

Efectos del ácido linoleico de la dieta sobre la hiperplasia intimal inducida en modelos experimentales*

Resumen de la Tesis Doctoral
(Dr. D. V. Riambau)
Barcelona (España)

Introducción

La Hiperplasia Intimal (HI) limita el éxito de las técnicas revascularizadoras. Todavía no se conoce con exactitud el complejo mecanismo fisiopatológico de la HI. Consecuentemente, no se dispone de métodos preventivos eficaces y seguros.

Antecedentes

El metabolismo de los ácidos grasos interviene en las interacciones fisiopatológicas entre la sangre y la pared vascular. La prostaciclina (PGI₂), vasodilatador y antigregante, y el ácido 15-hidroxiicosatetraenoico (15-HETE), mitogénico y quimiotáctico, son producidos por la pared vascular a partir del ácido araquidónico (AA). También, las células vasculares sintetizan un metabolito del ácido linoléico (AL), el ácido 13-hidroxiocetadecadienoico (13-HODE) que aumenta la tromborresistencia de la pared vascular. Además, el ácido linoleico reduce el colesterol plasmático y aumenta la fracción HDL.

Hipótesis

Las dietas enriquecidas con AL pueden reducir la

formación de HI y de aterosclerosis mediante un incremento de síntesis de 13-HODE y de PGI₂, y una disminución del 15-HETE y una corrección beneficiosa de los lípidos plasmáticos.

Objetivos

1. Confeccionar un modelo animal válido para evaluar las modificaciones bioquímicas de los metabolitos 13-HODE, PGI₂ y 15-HETE y útil para crear lesión vascular y posterior desarrollo de HL.

2. Evaluar el efecto biológico de dietas enriquecidas con AL sobre la HI después de una lesión endotelial y su correlación con el contenido vascular de PGI₂, 15-HETE y 13-HODE y con los lípidos plasmáticos.

Material y métodos

Se diseñaron tres estudios experimentales distribuidos en tres fases.

Fase I: Estudio experimental, observacional, ex vivo, comparativo con autocontrol se seleccionaron 10 conejos blancos de Nueva Zelanda a los que les fueron extraídas ambas carótidas, ambas venas yugulares, la aorta torácica y abdominal y la vena cava inferior. Se analizaron las producciones basales y estimuladas con AA de PGI₂ mediante la determinación de 6-keto-PGF_{1a} por RIA, y el contenido de 13-HODE por HPLC.

Fase II: Estudio experimental, observacional, in vivo-

* Premio Servier 1998, concedido por la SEACV a la mejor Tesis Doctoral leída en el año 1997.

ex vivo. Se escogieron 24 conejos blancos. Catorce de ellos se destinaron a ensayar la técnica de denudación con catéter de embolectomía en las carótidas y los 10 restantes en aorta abdominal. La mitad de los animales recibieron dietas estándar y la otra mitad dietas hipercolesterolémicas.

Fase III: En un estudio experimental controlado, in vivo-ex vivo, se seleccionaron 24 conejos blancos distribuidos en cuatro grupos de tratamiento: grupo I, control (dieta estándar); grupo II (dieta rica en AL); grupo III (dieta hipercolesterolémica) y grupo IV (dieta hipercolesterolémica+AL). Completado un mes de tratamiento, las aortas abdominales fueron denudadas mediante un catéter de embolectomía y, seis semanas después, la aorta torácica y la abdominal fueron extraídas. El índice de hiperplasia fue calculado a partir del análisis digital de imágenes histológicas; la infiltración de macrófagos, mediante inmunohistoquímica y microscopía óptica. La producción basal y estimulada de PGI₂ y de 15-HETE se obtuvo por RIA y el contenido de 13-HODE libre por Cromatografía (HPLC). Se realizó un seguimiento de las modificaciones de lípidos plasmáticos.

Resultados

Fase I: La arteria carótida del conejo blanco es el vaso que expresa un metabolismo de los ácidos araquidónico y linoleico más activo en comparación con la arteria aorta, venas yugular y cava del mismo modelo animal.

Fase II: La arteria aorta del conejo blanco es un vaso con ventajas prácticas frente a la arteria carótida del mismo animal. Además, es posible circunscribir eficazmente la lesión endotelial en la aorta abdominal del

conejo blanco, dejando indemne a la aorta torácica, sin necesidad de emplear fluoroscopia.

Fase III: La dieta enriquecida con AL redujo la HI en un 48% en los animales normocolesterolémicos y en un 28% en los hipercolesterolémicos ($p < 0,007$ y $p < 0,04$, respectivamente). La infiltración de macrófagos también se redujo en aquellos animales que recibieron dietas enriquecidas con AL, tanto en condiciones de normo como de hipercolesterolemia (77% y 51% respectivamente). El índice de síntesis endógena de PGI₂ fue superior en aquellos animales alimentados con AL. Los índices basales y estimulados de producción de 15-HETE fueron inferiores en aquellos conejos alimentados con AL. No se observaron diferencias entre los contenidos de 13-HODE libre. El AL redujo el índice aterogénico tanto en condiciones de normo como de hipercolesterolemia.

Conclusiones

Una vez escogido el modelo de animal y puesta a punto la tecnología analítica, podemos concluir de nuestro estudio que el AL protege a la pared vascular después de una lesión endotelial, reduciendo la HI y la infiltración macrófaga, aumentando la producción de PGI₂ y reduciendo la síntesis basal y estimulada de 15-HETE en conejos normo e hipercolesterolémicos y reduciendo el índice aterogénico. La determinación de 13-HODE libre en fases crónicas de HI no se correlaciona con su potencial efecto beneficioso. Quizá sea en el momento de la lesión vascular que el 13-HODE, mediante la inhibición de la adhesión celular, proteja de la HI. Son necesarios nuevos estudios para dilucidar el mecanismo exacto de los efectos antiproliferativos del AL.