

Inflamación en hipertensión arterial

Gustavo Pastelín Hernández,* Martín Rosas Peralta**

Resumen

El concepto de inflamación predomina actualmente en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y entre éstas la hipertensión arterial. El proceso inflamatorio en los vasos sanguíneos resulta de un gradiente de factores de quimiotaxis y la participación de un variado conjunto de células hematológicas y de la pared vascular. A la inflamación le acompañan una serie de reacciones de inmunidad innata y de inmunidad adquirida, así como la expresión de sistemas vasoconstrictores como el sistema renina-angiotensina. A la valoración clínica de la hipertensión arterial se ha agregado la medición plasmática de algunos marcadores de inflamación como la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR). La IL-6 es una citoquina proinflamatoria de gran importancia en la respuesta tisular de fase aguda. La hsPCR recibe este nombre porque reacciona con el polisacárido C de la pared del pneumococo, desencadena la activación del primer componente del complemento y altera la distribución de fosfolípidos en las membranas de las células endoteliales, lo que guarda una estrecha relación con la génesis de la hipertensión arterial.

Summary

INFLAMMATION IN HIGH BLOOD PRESSURE

Inflammatory status is involved in the pathophysiology of several cardiovascular disorders and in the genesis of high blood pressure. In this disease inflammation results from the activity of several hematological cells as well as the presence of chemotactic factors, immunological reactivity and hyperactivity of vasoconstrictor systems as that of the renin-angiotensin. Clinical evaluation of hypertension recommends screening of several proinflammatory substances in hypertensive patients in order to evaluate their level of cardiovascular risk. Interleukin-6 and C reactive protein have been considered the most usual risk biomarkers. Interleukin 6 is a potent proinflammatory compound which participates in the acute phase of the tissular reaction to lesions associated to immunological, ischemic or oxidative stress. C reactive protein participates during inflammation activating the first component of complement with disorganization of the phospholipidic array of the endothelial sarcolemmal membrane and the consequent endothelial dysfunction related to the genesis of high blood pressure.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 172-174)

Palabras clave: Hipertensión arterial. Interleucina-6. Proteína C reactiva.

Key words: High blood pressure. Interleukin-6. C reactive protein.

Rudolf Virchow¹ describió en 1860 el concepto de inflamación en los siguientes términos: “Es posible distinguir dos formas de inflamación diferente una de la otra: la inflamación parenquimatosa en la que el proceso sigue su curso en el interior de un tejido y la inflamación secretora (exudativa) en la que tiene lugar un escape aumentado de líquido que proviene de la sangre. La inflamación parenqui-

matosa, desde un principio, tiende a alterar el carácter histológico y funcional de un órgano”. Este concepto ha prevalecido durante cerca de siglo y medio. En la actualidad el concepto de inflamación desempeña un papel central en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, pues ha evolucionado en muy variadas direcciones, para explicar múltiples circunstancias fisiopatológicas en las que se ha comprobado la

* Dpto. de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

** Jefe de Servicio, Séptimo piso.

Correspondencia: Gustavo Pastelín Hernández. Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, (INCICH), Juan Badiano Núm. 1, Colonia Sección XVI, Tlalpan, 14080, México D.F.). Teléfono 55732911, extensión 1317. E-mail: Gpastelin@aol.com

alteración histológica y funcional de un órgano. Desde este punto de vista, la hipertensión arterial también ha sido considerada como la resultante de un proceso inflamatorio^{2,3} con remodelación y engrosamiento de las paredes vasculares, al que se asocia una respuesta inmuno-lógica. De esta forma, se describe a lo largo de los vasos sanguíneos arteriales y venosos, la concurrencia de células inflamatorias, con formas de inmunidad innata y con formas de inmunidad adaptativa.

Inflamación

El proceso inflamatorio se inicia con un gradiente de factores de quimiotaxis expresados en formas de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) que dan lugar a la adhesión de monocitos a la pared vascular y su extravasación hacia el espacio intersticial y la formación de un conjunto celular de macrófagos, neutrófilos, basófilos, células cebadas, y eosinófilos.³ Al mismo tiempo, tiene lugar en la superficie endotelial intravascular la activación de un estado de adhesividad plaquetaria y la formación de redes de fibrina que configuran un estado protrombótico. Se agregan a este proceso inflamatorio reacciones de inmunidad innata y de inmunidad adaptativa. En la primera, tienen lugar la activación del complemento, la expresión de proteínas de fase aguda y la liberación de citoquinas. La forma de inmunidad adaptativa se encuentra caracterizada por la presencia de memoria inmune antígeno específica contra lipoproteína oxidada de baja densidad (oxLDL), proteínas de choque térmico (HSP), linfocitos B y T, secreción de glicoproteínas y activación de macrófagos. En todo este proceso, la producción y liberación de angiotensina II(A-II), juega un papel importante, a través de la activación de los receptores tipo I para A-II.

Marcadores de inflamación sistémica

En el estudio clínico de la hipertensión arterial se han diseñado algunas técnicas que miden lo que se conoce como marcadores de inflamación sistémica. Se ha pretendido con la medición de estos marcadores, profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial, conocer el nivel de riesgo cardiovascular resultante de la hipertensión arterial y medir la evolución del estado hipertensivo en función del tratamiento farmacológico. Se consideran como los principales marcadores de inflamación

sistémica en hipertensión a diversas citoquinas especialmente a la interleucina-6 (IL-6) y ciertos reactivos de fase aguda de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) o simplemente proteína C reactiva. También se han considerado otros marcadores de inflamación en hipertensión arterial al fibrinógeno, al amiloide sérico A, al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), al factor nuclear de transcripción inflamatoria kB (NFKB), y a las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1). Sin embargo, esta breve revisión se concentra en los dos primeros.

Interleucina-6

La interleucina-6 ha sido considerada como una citoquina proinflamatoria asociada a la hipertensión arterial y a la aterosclerosis. La interleucina-6m/f es una molécula de 26 kDa, secretada por las células T, adipocitos, células musculoesqueléticas, miocardio isquémico, hepatocitos, osteoclastos y por los macrófagos, para estimular una respuesta de tipo inmune ante la presencia de agentes infecciosos, traumatismos, quemaduras y actividad física.⁴ La interleucina-6 es un elemento de suma importancia en la respuesta de fase aguda, también es un mediador muy importante en la producción de fiebre porque estimula la movilización de energía. Las señales bioquímicas resultantes de la presencia de interleucina-6, resultan de la interacción de esta citoquina con una forma especial de un sistema de recepción en el que participan una serie de moléculas conocidas como CD126 y un componente molecular de transducción de señales conformado por la glicoproteína 130 que también se conoce como CD130. Este complejo molecular CD culmina en la formación y activación de los receptores específicos para IL-6, que se describen como IL-6Ralpha. Una vez activados estos receptores se inicia una cascada de señales intracelulares de transcripción en las que participan igualmente otras citoquinas. Las concentraciones plasmáticas de interleucina-6, pueden elevarse sustancialmente en la hipertensión arterial, hasta en proporciones de 10 a 50 veces y constituyen un factor predictivo de alto riesgo cardiovascular en estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva. Esta relación es directamente proporcional, pues concentraciones plasmáticas de IL-6 de 0.4 a 20.0 picogramos por mL dan lugar a concentraciones progresivas de proteína C reactiva de

0.2 a 50.0 miligramos por litro, las concentraciones de hsPCR menores de 1 mg/L se consideran de bajo riesgo cardiovascular, las de 1 a 3 mg/L de riesgo mediano y las superiores a 3 mg/L de riesgo elevado.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR)

Esta proteína fue descubierta el año de 1930.⁵ En pacientes con neumonía neumocócica y se le nombró de esta manera porque reacciona con el polisacárido C de la pared del neumococo. La hsPCR consta de 5 unidades no covalentes de 206 aminoácidos y 23 kDa de peso cada una, que forman un poro central ubicado en la membrana celular, este poro es un ligando, como si se tratase de un receptor membranal, para fosfatidilcolina, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), histonas, cromatina y ribonucleoproteínas en un proceso dependiente de Ca²⁺ y pro-

mueve la fagocitosis de sus ligandos. Una propiedad muy importante de la hsPCR consiste en que contiene un sitio de unión para el primer componente del complemento (C1q) que se activa en presencia de Ca²⁺, isquemia, estrés oxidativo, apoptosis, etc. y da lugar a una poderosa proteasa que daña a las membranas celulares. Este daño consiste principalmente en una pérdida de la distribución de fosfolípidos membranales con desprendimiento de ácidos grasos libres así como la formación de un puente de unión de la membrana celular con macrófagos. Es decir, que todo confluye hacia la activación de mecanismos inmunológicos de lesión funcional y estructural tisular y una de las estructuras que más daño reciben es el endotelio vascular. A esta forma de lesión se agregan algunos factores de orden fisiopatológico, como un incremento en la expresión de receptores tipo 1 para angiotensina II que tienen una estrecha relación con la génesis de la hipertensión arterial.⁶⁻⁸

Referencias

1. VIRCHOW R. *Cellular Pathology, Twenty Lectures. Lecture XVII* (Translated by Frank Chance, B.A, M.B). John London, 1860, p393-394.
2. SAVOIA C, SCHIFFRIN EL: *Inflammation in hypertension*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 152-158.
3. LIBBY P, SIMON DI, ROGERS C: *Inflammation and arterial injury*. En: Topol EJ editor. *Textbook of interventional cardiology* 4th ed Philadelphia Elsevier Science 2003, p381-389.
4. VÁZQUEZ-OLVERA G, FERNÁNDEZ-REAL JM, ZAMORA A, VILASECA M, BADIMON L: *Lowering of blood pressure leads to decreased circulating interleukin-6 in hypertensive subjects*. J of Human Hypertension 2005; 19: 457-462.
5. TILLETT WT, FRANCIS T: *Serological reactions in pneumonia with a nonprotein fraction of pneumococcus*. J Exp Med 1930; 52: 561-571.
6. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, TRACY RP, HEMEKENS CH: *Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. New Engl J Med 1997; 336: 973-979.
7. RIDKER PM: *Clinical application of C reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention*. Circulation 2003; 107: 363-369.
8. YEH ETH, WILLERSON JT: *Coming of age of C-reactive protein. Using inflammation markers in cardiology*. Circulation 2003; 107: 370-372.