

## El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores

### *The inflammatory process of cardiovascular disease: new markers*

M. Serrano<sup>1,2</sup>, S. Morte<sup>2</sup>, V. Álvarez<sup>3</sup>, P. Zugarramurdi<sup>4</sup>, M. Palacios<sup>4</sup>

#### RESUMEN

El modelo clásico a través del que se ha explicado durante décadas la génesis de la ateromatosis es aquel que implica a los factores clásicos de riesgo cardiovascular, y éstos causados bien por estilos de vida perjudiciales, bien por alteraciones hereditarias del metabolismo, principalmente las dislipemias.

Recientemente estamos aprendiendo que, si bien lo anterior es cierto, no lo es menos que íntimos procesos moleculares, entre los que se cuentan las cascadas de citoquinas y celulares de la inflamación, explican gran parte del daño vascular que conduce a los episodios isquémicos que se observan en la clínica. Incluso puede afirmarse en general que los marcadores séricos de la inflamación, como hipotéticas herramientas de diagnóstico precoz de la enfermedad vascular, se encuentran en la senda fisiopatológica entre el factor de riesgo clásico (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes) y la lesión arterial.

En este artículo se describen estos mecanismos inflamatorios, tanto bajo el punto de vista de la ciencia básica como en su papel clínico, sin olvidar el valor epidemiológico que podrían tener en el estudio de poblaciones.

**Palabras clave:** Arteriosclerosis. Riesgo cardiovascular. Inflamación. Citoquinas.

#### ABSTRACT

For many years the classic model used for explaining the genesis of atheromatosis was that involving classic cardiovascular risk factors, caused either by a harmful life style or by hereditary alterations of the metabolism, principally dislipaemias.

Recently we have learnt that, intimate molecular processes, as the inflammatory cytokine and cellular cascades, explain a great part of the vascular damage leading to the ischaemic episodes observed in the clinic. It can even be assessed, in general, the seric inflammation markers, as hypothetical tools for early diagnosis of vascular disease, are located on the physiopathological path between the classic risk factor (arterial hypertension, hypercholesterolaemia, obesity, diabetes) and the arterial lesion.

This paper describes these inflammatory mechanisms, both from the viewpoint of basic science and from the viewpoint of its clinical role, and it also analyses the epidemiological value that these might have in the study of populations.

**Key words:** Arteriosclerosis. Cardiovascular risk. Inflammation. Cytokines.

*ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (3): 315-326.*

1. Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
2. Atención Primaria. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
3. Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra. Pamplona.
4. Servicio de Bioquímica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 5 de septiembre de 2001.

#### Correspondencia

D. Manuel Serrano  
Centro de Salud de Azpilagaña  
Luis Morondo, 1  
31006 Pamplona  
E-mail: mserranm@cfn Navarra.es

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos diez años se han acumulado un significativo número de experiencias que implican a células y a moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular relacionada con la arteriosclerosis y la aterosclerosis. El papel que estas células, y moléculas de relación intercelular, desempeñan en la lesión vascular no es propiamente inmunitario, sino que es un ejemplo de las consecuencias fisiopatológicas de la cascada de eventos que relaciona la inmunidad con la inflamación.

La aparición en plasma de diversas sustancias puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, subclínica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años.

Lo que más llama la atención al analizar los factores de inflamación ya conocidos es su estrecha relación con los factores de riesgo clásicos, es decir que más que referirnos a "nuevos" factores de riesgo cuando hablamos de estos marcadores celulares y humorales, a lo que nos estamos aproximando es a la explicación fisiopatológica última del daño vascular de la dislipemia, hipertensión, tabaco, alcohol, hormonas, factores dietéticos, sedentarismo, etc. A su vez, el efecto beneficioso del tratamiento de las situaciones clínicas que comportan daño vascular se ejerce, al menos parcialmente, a través de la inhibición de procesos moleculares relacionados con la interacción celular inflamatoria.

La historia de la relación entre enfermedad cardiovascular e inflamación tiene uno de sus comienzos en el análisis del *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, en el que se encuentra una asociación de la proteína C reactiva (PCR) con el infarto de miocardio con un *odds ratio* (OR) de 4,3 que persistía a pesar del ajuste por tabaquismo y otros factores de riesgo clásicos<sup>1</sup>; así como también en el *Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project*, en el que se sugería una asociación más estrecha de riesgo de infarto con la PCR para mujeres (OR: 4,50) que

para los hombres (OR: 1,75)<sup>2</sup>. Poco después en un subanálisis del *Physicians' Health Study* se comprobó su papel predictor en la enfermedad cardiovascular<sup>3</sup>.

Se han intentado justificar estos mecanismos con procesos infecciosos que afectan a la pared arterial, y con mayor intensidad se han tratado de relacionar con la infección causada por *Chlamydia pneumoniae*, y sin embargo nunca se ha llegado a afirmar con seguridad su relación con la enfermedad cardiovascular, siendo circunstanciales y muy escasas las relaciones epidemiológicas que puedan sugerirla en la actualidad<sup>4</sup>.

La célula central en el proceso arteriosclerótico es el monocito-macrófago, e intervienen además diversos tejidos y órganos en la interacción celular que dan lugar al proceso inflamatorio: miocardio, endotelio, media arteriolar, tejido adiposo, hígado... Sin embargo, el desencadenante de la alteración estructural y funcional de la pared arterial es la concentración de LDL oxidada en el plasma y en la propia pared arterial, e incluso existen diferencias significativas entre dichas concentraciones en pacientes coronarios según sea la gravedad del síndrome clínico, de modo que a mayor concentración de partículas oxidadas de LDL, mayor importancia de la enfermedad cardiovascular, también entre pacientes con niveles superponibles de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL<sup>5</sup>. En este sentido, se ha podido constatar que determinadas dietas hipocolesterolemiantes inducen resistencia a la oxidación de las partículas de LDL reduciendo de esa forma la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>.

En esta revisión trataremos de aclarar las relaciones que guardan entre sí los diversos factores celulares y moleculares que finalmente pueden condicionar la aparición de una enfermedad cardiovascular clínica. En primer lugar, se estudiarán los mecanismos fisiopatológicos del proceso inflamatorio arterial, y en segundo lugar se estudiarán las evidencias epidemiológicas y clínicas que relacionan el proceso inflamatorio con la enfermedad vascular.

## FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA DE LA INFLAMACIÓN VASCULAR

En la pared arterial ocurre un proceso molecular y humoral que conlleva cambios estructurales y funcionales. A continuación analizaremos las distintas fases y mecanismos de la inflamación que intervienen en el proceso patológico relacionado con la lesión arteriosclerosa.

### Disfunción endotelial

En primer lugar, la LDL oxidada induce una alteración endotelial que consiste principalmente en la interrupción en el proceso de producción de óxido nítrico (ON) y en la muerte apoptótica de células endoteliales<sup>7</sup>. La producción normal de ON por el endotelio como respuesta a factores neurohumorales y dependientes de flujo sanguíneo, implica la activación del óxido nítrico sintasa endotelial, y además de inducir vasodilatación, inhibe la activación y agregación plaquetaria, y refuerza la barrera endotelial como protectora de la pared vascular. De ese modo impide la expresión de receptores de adhesividad celular en la superficie endotelial y dificulta el paso de células inflamatorias circulantes a través del propio endotelio. Es fácil adivinar lo que ocurre cuando disminuye la producción de ON: aumenta la adhesividad, la migración celular a su través del endotelio y se facilita la aparición de "huecos" en la superficie interna vascular a causa de la apoptosis de las células endoteliales. La adhesión de las plaquetas alrededor de la lesión endotelial libera el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), que intenta reparar el daño causado<sup>8</sup>.

El endotelio disfuncionante induce la aparición de moléculas de adhesión en su superficie, de tal modo que la aparición de selectinas (E,P) favorece la adhesión primera de los monocitos a su superficie<sup>9</sup>, y la presencia de integrinas (VCAM-1, ICAM-1, LFA-3) media el proceso de adhesión firme y el de la transmigración de los monocitos a través del endotelio<sup>10</sup>. Alguna de estas moléculas puede ser detectada en el plasma, y servir como marcador del proceso inflamatorio vascular, como más adelante se verá. Además, el endotelio produce

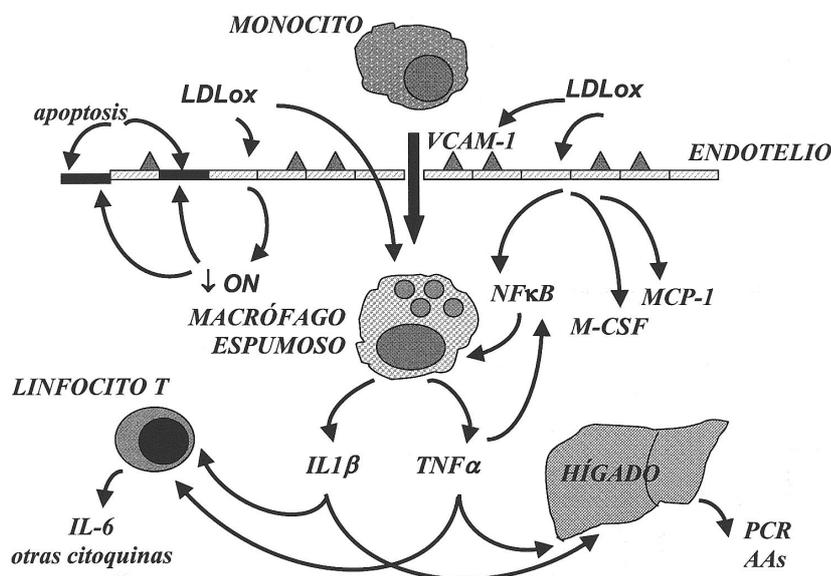
varias moléculas cruciales para los fenómenos que ocurrirán posteriormente: MCP-1 (proteína quimiotáctica para monocitos) que atrae más monocitos a la pared dañada, M-CSF (factor estimulante de colonias de monocitos) que los dota funcionalmente, y NF-kB (factor nuclear kappa B) implicado en la transcripción de un importante número de genes funcionales en el proceso inflamatorio<sup>11,12</sup>.

Se ha demostrado, entre otros hallazgos de interés, que la adhesividad de monocitos a células endoteliales humanas *in vitro*, disminuye con antioxidantes que inhiben la producción de NF-kB, y que los ratones deficientes en MCP-1 y M-CSF manifiestan menos cambios inflamatorios arteriales y menos respuesta arteriosclerosa<sup>13-15</sup>.

### Producción de citoquinas

Como consecuencia de la presencia subendotelial de los monocitos convertidos en macrófagos por la presencia en el medio de sustancias activadoras (M-CSF), y por otras moléculas estimuladoras de la transcripción (NF-kB) de genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias, se producen potentes citoquinas en las paredes arteriales. Entre ellas está la interleuquina 1 (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como linfocitos, que participan en la cascada inflamatoria con otras muchas interleuquinas como la IL-6. El efecto conjunto es la estimulación de la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado. El TNF $\alpha$ , además, es un potente inductor de NF-kB (también lo son la IL-6 y la IL-1 $\beta$ , con lo que cierra un círculo de lesión inflamatoria automantenida<sup>12</sup> (Fig. 1).

Entre otras sustancias importantes que tienen relación con estos sucesos biológicos se encuentra el factor transformante del crecimiento (TGF $\beta$ ), con importantes implicaciones en la génesis de la fibrosis que acompaña a la inflamación vascular y de los órganos diana del proceso patológico cardiovascular<sup>16</sup>. Pero hay que tener en cuenta otros factores de crecimiento



LDLox: LDL oxidada; ON: óxido nítrico; VCAM-1: molécula de superficie de adhesión celular (integrina); MCP-1: proteína quimiotáctica para monocitos; M-CSF: factor estimulador de colonias de monocitos; NF $\kappa$ B: factor nuclear kappa B; IL1 $\beta$ : interleukina 1; TNF $\alpha$ : factor de necrosis celular; IL6: interleukina 6; PCR: proteína C reactiva; AAs: Amiloide A sérico.

**Figura 1.** Esquema de producción de los principales marcadores y moléculas involucradas en la fisiopatología del proceso inflamatorio vascular.

secretados por células activadas, como el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF), o el PDGF antes mencionado, con acciones también sobre la proliferación de las células musculares lisas, que es inhibida por otras citoquinas linfocitarias como el interferón gamma (IFN $\gamma$ )<sup>17</sup>.

Los macrófagos activados producen además una serie de enzimas conocidos como metaloproteinasas (MMP), que destruyen la matriz extracelular del conectivo y, al disminuir la cantidad de colágeno, hacen a la placa de ateroma más frágil, por lo que la inflamación arterial, además, facilita la rotura de la placa y, consiguientemente, la aparición de clínica isquémica<sup>18</sup>.

### Marcadores de inflamación

Los marcadores de inflamación que se discuten con más intensidad en la literatura son proteínas no relacionadas directamente con la lesión inflamatoria vascular.

De hecho, se producen en el hígado como respuesta a las citoquinas, específicamente TNF $\alpha$  e IL $\beta$ , y por ello son una respuesta inespecífica, ya que cualquier proceso inflamatorio eleva estos marcadores. En patología cardiovascular se han encontrado relaciones con la proteína C reactiva (PCR), amiloide A en suero, y fibrinógeno. En este último no conviene perder de vista, sin embargo, que su concentración sérica puede también afectarse tanto por polimorfismos genéticos como por factores metabólicos y ambientales, niveles de colesterol, triglicéridos, PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), antecedentes familiares, o consumo de cigarrillos<sup>19</sup>. Probablemente es la determinación de los niveles séricos de PCR la que ofrece un mejor reflejo tanto del proceso inflamatorio subyacente, ya que se correlaciona con otros marcadores, como los niveles séricos de ICAM-1, IL-6, fibrinógeno, activador tisular del plasminógeno (tPA), PAI-1, y factor VII<sup>20,21</sup>. Sin embargo, los niveles

de esta proteína son realmente bajos en condiciones en los que no existe un proceso inflamatorio de relevancia clínica, por lo que se ha de recurrir a técnicas de determinación ultrasensibles (PCRus) para poder discriminar la relevancia clínica de los valores.

Aunque efectivamente la PCR se puede encontrar en la pared arterial del vaso arteriosclerótico, no se le ha atribuido función alguna, hasta que recientemente se ha publicado que puede desempeñar un papel en la fagocitosis de la LDL por el macrófago para formar células espumosas, a través de la opsonización de la partícula de la lipoproteína<sup>22</sup>.

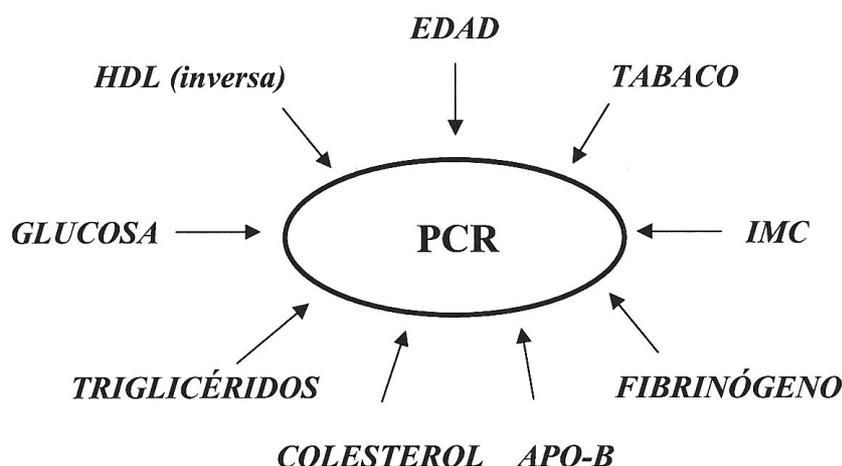
### Relaciones de parámetros de inflamación con factores de riesgo clásicos

La extensión de la enfermedad arteriosclerosa se ha relacionado con la concentración plasmática de ciertas moléculas de adhesión celular (VCAM-1) que, como antes se ha dicho, intervienen en el proceso de trans migración monocitaria hacia el espacio subendotelial<sup>23</sup>. Esto podría ser un efecto aislado si no se hubiera demostrado además que la concentración de otras moléculas de adhesión en suero (sICAM-1)

tienen una estrecha relación con el hábito tabáquico, y también con el número de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular que coinciden en el mismo paciente<sup>24</sup>. Varios factores de riesgo bien conocidos, y especialmente las cifras del perfil lipídico, se correlacionan con los niveles de PCR circulantes<sup>25</sup> (Fig. 2).

La IL-6 elevada en el curso de la enfermedad vascular refleja la activación inmune *in situ*, pero además recientes evidencias indican que tanto el endotelio, estimulado por la hiperglucemia, como el tejido adiposo pueden producir esta citoquina. Estos hechos pueden explicar la presencia de alteraciones en las cifras del fibrinógeno, por ejemplo, en situaciones clínicas de índole exclusivamente metabólica. Algunos factores dietéticos, como la ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos insaturados, o la ingesta moderada de etanol, pueden justificar el descenso observado de la IL-6 circulante, al reducir la presencia de macrófagos subendoteliales o por disminución del efecto de la LDL oxidada en la pared vascular<sup>26</sup>.

En un reciente estudio la PCR muestra asociación con la cantidad de alcohol ingerido, en forma de "U", de modo que las cifras más elevadas correspondían al grupo de los no bebedores y al de los



**Figura 2.** Relaciones de la Proteína C reactiva con parámetros clínicos de relevancia en el riesgo cardiovascular<sup>25</sup>. IMC: índice de masa corporal.

bebedores excesivos. Las relaciones son más intensas en hombres que en mujeres, y las determinaciones sugieren que el consumo actual de cigarrillos se relaciona con mayores cifras de PCR entre los bebedores excesivos respecto a los exfumadores<sup>27</sup>.

### **Efectos terapéuticos experimentales (estatinas y bloqueo del sistema de la angiotensina)**

Conviene recordar, antes de mencionar los efectos de las terapéuticas habituales de la hipercolesterolemia sobre la función y estructuras vasculares, que las estatinas tienen un efecto pleiotrópico, es decir que son capaces de intervenir en múltiples sitios, con efectos terapéuticos simultáneos en, por ejemplo, la proliferación de músculo liso de la pared arterial, la normalización de la función endotelial, la resistencia a la oxidación de las LDL, la acumulación de macrófagos, y la modificación de parámetros de trombosis y fibrinólisis<sup>17,28</sup>. De cualquier manera que este efecto se produzca, se constata que el tratamiento con lovastatina mejora la respuesta vasodilatadora de la acetilcolina en pacientes sometidos a angioplastia<sup>29</sup>. Pero si además se añade al tratamiento el efecto antioxidante del probucol la función endotelial mejora significativamente aún más<sup>30</sup>. De todo ello se podría deducir que la disminución de las LDL y el incremento de la resistencia a la oxidación induce una menor lesión endotelial preservando o restaurando su capacidad funcional, que está mediada por ON. Consecuentemente, estos efectos mantendrían además la integridad estructural endotelial evitando el proceso inflamatorio posterior.

En estudios de arteriosclerosis experimental realizados en conejos, se observó que las lesiones eran menores en aquellos tratados con atorvastatina, y que dicha disminución de la lesión estructural se acompañaba de significativa disminución de la expresión de la MCP-1 en la íntima y en la media arteriales. Los conejos tratados expresaban niveles más bajos de actividad tisular de NF- $\kappa$ B. Además, en las células de músculo liso de la pared arterial, la atorvastatina inducía una menor expresión de MCP-1 y NF- $\kappa$ B<sup>31</sup>.

También la cerivastatina (retirada del mercado farmacéutico por severos efectos indeseables) ha demostrado una significativa disminución de la presencia de macrófagos y de la producción de colagenasas (MMP1,3,9) en el ateroma aórtico de conejo, dotando por lo tanto, al menos teóricamente, de mayor estabilidad a la placa<sup>32</sup>.

Dejando a un lado las evidencias referentes a la intervención con estatinas, debemos ocuparnos de las que surgen de trabajos de la disfunción vascular dependientes de la activación del sistema renina-angiotensina. En modelos animales, similares a los que hemos mencionado antes, se ha comprobado la acción proinflamatoria de la angiotensina II (Ang II). Dicha acción se lleva a efecto, entre otros, por el incremento en la transcripción del NF- $\kappa$ B y de la expresión de la MCP-1, que es estimulada por agonistas experimentales del receptor AT-2 y marcadamente inhibida, aunque no totalmente, por antagonistas del receptor AT-1 y por inhibidores de la enzima de conversión de la Ang II<sup>33,34</sup>. Es probablemente a través de la activación de NF- $\kappa$ B como la ATII aumenta la transcripción de IL-6, no sólo en células mononucleares inflamatorias, sino en las propias células musculares lisas de la pared vascular<sup>35</sup>. El papel de la Ang II en la inflamación vascular ha sido revisado recientemente<sup>36</sup>. Estos datos indican que, al menos en parte, la Ang II tiene una función definida en la génesis de la arteriosclerosis y que por lo tanto su inhibición farmacológica ha de jugar un papel contrario, lo que experimentalmente ha quedado demostrado.

### **Factores hormonales en la inflamación vascular**

Los estrógenos influyen en la enfermedad vascular, lo que puede demostrarse no sólo por evidencias epidemiológicas, sino por experiencias a nivel molecular en varios niveles. El primero de sus efectos, conocido hace años, hace referencia al efecto sobre la síntesis de lipoproteínas y niveles de lípidos en suero. Más recientemente se ha comprobado que la infusión de estradiol intracoronario revierte la vasoconstricción paradójica provocada con acetilcolina en animales hembras ova-

riectomizados con arteriosclerosis coronaria<sup>37</sup>. Este fenómeno indica que en estos animales se había producido, a la vez que el proceso arteriosclerótico, una disfunción coronaria con déficit en la producción endotelial de ON, y que este trastorno es reversible con estrógenos. La expresión de VCAM-1 y de MCP-1 puede estar influida por la presencia de estrógenos, con lo que, no sólo la disfunción endotelial, sino el proceso inflamatorio subsiguiente se ven influenciados por factores hormonales relativos al sexo<sup>38,39</sup>. La modulación de los receptores estrogénicos con tamoxifeno tienen también un efecto beneficioso sobre la función endotelial de hombres con enfermedad coronaria<sup>40</sup>.

También existen ciertas experiencias que sugieren que los andrógenos pueden proteger el árbol vascular. *In vitro*, sobre anillos aórticos, procedentes de conejos machos, previamente denudados de endotelio, se comprobó una menor formación de placa en aquellos tratados con testosterona, y un aumento de mRNA de su receptor específico<sup>41</sup>.

Recientes evidencias han venido a marcar, sin embargo, un consejo de precaución en el inicio de tratamiento sustitutivo con hormonas en mujeres postmenopáusicas, en presencia de alto riesgo de accidente cardiovascular. El tratamiento hormonal se asocia con incrementos de PCR y con aumento de riesgo cardiovascular en el primer año de tratamiento, aunque a largo plazo (duración del tratamiento superior a 4 años) son claras las evidencias de protección<sup>42,43</sup>.

## EVIDENCIAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS

El hallazgo de la relación entre moléculas de adhesión VCAM-1 y la progresión de la enfermedad arteriosclerótica induciría a pensar que existe una relación general entre la clínica y los parámetros de inflamación<sup>23</sup>. Sin embargo, esto no se ha demostrado de una forma consistente. Por ello los marcadores de inflamación no se pueden utilizar para el diagnóstico clínico, aunque su determinación tiene un indudable papel presente y futuro en la evalua-

ción del riesgo global cardiovascular individual, como veremos más adelante.

La comparación de parámetros de aterogénesis en un grupo de cien pacientes coronarios según que hubieran tenido un infarto agudo de miocardio o únicamente manifestaciones de angor estable, ha mostrado que no se pueden encontrar diferencias en parámetros metabólicos, trombotogénicos, inflamatorios o genéticos (polimorfismos del receptor de Ang II) entre ambos tipos de pacientes. Por ello los autores sugieren que las formas más avanzadas de la enfermedad isquémica cardíaca no se asocian a niveles significativamente más altos de estos parámetros y que en este desencadenamiento de la clínica cardiovascular se deben tener en cuenta otras circunstancias<sup>21</sup>. Hay no obstante que señalar que sí se han encontrado asociaciones significativas de niveles plasmáticos de IL-6 y de ICAM-1 con futuro infarto agudo de miocardio, si bien no es posible distinguir con los medios habituales en la clínica a aquellos sujetos asintomáticos que ya han desarrollado enfermedad arteriosclerosa coronaria subclínica<sup>44,45</sup>.

La utilización clínica de marcadores de inflamación para la predicción del riesgo cardiovascular tiene uno de sus más firmes defensores en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte del *Women's Health Study* sobre 28.263 mujeres. En dicho estudio se encontraron algunas asociaciones significativas con el riesgo de accidente vascular (infarto de miocardio, fatal o no, ictus, angioplastia coronaria) en un periodo de tiempo de tres años. La PCR ultrasensible fue el marcador con mayor asociación independiente, junto con el índice aterogénico (colesterol total: HDL colesterol), después de ajustar por otros parámetros plasmáticos inflamatorios y metabólicos, incluyendo homocisteína, y por factores de riesgo clásicos (hipertensión, diabetes, antecedentes familiares, índice de masa corporal). El uso de la medición de PCR mejoró la capacidad de predicción de evento cardiovascular en esta cohorte. Además se hallaron interacciones de parámetros inflamatorios (PCR, IL-6, Amiloide A, sICAM-1) con las variables del perfil lipídico en el condicio-

namiento de la enfermedad vascular, de modo que una cifra elevada de los parámetros de inflamación condiciona un mayor riesgo asociado a cifras elevadas de colesterol total<sup>46</sup> (Fig. 3). Los mismos autores encontraron resultados muy similares en un estudio realizado sobre una cohorte compuesta únicamente por hombres (*Physicians' Health Study*). En este segundo trabajo hallaron asociaciones independientes, en el análisis multivariante, del índice aterogénico y de la PCR ultrasensible con la enfermedad arterial periférica isquémica, clínicamente sintomática<sup>47</sup>. Otros estudios han hallado además correlaciones significativas de la PCR con amiloide A, y han excluido la intervención de infecciones subclínicas de *C. pneumoniae* o *H. pylori* en la elevación de los parámetros de inflamación<sup>48</sup>.

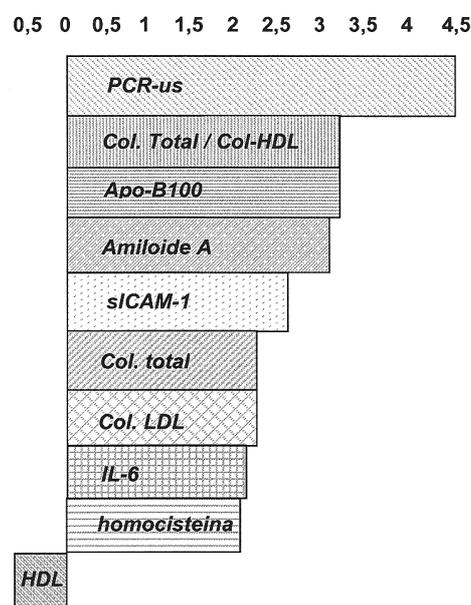
En relación con las evidencias que se refieren a prevención secundaria, también se han encontrado diferencias en el pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria inestable según fueran sus niveles de troponina y PCR. Además, ambos presentan también una interacción positiva, de modo que a mayor cifra de PCR más riesgo de muerte por causa cardíaca a iguales cifras de troponina, y viceversa<sup>49</sup>. Este hecho indica que, en presencia de evidencia bioquímica demostrable, el proceso lesional arterial sigue progresando, y con ello aumenta el riesgo de nuevos accidentes cardiovasculares potencialmente fatales (Fig. 4).

La influencia pronóstica de la inflamación vascular se ha visto afirmada aún más muy recientemente, con el hallazgo de mayores concentraciones séricas basales de moléculas de adhesión celular en los pacientes que posteriormente fallecen por causa cardiovascular<sup>50</sup>.

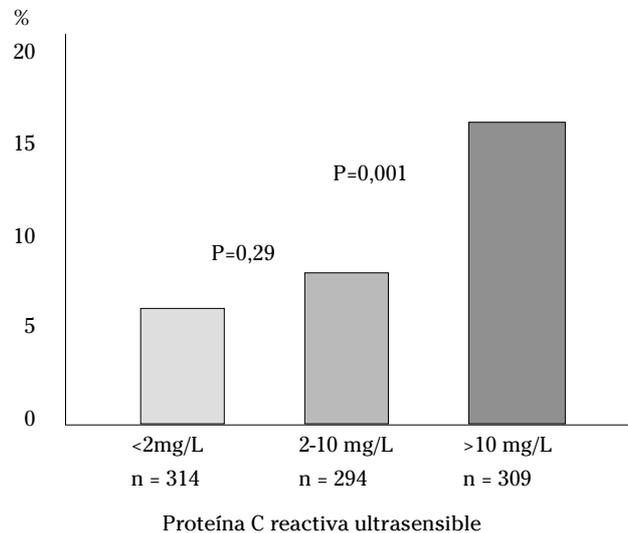
Se han llegado a detectar niveles elevados de PCR en un 27,6% de la población general; se asocian a sobrepeso, obesidad y a cocientes elevados cintura/cadera, incluso después de eliminar a diabéticos, fumadores, personas con enfermedades inflamatorias clínicamente relevantes y con enfermedad vascular, y a aquellas tratadas con estrógenos<sup>51</sup>.

En conjunto, el riesgo relativo, según un reciente meta-análisis, de enfermedad cardiovascular en la población general asociada a cifras elevadas de PCR es de 2 (intervalo de confianza del 95%: 1,6-2,5), y en pacientes con enfermedad vascular previa este riesgo es de 1,5 (1,1-2,1)<sup>48</sup>.

Los estudios clínicos sólo apoyan parcialmente los datos experimentales antes mencionados sobre el efecto de las estatinas en la pared arterial, de tal modo que se observa un descenso de los niveles de PCR después del tratamiento con estos fármacos, aunque no se comprueban modificaciones de la concentración de IL-6. El descenso de PCR no tiene relación con el de LDL, lo que hace pensar que los dos efectos son consecuencia de distintas accio-



**Figura 3.** Riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de los sujetos en el tercil superior respecto a aquellos en el tercil inferior de cada uno de los parámetros de riesgo<sup>46</sup>. PCR-us: proteína C ultrasensible.



**Figura 4.** Mortalidad por isquemia cardiaca (porcentaje) asociada a niveles de proteína C reactiva en pacientes coronarios<sup>49</sup>.

nes biológicas de las estatinas<sup>52,53</sup>. El tratamiento hipolipemiente agresivo disminuye el índice de lesión vascular carotídea (grosor ecográfico de íntima-media arterial), en un estudio reciente en el que la atorvastatina a dosis de 80 mg/día es capaz de disminuirlo de forma significativa, lo que sugiere que la alteración estructural inflamatoria puede regresar en periodos de tiempo no excesivamente largos, aunque este punto ya había sido publicado años antes, en otros tratamientos con estatinas<sup>54,55</sup>.

También han sido objeto de investigación los niveles plasmáticos de algunos antioxidantes, como la vitamina C, cuyo descenso se relaciona con elevación de PCR en pacientes con enfermedad arterial periférica, como reflejo de la enfermedad inflamatoria arterial<sup>57</sup>.

## CONCLUSIONES

La inflamación arterial es el mecanismo fisiopatológico y estructural de la enfermedad cardiovascular. La disminución del calibre arterial, la mayor facilidad para la ruptura de las placas inflamatorias

asociada a inflamación vascular, y el estado protrombótico que acompañan a la lesión arterial, facilitan la instauración de isquemia aguda o crónica de cualquier territorio vascular del organismo<sup>57</sup>.

En la génesis de la lesión inflamatoria se identifica la LDL oxidada, que induce disfunción endotelial, reclutamiento de macrófagos, producción de citoquinas locales y reactantes de fase aguda sistémicos. Todos estos parámetros se pueden influir por tratamientos bloqueantes del sistema de la angiotensina y con estatinas. También disminuye el riesgo de presentar clínica cardiovascular con el uso de fármacos antioxidantes, lo cual apunta indirectamente a la importancia del estrés oxidativo en el proceso de la lesión vascular<sup>58,59</sup>.

Estudios clínicos y epidemiológicos han señalado a la PCR como principal marcador de riesgo, aunque otros, como proteínas de adhesión celular y algunas citoquinas pueden igualmente ser objeto de análisis en la evaluación pronóstica del paciente coronario.

Casi nada se ha publicado respecto al papel de los estilos de vida como condi-

cionantes de la inflamación vascular, excepto su aparente relación con la obesidad y el tabaquismo, e indirectamente a través de factores de riesgo clásicos. Sería importante conocer si las moléculas que indican la presencia de un proceso inflamatorio subclínico en personas aparentemente sanas pueden disminuir con cambios en estilos de vida, especialmente con el ejercicio físico y la dieta, y por tanto pueden convertirse no sólo en factores de evaluación del riesgo cardiovascular, sino también en parámetros de interés clínico en el seguimiento del paciente de riesgo moderado que se somete a cambios voluntarios en su forma de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. KULLER LH, TRACY RP, SHATEN J, MEILAHN EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
2. TRACY RP, LEMAITRE RN, PSATY BM, IVES DG, EVANS RW, CUSHMAN M et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
3. RIDKER PM, CUSHMAN M, STAMPFER MJ, TRACY RP, HENNEKENS C. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
4. WALD NJ, LAW MR, MORRIS JK, ZHOU X, WONG Y, WARD ME. Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischemic heart disease: large prospective study. *Brit Med J* 2000; 321: 204-207.
5. EHARA S, UEDA M, NARUKO T, HAZE K, ITOH A, OTSUKA M et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955-1960.
6. LÓPEZ-MIRANDA J, GÓMEZ P, CASTRO P, MARÍN C, PAZ E, BRAVO MD et al. La dieta mediterránea mejora la resistencia a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 361-365.
7. CHEN LY, MEHTA P, MEHTA JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation* 1996; 93: 1740-1746.
8. FUSTER V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
9. KANSAS GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88: 3259-3287.
10. NEWMAN PM, TO SST, ROBINSON BG, HYLAND VI, SCHRIEBER L. Effect of gold sodium thiomalate and its thiomalate component on the *in vitro* expression of endothelial cell adhesion molecules. *J Clin Invest* 1994; 94: 1864-1871.
11. GIMBRONE MA JR, NAGEL T, TOPPER JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997; 99: 1809-1813.
12. THURBERG BL, COLLINS T. The nuclear factor kappa B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 387-396.
13. WEBER C, ERL W, PIETSCH A, STROBEL M, ZIEGLER-HEITBROCK HW, WEBER PC. Antioxidants inhibit monocyte adhesion by suppressing nuclear factor-kappa B mobilization and induction of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells stimulated to generate radicals. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1665-1673.
14. GU L, OKADA Y, CLINTON SK, GERARD C, SUKHOVA GK, LIBBY P et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2: 275-281.
15. SMITH JD, TROGAN E, GINSBERG M, GRIGAUX C, TIAN J, MIYATA M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8264-8268.
16. KOYANAGI M, EGASHIRA K, KITAMOTO S, NI W, SHIMOKAWA H, TAKEYA M et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation* 2000; 102: 2243-2248.
17. ROSENSON RS, TANGNEY CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
18. SUKHOVA GK, SCHONBECK U, RABKIN E, SCHOEN FJ, POOLE AR, BILLINGHURST RC et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999; 99: 2503-2509.
19. MARGAGLIONE M, CAPPUCI G, COLAIZZO D, PIRRO L, VECCHIONE G, GRANDONE E et al. Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population: relation to environmental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 1998; 80: 805-810.

20. RADER DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343: 1179-1182.
21. BOGATY P, ROBITAILLE NM, SOLYMOSS S, BOYER L, AUGER D, LABBE L et al. Atherogenic, hemostatic, and other potential risk markers in subjects with previous isolated myocardial infarction compared with long-standing uncomplicated angina. *Am Heart J* 1998; 136: 884-893.
22. ZWAKA TP, HOMBACH V, TORZEWSKI J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages circulation: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1196.
23. PETER K, NAWROTH P, CONRADT C, NORDT T, WEISS T, BOEHME M et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 505-512.
24. ROHDE LE, HENNEKENS CH, RIDKER PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1595-1599.
25. MENDALL MA, PATEL P, BALLAM L, STRACHAN D, NORTHFIELD TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Br Med J* 1996; 312: 1061-1065.
26. MCCARTHY MF. Interleukin-6 as central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol, and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999; 52: 465-477.
27. IMHOF A, FROELICH M, BRENNER H, BOEING H, PEPYS MB, KOENING W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357: 763-767.
28. HERNÁNDEZ-PERERA O, PEREZ-SALA D, NAVARRO-ANTOLÍN J, SÁNCHEZ-PASCUALA R, HERNÁNDEZ G, DIAS C et al. Effects of the 3-hidroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-2719.
29. TREASURE CB, KLEIN L, WEINTRAUB WS, TALLEY JD, STILLABOWER ME, KOSINSKI AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
30. ANDERSON TJ, MEREDITH IT, YEUNG AC, FREI B, SELWYN AP, GANZ P. The effect of cholesterol-lowering antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med* 1995; 332: 488-493.
31. BUSTOS C, HERNÁNDEZ-PRESA MA, ORTEGO M, TUÑÓN J, ORTEGA L, PÉREZ F et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2057-2064.
32. AIKAWA M, RABKIN E, SUGIYAMA S, VOGLIC SJ, FUKUMOTO Y, FURUKAWA Y et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and *in vitro*. *Circulation* 2001; 103: 276-283.
33. RUIZ-ORTEGA M, LORENZO O, RUPÉREZ M, KONING S, WITTING B, EGIDO J. Angiotensin III activates nuclear transcription factor kappa B through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86: 1266-1272.
34. HERNÁNDEZ-PRESA MA, BUSTOS C, ORTEGO M, TUÑÓN J, RENEDO G, RUIZ-ORTEGA M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-1541.
35. HAN Y, RUNGE MS, BRASIER AR. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor kappa B transcription factors. *Circ Res* 1999; 84: 695-703.
36. RUIZ ORTEGA M, LORENZO O, SUZUKI Y, RUPEREZ M, EGIDO J. Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321- 329.
37. WILLIAM JK, ADAMS MR, KLOFENSTEIN HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-1687.
38. NAKAI K, ITOH C, Hotta K, ITOH T, YOSHIZUMI M, HIRAMORI K. Estradiol-17 beta regulates the induction of VCAM-1 mRNA expression by interleukin-1 beta in human umbilical vein endothelial cells. *Life Sci* 1994; 54: 221-227.
39. FRAZIER-JESSEN MR, KOVACS EJ. Estrogen modulation of JE/monocyte chemoattractant protein mRNA expression in murine macrophages. *J Immunol* 1995; 154: 1838-1845.
40. CLARKE SC, SCHOFIELD PM, GRACE AA, METCALFE JC, KIRSCHENLOHR HL. Tamoxifen effects on endothelial function and cardiovascular risk factors in men with advanced atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1497-1510

41. HANKE H, LENZ C, HESS B, SPINDLER KD, WEIDEMANN W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation* 2001; 103: 1382-1385.
42. RIDKER PM, HENNEKENS CH, RIFAI N, BURING JE, MANSON JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-716.
43. BLAKELY JA. The heart and estrogen/progestin replacement study revisited: hormone replacement therapy produced net harm, consistent with the observational data. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2897-2900.
44. RIDKER PM, HENNEKENS CH, ROITMAN-JOHNSON B, STAMPFER MJ, ALLEN J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
45. RIDKER PM, RIFAI N, STAMPFER MJ, HENNEKENS CH. Plasma concentration of interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
46. RIDKER PM, HENNEKENS CH, BURING JE, RIFAI N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-847.
47. RIDKER PM, STAMPFER MJ, RIFAI N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
48. DANESH J, WHINCUP P, WALKER M, LENNON L, THOMSON A, APPLEBY P *et al*. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321: 199-204.
49. LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, VENGE P, WALLENTIN L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 1139-1147.
50. BLANKENBERG S, RUPPRECHT HJ, BICKEL C, PEETZ D, HAFNER G, TIRET L *et al* for the atherogene investigators. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 1336-1342.
51. VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, WENER M, HARRIS TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
52. JIALAL I, STEIN D, BALIS D, GRUNDY SM, ADAMS-HUET B, DEVARAJ S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive c-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1939.
53. RIDKER PM, RIFAI N, LOWENTHAL SP. Rapid reduction in c-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia *Circulation* 2001; 103: 1191-1195.
54. SMILDE TJ, VAN WISSEN S, WOLLERSHEIM H, TRIP MD, KASTELEIN JJP, STALENHOLF AFH. Effects of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581.
55. BROWN BG, ZHAO XQ, SACCO DE, ALBERS JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.
56. LANGLOIS M, DUPREZ D, DELANGHE J, DE BUYZERE M, CLEMENT DL. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1863-1867.
57. CHEW M, ZOHAN J, RAVN HB, FALK E. Plaque disruption: the role of inflammation. *Cardiovas risk factors* 1999; 9: 9-13.
58. ZALBA G, BEAUMONT J, SAN JOSÉ G, FORTUNO A, FORTUNO MA, DÍEZ J. Vascular oxidative stress: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol Biochem* 2000; 56: 57-64.
59. PÁRAMO JA, ORBE MJ, RODRÍGUEZ JA. Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 629-635.