

BASES BIOMOLECULARES DE LA ATEROSCLEROSIS. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA SU TRATAMIENTO Y CONTROL

Autores: Fidel Jesús Moreno Cubela ¹, Jonathan Fonseca Roblejo ², Ana Ibis Briones Castillo³, Madelín Rodríguez Martínez ⁴, Giselle Lucila Vázquez Gutiérrez ⁵

¹⁻²⁻³ Estudiantes de primer año de la carrera de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo Celia Sánchez Manduley. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma Cuba.

⁴ Especialista en Primer y Segundo Grado de MGI y Primer Grado de Bioquímica clínica y Máster en MNT, Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo Celia Sánchez Manduley. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma Cuba.

⁵ Especialista de Primer y Segundo Grado de Pediatría, Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo Celia Sánchez Manduley. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma Cuba.

E mail: fideljmoreno@gmail.com

Resumen

Introducción: la aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica que afecta las bifurcaciones de las arterias. Su fisiopatología interrelaciona una serie de fenómenos moleculares complejos que no están del todo esclarecidos. Objetivo: describir las bases biomoleculares del inicio y progreso de la aterosclerosis, así como las alternativas terapéuticas para su tratamiento y control. Método: se realizó una revisión de 11 bibliografías en inglés y español de los últimos 8 años. Se profundizó en la complejidad de la afección a nivel biomolecular y en las recientes terapias para su tratamiento. Resultados: juegan un papel importante en el proceso aterosclerótico la inflamación, el estrés oxidativo y la activación del sistema inmunológico. Conclusiones: se demostró que, si bien las terapias inmunomoduladoras y antiinflamatorias surgen como una alternativa atractiva, el tratamiento completamente eficaz para este tipo de arteriosclerosis debe ser una terapia individualizada a partir de perfiles fenotípicos y epigenéticos.

Palabras clave: aterosclerosis, estrés oxidativo, inflamación, enfermedad autoinmune, hipercolesterolemia, terapias inmunomoduladoras.

Introducción

La arterosclerosis es una forma común de arteriosclerosis. Se refiere a la acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias dentro y sobre las paredes de las arterias (placa), lo cual puede restringir el flujo sanguíneo. La placa se puede romper, lo que desencadena un coágulo de sangre. La arterosclerosis puede prevenirse y es tratable.¹

Esta afección comienza en la vida fetal, progresa lentamente durante la niñez y la adolescencia, y su desarrollo se acelera en la vida adulta. Es una enfermedad de inflamación crónica que está disparada por la acumulación de colesterol LDL en las placas de las arterias. Autores se refieren también a que es un trastorno de activación inmune, mediado por señalización de citoquinas.²

La formación de placas ateroscleróticas caracteriza el desarrollo de la enfermedad y estas consisten en lesiones focales de la íntima arterial, en las cuales se produce acumulación intracelular y extracelular de colesterol, fibrosis e inflamación. En el ser humano, la arterosclerosis transita por varias etapas que van desde los procesos subclínicos más tempranos, como la disfunción endotelial y formación de estrías grasas, hasta estadios más avanzados donde se produce el engrosamiento de la íntima, fibrosis y remodelación del tejido, acumulación de restos necróticos, de células T, macrófagos y lipoproteínas aterogénicas oxidadas, calcificación de la placa y finalmente la ruptura de esta.²

La fisiopatología de la arterosclerosis interrelaciona procesos moleculares y celulares complejos que aún no están del todo esclarecidos. Sin embargo, se han postulado hipótesis en aras de lograr una mayor comprensión de su patogenia.² En la actualidad son reconocidas las hipótesis sobre su base genética,³ acerca de la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la teoría de la retención de las LDL, la de respuesta al daño y la que aborda el carácter autoinmune de la enfermedad.²

La arterosclerosis y las complicaciones que de ella se derivan representan la causa más frecuente de muerte en el mundo occidental.² Cada año mueren más de 20 000 cubanos por enfermedades cardiovasculares.⁴ La arterosclerosis es la principal tributaria de aquellas enfermedades y la causa de las llamadas "Grandes Crisis Ateroscleróticas" (síndrome coronario, accidente vascular encefálico y enfermedad arterial periférica). El Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH) ha desarrollado múltiples investigaciones en busca de una mejor prevención, tratamiento y control del proceso aterosclerótico.⁴

En base a un mejor entendimiento y enfrentamiento de la misma se planteó el siguiente problema científico:

¿Cuáles son las bases biomoleculares de la patogenia y desarrollo del aterosclerosis, así como las alternativas terapéuticas desde esta óptica para su tratamiento y control?

La revisión de la bibliografía resultó relevante porque permitió ofrecer una actualización sobre temas fundamentales que aún están en estudio y debate por parte de la comunidad científica. Constituye un aporte al estudio del aterosclerosis, pues cardiólogos, farmacólogos, investigadores y profesionales de la salud en general contarán con un artículo con información condensada de las más variadas fuentes nacionales e internacionales en distintos idiomas.

En la práctica de la atención integral de la salud, le permitirá al trabajador de la Atención Primaria de Salud entender con mayor profundidad la patogenia del aterosclerosis y cómo se deberán prevenir de una mejor forma los factores de riesgo asociados a la misma. Definitivamente, también servirá a la docencia en las Facultades de las distintas Universidades y Facultades de Ciencias Médicas, Biológicas y Biomédicas para la hora de hacer comprender los contenidos relacionados con la Biología Molecular y Celular principalmente.

Las alternativas de tratamiento ofrecidas, por otro lado, pueden contribuir en la práctica médica para una prestación de servicios con un más amplio espectro, y por tanto con mayor nivel de resolutiveidad al ver la aterosclerosis desde el plano epigenético hasta el cómo puede ser exacerbada hasta condicionar una respuesta sistémica que interrelaciona diferentes mecanismos y sistemas del organismo humano.

Objetivo general

☐ Describir las bases biomoleculares del inicio y progreso de la aterosclerosis, así como las alternativas terapéuticas para su tratamiento y control.

Objetivos específicos

☐ Describir las hipótesis más aceptadas que explican los mecanismos involucrados en la formación y desarrollo de la lesión aterosclerótica. ☐ Describir el papel de determinadas biomoléculas en el proceso aterosclerótico.

☐ Describir la relación entre estrés oxidativo y aterosclerosis.

☐ Describir las alternativas terapéuticas tradicionales y recientes para el tratamiento y control de la aterosclerosis.

Desarrollo

La experiencia acumulada durante las últimas décadas y ya con más precisión en estos últimos años ha permitido formular varias hipótesis que intentan explicar los mecanismos involucrados en la formación y desarrollo de la lesión aterosclerótica, entre las de mayor aceptación se encuentran:

1. Hipótesis epigenética.³
2. Hipótesis de la modificación oxidativa de las LDL.²
3. Hipótesis de la respuesta a la retención de las LDL.²
4. Hipótesis de la respuesta al daño.²
5. Hipótesis autoinmune.²

Cabe destacar que estas hipótesis han contribuido a lograr un mejor

entendimiento del proceso aterosclerótico y a poder explicar los procesos fisiopatológicos involucrados en su patogenia. Sin embargo, si se hace un análisis cuidadoso de estas hipótesis se puede constatar que no son mutuamente excluyentes, puesto que lo descrito en cada una de ellas condicionan el origen de una respuesta sistémica que los interrelaciona.

Hipótesis epigenética

La epigenética ofrece la explicación de cómo la dieta, los factores ambientales y el estilo de vida, pueden inducir a aberraciones en la expresión genética, alterando los patrones de metilación, acetilación de ADN e histonas a nivel nuclear. La importancia de la metilación como factor contribuyente en la patogénesis de la aterosclerosis fue demostrada en un estudio que vinculó la hipermetilación general del ADN en células inflamatorias de sangre periférica, con la predisposición e historia natural de la aterosclerosis. Sin embargo, este estudio no evaluó los cambios epigenéticos vinculados con las células endoteliales vasculares ni con las células musculares lisas vasculares. ³

Además de la metilación del ADN dentro del espectro fisiopatológico, se ha descrito otro mecanismo inmerso en el origen y predisposición a la aterosclerosis. Se ha descrito a los ARN no codificantes como reguladores epigenéticos. Los ARN no codificantes se consideran marcas epigenéticas debido a que participan en el control de la expresión génica sin implicar cambios en la secuencia de nucleótidos o en el número de copias del ADN. Los ARN no codificantes no producen cambios sobre la molécula de ADN, sino que se encargan de controlar la expresión génica de manera postranscripcional uniéndose a ARN mensajeros diana. De esta forma promueven, degradan o inhiben su traducción, evitando en todos los casos la expresión génica. ³

Los ARN no codificantes mejor estudiados y caracterizados son los micro ARN que se encargan de ajustar y dirigir finamente la traducción de hasta 60% de los genes codificantes de proteínas en humanos. En los últimos años se ha ido describiendo el papel importante que estos juegan en las enfermedades cardiovasculares, no sólo como moléculas implicadas en la patogenia de los diferentes fenotipos cardiovasculares, sino que también como posibles biomarcadores de riesgo y progresión de enfermedades cardiovasculares. ³ El estudio de los micro ARN ha permitido que se les relacionen con muchos de los procesos o mecanismos básicos, implicados en el desarrollo de arteriosclerosis. Así, se ha demostrado que los micro ARN funcionan como controladores clave de la expresión génica y, por lo tanto, de la funcionalidad de los diferentes tipos celulares implicados en la arteriosclerosis (células endoteliales, células musculares lisas vasculares, monocitos y macrófagos). Además, se han implicado en el control de procesos tales como la inflamación, el metabolismo lipoproteico, la biosíntesis y captación de colesterol, la disfunción endotelial, la angiogénesis o en la diferenciación, migración y proliferación celular. ³ Junto con regular dianas intracelulares, se ha descrito que los micro ARN están presentes en sangre a concentraciones fisiológicamente significativas. A pesar de que los estímulos que activan la secreción de los micro ARN a la circulación no están claros, los micro ARN circulantes pueden transportarse de forma estable y ser entregados a células destino gracias a su

incorporación a cuerpos apoptóticos, exosomas, partículas de HDL y a la formación de complejos con argonauta. Se necesitan más estudios para clarificar si los micro ARN endógenos circulantes pueden ser dirigidos a células diana para facilitar la comunicación entre diferentes órganos, y así regular la expresión génica a nivel sistémico. Sí está mucho más estudiado el papel de los micro ARN circulantes como biomarcadores específicos de enfermedad.³

Hipótesis de la modificación oxidativa de las LDL

En 1989, Steinberg y otros postularon la hipótesis sobre la modificación oxidativa de las LDL. Esta teoría tiene sus antecedentes en las investigaciones realizadas por dos grupos de investigadores de los Estados Unidos. El primero de ellos demostró que las LDL provocaban daños a células endoteliales en cultivo, donde la condición suficiente y necesaria para que esto sucediera era el hecho de que las LDL sufrieran un proceso de oxidación. Por otra parte, en la Universidad de California, un segundo grupo de investigadores demostró que las LDL presentes en un medio de cultivo de células endoteliales, comenzaban a ser reconocidas por receptores basurero (RB) de macrófagos

y esto sucedía debido a la modificación oxidativa de estas partículas. De ahí que la hipótesis formulada en torno a estos hallazgos sugirió que la LDL-ox era capaz de promover la formación de células espumosas, a través de su captación por los RB de los macrófagos, lo cual constituía un evento temprano y fundamental para que tuviera lugar el inicio y desarrollo del proceso aterosclerótico.²

Hipótesis de la respuesta a la retención de las LDL

Esta hipótesis postula que el evento molecular clave en la aterogénesis es la retención subendotelial de lipoproteínas (Lp) aterogénicas, en particular de LDL; lo cual es suficiente para que se produzca el inicio de la lesión. Describe y aborda desde un punto de vista fenomenológico y cronológico el evento molecular patogénico clave en la aterogénesis.² La retención en el espacio subendotelial ocurre por la interacción de aminoácidos básicos específicos, presentes en la apoproteína B100 (ApoB100), con los grupos cargados negativamente de los PG que forman parte de la matriz extracelular (MEC) de la íntima arterial. Los fenómenos oxidativos afectan los residuos de lisina de la ApoB100, y como resultado de esto se produce un aumento de la carga negativa neta de las partículas de LDL y con ello dejan de ser reconocidas por el receptor ApoB100/E (regulado mediante un mecanismo de retroalimentación negativa dependiente del contenido de colesterol intracelular) y los PG, lo cual favorece su internalización por parte de los RB. La retención de estas Lp incrementa su tiempo de residencia en la íntima arterial y por tanto, la posibilidad de sufrir modificaciones hidrolíticas y oxidativas en su estructura, con lo cual aumenta su poder aterogénico.²

Hipótesis de la respuesta al daño

Fue planteada a finales de la década de los 90, en la cual se asume que los daños provocados al endotelio vascular son responsables de la fase de activación endotelial y con ello del inicio del proceso aterosclerótico. De

acuerdo con esta teoría, entre las principales alteraciones que sufre el endotelio se encuentran el aumento de la permeabilidad, particularmente a lipoproteínas aterogénicas y la expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, P-selectina, molécula de adhesión de células endoteliales vasculares-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1). Estas moléculas se unen a sus correspondientes receptores en monocitos y linfocitos T circulantes e inducen el reclutamiento de estas células al sitio de la lesión.²

Entre las causas más relevantes de daño se pueden citar el estrés hemodinámico al cual están sometidas las bifurcaciones de las grandes arterias (acentuado en la HTA), el estrés metabólico (hiperglicemia, hipercolesterolemia, homocisteinemia), así como la presencia de infecciones persistentes (citomegalovirus o *Chlamydia pneumoniae*). El proceso inflamatorio que se desencadena, en respuesta a estos y otros daños, afecta la integridad endotelial, no solo desde el punto de vista estructural, sino también funcional. Esto provoca adherencia y agregación plaquetaria, proliferación de CMLV y la acumulación de tejido conectivo y lípidos en la íntima arterial.²

Hipótesis autoinmune

En las lesiones ateroscleróticas se ha podido observar la existencia de complejos de anticuerpos, antígenos y proteínas del sistema del complemento en el espacio subendotelial, mientras que se han identificado linfocitos B en los bordes de las lesiones. También se ha comprobado que las etapas más tempranas de la aterosclerosis se caracterizan por una reacción inmunológica probablemente causada por autoantígenos. En esta etapa es posible identificar linfocitos T presentes en la lesión, incluso, antes que se produzca el desarrollo de la placa. Posteriormente se produce una infiltración al espacio subendotelial de células mononucleares, como linfocitos T auxiliares CD4+ (Th1), aunque también pueden estar presentes linfocitos CD8+, monocitos, macrófagos y mastocitos.²

En la aterosclerosis existen auto-Ag primarios como la LDL-ox y las proteínas de estrés térmico (HSP) y secundarios como la beta2-glicoproteína y componentes estructurales de algunos microorganismos. De estos autoantígenos los más estudiados han sido la LDL-ox y las HSP. Estas proteínas han sido conservadas a través del proceso evolutivo y participan en el recambio, reparación y aclaramiento de proteínas que han sido dañadas o inactivadas, de ahí que se sintetizan en altas concentraciones cerca de regiones donde se produzca estrés celular, como en el endotelio vascular y los procesos inflamatorios.² Las HSP protegen las células endoteliales del estrés hemodinámico, el cual afecta la homeostasis vascular. Sin embargo, este intento por salvar a las células puede ser revertido en un proceso totalmente contrario. La presencia en la superficie celular de HSP60/65 constituye una señal para que el sistema inmunitario la reconozca, se active y la célula sea destruida.²

Durante la oxidación de las LDL se producen cambios estructurales en las proteínas que las conforman, así como aldehídos reactivos que poseen un elevado poder inmunogénico. Se ha observado que existe una interrelación entre las LDL-ox y las HSP, puesto que las primeras pueden, por sí mismas,

desencadenar la producción de HSP por parte de las células endoteliales. En el suero de pacientes con enfermedades cardiovasculares de origen aterotrombótico se han podido identificar anticuerpos anti-LDL-ox, así como linfocitos T reactivos contra las LDL-ox, los cuales pueden ser utilizados como marcadores clínicos de estas enfermedades. Por otra parte, las LDL-ox pueden interactuar con proteínas plasmáticas como la beta2-glicoproteína I y favorecer la formación de complejos. La unión de autoanticuerpos a estos complejos antigénicos, a nivel del endotelio vascular, provoca su activación y una respuesta inmunológica del tipo inflamatoria.²

Finalmente, otro aspecto que debe destacarse es el hecho de que la inmunidad innata también desempeña una función fundamental en el proceso aterosclerótico. Las células de la inmunidad innata tienen la capacidad de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Las LDL-ox y las HSP forman parte de estos PAMP, por lo cual son capaces de activar las primeras líneas de defensa inmunológica. Estos PAMP pueden ser reconocidos por receptores celulares como los RB y los receptores del tipo toll (TLR), presentes en la superficie de células presentadoras de antígenos (APC), como macrófagos, células dendríticas y endoteliales. Estas presentan el antígeno a las células T efectoras y estimulan la producción de anticuerpos por parte de linfocitos B.²

Basados en estas y otras muchas evidencias, varios autores coinciden en que la aterosclerosis cumple con los criterios planteados para definir una enfermedad autoinmune, los cuales son: la existencia de autoantígenos conocidos (LDL-ox, HSP-60); la posibilidad de inducir la enfermedad en animales vírgenes con dichos autoAg; la existencia de autoanticuerpos; el desarrollo de la enfermedad en animales vírgenes a través de una transferencia pasiva de células T; y la disminución de los síntomas de la enfermedad mediante la inmunomodulación de animales de experimentación con aterosclerosis.²

El estrés oxidativo y su relación con el proceso aterosclerótico.

El EO es reconocido como un contribuyente fundamental del proceso aterosclerótico. Este fenómeno se produce por un desbalance a corto o largo plazo del equilibrio antioxidantes/pro-oxidantes, lo cual provoca una disrupción de los mecanismos de señalización y control celular.¹ Las especies reactivas de oxígeno(ERO) desempeñan una función decisiva en el daño celular que tiene lugar en la aterosclerosis. La cadena de transporte electrónico mitocondrial constituye la fuente generadora principal de ERO en la vasculatura, conjuntamente con la actividad enzimática del complejo enzimático de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), la óxidonítricosintasa (NOS), la mieloperoxidasa (MPO) (presente en macrófagos), la xantina oxidasa (XO), la lipoxigenasa (LOX) y la ciclooxigenasa (COX). Por ejemplo, la oxidación reversible de los residuos sulfidrilos, con la subsecuente modificación proteolítica irreversible, transforma la xantina deshidrogenasa (involucrada en el metabolismo de las purinas) en xantino oxidasa generadora de ERO.⁵

Es conocido que, bajo condiciones de EO, se produce la oxidación de las HDL y LDL y sus productos son altamente tóxicos para las células del

endotelio y las CMLV. La oxidación de las HDL, provocada también por las ERO, disminuye su capacidad antiinflamatoria y el transporte reverso de colesterol mientras que la oxidación de las LDL aumenta su potencial aterogénico y tiempo de permanencia en la íntima vascular, al quedar unidas a los proteoglicanos⁵. Por otra parte, el EO produce la activación de rutas de señalización celular, especialmente a través de factores de transcripción, que a su vez son capaces de promover la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria y el propio EO, genes prooxidativos, como el factor 1 alfa inducible por la hipoxia, lo cual conlleva a angiogénesis y proliferación celular.⁵

El EO provoca una afectación de la vasodilatación dependiente del endotelio, lo cual representa la manifestación funcional más importante en la disfunción endotelial. Además, se puede producir un estado de activación de las células endoteliales, caracterizado por la proliferación celular, inflamación y fenómenos procoagulantes. Se ha demostrado que los factores relajantes derivados del endotelio vascular (EDRF), como el óxido nítrico ($\text{NO}\bullet$) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio vascular (H_2O_2), protegen la vasculatura contra el daño aterogénico. Sin embargo, en aquellas situaciones donde incrementa el EO, se produce un desequilibrio entre estos factores, caracterizado por una disminución en la biodisponibilidad de $\text{NO}\bullet$.⁵

La biodisponibilidad del $\text{NO}\bullet$ puede verse afectada por la capacidad que tiene el radical anión superóxido ($\text{O}_2\bullet^-$) de reaccionar con él para formar el peroxinitrito (ONOO^-). Este potente agente oxidante ha sido relacionado con mecanismos de muerte celular en una serie de afecciones, como la isquemiareperfusión y la aterosclerosis. El ONOO^- ejerce sus efectos perjudiciales sobre las células del endotelio vascular a través de la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, así como la nitración de los residuos tirosina de las proteínas. En dependencia de la severidad de estos procesos, las células vasculares pueden morir por mecanismos de apoptosis o necrosis. Ambos provocan la pérdida de la integridad estructural y funcional de estas células y con ellos contribuir al desarrollo de la aterosclerosis.²

Por otra parte, el EO favorece la quimiotaxis de células inmunocompetentes y el establecimiento de un medio procoagulante. En este sentido, la producción de quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), promueve el reclutamiento de monocitos hacia sitios lesionados en el endotelio vascular. Este fenómeno facilita la adherencia y extravasación de estas células hacia el espacio subendotelial, donde se diferencian en macrófagos residentes y contribuyen a la formación de células espumosas.²

El daño oxidativo mediado por ERO es, sin lugar a duda, un evento que interrelaciona varios fenómenos en la fisiopatología de la aterosclerosis. Los daños inducidos por estas entidades químicas, comprometen el adecuado funcionamiento vascular y con ello se ve favorecida la instauración y desarrollo del proceso aterosclerótico, el cual puede desencadenar afecciones cardiovasculares que comprometen la vida de los pacientes. Se puede concluir entonces que el estrés oxidativo aumentado participa en todas las fases del proceso aterotrombótico: adhesión y agregación plaquetaria, proliferación celular, peroxidación lipídica y proteica, daño al ADN y a la membrana mitocondrial e inestabilización de la placa.

Colesterol y aterosclerosis

Las alteraciones en la regulación de la síntesis, absorción y excreción del colesterol predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico. En 1833 F. Boudet demostró que el colesterol se encontraba en la circulación sanguínea. Cerca de un siglo después, en 1904 se descubrió era uno de los componentes principales de la placa ateromatosa y en consecuencia a la génesis de la aterosclerosis.⁶

La principal fuente de colesterol proviene de la síntesis interna que comprende entre 800 y 1 500mg diarios, a la cual se suman aproximadamente 300mg provenientes de la alimentación. En el intestino delgado se absorbe cerca del 40% del total de grasas que recorren el tubo digestivo las que se empaquetan simultáneamente con los triglicéridos en forma de quilomicrones de menor densidad y tamaño mayor.⁶

En los hepatocitos se realiza la síntesis del colesterol endógeno que se une a las diferentes lipoproteínas para ingresar a la circulación general por la HDL o la LDL.⁷ Estas lipoproteínas se dirigen al hígado, en donde se acoplan a los dos tipos de receptores específicos r-HDL y r-LDL que se encuentran en la membrana de los hepatocitos en donde son metabolizados. Esta enfermedad es rara y se presenta en familias homocigóticas. El otro tipo de hipercolesterolemia es la adquirida, la cual aparece en individuos mayores de 20 años.⁶

Alternativas terapéuticas en la aterosclerosis. Tratamiento farmacológico del hipercolesterolemia y dislipoproteinemia

Una de las primeras medidas implementadas fue la reducción dietética de alimentos grasos, en especial los saturados. Sin embargo, la aterosclerosis no es solo un bloqueo mecánico producido por la acumulación de colesterol, se desencadena además por un proceso inflamatorio que promueve una disfunción endotelial y un trastorno hemostático, deben además controlarse la hiperglucemia, la hipertensión arterial y la dislipoproteinemia.⁶

El descubrimiento de las estatinas por Akira Endo permitió revelar que las cepas del hongo *Penicillium citrinum* tenían la propiedad de inhibir el efecto de la HMG-coA reductasa, lo que anulaba la producción de mevalonato que era necesario para alcanzar la formación del colesterol. Este producto, nombrado inicialmente compactina, la cual se incluyó en la industrialización farmacéutica con el nombre de Mevastatina, marcó el principio de las denominadas estatinas. Las estatinas poseen un racimo de efectos biológicos complejos que incluyen mejoras en la disfunción endotelial, incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) e inhibición del proceso inflamatorio, que es separado del efecto lipoproteico. Las pruebas clínicas confirmaron su poder para reducir el colesterol circundante y por tanto prevenir la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares.⁶

Se demostró además la existencia del gen denominado PCSK9 que se encarga de inhibir la síntesis de r-LDL, por lo que se han desarrollado

anticuerpos monoclonales que son capaces de bloquear a dicho gen y así inducir la síntesis de una mayor cantidad de r-LDL.⁶

En la actualidad se realizó un ensayo clínico con 2 fármacos, alirocumab y evolocumab, que pueden reducir LDL circundante entre un 50-70%. Esta novedosa técnica tiene el inconveniente de la administración por vía parenteral cada 2-4 semanas y el costo elevado y ciertas restricciones experimentales.⁸

Adicionalmente se han realizado estudios con cetrapibs (torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib) que son inhibidores de la proteína de transferencia del éster (CETP) de colesterol con el objetivo de incrementar el HDL. Sin embargo, un estudio publicado en 2017 concluyó que este aumento de HDL no dio los resultados clínicos esperados. Posteriormente, una prueba clínica sería el show con el evacetrapib, tratamiento que logró hacer decrecer los LDL en un 37%. Sin embargo, el estudio denominado ACCELERATE con este cetrapib no demostró reducción del riesgo cardiovascular.⁹

El estudio IMPROVE-IT combina 40mg de simvastatina y 10mg de ezetimiba, o que tiene el efecto de reducir la absorción intestinal de colesterol proveniente de alimentos tras un síndrome coronario agudo en pacientes con un colesterol LDL basal no muy elevado. La prueba mostró resultados satisfactorios en cuanto a la disminución del decremento de eventos coronarios y cerebrales, sin un aumento en la incidencia de efectos adversos.¹⁰ Sin embargo, en el IMPROVE-IT se excluyeron a pacientes que estuviesen tomando estatinas con una potencia mayor que simvastatina 40mg. Por otra parte, estudios previos han demostrado los beneficios del empleo de estatinas potentes a altas dosis tras un síndrome coronario agudo.¹⁰

Antioxidantes y aterosclerosis

Estudios clínicos observacionales de carácter prospectivo, han demostrado que existe una asociación entre la suplementación con antioxidantes (vitaminas A, C, E, ácido fólico, -caroteno, selenio y zinc) y la disminución de los riesgos de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la utilización de terapias antioxidantes en la aterosclerosis ha sido centro de atención y fuertes controversias, debido fundamentalmente a los diversos resultados obtenidos.²

Por una parte, varios ensayos clínicos controlados han demostrado que la suplementación de antioxidantes ha reducido los riesgos de fenómenos cardiovasculares adversos, así como el progreso de las lesiones ateroscleróticas. En el estudio IEISS, la combinación de vitamina A, E, C y beta-caroteno, administrada en las primeras horas de síntomas de un infarto agudo de miocardio, redujo la talla de infarto y la muerte de células del miocardio. En contraste con lo anteriormente descrito, varios ensayos clínicos de cohorte han demostrado la ineficacia del tratamiento antioxidante en la prevención primaria y secundaria de las ECV.²

Terapias inmunomoduladoras

Disímiles evidencias indican que la progresión de la aterosclerosis depende del desarrollo de respuestas autorreactivas contra componentes de la pared arterial, lo cual abre la posibilidad que aproximaciones terapéuticas inmunomoduladoras puedan ser efectivas en estas enfermedades cardiovasculares. Una de las estrategias utilizadas ha sido el uso de Ac anti-CD3, ellos pueden provocar inmunosupresión, dada la capacidad que tienen de modular la expresión del complejo CD3/receptor de célula T (TCR). Estos Ac han sido utilizados en ratones ApoE^{-/-} y en ratones deficientes en receptores de LDL (LDLR^{-/-}), en los que se ha podido observar un retardo en la progresión de la enfermedad.² La modulación de las señales coestimuladoras para la activación de células T, también ha sido tomada en cuenta como un posible blanco terapéutico. Por ejemplo, se ha podido observar que la expresión de moléculas coestimuladoras como son CD40 y CD40L, juega un papel fundamental en el progreso de la aterosclerosis.

Estas moléculas son expresadas por varias células involucradas en la aterogénesis, tales como células endoteliales, macrófagos, CMLV y linfocitos T. El tratamiento con Ac anti-CD40L en ratones LDLR^{-/-}, suplementados con una dieta rica en colesterol, si bien no redujo el número de linfocitos T y macrófagos en la lesión, sí favoreció la adopción de un fenotipo más estable de la placa. Otro ejemplo de señales coestimuladoras, implicadas en la aterosclerosis, lo constituye la expresión de las moléculas OX40/OX40L, familia del TNF y presentes en linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ activados, células endoteliales y APC. Estudios experimentales en ratones LDLR^{-/-} demostraron que el tratamiento con Ac anti-OX40L redujo en un 50 % la aparición de lesiones ateroscleróticas.²

En 2018 un estudio internacional con participación de investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas demostró que el tratamiento con el péptido intestinal vasoactivo (VIP) disminuye el número y tamaño de las placas ateroscleróticas en el corazón, el arco aórtico y las arterias carótidas y la aorta. Se ha realizado en ratones, pero los resultados apoyan el inicio de estudios sobre el uso de la molécula VIP como un agente terapéutico para el tratamiento de aterosclerosis y otras enfermedades cardio-vasculares en humanos. El péptido actúa a varios niveles y corrige la respuesta autorreactiva e inflamatoria contra la pared arterial y miocardio, y genera una respuesta protectora de mantenimiento de tolerancia inmunológica.

Aunque el tratamiento con VIP reduce ligeramente los niveles de colesterol en sangre, este no es el mecanismo de acción terapéutica, por lo que se podría utilizar en combinación con medicamentos reductores de colesterol usados actualmente en clínica, y sobre todo tras con una dieta baja en colesterol.¹¹

Conclusiones

1. Varios hallazgos experimentales han permitido conocer que en esta enfermedad juegan un papel muy importante los procesos inflamatorios, el EO y la activación del sistema inmunológico, además de la hipercolesterolemia y la dislipoproteinemia.

2. Actualmente las terapias están dirigidas a la disminución de los niveles sanguíneos de colesterol, así como al tratamiento convencional de las complicaciones derivadas del proceso aterosclerótico.
3. Las terapias antioxidantes e inmunomoduladoras emergen como una alternativa muy atrayente y con resultados muy alentadores.
4. Se deben desarrollar terapias antiinflamatorias a partir de perfiles fenotípicos y epigenéticos, o sea, terapias individualizadas para el tratamiento más completo de la aterosclerosis y las complicaciones derivadas.

Referencias bibliográficas

1. Mayo Clinic [Internet]. Minnesota: Mayo Foundation for Medication and Research; 2018 [citado 20 Dic 2019]. Arterioesclerosis/ateroesclerosis; [aprox. 13 pantallas]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/arteriosclerosis/atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569>
2. Delgado Roche L, Vázquez López AM, Martínez-Sánchez G. Procesos moleculares patogénicos de la aterosclerosis y alternativas terapéuticas para su control. Rev Cubana Farm [Internet]. 2012 [citado 20 Dic 2019]; 46(2): [267-280]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152012000200014&lng=es.
3. Storino Farina M, Rojano Rada J, Molina Garrido A, Martínez X, Pulgar A, Paniagua R, Garrido J. Aterosclerosis y estatinas: rol de la epigenética. Medwave [Internet]. 2015 [citado 20 Dic 2019]; 15(10): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/Analisis/6324.act>
4. García Acosta A. Alertan sobre alta incidencia de enfermedades cardiovasculares en Cuba. Escambray [Internet]. Viernes 14 Oct 2016 [22 Dic 2019]; Cuba. Disponible en: <https://www.escambray.cu>
5. Joffre Lara T. Estrés oxidativo, disfunción endotelial y aterosclerosis. AnFacmed [Internet]. 2014 [citado 20 Dic 2019]; 75(4): 351-2 [aprox 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i4.10856>
6. Zarate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, 2 autores más. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2016 [citado 20 Dic 2019]; 86(2): [aprox 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.002>.
7. Castillo Guerrero LM, Gonzalez Aguilar V, Espinosa Quiros D, Gonzales Jardines M, Nuñez Lopez N, Milan Companioni D, et al. Morfofisiología Tomo III. 2da ed. La Habana. Ecimed; 2015.
8. Montaña Sosa M, Aragon Torres J, Giron Arellano I, Resendiz, Melendez E, Ahumada Ayala M. Inibición de PCSK9: una nueva alternativa para reducir el colesterol y prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Med Int Mex [Internet] 2017 [22

Dic 2019]; 33(2):[226-237]. Disponible en:
<http://www.medicinainterna.org.mx>

9. Doggrell SA. No cardiovascular benefit with evacetrapib - is this the end of the road for the 'cetrapibs'?. PubMed [Internet]. 2017 [citado 20 Dic 2019]; 18(14):[1439-1442]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28799819>

10. Escobar C, Divisón JA, Seguí Díaz JA. Estudio IMPROVE IT Buenas noticias para ezetimiba y para los pacientes. SEMERGEN [Internet]; 2015 [citado 20 Dic 2019]; 41(5):[2-283]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articuloestudio-improve-it-buenas-noticias-ezetimiba-S113835931400481X>

11. Correo Farmacéutico [Internet]. Madrid: Unidad Editorial Revistas, S.L.U; 2018 [citado 20 Dic 2019]. Descubren una nueva molécula eficaz contra la aterosclerosis y la miocarditis; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.correofarmaceutico.com/investigacion/descubren-una-nueva-molecula-eficaz-contr-la-aterosclerosis-y-la-miocarditis.html>