



EDITORIAL

La arteriosclerosis en el siglo XXI

Arteriosclerosis in the 21st century

J.A. Páramo Fernández



Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Laboratorio de Aterosclerosis e Inflamación, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 12 de diciembre de 2013; aceptado el 14 de diciembre de 2013
Disponible en Internet el 8 de abril de 2014

La aterogénesis se refiere al desarrollo de una placa de ateroma en la íntima de arterias de mediano y gran calibre. Recientes estudios experimentales y nuevas técnicas de imagen de placas humanas indican que el proceso aterosclerótico se inicia en la monocapa de células endoteliales que recubre el interior de las arterias. En respuesta a diversos estímulos como dislipemia, obesidad, tabaquismo, hipertensión, mediadores proinflamatorios, etc., las células endoteliales expresan moléculas de adhesión y favorecen la entrada y retención de partículas de colesterol conteniendo lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL, tras una serie de procesos bioquímicos (LDL modificadas), inducen la adhesión de monocitos que se diferencian a macrófagos convirtiéndose en células espumosas, un término que refleja la apariencia microscópica de macrófagos cargados de lípidos. La formación de ateroma conlleva el reclutamiento de células musculares lisas (CML) desde la túnica media a la íntima, produciendo matriz extracelular (MEC), formando la capa fibrosa que recubre el ateroma. En fases posteriores, las células espumosas sufren apoptosis y eferocitosis (deficiente aclaramiento) promoviendo el acúmulo de material de deshecho intracelular y lípidos extracelulares, constituyendo el núcleo necrótico de la placa, altamente trombogénico

por contener cantidades importantes de factor tisular, el principal iniciador de la coagulación *in vivo*¹.

Las placas de ateroma originan manifestaciones clínicas por estenosis vascular que favorece la isquemia, o por rotura y exposición del material procoagulante al contacto con la sangre circulante, desencadenando el proceso trombótico (aterotrombosis), responsable de cuadros clínicos como el infarto agudo de miocardio, el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica. Las placas que se rompen, denominadas vulnerables, se caracterizan por una capa fibrosa fina, amplio núcleo necrótico e infiltrado inflamatorio. La actividad inflamatoria predispone a la rotura de la placa mediada por enzimas proteolíticas, como las metaloproteasas (MMP) que degradan la MEC. Hoy se considera que la composición de la placa más que el grado de estenosis es el mayor determinante de la aparición de los síndromes clínicos aterotrombóticos².

Inflamación en aterosclerosis: una relación bidireccional

Una visión unificada y actual de la fisiopatología de la aterosclerosis asume que la inflamación desempeña un papel fundamental en las diferentes fases del proceso. El descubrimiento de linfocitos T en placas de ateroma humanas y la identificación posterior de todos los tipos celulares

Correo electrónico: jparamo@unav.es

que participan en la inmunidad innata y adquirida confirman la participación del sistema inmune. Así, las células T-helper producen citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1 β e interferon- γ con potentes acciones proateroscleróticas, mientras que citocinas antiinflamatorias, como IL10 y TGF- β , tratan de equilibrar dichas acciones^{3,4}.

La importancia de los biomarcadores

Avances en genómica, proteómica y metabolómica han permitido la identificación de biomarcadores de la enfermedad y nuevos y factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones, así como para la monitorización del tratamiento antiaterosclerótico. Los estudios genómicos han identificado y validado regiones del genoma, como el cromosoma 9p21, asociado con un incremento del riesgo de infarto de miocardio. No obstante, los factores genéticos identificados hasta la actualidad contribuyen de forma modesta al riesgo cardiovascular y no justifican el cribado sistemático en la población general⁵.

Los biomarcadores pueden ser, además de interés para mejorar la estratificación del riesgo más allá de los factores ateroscleróticos tradicionales y facilitar la individualización del tratamiento. Por ejemplo, la inclusión de proteína C-reactiva, un marcador de inflamación, mejora la predicción del riesgo en sujetos sin enfermedad cardiovascular establecida⁶. De la misma forma, los niveles de tropoina pueden detectar daño miocárdico isquémico y los de cistatina-C y péptido natriurético cerebral (pro-BNP) tienen valor predictivo. Finalmente, las MMP también pueden ser marcadores útiles en la estratificación del riesgo cardiovascular⁷⁻¹⁰.

Nuevas técnicas de imagen

Las técnicas clásicas para la detección de aterosclerosis se han basado tradicionalmente en el estudio angiográfico del vaso lesionado, pero se trata de pruebas invasivas que únicamente permiten objetivar el grado de estenosis. Más recientemente se han incorporado nuevas técnicas, tales como la ultrasonografía intravascular (IVUS), la tomografía de coherencia óptica (OCT), la histología virtual, la angiorresonancia, la angio-TAC y la PET, que permiten determinar y cuantificar no solo el grado de estenosis, sino las características estructurales de la placa, tales como el núcleo necrótico, la placa fibrosa y el contenido lipídico y cálcico.

Nuevas plataformas de imagen molecular permiten visualizar moléculas de adhesión, integrinas, proteasas, especies reactivas de oxígeno y lipoproteínas modificadas que permiten testar no solo hipótesis mecanísticas, sino evaluar la eficacia de tratamientos antiarteroscleróticos¹¹.

Nuevas estrategias terapéuticas

La identificación de inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (denominadas de forma colectiva estatinas), que regulan la vía de las LDL, supuso un avance trascendental en la ciencia y medicina cardiovascular de finales del siglo xx. Hoy sabemos que en pacientes tratados con estatinas persiste un riesgo cardiovascular residual, y que más del 20% presentarán un episodio recurrente

tras un síndrome coronario agudo¹². Es por ello que han emergido nuevos conceptos como el de estabilización de la placa más allá de la remisión del ateroma y nuevas dianas que permitan una mayor reducción del riesgo cardiovascular, como el empleo de anticuerpos anti-PCSK9, o nuevas estrategias antiinflamatorias basadas en la inhibición de dianas como IL-1 β ^{13,14}.

Conclusión

Nuestro conocimiento de la patogenia de la aterosclerosis ha experimentado un avance significativo en los últimos 20 años. Lejos de considerarse un proceso pasivo como resultado del depósito de lípidos a nivel de una superficie vascular inerte que provoca estenosis, hoy sabemos que se trata de un proceso inflamatorio crónico activo que se inicia en la íntima de las arterias, modifica la composición y gobierna la rotura y trombosis de la placa, favoreciendo la aparición de los síndromes clínicos aterotrombóticos. Nuevos biomarcadores y técnicas de imagen permiten una mejor identificación y caracterización de la placa vulnerable. Estrategias basadas en la estabilización de la placa y en un mejor conocimiento de la fisiopatología de la aterosclerosis permitirán, en los próximos años, una reducción significativa de esta enfermedad que representa la principal causa de mortalidad en nuestro medio.

Bibliografía

1. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1-11.
2. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *New Engl J Med*. 2013;368:2004-13.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2045-51.
4. Fredman G, Spite M. Recent advances in the role of immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2013;113:e111-4.
5. Barallobre-Barreiro J, Chung YL, Mayr M. Proteomics and metabolomics for mechanistic insights and biomarker discovery in cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:657-61.
6. Páramo JA, Rodríguez JA, Orbe J. Vulnerable plaque versus vulnerable patient: Emerging blood biomarkers for risk stratification. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7:195-201.
7. Orbe J, Montero I, Rodríguez JA, Beloqui O, Roncal C, Páramo JA. Independent association of matrix metalloproteinase-10, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:91-7.
8. Páramo JA, Orbe J, Beloqui O, Colina I, Benito A, Rodríguez JA, et al. Association between matrix metalloproteinase-10 concentration and smoking in individuals without cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1267-73.
9. Rodríguez JA, Orbe J, Martínez de Lizarrondo S, Calvairac O, Rodríguez C, Martínez-González J, et al. Metalloproteinases and atherothrombosis: MMP-10 mediates vascular remodeling promoted by inflammatory stimuli. *Front Biosci*. 2008;13:2916-21.
10. Rodríguez JA, Sobrino T, Orbe J, Purroy A, Martínez-Vila E, Castillo J, et al. proMetalloproteinase-10 is associated with brain damage and clinical outcome in acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1464-73.
11. Quillard T, Libby P. Molecular imaging of atherosclerosis for improving diagnostic and therapeutic development. *Circ Res*. 2012;111:231-44.

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JC, Belder R., et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction, intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–504.
13. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol.* 2013;24: 251–8.
14. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: Challenges and opportunities. *Science.* 2013;339: 166–72.