

## EFFECTOS DEL ACEITE DE HIGADO DE BACALAO SOBRE LOS LIPIDOS, LIPOPROTEINAS Y FUNCION PLAQUETARIA EN PACIENTES CON VASCULOPATIA ATEROSCLEROTICA.

### 1.<sup>a</sup> Parte: Aterosclerosis. Terapéutica. Conceptos Básicos.

### 2.<sup>a</sup> Parte: Estudio Clínico. Conclusiones.

F. GUTIERREZ VALLEJO, F. GUTIERREZ ROSCH, R. GUTIERREZ ROSCH, R. RODRIGUEZ FERNANDEZ, A. ORTIZ SERRANO.

**Córdoba (España).**

### 1.<sup>a</sup> Parte

#### Introducción

##### 1.— ATEROSCLEROSIS.— Conceptos básicos.

Las enfermedades vasculares siguen siendo la primera causa de mortalidad del género humano y responsable de casi la mitad de los 300.000 fallecimientos que aproximadamente se registran anualmente en España, destacándose la **Aterosclerosis** y su frecuente evolución complicativa, la **Trombosis**, como la figura estelar de toda la patología vascular.

Sabemos que el Aparato Circulatorio es un sistema cerrado de vasos cuya superficie interna está revestida por una capa continua de células poligonales que constituyen el endotelio vascular. Este endotelio, extremadamente liso, representa una barrera semipermeable entre el plasma sanguíneo y los tejidos, siendo capaz de contraerse bajo la acción de alteraciones hemodinámicas, sustancias vasoactivas, estimulaciones nerviosas y estímulos de regulación hidrodinámica y osmótica.

Tres son las funciones principales del endotelio vascular:

- a) Suministrar nutriente micro-celular a las estructuras subendoteliales.
- b) Actuar de barrera ante las sustancias macro-moleculares.
- c) Presentar una superficie no trombogénica ante los componentes sanguíneos.

La lesión endotelial de cualquier origen representa el factor inductor imprescindible, en el sector arterial de flujo rápido, para que una obliteración aguda pueda producirse. En la inmensa mayoría de los casos en los que el accidente trombótico arterial agudo se produce, la lesión endotelial está representada por la placa de ateroma, en donde la trombosis forma parte de la evolución complicativa final, constituyendo el conjunto del proceso vascular la **enfermedad aterotrombótica**.

**1.1.— Historia Natural.**— La Aterosclerosis (AT), inicialmente una simple proliferación de la íntima, es un proceso progresivo que aparece «in utero» tan pronto como la sangre comienza a circular por canales definidos. La actuación permanente de las fuerzas hidráulicas locales durante toda la vida hace que ulteriores modificaciones patológicas resulten inherentemente posibles. La AT es el tributo que pagamos por el mecanismo vital de la circulación sanguínea.

La primera alteración anatomapatológica del proceso, detectable por observación directa en estudios necrópsicos, es la llamada «estría grasa o lipídica» que aparece en sectores de bifurcación, curvaduras o anastomosis arteriales. De localización aórtica se encuentra en muchos niños menores de tres años y en todos los mayores de esta edad. En el sector coronario, sobre los quince a veinte años. La lesión ateromatosa evolucionada, por encima de los veinticinco, y la placa fibrosa, como lesión plenamente desarrollada, sobre los cuarenta o cuarenta y cinco años. A partir de este estadío evolutivo, el accidente trombótico puede complicarla en cualquier momento. La estría lipídica es común a todo ser humano independientemente de su raza o país de origen.

En la evolución de estría lipídica a placa de ateroma y complicaciones intervienen factores raciales, geográficos y fundamentalmente los llamados factores de riesgo Hiperlipoproteinemias, tabaco, hipertensión y diabetes, modulados genéticamente en cada individuo.

Se calcula que, aproximadamente, del 30 al 40 % de estas infiltraciones grasas primarias evolucionarán lenta, insidiosa y silentemente a placa de ateroma en un período de dos a tres décadas. Cuando en su evolución alcanza a estenosar del 70 al 75 % del lumen vascular de donde se ubica, el paciente acude a nosotros con síntomas claudicativos de los territorios coronarios, cerebral y/o distal o sufre un ictus cerebral o infarto miocárdico súbito, con o sin manifestaciones subjetivas previas. En la fase claudicativa, el más frecuente motivo de consulta, la AT está plenamente constituida con las únicas alternativas posibles, para el clínico, que el tratar de frenar su evolución natural hacia la obliteración lenta y completa de la luz vascular y procurar oponerse a la tan temida como habitual complicación trombótica.

Hoy sabemos, que el trombo se inicia y desarrolla sobre la descamación endotelial del ateroma, consecutiva a la turbulencia hemocirculatoria que la placa condiciona al estenosar significativamente un sector vascular. Agregados plaquetarios sobre estas áreas de desendotelización son lo que inicia la trombogénesis, pudiendo desprendese en forma de microémbolos a sectores microcirculatorios tributarios, o espasmo reactivo territorial, con clínica isquémica fugaz y totalmente recuperable al dispersarse el agregado plaquetario no estabilizado aún por la formación de la red de fibrina, cediendo el espasmo y recuperándose totalmente el flujo sectorial sin secuelas de necrosis tisular ni manifestaciones clínicas residuales; es el llamado accidente isquémico transitorio, frecuente paso previo al accidente obliterativo agudo permanente. Este trombo mural, que se desarrolla sobre la placa de ateroma, puede evolucionar en dos sentidos:

- 1) Permanecer sobre la placa ateromatosa dificultando aún más el flujo sanguíneo, pero sin obliterar completamente el vaso.
- 2) Obliterar en minutos totalmente el vaso.

En el primer caso, el trombo puede ser incorporado en la placa de ateroma, representando una forma acelerada de crecimiento de la lesión aterosclerosa, con

dinteles más bajos de las crisis claudicativas. El segundo caso, se manifiesta con clínica isquémica aguda. En aquellos casos en que la placa de ateroma se rompe o ulcerá, el contenido ateromatoso, altamente trombógeno, en contacto con la sangre circulante induce a una trombosis local, obliterativa y fulminante, y clínica isquémica de extrema gravedad y alto porcentaje de letalidad.

La Aterosclerosis es un proceso de evolución muy lenta y totalmente silente durante muchos años. La trombosis, que muy frecuentemente la complica, es un proceso rápido o rapidísimo, en horas o segundos, que confiere carácter de malignidad a la enfermedad. El hombre vive con la aterosclerosis y muere de sus complicaciones.

**1.2.— Anatomía Patológica.**— La incorporación de la microscopía óptica y, recientemente, la electrónica al estudio de la placa de ateroma consigue ordenar una serie de secuencias anatomapatológicas. La primera alteración en aparecer es la emigración y proliferación de la célula de músculo liso (CML) de la capa media a la íntima arterial. Posteriormente, se observarán depósitos grasos intracelular en la íntima, para en estadios más avanzados encontrarlos igualmente en los espacios extracelulares. La progresión evolutiva del proceso ateromatoso se caracterizará por la aparición en la íntima de abundante tejido fibroso que, a manera de capuchón, trata de ocultar la propia lesión ateromatosa formada por células espumosas grasas, macrófagos, detritus celulares y acumulaciones extracelulares de lípidos, constituyendo en su conjunto una masa amorfa altamente trombógena, denominada «núcleo ateromatoso». Una vez desarrollada la placa fibrosa, su evolución complicativa más frecuente es la trombosis, seguidas a más distancia por la calcificación, hemorragia y aneurisma.

**1.3.— Patogenia.**— Desde **Rokitanski**, en 1.852, y **Virchow**, en 1.856, que postularon sus célebres hipótesis de la «Incrustación de fibrina» y de la «Insudación de lípidos», respectivamente, múltiples han sido las teorías que derivadas de uno u otro concepto, con aporte de nuevos elementos de estudio, han tratado de dar una explicación razonable a la aterogénesis. La mayoría de los trabajos publicados por las distintas escuelas americanas y europeas se han centrado en el estudio de los lípidos como única noxa responsable de la instauración de la placa de ateroma. El desarrollo en estos últimos años de nuevos métodos de estudio en biología celular, fundamentalmente el cultivo «in vitro» de células de la pared arterial, ha suministrado nuevas perspectivas para comprender que hay otros factores susceptibles de estar involucrados en los mecanismos por lo que una lesión anatomapatológica se inicia y progresá. Estos factores, investigados y estudiados por **Ross**, son agrupados en su hipótesis patogénica publicada en 1.976, que podemos resumir en las siguientes secuencias:

**1.3.1.— Lesión endotelial.**— Lesión focal, mínima y reiterativa del endotelio en áreas de bifurcación, curvaduras o anastomosis arteriales, causadas tanto por factores hemodinámicos de turbulencia máxima en estos sectores vasculares, como por los elementos formes de la sangre, interactuando con la pared del vaso en las áreas de turbulencia. La lesión endotelial es mínima y superficial, precisando frecuentemente de la microscopía electrónica para su identificación, encontrando simplemente un cambio de forma de la célula endotelial con discreto aumento del espacio intercelular y del volumen de la misma. En experimentación básica y con técnicas

bioquímicas, se ha comprobado cómo en estos sectores vasculares de impacto hay un aumento de la permeabilidad endotelial con aumento del colesterol libre y esterificado, así como un incremento de actividad mitótica. Son microlesiones superficiales sin llegar a la lámina elástica interna.

**1.3.2.—Activación plaquetar.**— La plaqueta, que no se rige por la ley del todo o nada, responde de acuerdo con la calidad e intensidad del elemento estimulante. Cuando se produce una lesión endotelial mínima y superficial, la plaqueta acude a ejercer su función reparadora fisiológica. Cuando el endotelio es seriamente dañado alcanzando el subendotelio y la capa media, poniendo en peligro la integridad del vaso, las plaquetas acuden masivamente para ejercer su función hemostática primaria y evitar la extravasación sanguínea. En el primer caso, función reparadora, la activación plaquetar es mínima con liberación y degranulación progresiva de sus proteínas intraplaquetarias, pero sin producirse la agregación irreversible entre ellas. En el segundo caso, función hemostática, la activación del trombocito es máxima, acudiendo masivamente a la zona de lesión endotelial, libera explosivamente todo su contenido interplaquetario, los factores plasmáticos de la membrana, así como los de la atmósfera periplaquetaria, determinando una agregación plaquetar violenta e irreversible para formar el tapón hemostático primario. El modelo patológico de estas dos funciones fisiológicas, plaquetar, reparadora y hemostática, está representado por la aterogénesis y trombogénesis, respectivamente.

Tres son los puntos fundamentales de activación plaquetaria: Aumento de la permeabilidad en la membrana plaquetaria; emigración del Cálcio desde su lugar de depósito hacia el citosol del trombocito en donde, activando el sistema contráctil, producirá el vaciamiento del contenido intraplaquetario; el tercer punto de activación está modulado por los niveles intraplaquetarios de AMPC, íntimamente relacionados con la formación de Tromboxano A2 (TXA2), que al inhibir la adenilciclasa plaquetar, bloquea la transformación de ATP en AMPC. Igualmente el nivel de AMPC depende de la velocidad de su degradación a AMP inactivo por la fosfodiesterasa plaquetaria. Los descensos del «pool» de AMPC favorece la emigración del calcio de su lugar de aparcamiento, con las consecuencias ya señaladas. Para evitar el fenómeno de su activación permanente de la plaqueta que puede conducir a su degranulación, debe estimularse su formación con activación de la adenilciclasa (prostaciclina) o evitar su degradación inhibiendo la fosfodiesterasa (dipiridamol), estabilizando de esta forma el metabolismo del trombocito.

**1.3.3.—Degranulación de la plaqueta.**— La activación de la plaqueta conduce a la formación metabólica de las prostaglandinas, concretamente al TXA2, que a través de la disminución del AMPC, moviliza el calcio y produce la secreción y degranulación plaquetar por la liberación progresiva de su «pool» metabólico, concretamente de los gránulos alfa, con su contenido en factor plaquetario 4 (FP4) beta-tromboglobulina ( $\beta$ -TG) y factor de crecimiento. Esta plaqueta degranulada, no agregada, puede encontrarse circulando en el plasma sanguíneo de estos pacientes.

**1.3.4.—Acción de los factores liberados.**— El FP4, actuando en la zona de lesión endotelial, producirá una atracción hacia la íntima arterial de las células de músculo liso (CML) de la capa media. El factor de crecimiento ejercerá posteriormente su acción proliferativa sobre ella.

**1.3.5.—Lípidos y lipoproteínas.**— El componente lipídico sanguíneo, por no ser hidrosoluble, precisa de las lipoproteínas como vehículo de transporte. Tenemos cuatro tipos de lipoproteínas: Los quilomicrones, que cargados de triglicéridos exó-

genos los transportan desde el área gastrointestinal al hígado. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), transportadoras de los triglicéridos circulantes en fase de ayuno. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que llevan la mayor cantidad de colesterol circulante. Por último, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) portadoras de pequeñas cantidades de colesterol y triglicéridos en dirección inversa, desde el endotelio al hígado. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL y LDL) son consideradas como aterogénas y la de alta densidad (HDL) como antiaterogénas.

Hoy sabemos que el componente lípido que se encuentra en la lesión ateromatosa tiene su origen en el plasma sanguíneo y que, atravesando el endotelio lesionado, el colesterol es captado por los receptores específicos de la CML, que se responsabilizará de su transformación y acumulación.

Cuando la CML se encuentra saturada quedan bloqueados los receptores de las LDL, quedando retenido y fijado en los espacios extracelulares por los glucosaminoglicanos. Este depósito de lípidos intra y extracelular, no sólo contribuye a la progresión y crecimiento de la placa de ateroma sino que se piensa que puede estimular en estadios iniciales la proliferación de la CML, siendo creencia muy generalizada y bastante admitida que las lipoproteínas plasmáticas suministran el nutriente necesario para la proliferación y neoformación de la membrana de la CML. Hay quien opina que altos niveles de colesterol plasmático circulante puede ser agente lesivo para el endotelio arterial.

1.3.6.— **Formación del tejido fibroso.**— Con la formación del tejido fibroso que cubre la lesión ateromatosa termina la formación de la placa de ateroma avanzada. Los elementos constituyentes del tejido fibroso (colágeno, elastina, proteoglicanos, y glicoproteínas) son sintetizados en la CML por la transformación enzimática del colesterol intracelular, que serán excretados para la formación del tejido fibroso. Igualmente serán liberados los excedentes de colesterol acumulados por saturación de la CML, pasando a engrosar el depósito lipídico extracelular que, al ocupar un espacio, representa un mecanismo de crecimiento de la placa aterofibrosa.

## 2.— TERAPEUTICA.— Nuevas perspectivas.—

La Historia Natural, la Anatomía Patológica y la Patogenia representan, como en todo proceso patológico, los pilares fundamentales de toda acción terapéutica de la **Aterotrombosis**.

Ya hemos señalado que cuando la enfermedad se manifiesta, habitualmente con clínica claudicativa, la placa de ateroma plenamente desarrollada ocupa aproximadamente el 75 % del lumen vascular en que se ubica, teniendo que olvidar en este estadio sintomático el concepto de tratamiento curativo, por no ser posible, no teniendo otra alternativa que la de tratar de evitar su progresión natural hacia la obliteración completa del vaso, procurando bloquear los mecanismos tromboembolígenos que con tanta frecuencia la complican. En casos de sectores arteriales concretos, se puede ejercer una acción quirúrgica paliativa sobre la placa de ateroma directamente o sobre el sector arterial en que se localiza.

Si nuestra opción terapéutica queda limitada a un aspecto meramente preventivo tardío, evolución y complicación, tenemos que someter a consideración los mecanismos cruciales aterogénicos y posibilidades de interferirlos.

En la teoría patogénica que de manera resumida anteriormente hemos analizado participan tres tipos de células:

— La endotelial, desarrollando la misión fisiológica de barrera que se opone a la lesión de la íntima. Cuando el endotelio se deteriora, la pared arterial queda vulnerable a todo tipo de noxa.

— La célula de músculo liso (CML), que emigra desde la capa media a la íntima, en donde prolifera. Representa el fenómeno biológico estelar en la aterogénesis.

— La plaqueta, que al ser discretamente activada por la injuria endotelial superficial, metaboliza prostaglandinas, concretamente Tromboxano A2 (TXA2), que movilizando el calcio, a través del descenso del AMPC intraplaquetario, induce a la liberación del FP4 y del Factor de crecimiento con degranulación, pero sin agregación plaquetaria.

Igualmente, las plaquetas están involucradas en la complicación trombótica cuando queda al descubierto el colágeno subendotelial.

¿Cómo podemos interferir estos comportamientos e interacciones celulares? Sobre la célula endotelial, evitando las noxas lesionantes. La hiperlipoproteína y el tabaco fundamentalmente, son los únicos factores de riesgo lesivo modificables.

Sobre la CML, bloqueando su emigración y proliferación. En la actualidad solamente podemos intentarlo con los fármacos inhibidores de la función plaquetaria, evitando la liberación del FP4 y Factor de crecimiento de los gránulos alfa, pero ignoramos si ejercerían la misma acción sobre los factores mitógenos procedentes de la célula endotelial y de los macrófagos.

Sobre la plaqueta, utilizando igualmente los fármacos capaces de anular sus funciones fisiológicas reparadora y hemostática.

Según nuestra experiencia adquirida durante estos últimos cuatro años en el uso de los fármacos llamados Antiagregantes en patología vascular aterosclerótica, solamente son útiles en su uso como medida preventiva de la complicación tromboembólica mural de la placa de ateroma planamente desarrollada, pero inútiles sobre la evolución natural hacia la obliteración completa crónica del vaso por el crecimiento lento de la lesión ateromatosa. Igualmente, somos de la opinión de que su uso es imposible en la profilaxis primaria precoz de la aterosclerosis en la fase de estría lipídica, porque al tener que comenzar su aplicación en la infancia y durante muchos años ignoramos su toxicidad a largo plazo, no debiendo olvidar que las plaquetas las tenemos porque las necesitamos y el tratar de bloquear sus funciones fisiológicas durante décadas puede resultar altamente peligroso. Sí creemos en su utilidad preventiva en el pre y postoperatorio de la cirugía arterial directa y de los accidentes vasculares isquémicos transitorios.

Al quedar limitado el uso de los fármacos antiagregantes plaquetarios a la prevención de la complicación tromboembólica de la aterosclerosis constituida y su cirugía, nos obliga a analizar otras vías para la profilaxis precoz del propio proceso aterosclerótico.

Sabemos, por la Historia Natural de la aterosclerosis, que la estría lipídica es un hecho natural y universal del género humano, detectable en todos los niños a partir de los tres años, representando el punto de partida de la aterogénesis y apareciendo los factores de riesgo como los inductores más calificados. Analicemos su posible protagonismo en las tres fases aterogénicas fundamentales.

- Como lesivos de la célula endotelial, el tabaco, la hiperlipoproteinemia, la hipertensión arterial y la diabetes.
- Sobre la plaqueta, activándola, la hiperlipoproteinemia y el tabaco.
- Sobre la CML, la hiperlipoproteinemia, como nutriente imprescindible para su proliferación y formación de su membrana celular.
- Sobre la propia placa ateromatoso en evolución, la hiperlipoproteinemia, al bloquear los receptores específicos de la CML, facilita los depósitos extracelulares de colesterol, favoreciendo el crecimiento en volumen del núcleo ateromatoso de la placa y la progresión de la aterosclerosis.

Si la hiperlipoproteinemia es el factor de riesgo que, al parecer, participa en los fenómenos biológicos cruciales de la aterogénesis y su presencia está suficientemente comprobada estadísticamente, parece lógico centrar nuestra atención y esperanza preventiva precoz sobre ella, no debiendo olvidar que no es el único factor de riesgo y que al utilizar todo nuestro arsenal dietético y farmacológico para combatirla no estamos haciendo una profilaxis definitiva de la aterosclerosis.

Múltiples son los trabajos publicados sobre el tratamiento dietético de la aterosclerosis, centrados sobre las tres vías dietéticas precursoras de la hiperlipidemia: el mayor consumo de azúcar y harinas refinados, el déficit de fibra vegetal y, fundamentalmente, el mayor consumo de grasas saturadas de origen animal. Contrariamente, parece demostrado que una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados tienen una capacidad protectora sobre el endotelio vascular y antiaterógena, con marcado descenso del colesterol plasmático, como sucede en los esquimales de Groenlandia, con muy baja incidencia de cardiopatía isquémica; lo que motivó una investigación sobre su dieta exclusiva en pescados grasos, comprobándose que este tipo de alimentación es muy rica en ácidos grasos poliinsaturados de larga cadena, como el ácido eicosapentaenoico (EPA), que produce en los esquimales un perfil lipídico ideal como protector arterial, representado por tasas elevadas de las lipoproteínas (HDL) y disminución de la LDL. Este perfil «esquimal» lipoproteico representa la meta que pretenden conseguir los fármacos hipolipemiantes existentes en el mercado.

Los ya numerosos trabajos sobre dietas de pescados y ácidos eicosapentaenoico nos animaron a comprobar su acción sobre un grupo de nuestros pacientes vasculares, a los que suplementamos su dieta habitual con 15 gramos de Aceite de Hígado de Bacalao, de los que aproximadamente el 20 % es ácido eicosapentaenoico, unos 3 gramos.

## ESTUDIO CLINICO

## 2.ª Parte

### Pacientes y métodos

#### 1.— Pacientes

Se estudian 16 pacientes con enfermedad vascular de diferente localización (Cerebral, coronaria o distal) a los que se les respeta su dieta habitual, añadiendo un suplemento de 15 gramos de Aceite de Hígado de Bacalao (Aceite GEVE) al día.

Se realizaron controles de las cifras de Colesterol, Triglicéridos, Colesterol-HDL y Colesterol-LDL, antes de la toma del Aceite de Hígado de Bacalao y tras un mes de su administración.

Asimismo, se determinó el Factor Plaquetario IV (FPIV) por radioinmunanálisis (RIA) antes y tras un mes de la ingesta del suplemento dietético, prohibiéndoles la toma, durante el periodo de estudio, de Ácido Acetilsalicílico y derivados, así como de sustancias antiagregantes demostradas. Los pacientes que no cumplieron esta norma fueron desechados del estudio.

Se realiza un grupo control con individuos voluntarios, aparentemente sanos, a los que se les realiza los mismos controles al iniciar el estudio y al mes, pero sin la toma del suplemento dietético (Aceite de Hígado de Bacalao).

## 2.—Métodos.—

La determinación del Colesterol se efectuó por el método colorimétrico enzimático CHOP/PAP, Ingomat de Boehringer Ingelheim Diagnostika.

Los triglicéridos fueron valorados por el método colorimétrico enzimático GPO-POP-TRINDER de Spinreact.

El Colesterol-HDL se estudió utilizando la solución precipitante Ingotest, con Heparina y MnCL2, de Boehringer Ingelheim Diagnostika.

Dada la dificultad para la determinación directa del Colesterol-LDL, se utilizó la fórmula de Friedewald:

$$\text{Colesterol-LDL} = \text{Colesterol Total} - L \cdot \left( \frac{\text{Triglicéridos} + \text{Colesterol-HDL}}{5} \right)$$

El FPIV fue valorado mediante RIA, utilizando Kits Abbott para determinación de FPIV en plasma. Para lo cual se recogió la sangre en tubos Thrombotest (EDTA/Platelet Inhibitors) y se obtuvo el plasma por centrifugación a 4.000 r.p.m., en centrífuga refrigerada a 4° durante 25 minutos, el plasma se conservó a -20° hasta su procesamiento.

## 3.—Resultados

En la tabla 1 se presentan los resultados de la valoración del Colesterol total, Triglicéridos, Colesterol HDL, Colesterol LDL y de las relaciones Colesterol T/Colesterol-HDL y Colesterol-LDL/Colesterol-HDL, antes y tras un mes de administración del suplemento dietético. Descenso en las cifras de Colesterol total siendo estadísticamente significativo ( $p = 0,005$ ) (fig. 1).

Asimismo, los niveles de Triglicéridos y de Colesterol-LDL disminuyeron muy significativamente ( $P < 0,0005$ ) (figs. 2 y 3).

Los valores de Colesterol-HDL experimentaron un aumento muy significativo ( $P < 0,0005$ ) (fig. 4).

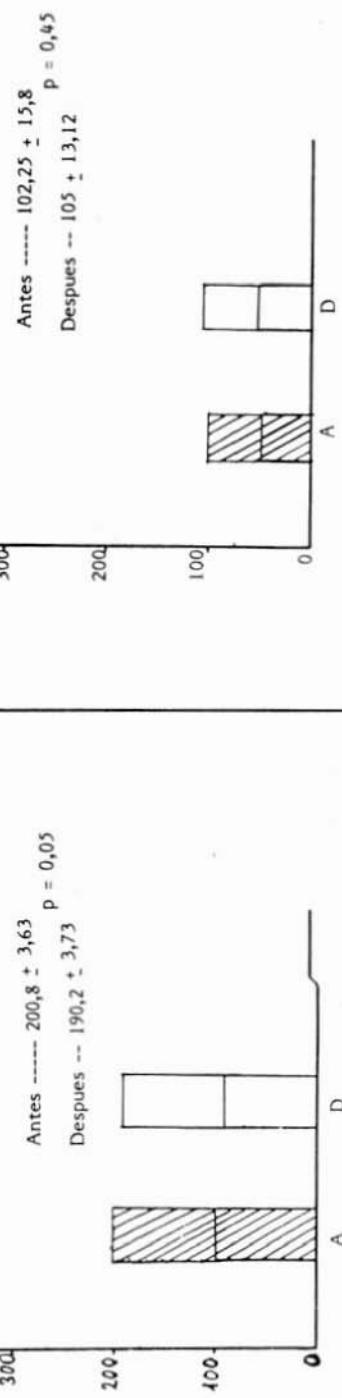
Las relaciones entre Colesterol Total/Colesterol-HDL y Colesterol-LDL/Colesterol-HDL disminuyeron, asimismo, de modo muy significativo ( $P < 0,0005$ ) (figs. 5 y 6).

En el grupo control (tabla 2) encontramos una disminución de las cifras de Colesterol total escasamente significativa ( $p = 0,05$ ) (fig. 1), no siendo significativos estadísticamente la variación de los restantes parámetros estudiados; Triglicéridos ( $p = 0,45$ ) (fig. 2), Colesterol-LDL ( $p = 0,45$ ) (fig. 3), Colesterol-HDL ( $p = 0,25$ ) (fig. 4), relación Colesterol total/Colesterol-HDL ( $p = 0,35$ ) (fig. 5) y relación Colesterol-LDL/Colesterol-HDL ( $p = 0,30$ ) (fig. 6).

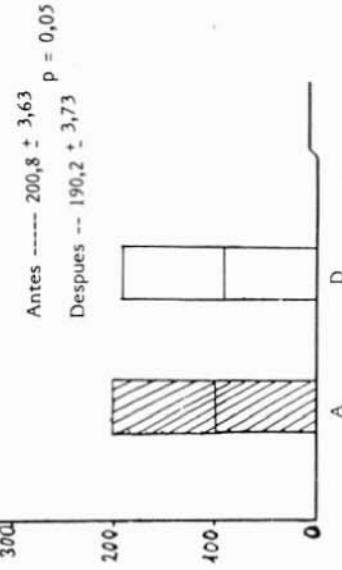
TABLA I  
PACIENTES

Variable A/D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Colesterol mg/100 ml.	286 297	399 323	179 170	95 89	227 188	328 238	173 103	198 197	169 180	203 208	242 223	232 223	170 227	253 200	217 208	146 136
Triglicéridos mg/100 ml.	275 23	334 419	11 61	54 2	92 73	441 272	90 95	115 134	130 91	200 111	114 97	83 98	257 100	93 76	131 46	375 132
HDL. mg/100 ml.	72 169	28 68	72 45	44 52	37 69	27 35	32 24	72 81	43 68	75 62	77 112	108 134	30 100	78 76	51 46	50 132
LDL. mg/100 ml.	149 123	304 171	95 113	40 37	172 104	213 149	123 60	103 89	100 94	88 124	142 92	107 79	89 112	156 109	140 139	21 --
C/HDL.	3,9 1,7	14,2 4,7	2,3 3,7	2,1 1,7	6,1 6,8	12,1 4,2	5,4 2,5	2,7 2,4	3,9 2,6	2,6 3,3	3,1 1,9	2,1 1,7	5,6 2,2	3,2 2,6	4,2 4,5	2,9 1
I.A. LDL/HDL	2,06 0,70	10,85 2,51	1,31 2,51	0,90 0,71	4,64 4,25	7,88 1,5	3,80 2,5	1,40 1,1	2,32 1,3	1,70 2,0	1,84 0,8	0,99 0,5	2,96 1,1	2,00 1,4	2,72 3,0	0,42 --

Triglicéridos (Control) mg/100ml.



Colesterol (Control) mg/100ml.



Colesterol (aceite hígado bacalao) mg/100ml.

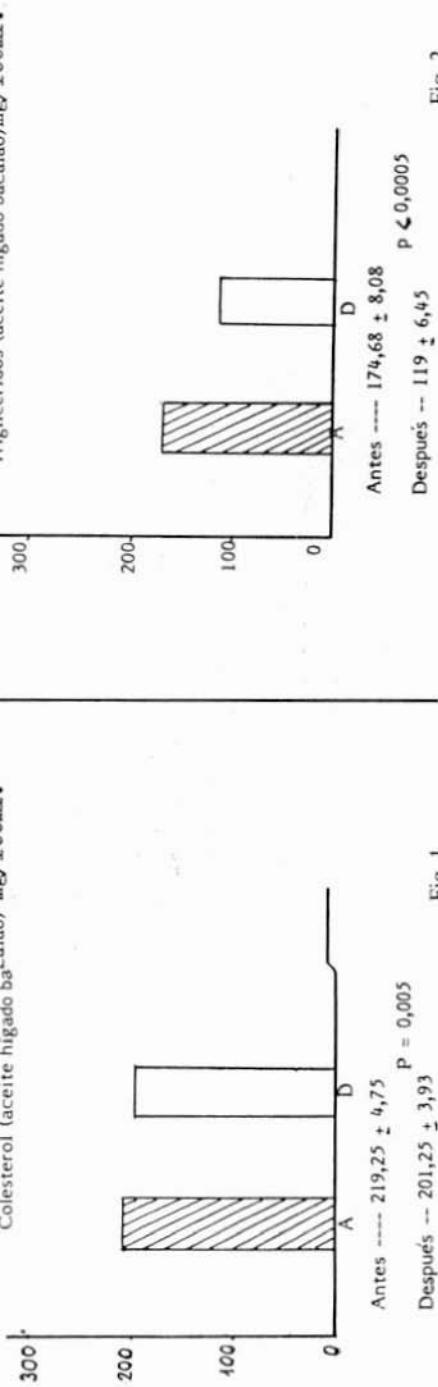
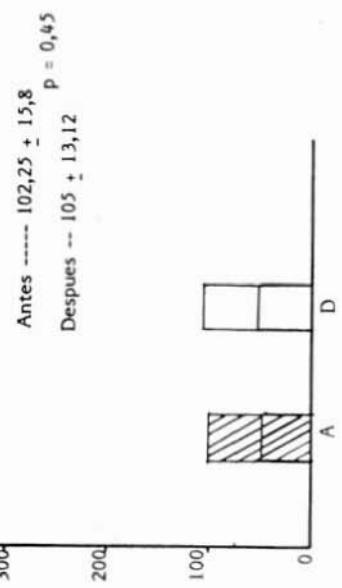


Fig. 1

Triglicéridos (Control) mg/100ml.



Triglicéridos (aceite hígado bacalao) mg/100ml.

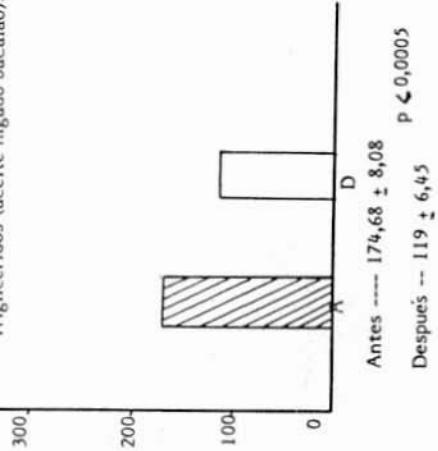


Fig. 2

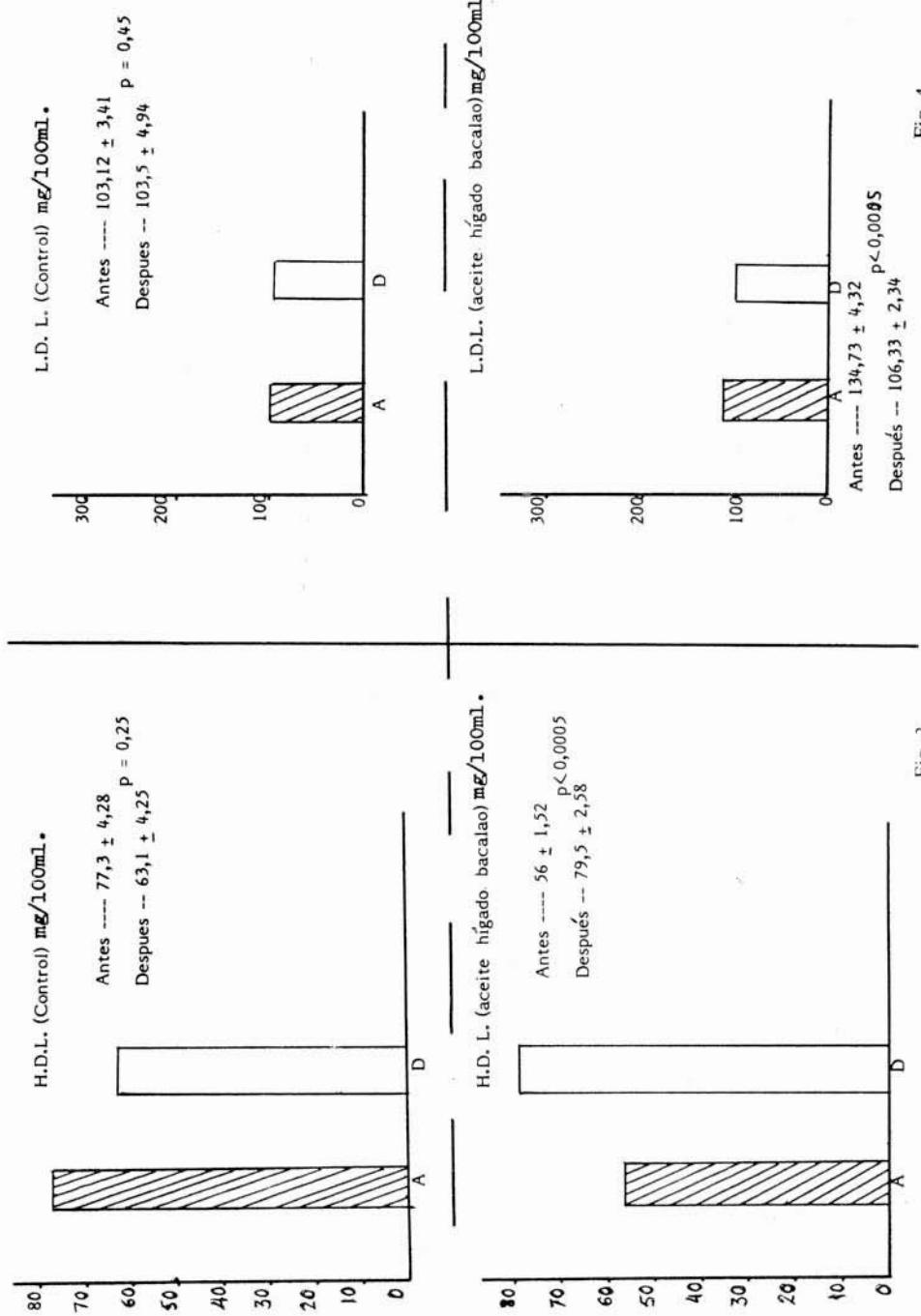


Fig. 3

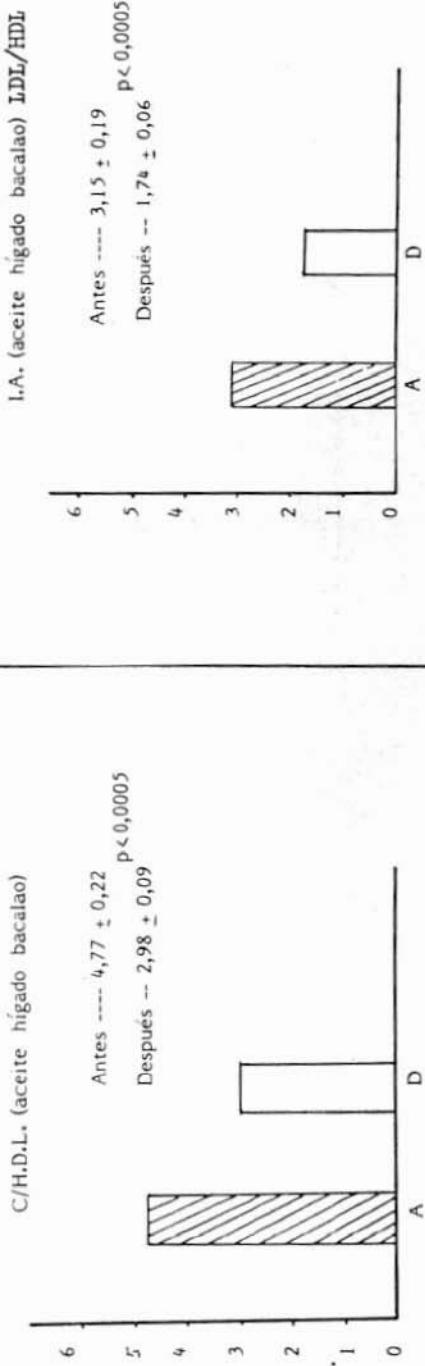
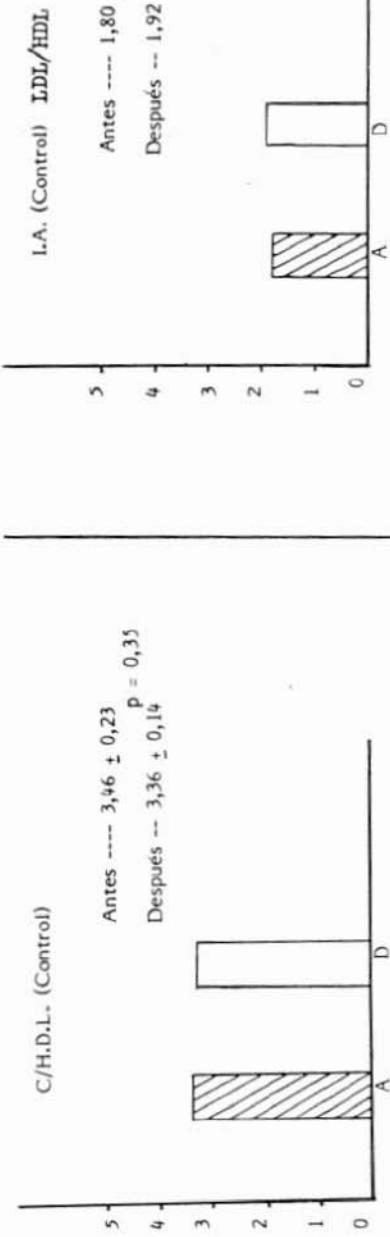


Fig. 5

Fig. 6

La determinación por RIA del FPIV en el grupo de estudio nos reveló un descenso significativo de éste tras la ingestión del Aceite Hígado de Bacalao ( $p=0,05$ ), mientras que en grupo control no se encontraron variaciones estadísticamente significativas ( $p = 0,47$ ) (fig. 7).

TABLA 2

PACIENTES (Control)

Variable A/D	1	2	3	4	5	6	7	8
Colesterol mg/100 ml.	183 166	212 184	162 151	223 229	214 194	209 171	167 201	237 226
Triglicéridos mg/100 ml.	50 32	43 37	47 58	36 39	163 131	377 326	52 85	50 132
HDL. mg/100 ml.	91 70	101 70	67 42	70 55	106 43	45 37	24 53	115 135
LDL. mg/100 ml.	82 90	102 101	86 97	146 182	75 125	89 69	133 99	112 65
C/HDL.	2 2,3	2 2,6	2,4 3,5	3,1 4,1	2 4,5	4,6 4,6	6,9 3,7	4,7 1,6
I.A. LDL/HDL.	0,9 1,28	1 1,44	1,28 2,30	2,08 3,30	0,70 2,90	1,97 1,86	5,54 1,86	0,97 0,48

## III.— CONCLUSIONES

Si admitimos la Hiperlipidemia e Hiperlipoproteinemia como el factor de riesgo estelar por participar en los mecanismos fundamentales de la aterogénesis, todos aquellos procedimientos, farmacológicos o dietéticos, que sean efectivos para inducir el perfil lipídico antiaterógeno «esquimal», serán métodos válidos para la prevención de la aterosclerosis y sus complicaciones, pensando que serán más efectivos los que tratan de suministrar los elementos básicos para reproducir su patrón alimentario.

Nuestros resultados sobre el perfil lipídico-lipoproteico con el Aceite de Hígado de Bacalao son similares a los obtenidos por otros autores, siendo por sí solos más que suficientes para justificar su empleo y aconsejar dietas ricas en pescados grasos

e iniciar una investigación a gran escala para comprobar si estos resultados a corto plazo son reproducibles a medio y largo plazo.

Igualmente la reducción del nivel plasmático del Factor Plaquetario 4 (FP4), comprobada en nuestros pacientes, coincide con la señalada en otros trabajos, representando, para nosotros, el segundo gran argumento para pensar en las dietas complementadas con 3 gramos de EPA desde la infancia; si se demuestra que carece de efectos secundarios a largo plazo, pudiera representar la piedra angular en la profilaxis primaria precoz de la Aterosclerosis. Esta apasionante hipótesis la apoyamos en los siguientes argumentos anatómo-patogénicos:

— Sabemos que el mecanismo aterogénico se dispara por una injuria superficial y mantenida del endotelio en ciertos sectores arteriales que conduce a una interacción entre endotelio lesionado y plaqueta activada con formación de Tromboxano 2, secreción y degranulación de los gránulos alfa con liberación conjunta de su contenido (Factor plaquetario 4, Factor de Crecimiento y Beta-Tromboglobulina), que actuando en la zona de injuria endotelial promueve la emigración y proliferación subendotelial de la CML, formando el núcleo inicial de la placa de ateroma.

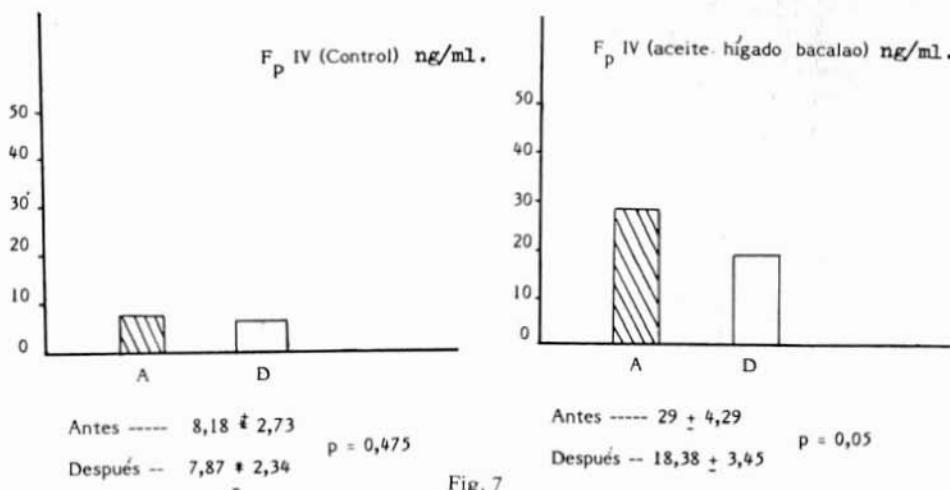


Fig. 7

— Este TXA2 es el resultado final del metabolismo prostaglandínico inducido por la activación plaquetaria que, al liberar el Ácido Araquidónico (AA) de su membrana, es metabolizado por la acción de diversas enzimas en TXA2 movilizador del calcio plaquetario, altamente agregante y potente vasoconstrictor.

— Cuando nosotros suplementamos la dieta con ácido eicosapentaenoico, paralelamente enriquecemos la membrana plaquetaria con este ácido graso poliinsaturado, que compite junto al AA. con la cicloxigenasa, enzima que los metaboliza a endoperóxidos cílicos o prostaglandinas primarias.

— La transformación del EPA en endoperóxidos es mucho más lenta que la del AA., inhibiendo competitivamente la cicloxigenasa. El EPA metabolizado en Tromboxano 3 (TXA3) tiene notablemente disminuida su capacidad movilizadora, agregante y vasoconstrictora, comparativamente con el TXA2.

— El papel del EPA en la síntesis de prostaciclina 3 por la célula endotelial es menos segura, pero cuando se produce, a pesar de que es menos activa que la prostaciclina 2 del AA., sigue teniendo una evidente capacidad inhibidora de la agregación plaquetaria y vasodilatadora.

— Los ácidos grasos poliinsaturados de los aceites vegetales, el dihomo- $\gamma$ -linoleico, produce en su metabolismo prostaglandinas de la serie 1, TXA1, igualmente atenuada acción agregante y vasoconstrictora, pero con el inconveniente sobre el EPA de que por alargamiento de su cadena puede ser precursor del AA.

— Las fuentes alimentarias de los ácidos grasos son: El dihomo- $\gamma$ -linoleico poliinsaturado de los aceites vegetales. El ácido araquidónico saturado de las grasas animales y productos lácteos y el ácido eicosapentaenoico poliinsaturado de los pescados grasos y sus aceites, metabolizando todos ellos prostaglandinas de las series 1, 2, y 3, respectivamente, refiriéndose al número de dobles enlaces que tienen las dos cadenas laterales de su estructura química.

— La ingestión de Aceite de Hígado de Bacalao ha demostrado su capacidad, no sólo para modificar un perfil plasmático aterogénico en antiaterogénico sino también para aumentar el dintel de la membrana plaquetaria a su activación, dificultando la liberación de las proteínas plaquetarias contenidas en los gránulos alfa que inician y perpetúan la placa de ateroma por medio de su acción sobre la CML., siendo lógico pensar que si después de 4 a 5 semanas de administrar el aceite de hígado de Bacalao se reduce el contenido plasmático de FP4, las otras dos proteínas liberadas conjuntamente de los gránulos alfa igualmente serán secretadas en mucha menos cantidad, pudiendo ser este el motivo por el que en comunidades con alimentación básica de pescados grasos sea muy baja la incidencia de cardiopatía isquémica.

Creemos que con este trabajo hemos contribuido modestamente, a demostrar que con la toma diaria de 15 gramos de aceite de hígado de bacalao, unos 3 gramos de EPA, se producen cambios beneficiosos no sólo en el perfil lipoproteíco de nuestros pacientes sino también en la cinética plaquetaria, cambios ambos que limitan, a nuestro juicio, la progresión del ateroma a la vez que protegen a las placas plenamente desarrolladas contra su complicación trombo embolígena.

Somos de la opinión de que el día que se aísle o se sintetice químicamente el EPA para su fácil administración en cápsulas estaremos en condiciones de hacer una profilaxis precoz de la aterosclerosis. Continuaremos este estudio iniciado hace dos años, porque la mayor satisfacción que nos puede producir el ejercicio de la medicina no es el tratar un infarto de miocardio o un ictus cerebral sino el evitar que se produzcan.

#### RESUMEN

Tras un detallado estudio del proceso aterosclerótico, relatando los conceptos básicos y terapéuticos, se expone la experiencia de los autores empleando el aceite de hígado de bacalao y las conclusiones a que han llegado.

#### SUMMARY

After a extensive exposition upon fundamental concepts of the Atherosclerosis, a detailed study of codfish liver oil upon lipids, lipoproteins and platelet function in atherosclerotic patients is presented.

N.R.: Se acompañan 77 citas bibliográficas, a disposición del lector. Dirigirse a: Dr. Fco. Gutiérrez-Vallejo, c/. Marañón, 1 - 14004 Córdoba (España).