

# *El papel del óxido nítrico en la enfermedad aterosclerótica*

Enrique Melgarejo · Bogotá

El óxido nítrico (ON), antes de que se conociera como inductor y mediador en el endotelio, se consideraba como un gas que contaminaba la atmósfera. Nadie había investigado su papel biológico puesto que no parecía posible que este simple gas que tuviese tanto significado y tan enorme potencial en la vida y en la muerte, en la salud y en la enfermedad.

El ON se forma a partir del aminoácido L-arginina, que a través de la ON sintetasa constitutiva y mediante una reacción dependiente de calcio y calmodulina, se convierte en ON. Este paso tiene algunos cofactores como la tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), la cual es crucial puesto que en ausencia de ésta (como suele suceder en diabéticos no bien controlados), se desvía su producción hacia radicales libres, contribuyendo de esta manera a un mayor daño endotelial por aumento del estrés oxidativo.

## **Acciones biológicas del ON**

El endotelio está estratégicamente ubicado entre la sangre y los tejidos (el medio externo y el interno) y como tal forma una barrera dinámica y funcional. Es el regente de múltiples funciones, algunas omnímodas y otras incluso disímiles. Además de ser el órgano más grande del organismo, se comporta como un órgano ubicuo y lo que es crucial, cuando disfunciona lo hace *in toto*, o lo que es igual, disfunciona sistémicamente y se convierte en cómplice o culpable de las entidades más homicidas como son la aterosclerosis, el cáncer y la sepsis.

El ON ejerce múltiples acciones benéficas: inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, ejerce acción vasodilatadora mediada por el endotelio, inhibe la adhesión y migración de monocitos y leucocitos al endotelio, mantiene las propiedades de "portero" biológicamente activo y selectivo; inhibe la proliferación y migración de las células de músculo liso, y tiene propiedades antioxidantes y antimitógenas. En consecuencia de todo lo anterior, el ON ejerce una vital acción antiaterogénica.

Los conocidos factores de riesgo para la enfermedad aterotrombótica, en su gran mayoría, inducen disfunción endotelial en la cual su primera consecuencia es una disminución, pérdida o inhibición de la acción del ON.

Al no existir niveles suficientes de este gas (que además, es un radical libre hiporreactivo), se pierden las propiedades anteriormente mencionadas por parte del endotelio.

## **Estrés oxidativo, aterosclerosis y eventos isquémicos agudos**

Definitivamente el proceso aterogénico y su impacto clínico manifestado como eventos isquémicos agudos, sucede en un medio oxidativo.

El aumento de la fracción LDL del colesterol ocasiona un daño directo al endotelio alterando su propiedad de membrana biológicamente activa y selectiva. Aumenta el tráfico de la LDL al espacio subendotelial en donde es medianamente oxidado por el mismo endotelio. Esta LDL medianamente oxidada hace que se expresen moléculas de adhesión, el MCP-1 y el MCSF, los cuales van a facilitar la adhesión de los monocitos al endotelio y su migración al espacio subendotelial, en donde es transformado a monocito-macrófago residente. En este nuevo hábitat se activa, produciendo más radicales libres y por consiguiente oxidando aún más a la LDL. Esta LDL oxidada ya no se une a su receptor nativo del monocito, el cual tiene propiedades de infrarregulación o puede cerrar su compuerta una vez saturado el nivel de colesterol intracelular. Se une entonces al receptor carroñero o basuriego (*scavenger*), el cual no tiene propiedades de infrarregulación. Es decir, no se cierra y sigue incorporando más y más colesterol, haciendo que literalmente se "hinche" el monocito, cada vez con una mayor cantidad de colesterol LDL oxidado, transformándose en célula espumosa, que no es otra cosa sino el inicio de la estría grasa, que es el primer proceso anatómico de la placa aterosclerótica y que como es bien sabido, se empieza a formar desde la infancia.

Un hecho relevante es que en presencia de un medio oxidativo, el ON se inactiva. Es precisamente por este mecanismo que el tabaquismo y la diabetes son entidades que facilitan y magnifican el proceso ateroesclerótico.

Está demostrado que la fracción LDL oxidada bloquea directamente la enzima sintetasa constitutiva del ON, trayendo como consecuencia una inhibición de la producción del ON, con la consiguiente disfunción endotelial.

También se ha constatado que el LDL de las placas aterogénicas, además de oxidado, está nitrosilado por la acción de los peroxinitritos (ver más adelante). Este hecho de que la fracción LDL esté oxidada y nitrosilada, hace que se comporte como una molécula extraña (antigénicamente

---

Dr. Enrique Melgarejo: Jefe Cardiología, Clínica de Marly. Ex Presidente Colegio Panamericano del Endotelio. Bogotá, D.C.

hablando). De ahí que se inicie y se desarrolle también una respuesta inmuno-inflamatoria.

Recientemente se ha demostrado que el LDL-ox también genera la expresión de los receptores de angiotensina ATI, favoreciendo de esta manera el mayor estado oxidativo (la angiotensina es una poderosa molécula oxidante además de mitógena y vasoconstrictora). Esto ayudaría a explicar el proceso dinámico de crecimiento y remodelamiento de la placa aterosclerótica y explicaría además la hipertrofia cardíaca de los enfermos dislipidémicos no hipertensos.

Otro aspecto concomitante es que el ON, cuando se encuentra en desbalance por aumento de las especies reactivas de oxígeno o radicales libres, se combina con el superóxido para formar peroxinitritos los cuales en exceso son realmente tóxicos e incluso letales para las células.

Es necesario recalcar que los eventos isquémicos agudos manifestados en forma de muerte súbita, infarto del miocardio y angina inestable, se suceden en un medio oxidativo. Es este medio oxidativo (radicales libres, LDL oxidada y citoquinas) el que activa el monocito-macrófago para que éste exprese y aumente la síntesis de metaloproteinasas las cuales degradan la capa fibrosa, convirtiendo una placa estable en inestable y propensa a ulceración o fisura y a la formación de aterotrombosis al exponerse el contenido lipídico o el colágeno al torrente sanguíneo.

Uno de los grandes avances que se han suscitado en los últimos tiempos es el descubrimiento de las estatinas. Su gran aporte no es simplemente la disminución de las cifras de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, además de aumentar (levemente) la fracción HDL (benéfica), sino ejercer efectos pleiotrópicos que van finalmente a remodelar y estabilizar la placa al ayudar a cristalizar los ésteres de colesterol solidificando al núcleo lipídico. Además tienen efecto antitrombótico, antiinflamatorio, antioxidante y estimulan la ON sintetasa constitutiva propendiendo por la neoformación del ON. De ahí la importancia de su uso continuo. La dislipidemia, al igual que la hipertensión arterial y la diabetes no es una enfermedad de números sino de estados *in continuum*. Esto significa que el manejo debe ser crónico, y ya no para "mejorar cifras", sino para estabilizar las placas y restaurar la disfunción endotelial.

En resumen, el endotelio, y más específicamente el ON cumple los principios de la filosofía china del ying y el yang: iguales y opuestos. El ON en condiciones y concentraciones normales protege. En exceso (shock séptico por ejemplo), puede ser letal. Los peroxinitritos en concentraciones bajas defienden. En exceso son tóxicos.

La tendencia moderna y el futuro están en el manejo del ON para mantenerlo en un estado de *cosmos* (orden) y no de *caos*.