

Universidad UNILUX, Santos, Brasil
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba

La asociación de dislipidemia y trombosis en la inestabilización de la placa aterosclerótica

Dr. Hermes Toros Xavier, Dr. Raúl Castellanos y Dr. José E. Fernández-Britto

La enfermedad aterosclerótica coronaria es una patología lenta y gradual que se inicia en la infancia y la adolescencia, está muy influenciada por factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, y que presentará sus principales manifestaciones clínicas después de 4 o 5 décadas de evolución. Su progresión está directamente relacionada con la presencia de los factores de riesgo descritos inicialmente en los estudios de Framingham y que demostraron estar íntimamente asociados con los eventos cardiovasculares, sobre todo cuando están presentes en mayor número o gravedad.¹ En particular, la hipercolesterolemia contribuye de forma sustancial al desarrollo y la expresión clínica de la aterosclerosis coronaria.^{2,3} Considerables evidencias sugieren que reducciones de los niveles séricos de colesterol son capaces de estabilizar placas ateroscleróticas y reducir eventos cardiovasculares, incluida la mortalidad.⁴ Estudios de autopsias han revelado que la formación de trombos sobre las placas ateromatosas tienen una gran prevalencia en los síndromes coronarios agudos y que también grados variables de trombosis en placas ateromatosas pueden estar presentes muchas veces sin manifestaciones clínicas. La ocurrencia con mucha frecuencia de inestabilización de placas ateroscleróticas complicadas con trombosis parece correlacionarse con los factores de riesgo cardiovascular presentes, responsables potencialmente de la ruptura del equilibrio hemostático local.⁵

Fisiopatología

La aterosclerosis coronaria se inicia a partir de la disfunción endotelial con acumulación intimal de lípidos, monolitos y linfocitos T, que aumenta la proliferación y migración de células musculares lisas, producción de colágeno y matriz extracelular en la capa subintimal, formando la capa fibrosa.⁶ En sus estadios más avanzados el proceso está marcado por episodios agudos de fractura o fisura de la placa aterosclerótica, trombosis y remodelación vascular, siendo responsables de los síndromes clínicos de angina inestable e infarto agudo de miocardio. El infarto de miocardio y la muerte súbita pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad que permanece silenciosa durante su evolución.

Manifestaciones de angina desencadenada por esfuerzo ocurre solo en 26 % de los hombres y 47 % de las mujeres.⁷ Una vez formada, la placa aterosclerótica estará sometida a la acción de una combinación de factores que inducen su ruptura, destacándose la inflamación local, la degradación del colágeno de la capa fibrosa y las alteraciones vasomotoras. Una vez rota, la exposición del material colágeno-lipídico a

la sangre llevará a la trombosis parcial o completa del vaso coronario.⁸ Reducciones del colesterol sérico han sido asociadas a menor progresión de la aterosclerosis coronaria y a reducción en la ocurrencia de ruptura de placa aterosclerótica.⁹

Endotelio vascular y hemostasia

Las propiedades del endotelio vascular como mayor órgano endocrino del organismo, responsable de la regulación vasomotora, el crecimiento vascular, la agregación plaquetaria, la adhesión de monolitos y de la fibrinólisis, están bien establecidas y estrechamente relacionadas al desarrollo de la aterosclerosis, la inflamación y sobre todo a los mecanismos de la hemostasia. Esto último está dado por la expresión de factores que controlan las diversas etapas de formación del trombo, la activación plaquetaria y la regulación de la cascada de la coagulación.¹⁰

El endotelio normal promueve la inhibición de la agregación plaquetaria por la producción de óxido nítrico (NO) y de prostaciclina (PGI₂), que reduce el calcio

citosólico plaquetario e impide la activación de las plaquetas y además, expresa las ectonucleotidasas (ADPasa), enzimas que degradan la adenosina-difosfato (ADP), sustancia proagregante, para dar lugar a la adenosina, reconocido antiagregante y vasodilatador. La trombomodulina (TrM) regula la actividad de la trombina, activando las vías de las proteínas C y S, que determinan la inactivación de los factores Va y VIIIa de la coagulación, ambos generadores de trombina; el heparin-sulfato estimula la liberación de anti-trombina III, esa interacción en la superficie endotelial determina efectos anticoagulantes y también fibrinolíticos, por la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Existe además la acción fibrinolítica mediada por la producción del activador del plasminógeno residual y de la uroquinasa.^{11,12} De esta manera, el endotelio normal ejerce acciones antitrombóticas por 3 sistemas fundamentales, el antiplaquetario, el anticoagulante y el fibrinolítico

La formación del trombo

El proceso trombótico depende de la activación del endotelio promovida por la pérdida de la integridad endotelial, que puede ser iniciado por la erosión de las células endoteliales con la consecuente exposición del colágeno que eleva la expresión del factor de Von Willebrand, el cual empezará la activación plaquetaria y se ligará a los receptores glicoproteína Ib de adhesión vascular. La agregación plaquetaria se iniciará por la expresión de los receptores IIb/IIIa, que serán interligados por el fibrinógeno, estableciéndose la interacción plaqueta-plaqueta, formando el trombo plaquetario. Cuando la ruptura de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica deja expuesto el material lipídico del ateroma junto a la expresión del factor residual, potente pro-coagulante, activará el factor VII, desencadenando la formación del trombo por la activación del factor X y de la trombina.¹³

Lípidos e inestabilización de la placa aterosclerótica

La hipercolesterolemia está directamente asociada a la inestabilización de la placa aterosclerótica por ruptura y esta, a su vez, con grados variables de hemorragia intramural y trombosis luminal, mecanismos importantes en la rapidez del progreso y en la gravedad de la estenosis.¹⁴ Las placas vulnerables tienen un contenido lipídico voluminoso, blando y formado por ésteres de colesterol, su capa fibrosa es fina y el contenido de colágeno es reducido, además de poseer elevadas concentraciones de células inflamatorias.¹⁵ En contraste, placas con estenosis más severas están asociadas con menos ocurrencias de inestabilización por ruptura.¹⁶ Ruptura de placas ricas en contenido lipídico seguidas de trombosis luminal ocurren en cerca de 85 % de los eventos isquémicos agudos.¹⁷

Lipoproteínas y trombogénesis

El papel de las lipoproteínas, inicialmente asociado al transporte del colesterol y de triglicéridos a los tejidos periféricos, y sobre todo por la participación de las dislipidemias en el desarrollo de la aterosclerosis, viene siendo revisado en lo que se refiere a su influencia en la trombogénesis, en especial en la asociación con el riesgo para inestabilización de la placa aterosclerótica.

Quilomicrones (Qm): formados en el intestino, los Qm son los responsables del transporte de los lípidos provenientes de la dieta, que pasaron de la circulación linfática para la sistémica, sufren hidrólisis de triglicéridos por la acción de la lipasa lipoproteica, dando origen a los remanentes de quilomicrones. Durante este proceso, son formados ácidos grasos que tienden a crear una carga negativa en la superficie de esas lipoproteínas, lo cual está asociado a la activación del factor VII de la coagulación, que activado irá a interactuar con el factor residual iniciando el proceso

de formación del trombo. De esta manera se puede explicar la ocurrencia de fenómenos trombóticos después de comidas ricas en grasas saturadas, sobretodo en individuos obesos, diabéticos o sedentarios, todos “referidos” para un mayor riesgo trombogénico.¹⁸

Lipoproteínas de baja densidad (LDL-c): niveles séricos aumentados de LDL-C también están asociados a mayor riesgo trombogénico, pues inducen a alteraciones intraplaquetarias con aumento de su acidez por anomalías de la bomba sodio/potasio, que determina un aumento del calcio citosólico y la consecuente activación plaquetaria, con la liberación de sustancias protrombóticas como prostraglandina H₂ (PGH₂) y el tromboxano A₂ (TXA₂), producto de la acción de la cicloxigenasa. Simultáneamente ocurre una mayor expresión de los receptores de agregación (GP IIb/IIIa) y de adhesión (GP Ib), lo que facilita la disposición del fibrinógeno como ligante de las plaquetas y la adhesión al endotelio por el factor de Von Villebrand. Una mayor expresión del factor residual parece estar asociada a aumentos de la fracción de LDL-c.¹⁹

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-c): las VLDL-c son producidas en el hígado y cuando sus niveles séricos están aumentados se correlacionan con mayores concentraciones de fibrinógeno, mayor expresión del inhibidor del activador del pasminógeno residual (PAI-1) y activación del factor VII. La elevación de las VLDL-c es causa de hipertrigliceridemia que puede ser secundaria a síndrome metabólico, donde el estado de hiperinsulinemia estimula mayor producción hepática de VLDL-c, de

igual forma ocurre en la diabetes, el hipotiroidismo y las dolencias renales. Otras complicaciones asociadas a hipertrigliceridemia como obesidad, sedentarismo y alcoholismo también tienen, potencialmente, mayor riesgo trombótico.²⁰

Lipoproteína (a). Lp(a): la Lp(a) es una lipoproteína rica en colesterol semejante a la LDL-c que presenta una apolipoproteína adicional, la Apo(a), cuya característica principal es una semejanza estructural con el plasminógeno, compitiendo con este por los sitios de unión, inhibiendo, por tanto, la fibrinólisis, además de ejercer los mismos efectos deletéreos a la hemostasia de la LDL-c.²¹

Lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL-ox): Ehara y otros en el año 2001 estudiando pacientes con síndromes coronarios agudos, demostraron por primera vez que niveles plasmáticos elevados de LDL-ox se relacionan directamente con la inestabilización de la placa en lesiones ateroscleróticas de arterias coronarias humanas.²² En estudio *in vitro* Javier y otros en el 2003, avalaron los efectos tóxicos de la LDL-ox sobre la proliferación, la mortalidad espontánea y la angiogénesis de células endoteliales de arterias coronarias humanas en cultivo (Xavier HT. Efectos de la lipoproteína LDL-oxidada sobre la proliferación, motilidad espontánea y angiogénesis *in vitro* de células endoteliales de arterias coronarias humanas. Tesis de Doctorado presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Brasil. 2003), demostrando la citotoxicidad de la LDL-ox en concentraciones semejantes a las detectadas en el plasma en el estudio de Ehara. Otros trabajos dan evidencias de diferentes mecanismos mediante los cuales la LDL-ox interviene en el proceso aterogénico y en la desestabilización de la placa aterosclerótica.^{23,24}

Lipoproteína de alta densidad (HDL): las HDL-c son lipoproteínas relacionadas con un enorme poder antiaterogénico, representado por el transporte reverso de colesterol de los tejidos periféricos al hígado, acciones antiinflamatorias y antioxidantes del plasma y la pared arterial y también parecen ejercer un efecto protector sobre la hemostasia.²⁵ Niveles séricos elevados de HDL-c, especialmente de partículas ricas en apolipoproteínas A1 y E, están asociadas a estados de menor viscosidad sanguínea, inhibición de expresión del factor tisular y menor activación plaquetaria, potencializando la acción antiagregante de la prostaciclina.²⁶

Consideraciones finales

El proceso de inestabilización de la placa aterosclerótica envuelve varios factores, que incluyen la disfunción endotelial, las características morfológicas de la lesión, factores hemodinámicos, inflamación y trombosis que precipita la reducción del flujo sanguíneo coronario y la expresión clínica de la isquemia.²⁷ En toda la complejidad del proceso aterotrombótico las lipoproteínas tienen una participación efectiva.²⁸

Las evidencias sustentan que el tratamiento hipolipemiante reduce el riesgo cardiovascular por mecanismos que posiblemente van desde la estabilización de la placa aterosclerótica, la atenuación de la actividad inflamatoria hasta la restauración de la función endotelial. Modificaciones del perfil lipídico permiten reducciones del riesgo trombogénico, sea por intervención dietética, cambios en el estilo de

vida o el uso de agentes farmacológicos.^{29,30}

Referencias bibliográficas

1. Kannel WB, Wilson PWF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995;79(5):951-71.
2. Anderson M, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
3. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: 25 years follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.
4. Gotto AM. Lipid lowering, regression and coronary events: A review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, 70th council meeting. *Circulation* 1995;92:646-56.
5. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;131:379-84.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1992;326:246-52, 310-18.
7. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
8. Fuster V, Stein B, Ambrose JA. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis – evolving concepts. *Circulation* 1990;82:III47-59.
9. LaRosa JC, Cleeman JJ. Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease. *Circulation* 1992;85:1229-35.
10. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
11. Gerlach E, Becker BP. The vascular endothelium: interaction with hemostatic mechanisms. In: *Unstable Angina*. Bleifeld W, Ham CW, Braunwald E, eds. Berlin :Springer-Verlag; 1990. p.3-15.
12. Jovin IS, Muller-Berghaus G. Interrelationships between the fibrinolytic system and lipoproteins in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004;174(2):225-33.
13. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuéllar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
14. Ip JH, Fuster V, Badimon L. Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1667-87.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
16. Giroud D, Li JM, Urban P. Relationship of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-31.
17. Burke AP, Farb A, Malcom GT. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who die suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
18. Miller AG. Postprandial lipaemia and haemostatic factors. *Atherosclerosis* 1998;141:S47-S51.
19. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic haemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-304.

20. Rosenson RS, Lowe GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998;140:271-80.
21. Scott J. Thrombogenesis linked to atherogenesis at last ? *Nature* 1989;341:22-3.
22. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955.
23. Haug C, Lenz C, Diaz F, Bachem MG. Oxidized low-density lipoproteins stimulate extracellular matrix metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) release by coronary smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(10):1823-9.
24. Jang MK, Kim JY, Jeoung NH, Kang MA, Choi MS, Oh GT. Oxidized low-density lipoproteins may induce expression of monocyte chemotactic protein-3 in atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(3):898-905.
25. Norata GD, Callegari E, Marchesi M, Chiesa G, Eriksson P, Catapano AL High-density lipoproteins induce transforming growth factor-beta2 expression in endothelial cells. *Circulation* 2005;111(21):2805-11.
26. Marcus AJ. Platelet activation. In: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p-607-37.
27. Luz PL, Bertini PJ, Chagas ACP. Estabilização da placa: evidências de experimentação e parâmetros clínicos. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2000;10(6):841-8.
28. Xavier HT. Dislipidemia y Trombosis: una importante asociación de riesgo para la inestabilización de la placa aterosclerótica. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2002;12(4):606-12.
29. Fonseca FAH, Izar MCO. Dislipidemias e distúrbios da hemostasia. *Dislipidemia Today* 2000;02:12-5.
30. Wheeler DC. Are there potential non-lipid lowering uses of statins? *Drugs* 1998;56:517-22.

Recibido: 27 de junio de 2005. Aprobado: 8 de agosto de 2005.

Prof. José Emilio Fernández-Britto. Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana. Tulipán esquina a Panorama, Policlínico "19 de Abril", municipio Plaza, CP10600, Ciudad de La Habana, Cuba. Fax 537-8814888. Correo electrónico: cirah@cirah.sld.cu; jfbritto@infomed.sld.cu