

# Inflamación y enfermedad cardiovascular

## *Inflammation and cardiovascular disease*

Dr. Alberto Lorenzatti<sup>1</sup>

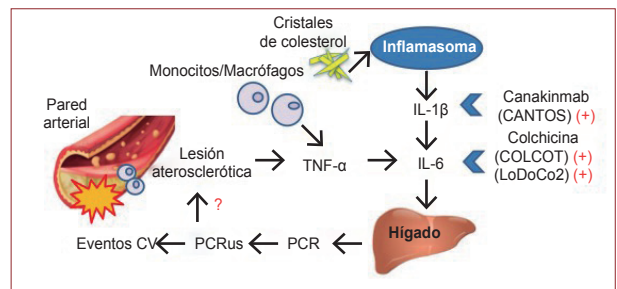
<sup>1</sup> Médico cardiólogo y experto en lípidos. Codirector del Instituto Médico DAMIC y Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba, Argentina

### ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Clásicamente, la aterosclerosis fue considerada una enfermedad degenerativa causada exclusivamente por la acumulación de colesterol en la íntima arterial. Así, la idea de la aterosclerosis como una enfermedad dependiente de los lípidos ha dominado el campo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) durante muchos años. Sin embargo, en las últimas décadas, el concepto de aterogénesis ha cambiado debido a que nueva evidencia vincula a la aterosclerosis con un proceso de inflamación crónica de bajo grado en la pared vascular.

Hoy se reconoce que, en la aterosclerosis, la inflamación se inicia y evoluciona en respuesta a la acumulación de colesterol en la íntima de las arterias grandes y medianas. Sin embargo, los nuevos conocimientos sobre la inmunidad innata han cambiado la comprensión de los acontecimientos que impulsan la inflamación, modificando así varios conceptos relativos a la patogénesis, dejando en claro que las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas desempeñan un papel fundamental en el inicio, la progresión y las consecuencias clínicas de la enfermedad aterosclerótica.<sup>1</sup> De hecho, una de las etapas iniciales implica la activación de las células endoteliales y el reclutamiento de las células inflamatorias en la pared del vaso, lo que da lugar a una amplia gama de macrófagos derivados de monocitos, entre otras células y citoquinas proinflamatorias.<sup>2</sup>

Recientemente, se ha identificado otro factor dentro de las placas ateroscleróticas, los cristales de colesterol, como una señal endógena de peligro que inicia una respuesta inflamatoria a



**Figura 1.** EL NLRP3 “inflammasoma” ha sido identificado como la conexión entre la inflamación y el metabolismo del colesterol en la aterosclerosis.

Fuente: Lorenzatti A, Servato ML. Role of Anti-inflammatory Interventions in Coronary Artery Disease: Understanding the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Cardiol.* 13(1):38-41, Ago 2018.

CV, cardiovascular; PCRus, proteína C-reactiva ultrasensible; PCR proteína C-reactiva; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 $\beta$ , interleuquina 1 $\beta$ ; IL-6, interleuquina 6; CANTOS, *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*; COLCOT, *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*; LoDoCo2, *Low-Dose Colchicine 2 trial*.

través de la estimulación del *caspase-1-activating NOD-like receptor, pyrin domain containing-3* (NLRP3) o inflammasoma.<sup>3</sup> Debido a la retención de lipoproteínas en la pared de los vasos, la acumulación de colesterol puede dar lugar a la formación de cristales, que son absorbidos por los macrófagos y provocan una reacción inflamatoria a través de la activación del inflammasoma NLRP3, lo que conduce a una cascada de respuestas inmunitarias. Por lo tanto, los cristales de colesterol pueden ser un factor iniciador o de exacerbación de la aterosclerosis al inducir lesiones celulares y apoptosis.<sup>4</sup> La función principal del NLRP3 es detectar la noxa y transmitir la señal, lo que da lugar a la escisión proteolítica (vía caspasa-1) y a la maduración de la prointerleuquina (IL) 1beta, como IL-1beta y, asimismo, la IL-18 bioactiva, lo

como IL-1beta y, asimismo, la IL-18 bioactiva, lo que en última instancia conduce a un aumento de la producción de otras citoquinas inflamatorias. A continuación, la IL-1beta y la IL-6, entre otros mediadores inflamatorios sistémicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), se liberan a la circulación, lo que conduce a la producción hepática de proteína C-reactiva (PCR).<sup>5</sup> El inflamasoma NLRP3 ha surgido ahora como un vínculo entre la inflamación y el metabolismo del colesterol en la aterosclerosis.

### **¿QUÉ UTILIDAD CLÍNICA TIENE LA MEDICIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS?**

Se han identificado numerosos biomarcadores asociados con inflamación como objetivos para estimar el grado de inflamación y el riesgo cardiovascular. La PCR es uno de los biomarcadores más estudiados y establecidos para eventos cardiovasculares. Sin embargo, la respuesta de la PCR se desencadena por muchos trastornos no relacionados con la ECV, lo que interfiere en su aplicabilidad clínica.

La PCR es un reactante de fase aguda que se produce principalmente en el hígado durante los episodios de inflamación o infección aguda. La PCR también se detecta en los sitios de inflamación o lesión. Sin embargo, los niveles de PCR producidos en la enfermedad vascular son muy bajos, por lo que ha cobrado gran importancia la determinación de la PCR ultrasensible (PCRus).

La combinación de PCRus y el puntaje de riesgo de Framingham ha demostrado una mayor precisión predictiva que la obtenida por cualquiera de las dos medidas por separado.<sup>6</sup> Sin embargo, hay que prestar atención a la escasa especificidad de este marcador biológico.

Otros biomarcadores de relevancia son la IL-6 y el TNF-alfa, miembros de la familia de las citoquinas inflamatorias liberadas por las células musculares lisas, las células endoteliales, los monocitos, los macrófagos, etc., que han demostrado estar fuertemente implicados en la aterosclerosis. Al igual que la PCR, estos biomarcadores se asocian con el riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>7</sup> A

diferencia de la PCR, la IL-6 y el TNF-alfa se hallan limitados en su disponibilidad para la práctica clínica, sus mediciones no se realizan de rutina y no se encuentran disponibles en todos los laboratorios.

Si bien los biomarcadores de inflamación constituyen una herramienta muy importante, tanto para determinar inflamación como para predecir riesgo, por su baja especificidad las guías no recomiendan su uso rutinario.

Es así como el reciente Consenso Latinoamericano para el manejo del Riesgo Residual Cardiometabólico no recomienda medir la inflamación de rutina con la PCRus para disminuir el riesgo cardiovascular residual, asignándole una indicación III A.<sup>8</sup>

### **¿QUÉ EFECTO TIENE LA INFLAMACIÓN SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO?**

El efecto, al contrario de lo que se podría imaginar, podríamos definirlo en algún sentido como paradójico. Se observa con frecuencia dicho efecto en pacientes con procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoidea (AR) activa, con niveles más bajos de colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), aunque también de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), en comparación con individuos sin AR. Este patrón también se refleja en las sepsis y otros estados inflamatorios, lo que sugiere que la inflamación sistémica tiene el efecto general de reducir los niveles de lípidos circulantes.<sup>9</sup> En consonancia con estas observaciones, la supresión de la inflamación con terapias biológicas, entre otras, parece elevar los niveles de las fracciones lipídicas en la AR, aunque de forma variable, dependiendo presumiblemente del mecanismo de acción de los diferentes agentes. Como contrapartida, los datos epidemiológicos en pacientes con AR sugieren mayor riesgo de ECV con niveles de colesterol relativamente bajos, un patrón que contrasta con el observado en la población sin AR. Los posibles mecanismos que subyacen a estos cambios lipídicos asociados con la inflamación no se comprenden suficientemente y se requieren más estudios.

Otras investigaciones han demostrado una relación bifásica significativa entre el colesterol total y la PCR y, claramente, una relación lineal e inversa entre el HDLc y la PCR.<sup>10</sup>

En otras condiciones, como la resistencia a la insulina, la obesidad y la diabetes, todas ellas con gran probabilidad de coexistencia con inflamación de grado variable, es más constante la presencia de dislipidemia aterogénica.

La influencia de la inflamación en los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) (Lp[a]) es inconstante y los estudios han mostrado aumento, reducción o cambio en la expresión de la Lp(a) y en las concentraciones plasmáticas tras la exposición a estímulos proinflamatorios.<sup>11</sup>

### ¿QUÉ EFECTO TIENEN LOS PRINCIPALES FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE SOBRE LA INFLAMACIÓN?

Las estatinas se asocian de manera muy constante con un descenso del 35% al 40% de la PCRus.<sup>12</sup> De manera destacable, también el ácido bempedoico, que actúa en la misma vía biosintética del colesterol, produce disminuciones constantes (alrededor del 35% cuando se asocia con ezetimibe) de los niveles de PCRus.<sup>13</sup>

La inhibición de la PCSK9 no parece reducir la PCR, pero tiene algunos efectos promisorios que podrían modular la inflamación en la aterosclerosis, como la inhibición de la afluencia de monocitos a la lesión aterosclerótica. Además, se ha sugerido que la inhibición de la PCSK9 atenúa el estrés oxidativo, potencia la autofagia y modula las células musculares lisas vasculares hacia un fenotipo menos proaterogénico.<sup>14</sup> En conjunto, estos efectos, que no necesariamente se verán reflejados en la PCR, tendrán que probarse en estudios clínicos más amplios.

### ¿QUÉ ANTIINFLAMATORIOS HAN PROBADO REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR?

El *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) aportó pruebas convincentes de que el bloqueo de la vía inflamatoria de la IL-1beta mediante el anticuerpo monoclonal canakinumab reduce los eventos cardiovasculares graves y disminuye significativamente la IL-1beta, la IL-6 y la PCRus, sin afectar los niveles de colesterol. El beneficio aportado está directamente asociado con la magnitud de la disminución de la IL-6 y la

PCRus.<sup>15</sup> Lamentablemente, una limitación para el uso de canakinumab en la enfermedad coronaria fue que se asoció con mayor incidencia de infección fatal; pequeña en proporción, pero significativa desde lo estadístico.<sup>16</sup>

La colchicina también constituye una intervención antiinflamatoria con probados efectos sobre la ECV. La colchicina bloquea la activación del inflammasoma NLRP3, lo que disminuye la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1beta e IL-18. El estudio *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT) incluyó a 4745 pacientes después de un infarto de miocardio que fueron tratados con 0.5 mg diarios de colchicina frente a placebo, durante 2 años. Se observó una reducción del 23% en el criterio principal de valoración del estudio, que incluía el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, el paro cardíaco resucitado, la angina con necesidad de revascularización y la muerte cardiovascular (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.61a 0.96; p = 0.02). La colchicina se asoció con mayores casos de neumonía y trastornos gastrointestinales.<sup>17</sup> Asimismo, el estudio *Low Dose Colchicine 2* (LoCoDo2) aleatorizó a 5522 pacientes con EC crónica estable a 0.5 mg diarios de colchicina frente placebo. Luego de un seguimiento promedio de 2.4 años, el criterio principal de valoración (combinación de eventos cardiovasculares graves y revascularización coronaria) disminuyó un 31% (*hazard ratio* [HR]: 0.69; IC 95%: 0.57-0.83; p < 0.001) en los sujetos que recibieron colchicina.<sup>18</sup>

La información actual apoya el uso de colchicina para la prevención secundaria de la ECV, aunque las desventajas son la potencial toxicidad a largo plazo y las interacciones farmacológicas. Además, aún debe demostrarse de forma inequívoca su beneficio clínico neto, ya que existe preocupación respecto del aumento en la mortalidad no cardiovascular, por lo que se necesitarán más estudios con objetivos de seguridad y eficacia antes de recomendar el uso generalizado de colchicina en la prevención secundaria.

Recientemente, el ziltivekimab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando de la IL-6, redujo marcadamente los biomarcadores de inflamación y la trombosis en pacientes con alto riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica.

El estudio ZEUS se encuentra en pleno desarrollo. Asimismo, se hallan en estudio las intervenciones para inhibir el inflammasoma NLRP3.

Se ha abierto ahora un espectro de posibilidades para explorar nuevas terapias anticitoquinas e inmunomoduladoras para la prevención de la ECV.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(12):1876-1890, 2001.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473(7347):317-325, 2011.
3. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 464(7293):1357-1361, 2010.
4. Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Curr Opin Cardiol* 34(4):418-423, 2019.
5. Haneklaus M, O'Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Curr Opin Immunol* 25(1):40-45, 2013.
6. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 109(11):1349-1353, 2004.
7. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolaou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, et al. Biomarkers of vascular inflammation for cardiovascular risk prognostication: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 15(3):460-471, 2022.
8. Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, et al. Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Mex* 92(1):99-112, 2022.
9. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 9(9):513-523, 2013.
10. Johnsson H, Panarelli M, Cameron A, Sattar N. Analysis and modelling of cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol changes across the range of C-reactive protein levels in clinical practice as an aid to better understanding of inflammation-lipid interactions. *Ann Rheum Dis* 73(8):1495-1499, 2014.
11. Pirro M, Bianconi V, Paciullo F, Mannarino MR, Bagaglia F, Sahebkar A. Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity. *Pharmacol Res* 119:178-187, 2017.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359(21):2195-2207, 2008.
13. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 27(6):593-603, 2020.
14. Hovland A, Retterstøl K, Mollnes TE, Halvorsen B, Aukrust P, Lappegård KT. Anti-inflammatory effects of non-statin low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: an unused potential? *Scand Cardiovasc J* 54(5):274-279, 2020.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 377(12):1119-1131, 2017.
16. Lorenzatti AJ. Anti-inflammatory treatment and cardiovascular outcomes: results of clinical trials. *Eur Cardiol* 16:e15, 2021.

17. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 381(26):2497-2505, 2019.

18. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 383(19):1838-1847, 2020.