

Aterosclerosis y marcadores de inflamación

Atherosclerosis and inflammatory markers

Aterosclerose e marcadores de inflamação

Alejandro Suárez Robalino¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Antecedentes: La aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica de fondo inflamatorio que principalmente se manifiesta como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica y que es desencadenada por la presencia de los llamados factores de riesgo. Se encuentra distribuida a nivel mundial y es la causante de un elevado porcentaje de morbilidad y mortalidad en la población. La presente revisión tiene por finalidad actualizar conceptos fisiopatológicos de esta enfermedad y analizar el rol beneficioso que tienen diversos fármacos actualmente disponibles para su tratamiento.

Palabras clave: Aterosclerosis. Macrófagos. Lipoproteínas. Receptores Depuradores.

ABSTRACT

Background: atherosclerosis is a chronic vascular disease of inflammatory background, which mainly manifests as ischaemic heart disease, stroke, or peripheral artery disease, which is triggered by what we know as the risk factors. This disease can be found worldwide and causes a high rate of morbidity and mortality in the population. The aim of this review is to update pathophysiological concepts and to analyze the positive effects of certain medicines, now available for this treatment.

keywords: Atherosclerosis. Macrophages. Lipoproteins. Receptors Scavenger.

RESUMO

Antecedentes: a aterosclerose é uma enfermidade vascular crónica de fundo inflamatório que principalmente manifesta-se como uma cardiopatia isquêmica, enfermidade cerebrovascular ou enfermidade arterial periférica, que é desencadeada pela presença dos chamados fatores de risco. Encontra-se distribuída à nível mundial e é causante de um elevado percentagem de morbilidade e mortalidade na população. A presente revisão tem por finalidade atualizar conceitos fisiopatológicos desta doença e analisar o papel benéfico que têm diversos fármacos atualmente disponíveis para seu tratamento.

Palavras-chave: Aterosclerose. Macrófagos. Lipoproteínas. Receptores Depuradores.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad crónica generalizada y progresiva, que afecta sobretodo a las arterias de mediano calibre. Clínicamente se manifiesta como cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Los factores de riesgo para desarrollarla son los mismos para los diferentes territorios vasculares, y la presencia de aterosclerosis en un determinado territorio vascular se asocia con frecuencia con la afectación de otros territorios.¹

Es un proceso inflamatorio crónico caracterizado por el engrosamiento de las capas arteriales íntima

y media de los vasos con pérdida de su elasticidad. Cuando este proceso afecta las arterias coronarias se puede manifestar como un cuadro de angina estable, un síndrome coronario agudo, un infarto de miocardio o una muerte súbita. Cuando afecta al cerebro cursa como un accidente cerebrovascular agudo (ACV) o como un accidente isquémico transitorio (AIT).²

Hay que recalcar que los episodios isquémicos repetidos en el cerebro pueden ocasionar demencia, producida por la aparición de múltiples infartos cerebrales. Cuando afecta las arterias periféricas se expresa como un cuadro de claudicación intermitente en los miembros inferiores.⁴

Epidemiología

En el año 2000 las enfermedades cardiovasculares causaron en España 124.000 muertes (un 35% del total de fallecimientos) y la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte en hombres seguida de la enfermedad cerebrovascular. La enfermedad cardíaca isquémica, por ejemplo, es diagnosticada en más de 5 millones de norteamericanos cada año, y en el 10% de ellos se presentará un evento vascular agudo. Como causa de muerte es la primera en hombres mayores de 35 años y en la población general después de los 45 años en Norteamérica.¹ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la patología coronaria es responsable de un tercio de las muertes en hombres entre 45 y 54 años de edad.²

Fisiopatología

La aterosclerosis se caracteriza por el depósito focal de material lipídico (aterosis) y material fibroso (esclerosis) en la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre desde la aorta hasta las ramas terciarias de las arterias coronarias. Este proceso se inicia a edades tempranas de la vida, y las lesiones responsables de los cuadros isquémicos pueden tardar décadas en desarrollarse. Pequeñas agresiones mantenidas en ciertas áreas del árbol arterial pueden alterar el normal funcionamiento del endotelio provocando un aumento de la permeabilidad a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un incremento en el reclutamiento de monocitos.³

Los factores biológicos responsables de la progresión inicial y lenta de las lesiones, son la acumulación de lípidos, la formación de macrófagos y la proliferación de células musculares lisas. Los monocitos se adhieren al endotelio vascular y se acumulan en los sitios propensos a la lesión. Esta adherencia es facilitada por la expresión- por el endotelio- de moléculas de adhesión (ICAM-1). Una vez en el interior de la pared los monocitos se transforman en macrófagos con la ayuda de moduladores de inflamación como son, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de macrófagos que son producidos por las células musculares lisas.⁴ Los macrófagos se activan liberando enzimas que transforman el oxígeno en radicales hidroxilos y otros productos tóxicos que pueden incrementar

la oxidación de lipoproteínas y el daño endotelial. Esta oxidación modifica las LDL a una forma que es captada por los receptores modificados scavenger de los macrófagos también llamado receptores depuradores.⁶

Los macrófagos cargados de lípidos intracelular se denominan células espumosas y son el componente específico de las estrías grasas que son la primera fase macroscópicamente visible de las lesiones ateroscleróticas.⁵

La migración y proliferación de células musculares lisas en el espacio subendotelial supone otro factor clave en la evolución inicial de las lesiones ateroscleróticas: las células musculares lisas son la principal fuente de producción de matriz extracelular mediante la secreción de integrinas B-1 que sirven como receptores para el colágeno. Si en este proceso lo que predomina es la entrada de lípidos sobre la salida de los mismos y la proliferación de células musculares lisas, el resultado será la formación de placas ricas en lípidos que son las más vulnerables e inestables.^{1,2}

En adición a este rol en la aterogénesis, la inflamación también está envuelta en las posteriores manifestaciones clínicas de la aterosclerosis: los niveles de marcadores de inflamación circulantes como la proteína C reactiva (PCR) y la proteína amiloide sérica A, se encuentran más altos en pacientes con enfermedad coronaria inestable que en aquellos con enfermedad coronaria estable. Estas observaciones clínicas se correlacionan con los datos histológicos que demuestran que en los sitios de ruptura de las placas ateroscleróticas se encuentran colecciones de macrófagos activados y células musculares lisas, demostrando un proceso inflamatorio en curso.⁴

Marcadores de inflamación

Basado en la fisiopatología inflamatoria de la aterosclerosis se ha generalizado el uso de la determinación de sustancias en sangre que expresan inflamación y que podrían servir para detectar eventos cardiovasculares con anticipación. **Fibrinógeno:** fue el primer reactante de fase aguda que se valoró sistemáticamente como marcador de riesgo cardiovascular. Es una proteína cuya mayor parte se produce en el hígado. Dado su gran peso molecular no escapa en cantidades

apreciables a los líquidos intersticiales los que por esa razón coagulan poco o nada normalmente (es el precursor de la fibrina en la hemostasia). Se encuentra en el plasma en cantidades de 150 a 400mg/dl. Desempeña un papel importante en la adhesión y agregación de las plaquetas. Puede contribuir a la aterogénesis induciendo la desorganización y migración de las células endoteliales alterando por tanto la permeabilidad vascular y estimulando la proliferación de células musculares lisas. Se conoce que el consumo de tabaco incrementa los valores de fibrinógeno, así como la edad, el índice de masa corporal (IMC) y los anticonceptivos.^{5,6,7}

Interleucina

Se produce en muchos tejidos pero principalmente en los monocitos activados, fibroblastos y células endoteliales. Los principales estímulos para su producción por los monocitos son la interleucina-1 y las endotoxinas bacterianas. La interleucina-6 induce el crecimiento y la diferenciación citotóxica de los linfocitos T y es un regulador importante de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. Sus valores normales en plasma van de 0.0 a 4.1pg/l.⁵

Factor de necrosis tumoral alfa

Se sintetiza en los monocitos, macrófagos y linfocitos. Se induce su producción mediante endotoxinas bacterianas y antígenos de hongos y virus, y también por otras citocinas como la interleucina-1. También se sintetizan y secretan en los miocitos en respuesta a sobrecargas de volumen o presión como en la insuficiencia cardíaca. Las acciones del factor de necrosis tumoral (FNT- α) están favorecidas por el gamma interferón. El FNT- α es un potente inductor de los efectos sistémicos de la inflamación como ser fiebre, hipotensión y taquicardia.^{5,8}

Proteína C reactiva

No se conoce con exactitud el papel de la proteína C reactiva (PCR) en el proceso inflamatorio, pero se cree que reacciona con receptores de la superficie celular facilitando la fagocitosis. Así mismo activa la vía clásica del complemento, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica y modula las funciones de los polimorfonucleados.

La concentración elevada de PCR es un factor pronóstico independiente en pacientes con cardiopatía isquémica así como en pacientes con enfermedad vascular periférica e insuficiencia cardíaca. Las concentraciones por debajo de 1mg/L indican no riesgo para eventos cardiovasculares futuros.^{5,9}

Fármacos que reducen los marcadores de inflamación

En los últimos años se ha demostrado que ciertos fármacos pueden reducir los niveles plasmáticos de diferentes marcadores inflamatorios, reduciendo así el riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares en el futuro.

Uno de los primeros en confirmar estos beneficiosos efectos fueron las estatinas y por tal motivo fueron llamadas drogas “con efectos pleiotrópicos”.

En el estudio “Intervención SWISS para disminuir el colesterol” (noviembre de 2001) fueron seleccionados 155 pacientes en los que se midieron los valores basales de lípidos y PCR de alta sensibilidad, volviéndolo a hacer al mes y a los tres meses. Se administró atorvastatina en dosis de 10 a 20mg por día. Se observó una disminución del 22 al 40% en los valores de la PCR al primer mes y del 32 al 36% a los tres meses comparado con el valor basal. Esta respuesta fue independiente de los cambios en lípidos y lipoproteínas.¹⁰

En el estudio “Efectos de las estatinas en los niveles de la PCR sanguínea” (febrero a diciembre de 2000) se evaluó a 1.702 hombres y mujeres en prevención primaria, quienes fueron asignados al azar a 40 mg diarios de pravastatina o placebo por 24 semanas. En el otro brazo 1.182 pacientes en prevención secundaria recibieron 40mg diarios de pravastatina por 24 semanas. Se obtuvieron muestras de sangre al comienzo y por lo menos a las 12 semanas del seguimiento. En el ensayo de prevención primaria la pravastatina redujo los niveles medios de PCR en 16.9% a las 24 semanas comparado con el grupo placebo. No se encontró una asociación importante entre los niveles de PCR y colesterol-LDL al final del estudio. En el grupo de prevención secundaria se encontró niveles similares de reducción de la PCR (-14.3% a las 12 semanas y -13.1% a las 24 semanas).¹¹

En un estudio realizado en el 2002 “Efecto del

ciprofibrato en los niveles de proteína C reactiva y fibrinógeno” a 30 pacientes se les administró ciprofibrato 100 mg diarios por 8 semanas. Se tomó muestras de sangre después de un ayuno de 12 a 14 horas y el límite de detección para PCR fue de 1mg/L. Hubo una disminución significativa en los niveles medios de PCR del 36.8% sin que halla una correlación entre los niveles de PCR y lípidos al final del estudio. Los niveles de fibrinógeno plasmático disminuyeron de 292mg/dl a 273mg/dl después del tratamiento.¹²

En cuanto a los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA) se ha descubierto que el losartán tiene propiedades antiinflamatorias vasculares. El losartán tras su ingestión se transforma en el metabolito EXP3174 que tiene gran afinidad por el receptor AT1 impidiendo que la angiotensina se una a dicho receptor. La angiotensina II al actuar sobre los receptores AT1 de la pared vascular participa en la rotura y posterior trombosis de la placa aterosclerótica. También a través de los receptores AT1 de los macrófagos provoca la apoptosis de los mismos y facilita la liberación al medio de metaloproteinasas de la matriz que destruyen la cápsula fibrosa de la placa.⁵

Por otra parte a través de los receptores AT1 de las plaquetas la angiotensina II ocasiona la agregación de éstas cuando son atraídas por el factor tisular a la placa que se acaba de romper.⁸

En su transformación al metabolito EXP3174 se forma un metabolito intermedio aldehído EXP3179 que es muy poco afín al receptor AT1 y sus concentraciones en sangre ascienden lentamente. Este metabolito probablemente inhibe a la ciclooxigenasa 2 (COX2) una enzima muy vinculada a la inflamación aterosclerótica: al administrar 100 mg de losartán a las 9 am a los pacientes hipertensos la actividad de la COX2 disminuye progresivamente.¹³

En un estudio realizado en el 2004 el irbesartán y el ácido lipoico mejoran la función endotelial y reducen los marcadores de inflamación en el síndrome metabólico: se randomizaron 58 pacientes con el diagnóstico de síndrome metabólico a recibir 150 mg diarios de irbesartán, ácido lipoico 300 mg diarios, una combinación de los dos, y a 14 pacientes se les dio placebo. Se

midieron niveles plasmáticos de IL-6, activador 1 del plasminógeno y 8 isoprostano. Después de 4 semanas de tratamiento hubo descensos estadísticamente significativos en los niveles plasmáticos de interleucina 6, del activador 1 del plasminógeno y de 8 isoprostanos.¹⁴ Hay que recordar que el síndrome metabólico se asocia con actividad aumentada de angiotensina II y con inducción de un estado oxidativo proinflamatorio y disfunción endotelial.

Por último en un estudio con pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo, 38 sujetos con hipertensión arterial recibieron eprosartán 600 mg diarios (19 pacientes) o hidroclorotiazida 50 mg diarios durante un período de 4 semanas.

Los pacientes que recibieron eprosartán tuvieron una reducción del 34% en la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y del 35% en la molécula soluble de adhesión celular vascular (VCAM-1). También eprosartán incrementó el tiempo de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) lo que se interpretaría como una resistencia incrementada a la oxidación. Con la hidroclorotiazida no se observó cambios significativos en ninguno de los marcadores de inflamación y oxidación.¹⁵

Conclusión

Recordemos que el endotelio estimulado por las citocinas expresa glicoproteínas de adhesión en su superficie (PECAM-1, ICAM, VCAM-1) facilitando el reclutamiento de células inmunes de la sangre hacia los tejidos y perpetuando por tanto la inflamación. La proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1) interviene por su parte facilitando la migración de monocitos y linfocitos T al interior de la pared vascular.⁷

Además atrae a linfocitos CD-4 y CD-8 al sitio de inflamación. Está confirmado además el papel proaterosclerótico de la proteína C reactiva al incrementar el número de receptores AT-1 en las células del músculo liso vascular y la producción de especies reactivas de oxígeno inducida por la angiotensina II.

Por tanto todo fármaco que reduzca sus niveles plasmáticos va a tener una acción positiva en la terapéutica antiinflamatoria vascular y en el proceso de aterosclerosis.^{5,16}

Referencias bibliográficas

1. Velez, H. Rojas, W. Montoya, M. Fundamentos de medicina, cardiología. Editorial: Corporacion para Investigaciones Biologicas, 6ª edición, Medellín, 2002.
2. Enfermedades neumológicas y cardiológicas mas prevalentes, 1ª edición, 2008.
3. Fernández, A. Fisiopatología de la angina inestable. Papel de la rotura y trombosis de la placa aterosclerótica. Rev Esp Cardiol 1999;52 (Supl 1): 3-12.
4. Keane, J. Vita, J. The value of inflammation for predicting unstable angina. N Engl J Med, 2002 Jul 4;347(1):55-7.
5. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 990-1003.
6. Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana. Madrid, 1984
7. William, F. Ganong. Fisiología médica. Editorial El manual moderno, México D.F- Santa Fé de Bogotá, 2003.
8. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 1990; 223: 236-241.
9. Berry C, Hogg K, Stevenson K, Norrie J, McMurray J. Relationship between plasma C-reactive protein concentration on admission and long term outcome in unselected hospitalized heart failure patients [abstract]. J Am Coll Cardiol. 2004;43 Suppl A: 229A.
10. Institute of Clinical Chemistry and Hematology, Kantonsspital, St. Gallen. Ospedale della beata Vergine, Mendrisio Switzerland. Efectos a corto plazo de la atorvastatina sobre la proteína C reactiva. Published on line 14 November 2001.
11. 64 JAMA, July 4, 2001- Vol 286, No 1. Dirección: <http://jama.jamanetwork.com/issue.aspx?journalid=67&issueid=4790&direction=P>.
12. Rizos, E. Kostoula, A. Elisaf, M. Mikhailidis, D. Effect of Ciprofibrate on C reactive protein and fibrinogen levels. Angiology Volume 53, Number 3, 2002.
13. 2004, Prous Science, S.A. Provenza 388, 08025 Barcelona, España. Propiedades antiinflamatorias vasculares específicas del losartán.
14. Circulation 2005; 111; 343-348. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic síndrome: Results of the irbesartan and Lipoic acid in endothelial dysfunction (ISLAND) study.
15. Hypertension News No.2- 2009. Eprosartan: Beneficios vasculares y funcionales.
16. Circulation. 2003 Oct 14; 108 (15): e 113. C-reactive protein upregulates Angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle.