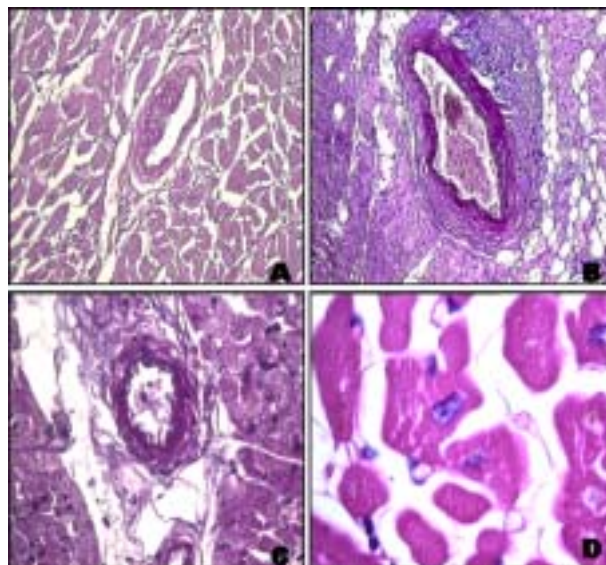


Figura 8. Microfotografías que muestran lesiones de la microvasculatura. A) Arteria intramural de mediano calibre donde se observa engrosamiento excéntrico de la íntima en el miocardio de un paciente diabético (100X); B) Otra arteria de mediano calibre donde se observa con la técnica de PAS la presencia de material PAS positivo en toda la pared (100X); C) La técnica de PAS permite observar la hialinosis de la pared en esta arteriola (400X); D) Proliferación capilar con engrosamiento difuso de las paredes capilares (1000X).

no variaron mucho en el estudio microscópico. Sin embargo, en los diabéticos-hipertensos se registraron los porcentajes de estenosis lumenares más altos, aunque ninguno sobrepasó el 50 % del diámetro luminal vascular.

Cuadro 7

Hallazgos microscópicos en coronarias (n = 90)

Grupos Vaso	1			2			3			4		
	CI	CD	CDA	CI	CD	CDA	CI	CD	CDA	CI	CD	CDA
Tipo de placa concéntrica	4	2	6	4	3	2	5	3	3	1	4	1
excéntrica	6	8	4	1	2	3	5	7	7	4	1	4
Obstrucción promedio (%)	46	48	47	21	18	22	30	35	47	35	42	44
Tipo según Stary												
III	2	0	3	3	3	0	1	2	2	1	2	1
IV	0	1	0	1	0	3	1	1	2	0	0	1
V	6	9	6	1	2	2	8	6	6	4	3	3
VI	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Cuando se evaluaron las lesiones atero-escleróticas según la clasificación de Stary, se observó que la mayoría presentaron características del tipo V, seguidas por las de tipo III, VI y IV. Las lesiones de tipo VI se encontraban en coronarias de pacientes diabéticos. Figura 10.

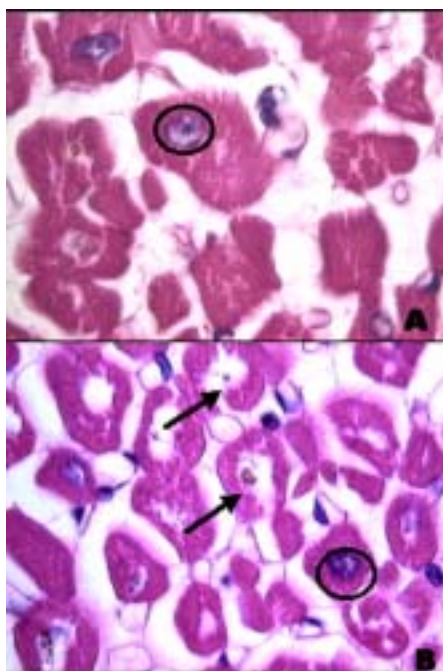


Figura 9. Microfotografía que muestra las alteraciones morfológicas en los cardiomiocitos: A) corte histológico teñido con tricrómico de Gomori donde se observa la hipertrofia celular (círculo), los núcleos de los cardiomiocitos se observan aumentados de tamaño, con irregularidad de la membrana nuclear y algunos con un pequeño nucleolo; B) Corte teñido con hematoxilina y eosina donde se observa la hipertrofia celular (círculo) y la presencia de pigmento de lipofuscina intracitoplasmático (flechas) (1000X).

## DISCUSIÓN

La DM aumenta la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares lo que ha sido demostrado en numerosos estudios clínico-epidemiológicos. Una de las razones principales para explicar este hecho, es la estrecha relación existente entre la DM y la aterogénesis (13).

En este trabajo, los objetivos se orientaron hacia la complicación cardiovascular de la diabetes, específicamente sobre la enfermedad atero-

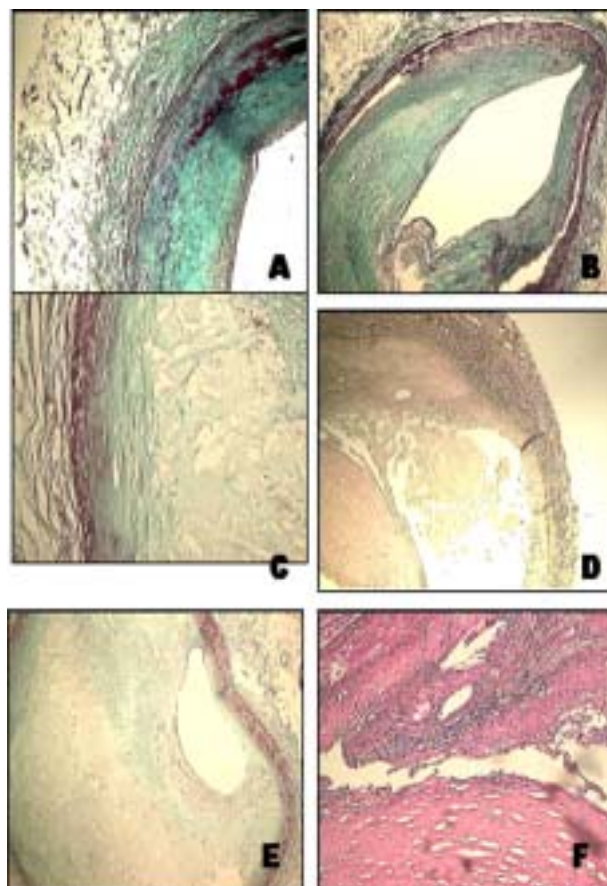


Figura 10. Microfotografías que muestran distintos espectros de las lesiones en las coronarias: A) Coloración de tricrómico de Gomori, se observa una placa atero-esclerótica de tipo III de la clasificación de Stary; B) Caso donde se observa una lesión de tipo IV; C) Presencia de cristales de colesterol en la pared de una coronaria de diabético; D) Lesión de tipo V; E) Obstrucción de un 90% de la luz de la coronaria izquierda de un diabético. F) En algunas coronarias pertenecientes a corazones de diabéticos se observó la presencia de abundante infiltrado inflamatorio mixto en la pared.

esclerótica coronaria y la miocardiopatía diabética. El tipo de diabetes estudiado fue la de tipo 2, no encontrándose ningún caso de diabetes de tipo 1 autopsiado en el lapso de tiempo de duración de esta investigación.

Varios estudios demostraron la relación de los factores de riesgo cardiovasculares con la DM2 y más recientemente hallaron que los diabéticos presentaban índice de masa corporal elevado, dislipidemia, hipertensión arterial y sedentarismo comparados con los no diabéticos (14).

En el presente estudio, el análisis de las historias clínicas reveló que la mayoría de los pacientes se encontraban para el momento de la muerte entre la sexta y séptima décadas de la vida. Pudimos demostrar la relación que existe entre la DM y el índice de masa corporal y algunas complicaciones de la enfermedad como: nefropatía, retinopatía e insuficiencia cardíaca.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los hallazgos más importantes en este trabajo, fueron las lesiones ateroscleróticas coronarias en los diabéticos. El examen macroscópico de las coronarias nos reveló que todos nuestros casos presentaban enfermedad aterosclerótica, demostrándose además, afectación de los tres vasos en la mayoría de los corazones. Igualmente, pudimos observar que las lesiones ateroscleróticas de los diabéticos eran más severas en cuanto a su estructura macroscópica (remodelado positivo) y a los tipos histológicos. Desde hace tiempo, la aterogénesis ha sido relacionada con un control deficiente de la diabetes y se ha demostrado que la hiperglicemia sostenida sumada a la resistencia insulínica, desencadenan una serie de eventos bioquímicos que facilitan la formación de placas ateroscleróticas en las coronarias (15). Estudios clínicos en pacientes diabéticos asintomáticos para la enfermedad coronaria, revelaron macroangiopatía en algunos de ellos. Este hecho reforzaría la hipótesis de que la enfermedad del músculo cardíaco del diabético existe como entidad clínica independiente (16). Se ha hipotetizado que a diferencia de la aterosclerosis clásica, la macroangiopatía diabética, presenta mayor infiltración inflamatoria y mayor acúmulo de matriz extracelular. Trabajos comparativos en arterias periféricas de diabéticos y no diabéticos han demostrado lesiones histológicas iguales, pero con inmunohistoquímica se observaron mayor cantidad de células T y macrófagos, cúmulos de fibronectina y mayor expresión de factor de necrosis tumoral (17). También se ha sostenido que la calcificación de la capa media de las arterias de los miembros inferiores es típica de la arteriopatía diabética (18).

La miocardiopatía diabética es considerada como una enfermedad cardíaca producida por la DM en sí misma, que se caracteriza por la existencia de disfunción ventricular diastólica, sistólica o mixta. Este término introducido por Rubler y col. en 1972, es controversial (19). Usualmente se describen alteraciones de la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo en los diabéticos, el cual puede presentar hipertrofia concéntrica y en ocasiones,

hipertrofia excéntrica. Por esta razón, hicimos hincapié en el peso y medidas del corazón. El peso del corazón es la medida de masa más importante, especialmente para el diagnóstico de hipertrofia cardíaca, factor de riesgo para eventos cardiovasculares agudos. El peso cardíaco varía dependiendo del índice de masa corporal, el género, la edad, por lo cual fueron tomados en cuenta estos factores en el presente estudio. Los pesos cardíacos de los grupos de diabéticos con y sin hipertensión arterial y de los hipertensos sin diabetes mostraron unos promedios de peso muy por encima del rango normal aceptado en nuestro país (20). Este hallazgo puede ser atribuido en dos de los grupos, a la hipertensión arterial de larga data. En una investigación experimental realizada por Factor y col., observaron que el peso cardíaco de los individuos diabéticos era más bajo, comparado con los de pacientes hipertensos y diabéticos con hipertensión arterial (21). Diversos trabajos han demostrado diferencias marcadas entre los hallazgos macro y microscópicos de los corazones diabéticos sin hipertensión arterial, con hipertensión sin diabetes o con ambas enfermedades (22,23).

Las alteraciones morfológicas macroscópicas e histológicas que caracterizan la miocardiopatía diabética no han sido aún bien determinadas. Los trabajos de la anatomía patológica de la DM en el corazón son escasos en relación con los clínico-epidemiológicos. La enfermedad muscular cardíaca diabética constituye un riesgo relativo 2,4 veces mayor en hombres y 5,1 veces en mujeres diabéticas. La miocardiopatía diabética comprende: macroangiopatía coronaria extramural; la microangiopatía en capilares y arteriolas intramurales; la neuropatía autonómica y la disfunción metabólica de células cardíacas. Algunos autores puntualizan las bases anatomopatológicas especialmente referentes a los cambios estructurales de la microvasculatura (24).

Los estudios histológicos de los corazones de los pacientes diabéticos hipertensos fallecidos han demostrado lesiones proliferativas del endotelio en arterias pequeñas y arteriolas con filamentos PAS positivos entre las células endoteliales y depósitos de sustancia PAS positivas dentro de las arterias intramurales pequeñas y arteriolas en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin hipertensión arterial; hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial y proliferación sub-endotelial en arterias intramurales de pacientes que murieron por falla cardíaca con arterias coronarias normales; proliferación endotelial de vasos pequeños en pacientes diabéticos no

hipertensos; aneurismas saculares localizados en las arteriolas y los capilares y por último engrosamiento de la membrana basal capilar (25).

En otros estudios realizados mediante biopsias endomiocárdicas de pacientes diabéticos, se han encontrado: fibrosis focal, proliferación de la íntima de las arterias pequeñas, acumulación de colágeno en el intersticio, hipertrofia miocárdica (aumento del diámetro de los cardiomiocitos) y engrosamiento segmentario de la membrana basal capilar (26).

En un trabajo realizado por Shimizu y col., los hallazgos microscópicos mostraron especialmente la presencia de fibrosis más marcada en los diabéticos, localizada especialmente a nivel endomisial y perivascular (27). Nosotros pudimos observar hallazgos similares en nuestros casos, los cuales fueron puestos de manifiesto con la coloración especial de tricrómico de Gomori. En cuanto a los grados de la fibrosis, los casos de diabéticos hipertensos mostraron una fibrosis más severa que el resto de los grupos estudiados.

La patogénesis de la fibrosis en el corazón del diabético es desconocida, pero ésta ha sido reconocida por muchos años y se ha postulado que se debe, al menos en parte, a la microangiopatía. Cuando el corazón de los diabéticos es afectado por hipertensión o enfermedad coronaria arterial, esto se suma al efecto de la microangiopatía y produce daños crónicos por isquemia que resultan en cicatrización fibrosa difusa del miocardio (28). El hallazgo de necrosis de cardiomiocitos y células endoteliales fue una característica importante en otros trabajos. En nuestro caso esta no fue importante y se presentó en un número reducido de casos.

Las alteraciones propias de los cardiomiocitos en la diabetes incluyen especialmente la hipertrofia celular y la miocitólisis como ha sido demostrado especialmente en biopsias endomiocárdicas (29). Las bases fisiopatológicas de las alteraciones celulares son básicamente, el acúmulo de productos tóxicos por la glicosilación terminal y las alteraciones del metabolismo energético así como el acúmulo de hidrogeniones y el aumento del estrés oxidativo. La disfunción diastólica se basa en las alteraciones neurovegetativas cardíacas observadas en esta enfermedad. Ha sido demostrado experimentalmente que la hipertrofia ventricular puede regresar con el uso de beta-bloqueadores (30). Los resultados de dichos estudios son similares a los nuestros en cuanto a la hipertrofia celular, pero la miocitólisis fue un hallazgo observado sólo en un

caso de nuestro estudio, perteneciente al grupo de diabéticos no hipertensos. Otro hallazgo similar a lo descrito por estos autores fue la presencia de infiltración adiposa en el intersticio del miocardio, la cual se comprobó sobre todo en el grupo de corazones de diabéticos.

Estudios post-mortem ha demostrado también la presencia de depósitos de proteoglicanos extracelulares en el músculo cardíaco de pacientes diabéticos, estos deben ser bien diferenciados de la fibrosis y para ello deben ser utilizadas tinciones especiales. En nuestro estudio se pudo corroborar la presencia de estos depósitos mediante la técnica de PAS- azul alciano. Sin embargo, cabe señalar que nuestros resultados al respecto no son comparables con los obtenidos por estudios similares ni son lo esperado por nosotros. Lo que se puede aseverar es que los proteoglicanos estuvieron presentes en mayor número de casos y con mayor intensidad en los grupos con diabetes.

El daño microvascular intramiocárdico ocasionado por la diabetes se puede expresar como fibrosis perivascular, engrosamiento difuso de la pared vascular (PAS positivo) y aumento del diámetro vascular (31). Esto pudo ser observado en la totalidad de los diabéticos estudiados. En los hipertensos sin diabetes, nos llamó la atención que estos hallazgos estuvieron presentes en menor medida y con un predominio de la fibrosis perivascular.

En este trabajo no se sustentó la base morfológica de la disfunción autonómica. Ha sido demostrado denervación en los corazones diabéticos, sin embargo, recientes trabajos han desmentido estos hallazgos (32).

En general, los hallazgos morfológicos de este estudio fueron muy similares en los grupos de diabéticos con y sin hipertensión arterial y en los hipertensos sin diabetes y en las series estudiadas en otros ámbitos (33,34). Nos es difícil asegurar que alguno de estos cambios son atribuibles a una patología o a la otra, sin embargo, es interesante señalar que el grupo de diabéticos sin hipertensión presentó los cambios más marcados, por lo que pudiera deducirse que son consecuencia de los efectos directos de la diabetes sobre el miocardio.

### Conclusiones y recomendaciones

En este trabajo se demostró una vez más, la inespecificidad de las lesiones macro-microscópicas

de los corazones diabéticos, excepto las observadas en las placas ateroscleróticas de las tres coronarias, las cuales fueron de mayor severidad que las del grupo control así como algunos parámetros microscópicos como la fibrosis, alteraciones de la microvasculatura lipomatosis miocárdica y depósitos de proteoglucanos.

Concluimos que los estudios deben continuar en esta línea de investigación, la cual es prioridad de salud en el mundo.

En el futuro recomendamos realizar trabajos de esta naturaleza en animales de experimentación con grupos interdisciplinarios. Igualmente se recomienda recurrir a la inmunohistoquímica y ultraestructura con el objetivo de aportar nuevos elementos morfológicos que aclaren la patogénesis de la miocardiopatía diabética pura y establecer la causa de la insuficiencia cardíaca congestiva en este tipo de paciente.

#### REFERENCIAS

- Steiner G. Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetología*. 1996;39:1655-1661.
- Donnelly R Emslie-Smith A M, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2000;320:1062-1066.
- Turner RC, Milins H, Neil HAW, Stratton IM, Manley DR, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-828.
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "Metabolic Syndrome" and Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2002;51:3120-3127.
- Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med*. 1998;105(Suppl 1A):4-14.
- Grundy S, Benjamin I, Burke G, Chait A, Eckel R, Howard B, et al. Diabetes an cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-1146.
- Planchart A. "Consideraciones generales sobre el tratamiento de la diabetes mellitus". *Gac Méd Caracas*. 1991;4:313-315.
- Pimentel E. Juicio crítico sobre consideraciones generales sobre el tratamiento de la diabetes mellitus. *Gac Méd Caracas*. 1991;4:313-315.
- Sanabria E. Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Estudio anatomopatológico en autopsias. Tesis ascenso. Fac. Med. UCV. 1996.
- Suárez C, Velásquez G, Avilán J, Puigbó J, García M. Enfermedades del miocardio: Estudio en 1891 autopsias (1994-1999). *Gac Méd Caracas*. 2001;109:497-507.
- Thomas AC, Pazios S. The post-mortem detection of coronary artery lesion using coronary arteriography. *Pathology*. 1992;24:5-11.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE. A Definition of advanced lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council o atherosclerosis. American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.
- Sánchez-Recalde A, Kaski J. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: Perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:751-763.
- Lam T, Liu L, Janus E, Lam K, Hedley A. Fibrinogen, other cardiovascular risk factors and diabetes mellitus in Hong Kong: One community with high prevalence of Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2000;17:798-806.
- Raev D C. Evolution of cardiac changes in young insulin-dependent (Type1) diabetic patients; on more puzzle of diabetic cardiopathy. *Clin Cardiol*. 1993;16:784-790.
- D'Elia J, Weinrauch L, Healy R, Liberto J, Bradley R, Leland O. Myocardial dysfunction without coronary artery disease in diabetic renal failure. *Am J Cardiol*. 1979;43:193-199.
- Fisher M. Diabetes and atherogenesis. *Heart*. 2004;90:336-340.
- Fuchs U, Caffier P, Schulz H, Wieniecki P. Arterial calcification in diabetes. *Virch Arch*. 1985;407:431-439.
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y, Kumral T, Branwood A, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595-602.
- Suárez C de, Avilán JM. Pesos en corazones normales de Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2004;112:42-48.
- Factor S, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick E. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat. An experimental model of human disease. *Am J Pathol*. 1981;102:219-228.
- Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA*. 1974;229:1749-1754.
- Van Hoeven K, Factor S. A Comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation*. 1990;82:848-855.

24. Dhalla N, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res.* 1998;40:239-247.
25. Batista M, Licea M. Corazón y diabetes mellitus. *Enfermedad muscular cardíaca diabética.* *Endoc Nutric.* 1999;46:43-56.
26. Clausell N, Kalil P, Biolo A, Molossi S, Azevedo M. Increased expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in diabetic macrovasculopathy. *Cardiovasc Pathol.* 1999;3:145-151.
27. Shimizu M, Umeda K, Sugihara N, Yoshio H, Ino H, Takeda R, et al. Collagen remodeling in myocardia of patients with diabetes. *J Clin Pathol.* 1993;46:32-36.
28. Karamanos B, Porta M, Songini M, Metelko Z, Kerényi Z, Tamas G, et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with Type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURO-DAB IDDM Complications Study. *Diabetologia.* 2000;29:348-355.
29. Anguera I, Magriña J, Setoain F, Esmatges E, Paré C, Vidal J, et al. Bases anatomopatológicas de la disfunción ventricular latente en diabéticos insulino-dependientes. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:43-50.
30. Grimm D, Jabusch H, Kossmehl P, Huber M, Fredersdorf S, Griese D, et al. Experimental diabetes and left ventricular hypertrophy effects of beta-receptor blockade. *Cardiovasc Pathol.* 2002;11:229-237.
31. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: A specific vascular disease. *Lancet.* 1954;1:377-379.
32. Park A, Armin S, Azarbal A, Lai A, Chen P, Fishbein M. Distribution of cardiac nerves in patients with diabetes mellitus. An immunohistochemical postmortem study of human hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2002;11:326-331.
33. Usitupa MI, Mustonen JN, Airksinen JK. Diabetic Heart muscle disease. *Ann Med.* 1990;22:377-386.
34. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: Angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia.* 2000;1:632-641.

Autor responsable: Claudia BB de Suárez.

Sección de Patología Cardiovascular y Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario de Caracas. Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O' Daly". UCV.

Telf. 6053492. – 2577656. E-Mail: claudia1937@cantv.net

...viene de la pág.112.

Casi nunca se comenta, pero Claudio, gobernante de Roma desde el 41 hasta el 54, tras escribir en griego una obra sobre los etruscos y otra sobre los cartagineses, quiso celebrar la escritura de estos libros y creó un anexo del museo. En cualquier caso, por aquel entonces Marco Antonio quiso demostrarle su amor a Cleopatra donándole los libros de la biblioteca de Pérgamo, que era la gran biblioteca rival de la de Alejandría.

VII. Existe una polémica, todavía, sobre la destrucción de libros hecha por los cristianos. Algunos historiadores han acusado al patriarca Teófilo de haber atacado el Serapeum en el año 389 y la biblioteca el 391, con una multitud enfurecida. El historiador Edgard Gibbon ha advertido que «Teófilo procedió a demoler el templo de Serapis, sin otras dificultades que las encontradas por él en el peso, y en la solidez de los materiales[...]. La valiosa biblioteca de Alejandría fue saqueada o destruida; y cerca de veinte años después, la

aparición de los anaqueles vacíos excitó la furia y la indignación de cada espectador cuya mente no estuviese absolutamente oscurecida por un prejuicio religioso.»

Al concluir la toma del templo, los cristianos llenaron de cruces el sitio y demolieron las paredes. Teófilo era un hombre resentido, mezquino y oportunista: tras haber sido lector fanático de los escritos de los orígenes de Alejandría (185-232 d.C.), pasó a ser enemigo de todo cuanto le parecía derivado de la obra de este autor y condenó sus escritos en el concilio de Alejandría del año 400.

VIII. El Serapeum fue destruido por órdenes de Teófilo, pero no hay un consenso unánime entre los historiadores en torno a quiénes destruyeron los libros del museo. ¿Fueron los romanos? ¿Fueron los cristianos? ¿O fueron los árabes? Para poder responder esto debemos revisar qué pruebas hay contra los árabes, antes de seguir repitiendo una calumnia o una verdad a medias.

*Continúa en la pág. 167...*