

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Biomarcadores, inflamación, estrés
oxidativo, lípidos y aterotrombosis
Aterosclerosis: Un proceso inflamatorio

Derechos reservados, Copyright © 2004
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

Biomarcadores, inflamación, estrés oxidativo, lípidos y aterotrombosis

Atherosclerosis: Un proceso inflamatorio.

Jorge Carrillo Calvillo,* Iván R Bear Sandoval**

Resumen

El papel de la inflamación ha sido bien establecido durante la década pasada en el proceso de enfermedad aterosclerosa. Desde un punto de vista patológico, todos los estadios del proceso de aterosclerosis pueden ser considerados como una respuesta inflamatoria al daño. Los mayores factores de riesgo que promueven la aterogénesis están bien establecidos; éstos dan lugar a una variedad de estímulos que promueven la secreción de moléculas solubles de adhesión leucocitaria, las cuales facilitan la adhesión de monocitos a las células endoteliales y factores quimiotácticos, los cuales fomentan la migración de monocitos dentro del espacio subintimal. La transformación a macrófagos y la toma de lipoproteínas de colesterol son consideradas para iniciar el proceso ateroscleroso. La oxidación de lipoproteínas y la secreción de metaloproteinasas y otras enzimas del tejido conectivo por macrófagos activados quizá rompan las fibras de colágena y conlleven a la ruptura de la placa.

Palabras clave: Aterosclerosis. Inflamación. Biomarcadores.

Key words: Atherosclerosis. Inflammation. Biomarkers.

Summary

BIOMARKERS, INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS, LIPIDS AND ATHEROTHROMBOSIS. ATHEROSCLEROSIS: AN INFLAMMATORY PROCESS

Inflammation role in atherosclerosis has been well established during the past decade. From a pathological perspective, atherosclerosis may be regarded as an inflammatory response to damage. Risk factors promote monocyte adhesion to endothelial cells and its migration in the subintimal space. Lipoproteins oxidation and release of other substances from activated macrophages may break collagen strands and may lead to plaque rupture.

El concepto de que la aterosclerosis es sólo una acumulación de lípidos ha sido modificado en época reciente, existe sustento que es una enfermedad inflamatoria en donde existe una interacción dinámica entre células inflamatorias, citoquinas y quimioquinas en la pared arterial; aún queda por definir con exactitud

los mecanismos a través de los cuales los factores de riesgo tradicionales pueden alterar las transcripciones genéticas y poner en funcionamiento la cadena inflamatoria.

Entre los mecanismos que se estudian en la actualidad están los leucocitos inflamados que se adhieren al endotelio inflamado y migran a tra-

* Jefe de la Unidad de Terapia Cardiovascular.

** Residente de Tercer año en Medicina Interna.

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
San Luis Potosí, S.L.P. México.

Correspondencia: Dr. Jorge Carrillo Calvillo. Unidad de Terapia Cardiovascular. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Av. Venustiano Carranza No. 2395 Col Universitaria, CP 78230, San Luis Potosí, S.L.P. México. Correo Electrónico: jorcarr@prodigy.net.mx

vés de la pared de los vasos donde se activan y convierten en células esponjosas e incitan a la migración de la célula muscular lisa, base del desarrollo de la placa aterosclerosa¹ (Fig. 1).

Activación, migración y diferenciación de los leucocitos

Es probable que el primer suceso celular detectable es la presencia de leucocitos en los vasos sanguíneos lesionados, observados en experimentos con humanos.² Estas células inicialmente monocitos, migran a través del endotelio dentro de la íntima, donde se transforman en macrófagos, almacenando dentro de su cuerpo esteroides de colesterol, estas células pueden provocar una lesión y progresión de ella a través de: la generación local de citoquinas, factores de crecimiento, fibrinolíticos, procoagulantes y productos tóxicos de oxígeno.

Existen evidencias que sugieren que las áreas en donde se manifiesta una adhesión molecular aumentada está en los sitios propensos a desarrollar un ateroma, es en estos sitios donde la producción local de óxido nítrico está reducida y donde el estrés normal laminar se encuentra trastornado.³

Una vez que los leucocitos están adheridos al endotelio, migran hacia la íntima por una acción de las quimioquinas; éstas, son proteínas pequeñas, que producen una activación celular al enlazarse con las proteínas específicas de receptores de la superficie de las células. Se ha observado la presencia aumentada de quimioquinas en las células asociadas al ateroma en el humano.⁴ Una vez dentro de la íntima, los monocitos par-

ticipan y perpetúan una reacción local inflamatoria, éstos maduran y se convierten en macrófagos fagocíticos volviéndose recolectores de las lipoproteínas modificadas al estimular a los receptores de desecho, permitiéndoles así ingerir lípidos y convertirse en células esponjosas. Es el factor estimulante del crecimiento de la colonia de macrófagos (FEC-M) el que provoca la conversión de los monocitos en macrófagos, su activación, proliferación y supervivencia en las lesiones ateroscleróticas.⁵

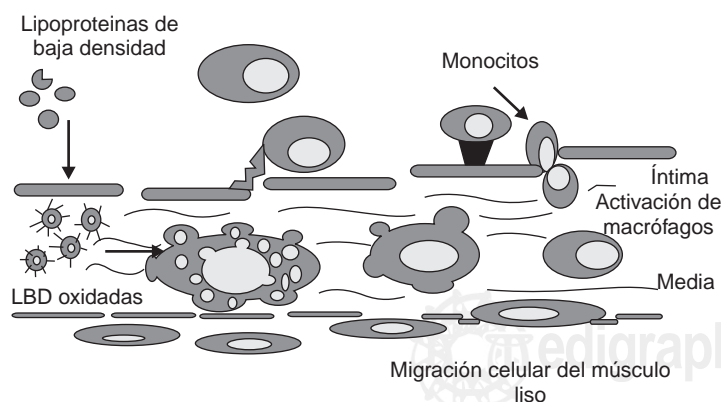
Cuando los leucocitos mononucleares se congregan en la íntima, es típico que se acumulen lípidos y se conviertan en células esponjosas, distintivo del precursor temprano ateromatoso, llamada la estría grasa. La formación de las células esponjosas dentro de la íntima del vaso dispone el escenario para que el ateroma se convierta en una placa fibrosa.

Óxido nítrico y la disfunción endotelial

El óxido nítrico, el vasodilatador endógeno más importante, juega un papel importante en la regulación endotelial del tono vascular y es el factor principal en las propiedades anti-ateroscleróticas del endotelio: inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, impide el proceso inflamatorio en la aterosclerosis al inhibir la liberación de las moléculas endoteliales de adhesión leucocitaria, inhibiendo por lo tanto la adhesión de los monocitos y leucocitos al endotelio, inhibe la proliferación celular y contracción vascular, actúa también bloqueando la agregación plaquetaria y la producción de endotelina (Tabla I).

Por lo tanto, si se produce un deterioro en la biodisponibilidad del óxido nítrico como sucede en el proceso de aterosclerosis, se produce un estado deletéreo que culmina con la presentación de un evento clínico.^{6,7}

Una función endotelial disminuida promueve la presentación temprana de la aterosclerosis, pero una deficiencia en la biodisponibilidad del óxido nítrico podría ser el suceso previo y el desenlace en la aparición de aterosclerosis en el humano. La reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico puede deberse a una producción limitada o a una aumentada descomposición; en ambos casos la formación elevada de superóxidos y el estrés oxidativo representan dos mecanismos importantes, que ocasionan daño en la íntima o una disfunción endotelial.⁶



La aterosclerosis una enfermedad inflamatoria

Fig. 1. Cadena de incidentes que provocan el daño endotelial, terminando en la placa aterosclerosa.

Tabla 1. Propiedades antiateroscleróticas del óxido nítrico producido por el endotelio vascular.

1. Inhibe la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.
2. Inhibe la liberación de las moléculas endoteliales de adhesión leucocitaria.
3. Inhibe la proliferación celular y contracción vascular.
4. Bloquea la agregación de las plaquetas.
5. Bloquea la producción de endotelina.

Otro factor que participa en la regulación de la biodisponibilidad del óxido nítrico es el inhibidor endógeno del óxido nítrico que es antagonista a la vasodilatación dependiente del endotelio, llamado dimetilarginina asimétrica. La cual se ha observado que está aumentada en pacientes con hipercolesterolemia y otros factores de riesgo cardiovascular.⁸

Estrés oxidativo

El cuerpo humano mantiene un balance de óxido-reducción constante, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes y los sistemas de defensa antioxidantes, la pérdida de este balance lleva a un estado de estrés oxidativo, caracterizado por un aumento en los niveles de radicales libres y especies reactivas de oxígeno, que no alcanza a ser compensado por las defensas antioxidantes; esto ocurre principalmente en patologías degenerativas y/o procesos inflamatorios.⁹

El estrés oxidativo, aunado al creciente deterioro del óxido nítrico, contribuye al proceso de aterosclerosis, al provocar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. El estrés oxidativo ocurre a partir de la producción de especies reactivas de oxígeno, aniones superóxidos y moléculas de peróxido de hidrógeno; las que causan daño oxidativo y provocan la aparición de cascadas celulares.

Investigaciones recientes han identificado que las especies reactivas de oxígeno, junto con otros factores proaterogénicos, estimula el factor de transcripción nuclear NFkB, el cual se sitúa en el entrecruzamiento de la inflamación y el estrés oxidativo, y regula la carga y descarga de una batería de genes para las moléculas adhesivas, las citoquinas y otras moléculas que participan en el desarrollo de la placa aterosclerótica, en otras palabras, el factor de transcripción nuclear es el eje central del proceso inflamatorio.¹⁰

Ruptura de la placa

La ruptura de la placa es otro proceso inflamatorio. La ruptura que provoca la trombosis y por consiguiente los síndromes coronarios agudos se produce en las placas que tienen una morfología particular: una porción rica en lípidos localizada en la parte central de la íntima, engrosada de manera irregular. Típicamente contiene grandes cantidades de células espumosas, gran carga lipídica a través de la degradación de estas células, y un factor trombogénico producido en el tejido por las mismas. Existen estudios que identificaron las llamadas células T activadas que producen la citoquina de la interferona, la cual inhibe la expresión genética de las células del músculo liso y la síntesis de colágeno, estas células T se acumulan en los sitios de la ruptura de la placa y de la trombosis.¹¹ Las células inflamatorias T participan en los mecanismos celulares y moleculares de la ruptura de la placa, y en la trombosis, a través del receptor CD40 y su ligadura CD40L, ambos han sido localizados en el ateroma humano, y parece ser que son un medio a través del cual las células T ordenan a los monocitos/macrófagos que expresen colagenasas y etromelisin, las cuales son proteasas, que tal parece juegan un papel en el desgaste de la capa, lo que produce la ruptura.

Lípidos

Se ha creído que las lipoproteínas de baja densidad mínimamente modificadas juegan un papel importante en la causalidad de la disfunción endotelial y en el inicio de la aterosclerosis. Tal parece que las lipoproteínas de baja densidad, en un inicio, se acumulan en el espacio extracelular de las arterias, en donde se oxidan y se modifican; esta modificación de las lipoproteínas de baja densidad provoca que las células locales vasculares produzcan quimioquinas que promueven la migración a través de las paredes arteriales. Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas son reconocidas por los receptores de los macrófagos y convertidas en células espumosas. Se conoce que los pacientes con enfermedad aterosclerosa carotídea presentaron mayor nivel de anticuerpos contra las lipoproteínas de baja densidad oxidadas que los individuos normales.¹²

Sin embargo, aún existe preocupación sobre la importancia de la hipótesis de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, al no demostrar *in vitro*, las características de los componentes del ateroma humano.¹

Diabetes mellitus

Las contribuciones a la disfunción endotelial de la diabetes mellitus son múltiples e incluyen la hiperglucemia crónica, dislipidemia y resistencia a la insulina. En la aterosclerosis asociada con diabetes, las células endoteliales, las células de músculo liso y las plaquetas han alterado su funcionamiento. La disfunción endotelial distingue a la diabetes aún antes de la formación del ateroma. Existe una biodisponibilidad disminuida del óxido nítrico derivado del endotelio como producto de diversos mecanismos fundamentales alterados. La hiperglucemia inhibe la producción de óxido nítrico mediante el aumento de las especies reactivas de oxígeno, en las células endoteliales y del músculo liso. Además de la reducción del óxido nítrico, la diabetes aumenta la producción de endotelina 1 y de otros vasoconstrictores endógenos. La diabetes aumenta el reclutamiento de las células inflamatorias y activación de la aterosclerosis. Varias anormalidades asociadas a la diabetes pueden promover la inestabilidad y ruptura de la placa; se asocia con un aumento de los monocitos/macrófagos, altera la función vascular de las células de músculo liso y promueve la producción de un poderoso procoagulante del factor tisular.¹³

Biomarcadores, inflamación y síndrome coronario agudo

Al conocer que el proceso de aterogénesis tiene su inicio y fin en un estado inflamatorio, se han definido determinados marcadores del proceso inflamatorio, que pueden ser de utilidad en la clínica de los síndromes coronarios agudos.

Los blancos potenciales para poder medir el proceso inflamatorio, incluyen factores proinflamatorios de riesgo tales como, lipoproteínas de baja densidad oxidadas, citocinas proinflamatorias (interleucina-1, factor de necrosis tumoral-alfa), moléculas de adhesión (moléculas de adhesión celular-1, selectinas), estímulo inflamatorio con efectos hepáticos (interleucina-6) o los productos de la estimulación hepática tales como SAA, proteína C reactiva (PCR), entre otros reactantes de fase aguda. Se debe puntualizar que la cascada inflamatoria puede tener otros orígenes diferentes a la de la enfermedad coronaria, incluyendo aterosclerosis en otras arterias, como inflamación sistémica e infecciones locales. Esas inflamaciones sistémicas quizá resulten en niveles elevados de marcadores inflamatorios atribuidos incorrectamente a enfermedad coronaria.

Inflamación y complicaciones cardiovasculares

La inflamación comenzó a ser reconocida como un factor contribuyente para la patogénesis de la aterosclerosis. En 1982 se demostró que individuos con infarto agudo de miocardio desarrollaban niveles elevados de PCR y que había una correlación significativa entre el pico de PCR y valores de creatin-kinasa (CPK) MB. En casos no complicados, los niveles de PCR tuvieron una tendencia a retornar a lo normal; sin embargo en casos complicados, los niveles de PCR permanecieron elevados.¹⁴ En 1992, Berk, demostró que los valores promedio de PCR fueron significativamente diferentes para pacientes con angina inestable comparados con pacientes con angina estable.¹⁵ Dos años después se observó que la elevación de PCR al ingreso al hospital predecían un peor pronóstico en pacientes con angina inestable.¹⁶ En 1997, Ridker y cols., reportaron que los niveles basales de PCR predecían el futuro riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio o apoplejía en la población aparentemente saludable.¹⁷

Asociación entre PCR y enfermedad cardiovascular: Posibles explicaciones

La proteína C reactiva es una globulina que habitualmente no se encuentra en el plasma, pero al estar presente tiene la capacidad de activar al sistema del complemento y modular la función fagocítica de las células inflamatorias. Se ha demostrado que se eleva de manera importante en respuesta a la lesión aguda en el proceso inflamatorio y sus concentraciones se mantienen estables por un período prolongado.

PCR refleja inflamación relacionada al proceso aterosclerótico. Los niveles de PCR han sido considerados para reflejar la extensión de la enfermedad vascular, y es considerada un marcador de severidad y progresión de procesos ateroscleróticos en los vasos sanguíneos. Sin embargo, muchos pacientes con angina estable o inestable tienen niveles normales en la fase aguda, implicando que la aterosclerosis coronaria misma no induce una respuesta de fase aguda abierta.

PCR refleja extensión de necrosis miocárdica. Obviamente, la necrosis miocárdica es el “gatillo” para incrementar los niveles de PCR. En acuerdo incluso, la PCR se correlaciona con el

tamaño del infarto en pacientes tratados conservadoramente. Esas correlaciones son menos significativas después de la recanalización temprana de la arteria responsable en pacientes con infarto agudo de miocardio. Esto también atenúa la respuesta de PCR, sugiriendo que la reperfusión quizá limite la inflamación en el miocardio infartado.

Valor pronóstico de niveles basales de PCR entre marcadores de riesgo en intervención coronaria percutánea (ICP).

Recientes estudios han identificado una fuerte y sostenida respuesta inflamatoria después de la ICP, para ser un predictor de eventos periprocedimientos después de angioplastia coronaria y un marcador de riesgo de restenosis en pacientes sometidos a colocación de Stent coronario. En el estudio realizado por Chew y cols., demostraron que niveles elevados de PCR es un riesgo fuerte de mortalidad o de reinfarto a los 30 días después del procedimiento coronario.¹⁸

Expresión de otras citocinas en síndromes coronarios agudos

Mecánicamente, la inestabilidad de la placa aterosclerótica es la consecuencia de una respuesta inflamatoria compleja de la pared vascular ini-

ciada por macrófagos activados y células T, llevando a la degradación de tejido conectivo, producción excesiva de citocinas y apoptosis de las células de la pared vascular. Es bien conocido que los macrófagos activados son uno de los principales orígenes de las citocinas inflamatorias. Estudios previos han demostrado que las células encontradas en la pared vascular, tales como las células musculares lisas y células endoteliales producen citocinas involucradas en las enfermedades cardiovasculares. Se ha reportado que la expresión de citocinas proinflamatorias tales como IL-6 e IL-8 están incrementadas en los síndromes coronarios agudos. Los resultados de varios estudios han sugerido que la ICP induce respuesta inflamatoria en la circulación coronaria; lo anterior apoyado por los hallazgos de Hojo Y. y cols., donde demostraron que la ICP estimula la producción de IL-6, induciendo una respuesta inflamatoria, en vasos dañados y como consecuencia el proceso de restenosis.¹⁹ Heeschen y cols., demostraron que niveles elevados de IL-10 están asociados con un pronóstico más favorable en pacientes con síndrome coronario agudo y niveles elevados de PCR. Esos datos demostraron la importancia del balance entre marcadores inflamatorios y proinflamatorios como un mayor determinante de pacientes con síndrome coronario agudo.²⁰

Referencias

- LIBBY P, RICKER PM, MASERI A: *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation 2002; 105: 1135-43.
- GIMBRONE MA JR, CYBULSKY MI, KUME N, COLLINS T, RESNICK N: *Vascular endothelium: an integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis*. Ann NY Acad Sci 1995; 748: 122-132.
- DE CATERINA R, LIBBY P, PENG H-B, ET AL: *Nitric Oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines*. J Clin Invest. 1995; 96: 60-68.
- GERSZTEN RE, MACH F, SAUTY A, ROSENZWEIG A, LUSTER AD: *Chemokines leukocytes, and atherosclerosis*. J Lab Clin Med 2000; 136: 87-92.
- QIAO J-H, TRIPATHI J, MISHRA NK, ET AL: *Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice*. Am J Pathol 1997; 150: 1687-1699.
- JHON S, SCHMIEDER RE: *Impaired endothelial function in arterial hypertension and hipercholesterolemia: potential mechanisms and differences*. J Hypertens 2000; 18: 363-374.
- ANDERSON TJ, MEREDITH IT, YEUNG AC, FREI B, SELWYN AP, GANZ P: *The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion*. N Eng J Med 1995; 332: 488-93.
- VALKONEN V-P, PAVIA H, SALONEN JT, ET AL: *Risk of acute coronary events and serum concentrations of asymmetrical dimethylarginine*. Lancet 2001; 358: 2127-2128.
- BECKMAN KB, AMES BN: *The Free Radical Theory of Aging Matures*. Am Physiol Soc. 1998; 78: 547-581.
- COLLINS T, CYBULSKY MI: *NFkB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis?* J Clin Invest 2001; 107: 255-264.
- LIBBY P: *Changing concepts in atherogenesis*. J Intern Med 2000; 247: 349-358.
- MACH F, SCHONBECK U, LIBBY P: *CD40 signaling in vascular cells: a key role in atherosclerosis?* Atherosclerosis 1998; 137 (suppl): S89-S95.
- BECKMAN JA, CREAGER MA, LIBBY P: *Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathology,*

- and management.* JAMA 2002; 287: 2570-2581.
14. DE BEER FC, HIND CR, FOX KM, ET AL: *Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction.* Br Heart J 1982; 47: 239-243.
 15. BERK BC, WEINTRAUB WS, ALEXANDER RW: *Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease.* Am J Cardiol 1990; 65: 168-172.
 16. LUIZZIO G, BIASUCCI LM, GALLIMORE JR, ET AL: *The prognostic value of C-reactive protein in severe unstable angina.* N Engl J Med 1997; 331: 417-424.
 17. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, ET AL: *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.* N Engl J Med 1997; 336: 973-979.
 18. CHEW DP, DEEPAK LB, ROBINS MA, ET AL: *Incremental Prognostic Value of Elevated Baseline C-reactive Protein Among Established Markers of Risk In Percutaneous Coronary Intervention.* Circulation 2001; 104: 992-997.
 19. HOJO Y, IKEDA U, MIZUNO O, ET AL: *Interleukin-6 expression in coronary after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis.* Heart 2000; 84: 83-87.
 20. HEESCHEN C, DIMMELER S, HAMM CW, ET AL: *Serum level of the Anti-inflammatory Cytokine Interleukin-10 Is an important Prognostic Determinant in Patients With Acute Coronary Syndromes.* Circulation 2003; 107: 2109-2114.

