

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* **73**

Suplemento  
*Supplement* **1**

Abril-Junio  
*April-June* **2003**

*Artículo:*

## Inflamación en aterosclerosis

Derechos reservados, Copyright © 2003  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## Inflamación en aterosclerosis

Sergio Trevethan Cravioto\*

### Resumen

Los factores de riesgo de la enfermedad aterosclerótica tradicionales son bien conocidos y su control disminuye en forma importante la aparición de la enfermedad. Estos factores son la carga genética, la dislipidemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes, la obesidad, el sexo, la edad, el estrés, los niveles estrogénicos en la mujer y el estilo de vida. En la última década han aparecido sin embargo, nuevos factores de riesgo de la enfermedad aterosclerótica sobre todo coronaria y cerebrovascular, entre los cuales el proceso inflamatorio ha sido señalado en forma relevante y en el cual participan reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la cuenta leucocitaria, la sedimentación globular, múltiples citoquinas, el factor de necrosis tumoral alfa, moléculas de adhesión vascular y celular, algunas metaloproteínas, la proteína A ligada al embarazo, la proteína ligada a la fosfolipasa A2, la angiotensina II y muy probablemente también la infección. Este artículo discute el mecanismo de participación de estos marcadores en el proceso aterosclerótico y su valor como predictores de futuros eventos coronarios. Y en qué medida la terapéutica actual puede contribuir al descenso de ellos y a la mejoría del paciente.

**Palabras clave:** Aterosclerosis. Inflamación. Marcadores de inflamación.

**Key words:** Atherosclerosis. Inflammatory process. Inflammation markers.

**S**e conoce con certeza cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad aterosclerótica coronaria y de la enfermedad cerebrovascular. Estos factores de riesgo son: La carga genética, la dislipidemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes, la obesidad, el sexo, la edad, el estrés, los niveles estrogénicos en la mujer y el estilo de vida. Se conoce también que la modificación de estos factores de riesgo mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad.

Durante la última década se ha pensado que el proceso aterosclerótico coronario tiene un componente inflamatorio muy importante, al grado

### Summary

#### INFLAMMATION IN ATHEROSCLEROSIS

Traditional risk factors for atherosclerosis are well known and their control decreases importantly the appearance of the disease. These factors are the genetic charge, dyslipidemia, smoking, systemic arterial hypertension, diabetes, obesity, gender, age, stress, estrogen levels in women, and life style. However, in the last decade, new risk factors have been identified especially for coronary and cerebrovascular atherosclerosis. Among these factors, the inflammatory process has been pointed out in which acute stage reactants participate, such as C-reactive protein, leukocyte count, globular sedimentation, multiple cytokines, alpha tumor necrosis factor, vascular and cellular adhesion molecules, some metalloproteinases, pregnancy-associated plasma protein A, lipoprotein-associated phospholipase A<sup>2</sup>, angiotensin II, and very probably infection. This article discusses the mechanism by which these markers participate in the atherosclerotic process and their value as predictors of future coronary events, as well as to what extent current therapeutics can contribute to decrease these events and to improve patient care.

de considerar a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria.<sup>1</sup> Esta idea deriva del hallazgo durante los síndromes coronarios agudos, de substancias y componentes que son liberados durante el proceso inflamatorio, como son los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). Algunas citoquinas, entre las cuales están la interleucina 1,6, beta1, el CD 154, (CD40Ligando), selectinas E y P, el factor de necrosis tumoral alfa (FNTa) y moléculas de adhesión tanto celular (ICAM-1) como vascular (VCAM-1), amiloide sérico, albúmina, metaloproteinases como la proteína A ligada al emba-

\* Jefe Consulta Externa, INCICH.

Correspondencia: Sergio Trevethan Cravioto. Servicio de Consulta Externa Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH), Juan Badiano No. 1-4to Piso, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México D.F.). E-mail: trevethan@cardiologia.org.mx

razo (PAPP-A), la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2, la misma angiotensina II y muy probablemente también la infección como mecanismo inflamatorio entre la cuales figura la de *Clamidea pneumoniae*, los citomegalovirus, el virus de herpes simple y el *Helicobacter pilori*. Además se conocen otros marcadores de enfermedad coronaria cuyo mecanismo probablemente no esté mediado a través de inflamación como son: Los niveles elevados de homocisteína en el plasma, los estados de hipercoagulabilidad entre los cuales el que mayor trascendencia parece tener es el fibrinógeno, que también ha mostrado no sólo ser un marcador, sino también un predictor del riesgo de futuros eventos coronarios,<sup>2</sup> la presencia de lipoproteína a, la auto-inmunidad, la disminución de agentes antioxidantes en el plasma Vitaminas E, Vit C, y el factor natriurético péptido tipo cerebral. Muchos de estos marcadores de inflamación se han convertido de hecho en predictores también de futuros eventos coronarios.

El proceso inflamatorio está mediado por productos tisulares como la histamina, la bradicinina, la serotonina, las prostaglandinas y productos del sistema de coagulación, pero además de respuesta celular mediada por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, células asesinas naturales y macrófagos productores de proteínas solubles llamadas citoquinas.

En el corazón se produce troponina y creatinfosfoquinasa, específicamente la fracción MB como respuesta al daño orgánico. En la pared de los vasos arteriales en donde se deposita la placa aterosclerosa, en el endotelio y en las células del músculo liso vascular se producen particularmente moléculas de adhesión tanto celular ICAM-1 como vascular VCAM-1 y selectinas E y P. Dentro de los macrófagos también se generan marcadores de inflamación como la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2<sup>3</sup> enzima conocida también como acetil hidrolaza activadora de plaquetas.<sup>4</sup>

El conocimiento que se tiene de la participación del proceso inflamatorio dentro de la enfermedad aterosclerosa deriva de los siguientes hallazgos experimentales, de los cuales sólo señalaremos unos cuantos de los más representativos, porque sería imposible señalar la numerosa información que existe en la literatura al respecto:

1. Demostración *in vitro* de la presencia de algunos de estos marcadores.
2. Demostración *in vitro* de la inhibición de algunos de estos marcadores con algunos fármacos.

3. Detección de algunos de estos marcadores en especímenes de autopsia o en material tomado de cirugía coronaria o angioplastía en placas aterosclerosas inestables.
4. Observación directa al microscopio electrónico del proceso inflamatorio en especímenes quirúrgicos o de necropsia.
5. Detección serológica antigenica de la presencia de estos marcadores en el plasma de pacientes con síndromes coronarios agudos, y
6. Evidencia indirecta de disminución de enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares en estudios clínicos multicéntricos con el empleo de fármacos que pueden actuar en contra del proceso inflamatorio independientemente de su efecto antihipertensivo o hipolipemiante.
  
1. Empleando cultivo de tejidos de células de músculo liso vascular tomado de especímenes de venas safenas que se emplean durante procedimientos de revascularización coronaria, Kranzhöfer<sup>5</sup> y colaboradores midieron la cantidad de interleucina 6 (IL-6) sometida a estímulo en su producción con la agregación de (FNTa) y después de la agregación de angiotensina II a la preparación, encontrando una elevación significativa en la producción de IL-6, que traduce un efecto proinflamatorio de la angiotensina II.
2. De la misma manera la agregación a esta preparación (de células de músculo liso vascular) de fármacos bloqueadores de enzima convertidora de angiotensina como captopril y ramipril o de un bloqueador de receptores AT1 de angiotensina como el losartan, bloquea la producción de IL-6, indicando el efecto antiinflamatorio de estos fármacos.<sup>5</sup>
3. La proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), es una metaloproteinase de alto peso molecular originalmente identificada en el suero de las mujeres embarazadas, sus niveles en el plasma han sido empleados para identificar en el feto el síndrome de Down y a últimas fechas ha sido identificada en otros tejidos fuera de la placenta. Empleando anticuerpos monoclonales dirigidos contra PAPP-A con técnicas de inmuno-histoquímica en especímenes de placas ateroscleróticas obtenidas de autopsias de pacientes que murieron súbitamente Bayes-Genis<sup>6</sup> ha detectado la presencia de esta proteína tanto en placas inestables como en el suero en personas con síndromes coronarios agudos y lo señala como un nue-

vo marcador de angina inestable y de infarto agudo del miocardio. Estos hallazgos sugieren que la PAPP-A puede ser producida por activación celular en las placas inestables, y liberada dentro de la matriz extracelular. Ya otras metaloproteinases han sido encontradas también en el hombro de lesiones ateroscleróticas asociadas a invasión de macrófagos que estimulan su producción. Debido a que existe relación entre la producción de PAPP-A y la (PCR) se sugiere que la inflamación debe de jugar un papel importante en la producción de la PAPP-A.

4. Desde luego existen numerosas observaciones en las cuales se ha evidenciado el proceso inflamatorio bajo microscopía tanto de luz como electrónica, la agregación de lipoproteínas ha sido vista al microscopio electrónico en la íntima de animales de experimentación después de la administración de un bolo de LDL con transmigración de monocitos a través de las células endoteliales<sup>7</sup> se ha presenciado la apoptosis y la muerte de las células espumosas y la acumulación de moléculas de adhesión pro-inflamatorias (ICAM-1 y VCAM-1).
5. La detección serológica de los marcadores de inflamación sin duda alguna es la información más numerosa que existe en la literatura, se han medido numerosos marcadores de inflamación como los leucocitos, diferentes Interleucinas 1,6,8,11, CD 154 (CD40 ligando) Selectinas P y E, fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1, factor de von Willebrand, la albúmina sérica, el amiloide sérico, la PCR, FNTa, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 proteína quimiotactante proveniente de monocitos, homocisteína, agentes antioxidantes como vitamina E y C, la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 y el factor natriurético péptido tipo cerebral. De todos estos estudios los que mayor relevancia ha tenido hasta la fecha parecen ser los que involucran a la PCR como marcador de inflamación muy importante y no sólo eso sino también como predictor de la posibilidad de tener un nuevo evento coronario. Ridker y colaboradores<sup>8</sup> midieron diferentes marcadores de inflamación en el suero de 122 pacientes a quienes compararon con un grupo control de 244 sujetos, provenientes del Women's Health Study, encontrando después de un riguroso análisis estadístico, que la PCR es el predictor univariable más fuerte del riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Otros marcadores de inflamación que fueron medidos también en este estudio y que se

asociaron también con riesgo de enfermedad cardiovascular, fueron el amiloide sérico A, el ICAM-1, la IL-6, la homocisteína y el colesterol, hay que señalar sin embargo que la medición fue efectuada solamente en una ocasión en mujeres aparentemente sanas, y que los cambios de los mismos a través del tiempo no fueron evaluados. El segundo estudio digno de ser comentado fue realizado por Koening y su grupo<sup>9</sup> en 936 hombres entre los 45 y los 64 años de edad tomados del estudio MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) (Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992) y en quienes se valoró la relevancia pronóstica que tienen la PCR en el periodo de observación que fue de 8.2 años, tiempo en el cual se presentaron 53 episodios coronarios mayores 5.7% la mitad de ellos fatales, de estos 53 eventos, 48 ocurrieron después de 7.5 años y los cuales mostraron una fuerte relación con los niveles séricos de PCR la cual fue lineal y variable independiente de otros factores de riesgo analizados.

Estudios de este tipo demuestran que la PCR es un reactante de fase aguda producido por el hígado, extremadamente sensible, que se produce en respuesta a cualquier forma de daño tisular, la infección y la inflamación están mediadas por citocinas incluyendo la interleucinas 1 y 6 y el FNTa.

6. Los estudios clínicos que demuestran la posible participación del proceso inflamatorio en la génesis de la aterosclerosis son comentados más adelante con motivo de la administración de fármacos.

Así pues no parece existir duda de que el proceso inflamatorio forma parte del contexto de la enfermedad coronaria por lo menos en lo que respecta a la presentación de los síndromes coronarios agudos y aun cuando algunos autores piensan que la inflamación es el mecanismo que inestabiliza la placa, aun no se sabe con certeza si por que la placa se rompe ocurre la inflamación o si por que la placa se inflama ésta se rompe. Es muy factible que ambos mecanismos ocurran. A pesar del avance en el conocimiento del proceso inflamatorio en la aterosclerosis, varias respuestas están aún pendientes de contestarse:

- ¿Cuál o cuáles de estos marcadores son los que tienen un verdadero valor diagnóstico?
- Cuáles de ellos son útiles en la clínica diaria y cuándo vale la pena medirlos?

¿Responden todos de la misma manera al proceso inflamatorio?

¿Cuál es el mejor como marcador de inflamación y cuál es el mejor como marcador pronóstico?

Y por último, estos conocimientos acerca de la participación del proceso inflamatorio ¿cambian para mejorar la conducta terapéutica actual?

Respecto a cuál o cuáles de estos marcadores tienen un verdadero valor diagnóstico, parece ser que todos ellos de alguna manera traducen proceso inflamatorio inespecífico, como la PCR, la SG, los leucocitos, las citoquinas, el FNTa y las moléculas de adhesión, pero no se sabe por ejemplo si el PAPPA está elevado en otros procesos inflamatorios no coronarios, y en la mayoría de los trabajos publicados no se ha hecho un buen escrutinio para eliminar otros procesos inflamatorios al medir estos marcadores, ni estos mismos marcadores han sido medidos en otros múltiples procesos inflamatorios.

La utilidad en la clínica diaria parecería estar a favor de la PCR, la SG y la cuenta leucocitaria, por su sencillez, bajo costo y fácil disponibilidad, así como veracidad en cuanto a proceso inflamatorio y desde luego valor pronóstico para predecir eventos coronarios futuros. Esto elimina a todos aquellos marcadores que requieren de técnicas sofisticadas para su medición como los que emplean anticuerpos monoclonales y méto-

dos sofisticados y poco prácticos como las técnicas de inmuno-histoquímica, este tipo de estudios deben de quedar relegados a los estudios de investigación por ahora.

La pregunta de si todos ellos responden de la misma manera la proceso inflamatorio, la respuesta es No. Los factores que regulan su producción no son idénticos, la respuesta al proceso inflamatorio para algunos de ellos es temprana como para la IL-1 y el FNTa y para otros es más tardía como para la IL-6, así mismo unos tienen mayor regulación hormonal que otros.

La aspirina demostró su utilidad en los síndromes coronarios agudos desde hace ya más de 15 años en el estudio ISIS-2<sup>10</sup> por su efecto antiplaquetario, y es además el medicamento anti-inflamatorio por excelencia, al grado que hoy no hay paciente con un síndrome coronario agudo que no sea tratado inicialmente con aspirina siempre que esto es posible. La aspirina también ha mostrado su efecto benéfico disminuyendo los niveles séricos de PCR y el riesgo de infarto miocárdico<sup>11</sup> de tal manera que su empleo altamente justificado es de por sí ya un hecho.

Los otros fármacos dignos de ser mencionados son los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, tanto los bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina, como los bloqueadores de receptores AT 1 de angiotensina, han demostrado indudablemente su efecto anti-inflamatorio tanto *in vitro*<sup>5</sup> como *in vivo*, ejemplo mayúsculo lo tenemos con los resultados del estudio HOPE en donde el beneficio de administrar ramipril a pacientes con enfermedad coronaria mostró un beneficio indudable en cuanto a la disminución en el número eventos cardiovasculares y eventos cerebro vasculares; es muy posible que el mecanismo protector en estos casos obedezca a la acción anti-inflamatoria, ya que el beneficio se obtiene independientemente del descenso en las cifras de presión arterial, esto claro está sin que lo podamos afirmar.

Por último, las estatinas también han mostrado un efecto benéfico disminuyendo la expresión de CD 11 b dependientes de adhesión de monocitos al endotelio en el proceso ateroescleroso y disminuyendo la adhesividad aumentada de monocitos aislados de pacientes con hipercolesterolemia.<sup>12,13</sup> Ridker y colaboradores han demostrado reducción en los niveles de PCR en pacientes que habían sufrido un infarto del miocardio, con el empleo de estatinas.<sup>14</sup>

Pero también en estudios clínicos las estatinas han mostrado mejorar el pronóstico de pacientes con

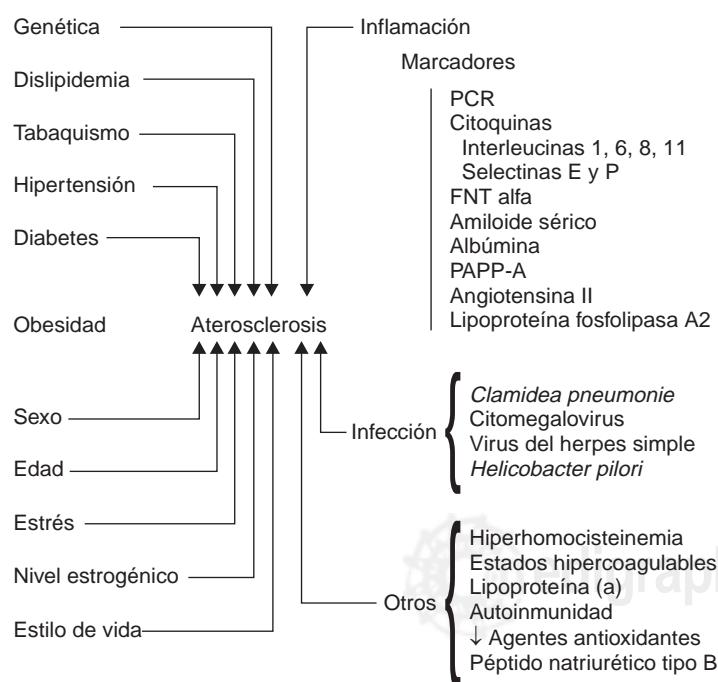


Fig. 1. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y nuevos. A la izquierda los ya conocidos y a la derecha los nuevos.

infarto miocárdico y angina inestable como lo demostró el estudio LIPID en 3,260 pacientes. Durante los episodios coronarios agudos, el infarto miocárdico, el angor recurrente y la muerte, disminuyen en forma significativa cuando al tratamiento se le agrega un anti-inflamatorio bloqueador de la ciclo-oxygenasa 2 como el Meloxicam.<sup>15</sup> De esta manera a los factores de riesgo tradicionales ya plenamente conocidos, ahora se agregan otros más, entre los cuales el proceso inflamatorio destaca en forma importante (*Fig. 1*). Es necesario más investigación al respecto para saber con certeza que lugar ocupan estos nuevos marcadores de riesgo coronario, por ejemplo, aún no se sabe con precisión que niveles de PCR son los indicativos de inflamación exclusivamente coronaria (aun cuando se han publicado algunas sugerencias),<sup>16</sup> la determinación de PCR de alta sensibilidad tiene que ser estandarizada en todos los laboratorios para su empleo en la clínica co-

tidiana y deben de conocerse sus valores en otras poblaciones que no sean la Norteamericana o la Europea.

En resumen, podemos decir que definitivamente la inflamación es un componente más del proceso ateroescleroso que tiene lugar predominantemente durante la desestabilización de la placa. De los marcadores de inflamación el más útil parece ser en la clínica la PCR y ésta debe de medirse no sólo en los procesos coronarios agudos, sino también en población aparentemente sana por que parece ser un nuevo factor de riesgo pronóstico el encontrarla elevada, habiendo descartando desde luego otros procesos infecciosos concomitantes. Y por último, que el tratamiento con aspirina, inhibidores de la convertasa o de receptores AT1 y el empleo de estatinas, y probablemente algunos otros anti-inflamatorios, complementa indudablemente el tratamiento a corto y largo plazo del enfermo coronario.

## Referencias

- Ross R: *Atherosclerosis an-inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
- KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP, D'AGOSTINO RB: *Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Stud*. JAMA 1987; 258: 1183-6.
- PACKARD CJ, O'REILLY DS, CASLAKE MJ, Mc MAHON AD, FORD I, COONEY I, ET AL: *Lipoprotein-associate phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease*. N Engl J Med 2000; 343: 1148-55.
- STAFFORINI DM, MCINTYRE TM, ZIMMERMAN GA, PRESCOT SM: *Platelet activating factor acetylhydrolases*. J Biol Chem 1997; 272: 17895-8.
- KRANZHÖFER R, SCHMIDT J, PFEIFFER CAH, HAGL S, LIBBY P, KÜBLER W: *Angiotensin Induces Inflammatory Activation of Human Vascular Smooth Muscle Cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1623-29.
- BAYES-GENIS A, CONOVER CA, OVERGAARD MT, BAILEY KR, CHRISTIANSEN M, HOLMES DR, ET AL: *Pregnancy-Associated Plasma Protein a as a Marker of Acute Coronary Syndromes*. N Engl J Med 2001; 345: 1022-9.
- LUSIS AJ: *Atherosclerosis*. Nature 2000; 407:234-9.
- RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, RIFAI NC: *Reactive Protein and other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women*. New Engl J Med 2000; 342: 836-43.
- KOENING W, SUND M, FRÖLICH M, FISCHER HG, LÖWEL H, DÖRING A, ET AL: *C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Age Men. Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992*. Circulation 1999; 99: 237-42.
- ISIS-2 (second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: *Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2*. Lancet 1988; 2: 349-60.
- RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, TRACY RP, HENNEKENS CH: *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
- WEBER C, ERL W, WEBER KS, WEBER PC: *HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD 11 b expression and CD 11 B-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1212-7.
- FERRO D, PARROTTO S, BASILI S, ALESSANDRI C, VIOLI F: *Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 427-31.
- RIDKER MP, RIFAI N, PFEFFER MA, SACKS F, BRAUNWALD E: *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators*. Circulation 1999; 100: 230-5.
- ALTMAN R, LUCIARDI HL, MUNTANER J, DEL RIO F, BERMAN SG, LÓPEZ R, ET AL: *Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina treatment-2 (NUT-2) pilot Study*. Circulation 2002; 106: 191-5.
- PEARSON TA, MENSAH GA, WAYNE ALEXANDER R, ANDERSON JL, CANNON RO, CRIQUI M, ET AL: *Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease*. Circulation 2003; 107: 499.