

Editorial

Avances en Aterosclerosis

Dr. HECTOR ENRIQUE MOSSO

La aterosclerosis, entidad anátomo-clínica de etiología desconocida, es la consecuencia de una serie de factores genéticos, inmunológicos, nutricionales, dismetabólicos, enzimáticos, hemodinámicos y psicosociales, cuya expresión morfológica es la esclerosis e infiltración lipídica de la pared arterial, con reducción progresiva de la luz vasal e isquemia tisular.

Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han identificado diversos mecanismos etiopatogénicos y factores de riesgo cuyo conocimiento es imprescindible para programar provechosamente las medidas profilácticas y terapéuticas correspondientes. La mayor parte de los mismos son conocidos de manera que no vamos a reiterarnos en su comentario. En cambio nos referiremos a algunos que aún no han sido suficientemente ponderados por ser reciente su investigación o al menos su difusión.

Estos factores etiopatogénicos se pueden estudiar en el tejido arterial o en el medio circulante, y nosotros, de acuerdo a nuestras investigaciones, los agruparemos alrededor de tres mecanismos fundamentales:

a) estructura y metabolismo de la pared arterial.

b) fenómenos hemodinámicos del sistema arterial.

b) componentes de la sangre circulante.

a) Pared arterial

Describiremos en primer término las lesiones iniciales de la aterosclerosis, tal como se observan en aortas de recién nacidos o

de lactantes fallecidos por otras causas. Estas consisten en la estría lipídica, la eminencia gris o gelatinosa, con edema focal, lípidos, albúmina y fibrinógeno, y los microtrombos que se endotelizan y se incorporan a la pared vascular. Estas lesiones iniciales dan la pauta de que algún factor genético o inmunológico está presente en la génesis de la enfermedad.

Enzimas tisulares y aterosclerosis: Se sabe que en la pared arterial se cumplen una serie de caminos metabólicos y que la actividad enzimática se modifica con la edad y el sexo y según el sector del vaso considerado. Patológicamente se ha demostrado que en la zona donde se desarrolla la placa aterosclerótica existe una modificación del complejo enzimático. Es así como en los vasos ateroscleróticos se observa menor actividad de las enzimas del ciclo de Krebs, de la ATPasa, de la fosfatasa alcalina, de la esterasa carboxílica, 5-nucleotidasa, colesteroles-terasa, fenolsulfatasa, fumarasa, aldolasa y glucosa-6-fosfato dehidrogenasa; y mayor actividad de la fosfatasa ácida, de la ribosa-5-fosfato isomerasa, aminopeptidasa y trifosfopiridin nucleotidasa.

En nuestros estudios sobre histología e histoquímica convencional y enzimática de la pared arterial y venosa humanas obtenidas in vivo de material procedente de intervenciones quirúrgicas y de biopsias, verificamos la intensa infiltración de grasas neutras y de colesterol en la íntima y túnica media, juntamente con la ausencia de actividad de la adenosintrifosfatasa y de la esterasa inespecífica, en zonas de arterias don-

de existían placas de ateroma. En la pared venosa no encontramos infiltración de grasas neutras y demostramos, en cambio, la presencia de esterasa inespecífica.

Como la salida de colesterol de la placa ateromatosa requiere su hidrólisis previa catalizada por la esterasa de colesterol, el déficit de esterasas observado en la pared arterial justificaría su depósito.

Otros autores han demostrado que la dehidrogenasa-3-hidroxiacil-Co A, enzima que cataliza la síntesis y degradación de ácidos grasos, disminuye su actividad con la edad y en las aortas aterosclerosas, y que la transferasa de carnitina, que interviene en la transferencia de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial y en su posterior oxidación en las mitocondrias, se halla disminuída en las coronarias y en la aorta aterosclerótica humana.

Mucopolisacáridos: Forman parte de la substancia fundamental de la pared arterial. Químicamente han sido caracterizados como condroitín sulfato A, dermatan sulfato, ácido hialurónico y heparitín sulfato. En la aterosclerosis se observa un aumento de la actividad catabólica que llega a la despolimerización y degradación de los MPS, lo que permite una mayor afinidad por las lipoproteínas. La hipoxia local, por otra parte, estimula la fibrogénesis, con mayor producción de MPS y de colágeno. En nuestro material encontramos acúmulos de MPS dentro de las placas ateromatosas, en relación con el aumento del tejido conectivo.

Oligoelementos. Desempeñan un papel importante en el metabolismo celular, particularmente como activadores de sistemas enzimáticos y en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que la carencia de cromo, manganeso, cobre, cinc, litio, selenio, vanadio y fluor interviene en la génesis de la aterosclerosis, así como el depósito de cadmio en la pared arterial favorece el desarrollo de hipertensión arterial. El aumento de la relación cinc/cobre produce el ascenso del colesterol plasmático, y la carencia de flúor facilita la calcificación aórtica. La deficiencia de cobre produce una síntesis defectuosa de elastasa y de colágena en la aorta.

b) Fenómenos hemodinámicos del sistema arterial

Las lesiones ateroscleróticas predominan en los sectores de la aorta sometidos a mayor traumatismo hemodinámico traducido a través de la presión intravascular, de la velocidad circulatoria, de la turbulencia del flujo y de la succión a que se ven sometidas las paredes vasculares. Todo ello altera la conformación anatómica, el calibre y la longitud de vaso y facilita el cizallamiento de sus capas. Se modifica así la elasticidad y permeabilidad vascular y se favorece la infiltración de macromoléculas, fibrinógeno y lipoproteínas. Sin embargo, en nuestros estudios en perros comprobamos que en los autoinjertos de venas en arterias se produce la arterialización del segmento venoso sin depósitos de grasas neutras, aunque con presencia de pigmento ceroide en algunos casos. En el autoinjerto de arterias en vena se observa atrofia de la túnica media arterial y frecuente trombosis del vaso injertado. De ello deducimos que la sobrecarga hemodinámica desencadena principalmente una reacción de hipertrofia y fibrosis, sin influir aparentemente en la deposición de lípidos.

c) Componentes de la sangre circulante

Catecolaminas, Ácidos grasos no esterificados (AGNE). Número y adhesividad de las plaquetas: Al estudiar el efecto de la prueba ergométrica sobre los lípidos del plasma hemos observado un aumento significativo de los AGNE y del número y adhesividad plaquetarias en los pacientes coronarios y en el grupo control, fenómeno que no hemos detectado en cambio ni en los coronarios sometidos a un plan de rehabilitación cardíaca, ni en los deportistas ni en los tratados con beta bloqueantes.

Tanto el esfuerzo físico violento como el stress psíquico producen la liberación de catecolaminas las que actuando sobre sistemas enzimáticos promueven la movilización de lípidos del tejido adiposo, con el consiguiente aumento de los AGNE y triglicéridos plasmáticos. Ahora bien, las catecolaminas lesionan la íntima arterial y favorecen el depósito de lípidos, y los AGNE estimulan la adhesividad plaquetaria y la trombosis vascular, aumentan los requerimientos de oxígeno por los tejidos y pueden actuar como

detergentes sobre la membrana celular y sobre los sistemas enzimáticos. De todas estas contingencias estarían prevenidos los deportistas y los coronarios sometidos a ejercicios programados.

Lipoperóxidos plasmáticos: Son el producto de la acción de diversos elementos sobre los ácidos grasos poliinsaturados libres o esterificados. Es un proceso autolítico, no enzimático, que participa en el mecanismo celular del envejecimiento, en la terogénesis y en el desarrollo del hígado graso por la acción de sustancias tóxicas. Nosotros hemos estudiado el nivel de lipoperóxidos en sangre arterial y venosa, habiendo observado el mismo mecanismo celular de envejecimiento en la aterosclerosis coronarios con relación al grupo control, siendo las cifras estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Este hallazgo puede considerarse un eslabón en la génesis de la aterosclerosis, puesto que los lipoperóxidos intervienen en los siguientes procesos:

- 1) desnaturalización de proteínas y de β lipoproteínas.
 - 2) alteración de la membrana celular y de partículas subcelulares.
 - 3) modificación de la hemostasia, favoreciendo la agregación plaquetaria.
 - 4) inactivación de enzimas.
- Inhiben, en particular, la lecitin-colesterol-acyl transferasa, con lo cual se interfiere el catabolismo normal de las pre β lipoproteínas y la transferencia de colesterol a las alfa lipoproteínas no aterogénicas. Favorecen además el secuestro de triglicéridos.

Los lipoperóxidos se encuentran también en las aortas humanas aterosclerosas.

Esteres del colesterol con ácidos grasos saturados: mediante cromatografía bidimensional hemos demostrado en pacientes aterosclerosos una tendencia a la elevación del nivel de los ésteres del colesterol con ácidos grasos saturados, paralelamente a la disminución del nivel de los ésteres del colesterol con ácidos grasos insaturados, aún en pacientes con colesterolemia normal. Por lo que se sabe, ello favorece la precipitación del colesterol y de las β lipoproteínas en la pared arterial. Así se ha visto que en las

arterias ateroscleróticas predominan los ácidos grasos monoinsaturados.

Pre β 1 lipoproteína: Se detecta en el lipidograma sobre gel de agarosa y tiene características genéticas. Por su composición química se comporta como una β lipoproteína; según su movilidad electroforética es una pre β y según su densidad se comporta como una lipoproteína de alta densidad. Su presencia se ha correlacionado positivamente con afecciones coronarias. Hemos demostrado la presencia de pre β 1 en el 39,5 % de los coronarios y en el 12,5 % de los controles, lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0,001$) y coincide con las estadísticas de otros autores.

Lipoproteína intermedia: Es el producto de la degradación parcial de la pre β lipoproteína y los quilomicrones. Tiene igual movilidad que la β lipoproteína que la enmascara, pudiéndose detectar mediante técnicas de precipitación. Tiene una vida media de 6 horas. Según nuestros estudios, está presente en el plasma en el 66 % de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, especialmente en los portadores de hiperlipemia de tipo IV, y con menor frecuencia en el tipo II o en normolipémicos. No se la encuentra en controles normales.

Enzimas plasmáticas y lípidos

Lipasa lipoproteica. Se encuentra en el endotelio capilar de los tejidos y en el plasma circulante. Hidroliza los triglicéridos endógenos y exógenos de las lipoproteínas reduciéndolos a ácidos grasos libres y glicerol. Al disminuir la actividad de esta enzima aumentan los triglicéridos, con lo cual se incrementa la oferta de lípidos a la pared arterial.

Lecitin-colesterol-acyl-transferasa: Es una enzima originada en el hígado que transfiere ácidos grasos de la lecitina al colesterol y desplaza el equilibrio en el transporte de colesterol favoreciendo su catabolismo. Su disminución o ausencia produce un cuadro caracterizado por hiperlipemia, hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia total con reducción del colesterol esterificado.

El estudio del metabolismo de las lipoproteínas y la intervención de estas enzimas permite componer lo que se ha dado en llamar "cascada metabólica" de las lipopro-

teínas, en la cual, partiendo de los quilomicrones y de las pre β lipoproteínas se pasa, por acción de la lipasa LP y de la LCAT, a la β lipoproteína flotadora, y de ésta a la lipoproteína intermedia, que termina en la β lipoproteína como producto catabólico final. Si se interrumpe por falla enzimática u otros motivos, el camino metabólico en alguna de estas etapas, ello justifica la permanencia por más tiempo en la circulación de triglicéridos, colesterol, pre β LP, lipoproteína flotadora, lipoproteína intermedia o de la β lipoproteína, con las consecuencias que son de imaginar en la evolución de la aterosclerosis.

Conclusiones

Estamos en condiciones de proponer, de acuerdo a los hallazgos efectuados y como hipótesis de trabajo, la existencia de un nuevo síndrome humoral en la aterosclerosis caracterizado por la presencia de pre β 1 lipoproteína, de lipoproteína intermedia, de lipoperóxidos, y de ésteres del colesterol con ácidos grasos saturados, conjuntamente con la disminución de la velocidad de clarificación plasmática, en pacientes portadores de coronariopatía. Algunos de estos paráme-

tros se encuentran en pacientes infartados con hiperlipemia IV a II, pero lo importante es que los mismos pueden estar presentes en pacientes normolipémicos.

La comprobación de estos hechos, juntamente con la descripción de lesiones iniciales en aortas de recién nacidos, el hallazgo de alteraciones enzimáticas en la pared arterial, y la acción de las catecolaminas y de los AGNE sobre la adhesividad plaquetaria luego de un stress físico o psíquico, constituyen un aporte de valor para el mejor conocimiento de la etiopatogenia de la aterosclerosis y de las coronariopatías, con proyección hacia la profilaxis y tratamiento médico de las mismas, desde el momento que la cirugía, a pesar de sus innegables progresos, no cura la enfermedad.

Este editorial ha sido elaborado en base a los trabajos realizados por el autor en colaboración con los Dres. R. Ibarra, R. W. de Wikinski, J. A. Berreta, H. A. Ruggiero, H. K. de Halperín, R. Batellini, F. Sanguinetti, A. M. Paglione, M. Chiozza, J. Schurman, J. C. Flichman, J. Alvarez, M. Mollerach y M. Grosman.