

## ATEROESCLEROSIS Y VITAMINA E IMPLICACIONES FISOPATOLOGICAS Y TERAPEUTICAS

Dr. Persio López Contreras  
Cardiólogo  
Clínica Corominas, Santiago, R.D.

En el siglo XIX nacieron dos hipótesis que intentaban explicar la génesis de la aterosclerosis. La primera fue la hipótesis de "incrustación" propuesta por von Rokitansky en 1852 en la que sugería que el engrosamiento de la íntima era secundario al depósito de fibrina, acúmulo secundario de fibroblastos y de lípidos. La segunda hipótesis, expuesta por Virchow en 1896, sugería que los lípidos de la pared arterial provenían de los lípidos sanguíneos, al predominar los mecanismos de depósito sobre los de remoción. Estas fueron integradas por Ross en 1986, en la hipótesis de "lesión-respuesta", representante del concepto actual de la enfermedad.

En la aterosclerosis espontánea el precepto básico es que hay lesión endotelial mínima, crónica, causada predominantemente por alteraciones del flujo laminar en ciertas partes del árbol coronario, tales como puntos de acodamiento o de ramificación. Esta lesión endotelial mínima puede potenciarse por hipercolesterolemia, aminas vasoactivas, complejos inmunes, infecciones e irritantes químicos del humo del tabaco, como se ha demostrado experimentalmente en animales y visto repetidamente en las diversas circunstancias patológicas del ser humano.

Los cambios secuenciales que ocurren en la aterosclerosis han sido definidos ultraestructuralmente por Stary. El signo más temprano de retención de lípidos fue la presencia de macrófagos o células espumosas en la íntima, sin

alteraciones macroscópicas (etapa I), las cuales derivan de los monocitos sanguíneos y contienen vesículas de lípidos oxidados. Las encontró en el 45% de los niños de hasta 8 meses de edad; desaparecen y luego reaparecen en la pubertad en que pueden acompañarse de células de músculo liso que también tienen gotas lipídicas, y de mínima cantidad de lípidos extracelulares (etapa II); estas lesiones se evidencian macroscópicamente al teñirlas con Sudán IV como estrías grasas aplanadas o sólo ligeramente levantadas. En algunos niños pueden progresar y mostrar múltiples núcleos de lípidos extracelulares (etapa III) manifestándose como estrías levantadas, o como ateromas francos en los cuales hay grandes núcleos de depósito de lípidos extracelulares (etapa IV) pero sin estar rodeados de un casquete fibroso. A partir de la tercera década algunas de estas lesiones se hacen predominantemente fibromusculares y otras fibrolipídicas, caracterizadas por un casquete de células de músculo liso y colágeno que rodean uno o más núcleos de lípidos (etapa V).<sup>1</sup>

Fuster y col.<sup>1</sup> han propuesto una clasificación fisiopatológica de la lesión o daño vascular; la dividen en tres tipos: Tipo I, consistente en alteraciones funcionales del endotelio sin cambios morfológicos sustanciales. Tipo II, en que hay denudación del endotelio, daño de la íntima con integridad de la lámina elástica interna; y Tipo III, en que el daño se extiende hasta la media.<sup>2</sup>

La progresión de las lesiones tempranas hasta que formen placas ateroscleróticas

responsables de síntomas, es frecuentemente más rápida en personas con factores de riesgo coronario. En algunas placas es lenta, continuación del proceso biológico complejo iniciado con el daño endotelial crónico pero su progresión acelerada puede ser secundaria a denudación del endotelio por liberación de productos tóxicos de los macrófagos, que a su vez producen depósito de fibrina y agregación plaquetaria, que puede llevar a trombosis, fibrosis, y mayor crecimiento de la placa, como fue sugerido por Rokitansky.

Las fuerzas de roce ejercidas sobre la pared arterial por la velocidad del flujo sanguíneo, cambios bruscos en la presión intraluminal coronaria, del tono del vaso, o por acodamiento o torción durante cada contracción cardíaca, por mencionar algunas, contribuyen a que las blandas lesiones II-IV de Stary, que no tienen aún el casquete fibroso, experimenten fisuras. Estas se han demostrado en el 17% de los pacientes con enfermedad aterosclerótica que mueren por alguna otra razón; frecuentemente se acompañan de trombosis en diversas etapas de organización y cicatrización, la cual sella la grieta pero al mismo tiempo incorpora material trombótico al volumen de la placa, sin que necesariamente haya expresión sintomática. Otras veces hay episodios recurrentes de trombosis mural con depósito de capas sucesivas que llevan a oclusión gradual, reabsorción, fragmentación parcial, microembolismo distal, y eventualmente oclusión trombótica total de la luz del vaso; se producen de esta manera manifestaciones clínicas que van desde angina estable, inestable, infarto miocárdico o muerte súbita.<sup>3</sup>

La responsabilidad de la ruptura de la placa en la formación de trombos es conocida desde hace muchos años. Aunque puede ser secundaria a hemorragia dentro de la placa por los vasa vasorum, los estudios patológicos, angiográficos y angioscópicos más recientes han establecido claramente asociación entre la fisura o ulceración de la placa y el desarrollo de los síndromes coronarios agudos. Esto sucede más a menudo en placas que no producen estenosis severa, más jóvenes, más ricas en lípidos y por tanto más blandas; frecuentemente se aprecian como lesiones excéntricas de bordes irregulares u ondulados con extremos prominentes. 70% de los casos de angina inestable evaluados angiográficamente tienen como lesión culpable a estenosis que previamente no eran significativas

y lo mismo sucede con una alta proporción de los infartos al ser evaluados angiográficamente después de trombolisis (85% de los pacientes con estenosis previas menores al 75% del diámetro). Otro estudio mostró que sólo 30% de los infartos fueron secundarios a oclusión de vasos con estenosis más severa.<sup>1</sup>

### ¿QUE FACTORES REGULADORES INTERVIENEN EN LA FIBROSIS DE UN TROMBO?

La liberación plaquetaria del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y otros péptidos mitogénicos como el factor de crecimiento y transformación beta, son probablemente los responsables de que a las 24 horas de la deposición plaquetaria se detecte hipertrofia y proliferación de las células de músculo liso al incrementarse la síntesis de DNA; luego hay una segunda fase al cabo del 4to. día en que se aprecia migración de los miocitos hacia la íntima y una tercera fase a partir del día 14º de la lesión con engrosamiento y fibrosis, depósito de colágeno, proteoglicanos, elastina y glucoproteínas. Estos fenómenos no se observan en pacientes o en cerdos con enfermedad de von Willebrand, en la cual falta la glicoproteína que facilita la adhesividad plaquetaria al formar puentes entre los receptores plaquetarios lib-lila y la colágena del subendotelio.

La trombina que interviene en la formación del trombo es incorporada a éste, luego se libera lentamente en su forma activa durante la organización o lisis del coágulo e induce agregación plaquetaria de manera relativamente tardía. Algunos estudios recientes han mostrado que la trombina es también un activador potente de múltiples señales de crecimiento de las células de músculo liso que incluyen la expresión del oncogene c-fos, que puede estar relacionado a incremento de la síntesis de proteínas e hipertrofia celulares, así como de la síntesis y secreción de la matriz extracelular en la organización del trombo.

### ¿CUAL ES EL PAPEL DE LOS MACROFAGOS EN LA RUPTURA DE LA PLACA?

Los macrófagos están presentes desde temprano en las lesiones ateroscleróticas humanas; participan en la captación y metabolismo

de lípidos, proceso crucial para el desarrollo de las estrías grasas y de las formas más avanzadas de aterosclerosis. Oxidan las lipoproteínas de baja densidad (LDL), secretan factores mitogénicos tales como interleucina-1 y otros similares a los plaquetarios, que estimulan la proliferación de miocitos, fibroblastos, y de nuevos vasos; generan productos tóxicos tales como radicales libres y productos de la oxidación lípida que a su vez tienen efectos citotóxicos sobre el endotelio que inducen denudación y desencadenamiento de la cascada trombótica; más aún, los macrófagos pueden liberar proteasas (elastasa y colagenasa) capaces de digerir la matriz extracelular y provocar la formación de lesiones cavitadas parecidas a los abscesos: licuefactas, de fácil ruptura, muy trombogénicas por la liberación de factor tisular y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

#### **PAPEL DE LAS LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD EN LA ATEROGENESIS**

Aunque en la actualidad se hacen grandes esfuerzos para reducir los niveles séricos de colesterol en base a educación alimentaria y manipulaciones farmacológicas, la enfermedad coronaria aterosclerótica persistirá a pesar de los niveles a que se consiga reducirlo. Independientemente de la colesterolemia hay variación considerable en la expresión clínica de la enfermedad. Una de las bases para tal variación se encuentra en la respuesta de las células de las paredes arteriales y dentro de los factores involucrados están las modificaciones químicas que sufren las lipoproteínas de baja densidad con cambios en su potencial aterogénico.

Diversos estudios han mostrado incremento de la adhesividad de los monocitos a la pared arterial en presencia de cifras elevadas de colesterol. Estos migran al espacio subendotelial en donde experimentan modificaciones fenotípicas que los llevan a transformarse en macrófagos, algunos de los cuales también proceden del músculo liso arterial. Aquí estas células se cargan de vacuolas lípidas y son las observadas células espumosas, características de las placas ateroscleróticas. Sin embargo, ni los monocitos ni los macrófagos tisulares pueden convertirse en células espumosas aún cuando sean incubados con altas concentraciones de LDL; los receptores específicos del LDL, que son muy abundantes en el hígado, no bastan para

que los macrófagos se conviertan en células espumosas. Más aún, en casos de ausencia congénita de receptores de LDL, como en algunos casos de hipercolesterolemia familiar o en conejos Watanabe, los macrófagos se cargan de lípidos. Para que esto suceda es preciso que las LDL tengan modificaciones post-secretorias; de esta manera tienen alta afinidad por el "receptor basurero" de los macrófagos y monocitos, también encontrado en los hepatocitos, células de Kupffer y endotelio en general.

Cuando las LDL son incubadas en presencia de endotelio experimentan una serie de notables cambios físicos y químicos que llevan a su acetilación. La LDL acetilada es captada 10 veces más rápidamente que en su forma nativa por los receptores acetil-LDL ("receptores basurero"); para que se den estos cambios es preciso que la partícula de LDL tenga un primer paso común que es la peroxidación de los ácidos grasos poli-insaturados. Todas las células de la pared arterial tienen la capacidad de ejecutar esto por vía de las lipo-oxigenasas y por generación de radicales libres de oxígeno como anión superóxido o radicales oxidrilo, en presencia necesaria de bajas concentraciones de hierro o de cobre en el medio; estas reacciones son inhibidas eficazmente por antioxidantes como vitamina E o hidroxitolueno butilado, o por agentes quelantes tales como el EDTA. Independientemente de los pasos iniciales, se genera una reacción en cadena que se amplifica dramáticamente con más generación de radicales libres, fragmentación extensa de las cadenas de ácidos grasos, conversión de lecitina a lisolecitina y oxidación del colesterol. Por la presencia de anti-oxidantes naturales en el plasma (beta-carotenos, vitamina E) se necesita un medio-ambiente protegido, tal como el que se da en el espacio subendotelial.<sup>4</sup>

Debemos destacar que aunque en la placa ateromatosa hay células inflamatorias, no hay leucocitos. La lisolecitina y LDL oxidadas (LDL-O) actúan como quimotácticos específicos potentes de monocitos, que excluyen a los neutrófilos; y una vez que los monocitos son transformados a macrófagos inhiben su motilidad, es decir, atraen a los monocitos y retienen a los macrófagos, de manera tal que se incrementa la celularidad en las placas así como la captación y oxidación de LDL de manera geométrica. La repercusión que esto tiene es mayor aún por la capacidad citotóxica de las LDL-O sobre el endotelio, que a su vez favorece el paso de los

monocitos circulantes al espacio subendotelial y puede llevar a denudación de estrías grasas en áreas que no hay tanto stress hemodinámico ni fuerzas de roce. Esto lleva a deposición de plaquetas y fibrina con las consecuencias previamente señaladas y contribuyen aún más al aceleramiento de la aterosclerosis y progresión de lesiones relativamente benignas hacia formas complicadas con enfermedad clínica.

Dicho de otra manera, las LDL-O ejercen sus efectos terogénicos de cuatro maneras: por su actividad quimiotáctica, al reclutar monocitos circulantes; inhibir la migración de los macrófagos nuevamente hacia el compartimiento sanguíneo; aumentar la captación de las LDL por medio del receptor acetil-LDL e inducir la formación de células espumosas; y por citotoxicidad, al facilitar la penetración de monocitos, LDL, y producir denudación endotelial franca. Adicionalmente las LDL-O son altamente inmunogénicas por lo que se explica la formación de autoanticuerpos que se depositan en las placas de ateroma de algunos pacientes y animales de experimentación, formando complejos inmunes que son captados ávidamente por los receptores Fc de los macrófagos y producen aún más citotoxicidad por activar la cascada del complemento.<sup>4-5</sup>

### **PAPEL DE LA VITAMINA E EN LA PREVENCIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS**

La vitamina E, aislada por primera vez en 1923, fue sintetizada en 1938 y disponible ampliamente en 1941.<sup>6</sup> Comprende a una amplia gama de sustancias liposolubles, tocoferoles, de los que el más activo biológicamente es el alfa-tocoferol. Están formados por un anillo fenólico, en el cual radica su capacidad antioxidante, y una cadena alifática fitil, cuya longitud determina su liposolubilidad y estabilidad en otras estructuras lipídicas, y en consecuencia su actividad biológica.<sup>7</sup>

La proporción en la cual se encuentra la vitamina E en las membranas corporales es de una molécula por cada dos o tres mil moléculas de lípidos.<sup>8</sup> A pesar de esta concentración tan baja, desempeña un importante papel en la estabilidad de las membranas al prevenir la oxidación de sus ácidos grasos y conversión a compuestos altamente reactivos como malonaldehído, 4-hidroxinonenal, peróxidos lípidos, lisofosfátidos, y la propagación en cadena de estas reacciones;<sup>9</sup> se combina rápidamente con

radicales peroxil donando un átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo y se transforma en un radical fenoxilo. El radical fenoxilo luego es removido y restaurado a su forma activa por la acción de reductasas en presencia de ácido ascórbico,<sup>10</sup> por lo que se comprende el efecto sinérgico de la vitamina C con la E. Hay otros compuestos químicos de estructura similar, como el butilhidroxitolueno, con potencia antioxidante 250 veces menor que la de la vitamina E; el probucol, hipolipémico que también tiene propiedades antioxidantes, es un dímero del butilhidroxitolueno.<sup>9</sup> La capacidad antioxidante del plasma depende casi completamente de la vitamina E y en una pequeña proporción de los betacarotenos.<sup>7</sup>

Desde 1933 Shutes y col. informaron de la utilidad de la vitamina E en diversas condiciones clínicas. Algunos de sus estudios fueron ampliamente refutados pero otros confirmaron su utilidad en la enfermedad vascular periférica. Recientemente fueron publicados dos estudios auspiciados por la Universidad de Harvard que contribuyen a definir el papel de la vitamina E en las enfermedades cardiovasculares.

En el primero de ellos<sup>11</sup> fueron estudiadas 87,245 enfermeras durante 1980 a 1988 a quienes se les enviaron cuestionarios cada dos años indagando sobre hábitos alimenticios, suplementos vitamínicos y detalles de historia clínica y padecimientos. Esto hizo un total de 679,485 personas-año en los que hubo 437 casos de infarto miocárdico y 115 muertes súbitas. Se observó una reducción pronunciada y estadísticamente significativa de eventos coronarios ( $P < 0.001$ ) al comparar aquellas que ingirieron suplementos de vitamina E superiores a 100 U diarias con quienes sólo tuvieron el aporte dietético o de suplementos polivitamínicos, que típicamente tienen menos de 30 U por cada dosis. El riesgo relativo para mujeres que tomaron polivitaminas fue de 0.78 y para aquellas que tomaron suplementos de vitamina E fue de 0.57, en contraste con quienes no tomaron nada. Estas diferencias fueron independientes del tabaquismo, niveles de colesterol, uso de suplementos estrogénicos, ejercicios, ingestión de aspirina, diabetes, ingestión de fibra o de alcohol, hipertensión arterial y de la edad. Para que pudiera observarse beneficio al ingerir vitamina E se necesitó por lo menos dos años de uso consecutivo y no fue mayor dosis diarias más altas.

Resultados similares se encontraron en el

seguimiento a 4 años de 39,910 hombres, profesionales de la salud, con la misma metodología,<sup>12</sup> lo cual representó 139,883 personas/año. Aquellos que ingirieron un promedio de 419 U diarias de vitamina E tuvieron un riesgo relativo de 0.59 ( $p < 0.001$ ) con respecto a los que tuvieron una ingestión más baja; los resultados persistieron aún después de hacer los análisis de las variables descritas, y fueron evidentes con dosis diarias mayores de 100 U.

La seguridad de estas dosis de vitamina E han sido demostradas a largo plazo.<sup>13</sup> Sus efectos protectores en la aterogénesis se han observado en monos hipercolesterolémicos; se han documentado su utilidad en casos de claudicación intermitente, en la capacidad de limitar la necrosis miocárdica después de isquemia en animales de experimentación y a pequeña escala en pacientes sometidos a angioplastia coronaria. Algunos estudios epidemiológicos europeos han demostrado que los niveles séricos de vitamina E fueron menores en los grupos de población con mayor incidencia de cardiopatía isquémica.<sup>13</sup>

Los resultados descritos en base a los conceptos fisiopatológicos expresados abren una brecha de optimismo en cuanto a un nuevo elemento en el armamentario farmacológico contra la aterosclerosis. En la actualidad se llevan a cabo estudios prospectivos que contribuirán a esclarecer el valor terapéutico de este antioxidante; de ser confirmado, su potencial sería superior al informado en los hipolipemiantes. No se debe menoscabar el valor de otras medidas preventivas de valor ya incuestionable como la reducción del colesterol por medios dietéticos o farmacológicos, la suspensión del cigarrillo, control de la obesidad y ejercicio regular; pero a pesar de las opiniones en contra<sup>14</sup> es razonable emplearla en la dosis descrita (100-400 U) en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). *N Eng J Med*, 1992, 326:242-50
2. Ip J H, Fuster V et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1667-87\*
3. Fuster V, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (II). *N Eng J Med* 1992; 326:310-18
4. Steinberg D, et al. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320:915-23
5. Tominaga R, et al. Effects of stent design and serum cholesterol level on the restenosis rate in atherosclerotic rabbits. *Am Heart J* 1993, 126:1049-58
6. Beamish R E. Vitamin E, then and now. *Can J Cardiol* 1993; 9(1): 23-30
7. Burton G W, Ingold K U. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann New York Ac Sci* 1989; 570:7-22
8. Packer L, Landvik S. Vitamin E: Introduction to biochemistry and health benefits. *Ann New York Ac Sci* 1989; 570:1-6
9. Esterbauer H et al. Role of vitamin E and carotenoids in preventing oxidation of low density lipoproteins. *Ann New York Ac Sci* 1989; 570: 254-67
10. Niki E, et al. Inhibition of oxidation of biomembranes by tocopherol. *Ann New York Ac Sci* 1989; 570: 23-31
11. Stampfer M J, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Eng J Med* 1993; 328 (20): 1444-49
12. Rimm E B, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Eng J Med* 1993; 328 (20): 1450-1456
13. Gey K F, Puska P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Ann New York Ac Sci* 1989; 570: 268-281
14. Steinberg D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *N Eng J Med* 1993; 328 (20); 1487-89