

Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica?

Xavier García-Moll

Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

El conocimiento y la comprensión de la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria han experimentado un enorme progreso en los últimos 20 años. Durante la década de los ochenta se describió la relevancia de la trombosis en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y en el crecimiento de las placas ateroscleróticas. Posteriormente, en la década de los noventa se hizo evidente la participación del fenómeno inflamatorio en la fisiopatología inicial, del desarrollo y finalmente de la rotura de las placas de ateroma. Además se pusieron de manifiesto los vínculos entre los fenómenos trombóticos y los fenómenos inflamatorios.

La inflamación en la aterosclerosis es una respuesta vascular frente a una gran variedad de estímulos lesivos, caracterizada por el movimiento de células desde la luz vascular hacia el interior de la pared arterial en el lugar en el que se ha iniciado el estímulo nocivo, bajo la influencia de factores quimiotácticos producidos localmente¹. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente se producirá una inflamación crónica. El infiltrado de células inmunitarias típico de la inflamación crónica está compuesto por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La liberación crónica de mediadores de la inflamación producirá lesión tisular, cicatrización y la posible pérdida de la función tisular.

Actualmente se conocen decenas de moléculas implicadas en el proceso aterosclerótico, algunas de ellas con efectos contrapuestos según sea la célula sobre la que actúan, o incluso según sean las condiciones ambientales. Se ha sugerido que algunas de ellas pueden ser utilizadas como marcadores pronósticos del riesgo de eventos coronarios agudos.

VÉANSE ARTÍCULOS EN PÁGS. 626-30 y 631-9

Correspondencia: Dr. X. García-Moll.
Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
San Antoni M.ª Claret, 167. 08025 Barcelona. España.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Idealmente, un marcador debe poder determinarse en muestras de sangre, tejidos u orina y debe estar relacionado causalmente con una enfermedad determinada o de forma indirecta como consecuencia de esa afección. Así, un marcador de riesgo puede tener implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Un marcador debe poder predecir la aparición de un evento de forma precisa (excelente sensibilidad y especificidad), además de ser reproducible e independiente de otros marcadores. Se debe poder medir de forma rápida y sencilla, debe ser coste-efectivo y explicar una parte clínicamente significativa de la afección relacionada. Además, para que un marcador se pueda considerar clínicamente útil debe presentar otras características: la asociación entre el marcador y la patología debe observarse en estudios independientes entre sí; debe haber estudios experimentales que aporten fundamentos biológicos apoyando la relación entre el marcador y la afección asociada, y, finalmente, se debe demostrar que la modificación del marcador mejora el pronóstico de la enfermedad. Las troponinas en el síndrome coronario agudo son un paradigma de marcador útil clínicamente.

Una de las familias de marcadores de inflamación que ha recibido mayor atención es la de los reactantes de fase aguda, entre los que se incluyen la proteína C reactiva, el fibrinógeno, el ácido siálico, la proteína sérica amiloide A, la velocidad de sedimentación globular o el recuento leucocitario. Durante el último medio siglo se ha observado la asociación entre leucocitosis y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular^{2,3}. Recientemente, Danesh et al⁴ publicaron un metaanálisis en el que se valoraba el papel de diferentes reactantes de fase aguda en el pronóstico de la cardiopatía isquémica, que corrobora la asociación entre el recuento leucocitario y el pronóstico de la cardiopatía isquémica. Los pacientes con el recuento leucocitario en el tercil más elevado tenían una relación de riesgo coronario de 1,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-1,6) comparado con los pacientes con recuento leucocitario en el tercil más bajo. Posteriormente se han publicado estudios que han implicado a más de 350.000 pacientes, y en casi todos se ha confirmado esta asociación:

los pacientes con recuentos leucocitarios elevados tienen una mortalidad aguda y crónica significativamente más elevada que la de los pacientes con recuentos leucocitarios bajos. No obstante, a pesar de la robustez de la asociación, el recuento leucocitario puede no ser más que un marcador inespecífico de otros procesos que pueden incrementar el riesgo pronóstico por sí mismos. En la actualidad se sabe que muchos factores de riesgo clásicos (tabaco, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, etc.) están asociados a inflamación crónica⁵. Por tanto, la leucocitosis podría considerarse simplemente otro marcador inespecífico del estado inflamatorio crónico y que la causa directa de la enfermedad vascular son otros procesos inflamatorios. Sin embargo, se conocen diferentes mecanismos fisiopatológicos por los que los leucocitos pueden estar implicados en el pronóstico de la cardiopatía isquémica, ya sea por incremento del ambiente protrombótico (aumento de factor tisular, mayor interrelación con plaquetas que puede activarlas, alteraciones del fibrinógeno, mayor cantidad de agregados circulantes) o por efectos vasculares (modificaciones de la hemoreología, incremento de radicales superóxido, incremento de citocinas, mieloperoxidasa, y aceleración de la aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad, mayor infiltrado monocitario, etc)⁶.

En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publica un estudio de Núñez et al⁷ sobre la asociación entre el recuento leucocitario obtenido al ingreso en urgencias por síndrome coronario agudo y el pronóstico a medio-largo plazo. Se trata de un amplio estudio en el que se incluyó a 1.118 pacientes consecutivos con infarto agudo de miocardio (con y sin elevación del segmento ST) y se excluyó a pacientes con enfermedades infecciosas, inflamatoria sistémica o hematológicas previamente conocidas. Los resultados obtenidos están en la línea de estudios previos (en los que los criterios de inclusión de la población estudiada habían sido más estrictos y, por tanto, las conclusiones de dichos estudios son menos aplicables a la población general). El trabajo de Núñez et al⁷ tiene una orientación pragmática, ya que busca un marcador fácil de realizar, rápido de obtener, fácil de interpretar y barato. Los resultados obtenidos, analizados con gran rigor, nos permiten conocer que el recuento leucocitario obtenido en el primer análisis de sangre en urgencias nos ofrece una estimación pronóstica del paciente ya en las primeras horas de ingreso. Sin embargo, la coherencia entre el objetivo expuesto y las conclusiones nos privan de conocer el valor real de la variable estudiada, como reconocen los autores en la sección «Limitaciones», ya que en el análisis multivariante no se ha introducido una serie de variables clínicas con relevancia pronóstica conocida, como la fracción de eyección, el tratamiento farmacológico adminis-

trado, el tratamiento de revascularización (percutáneo o quirúrgico) realizado, etc. Esperamos que en breve los autores publiquen los resultados sobre el valor predictivo del recuento leucocitario ajustado por dichas variables.

Hasta ahora se ha hecho mención de los mecanismos inflamatorios, pero cualquier respuesta inflamatoria aguda finaliza o se atenúa mediante la respuesta antiinflamatoria correspondiente. Los mecanismos que estimulan la respuesta inflamatoria desencadenan, a su vez, la respuesta antiinflamatoria que limitará el problema. Si el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente, se producirá una inflamación crónica, que puede llegar a destruir el tejido o producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado. En este sentido, la síntesis de interleucina 10 (IL-10) es uno de los mecanismos antiinflamatorios que se observan en el proceso aterosclerótico. De hecho, la IL-10 podría considerarse como una de las principales IL antiinflamatorias⁸. La producen linfocitos T CD4+ (Th2), linfocitos T CD8+, algunos linfocitos B, monocitos activados por LPS y mastocitos. Su síntesis está frenada en monocitos por IL-4 y por ella misma, IL-10. Actúa en diferentes tipos celulares: regula el crecimiento de los mastocitos, inhibe la producción de citocinas por parte de las células T activadas (de IL-2, factor de necrosis tumoral [TNF] β , interferón [INF] γ y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]), aumenta la viabilidad de las células B, inhibe la producción de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ , GM-CSF y G-CSF por los monocitos, e inhibe la síntesis de IL-1, IL-6, y TNF- α ⁹. El resultado de todo ello es que inhibe la proliferación de linfocitos T, previene la activación de macrófagos y protege de la letalidad de endotoxinas bacterianas en modelos de shock séptico. Finalmente, al regular a la baja la producción de citocinas proinflamatorias derivadas de los linfocitos Th1, promueve una respuesta inmunitaria de tipo Th2, que es esencial para la lucha contra la inflamación.

En este mismo número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, el artículo de Domínguez Rodríguez et al¹⁰ analiza la respuesta antiinflamatoria inherente a los síndromes coronarios agudos en el contexto de la revascularización percutánea primaria en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST. La variable analizada es la IL-10. Los autores observan que, a igualdad de características basales, los pacientes con mayor producción de IL-10 tienen mejor pronóstico que aquéllos con una menor respuesta de IL-10. Se trata de un trabajo que permite conocer mejor el proceso antiinflamatorio en el infarto agudo de miocardio, y su relevancia pronóstica en la nueva incidencia de insuficiencia cardíaca.

Ambos artículos son una muestra de la relevancia fisiopatológica de la respuesta inflamatoria en la cardiopatía isquémica aguda. No obstante, desde el punto de

vista clínico, la gran incógnita actual no es tanto analizar si la inflamación tiene relevancia en la fisiopatología del síndrome coronario agudo, sino encontrar algún marcador de inflamación relevante, sencillo de obtener, de determinación barata y fiable, que ofrezca información clínicamente relevante fuera de toda duda metodológica estadística. Gran parte de los estudios publicados hasta la fecha acerca de los marcadores de inflamación en el síndrome coronario agudo tienen un diseño anidado. Por definición, esta metodología impide conocer con precisión su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Recientemente se han publicado cálculos a partir de datos previos. Se trata de un método discutible (no se disponía de todos los datos), y han generado cierta controversia¹¹. Los resultados eran francamente provocadores, y dieron a entender de forma gráfica que lo que es cierto en grandes poblaciones (relevancia estadística) no puede extrapolarse fácilmente al individuo (relevancia clínica)¹². Existen otros motivos para dudar de su aplicabilidad en la rutina clínica diaria en el momento actual. Muchos de los factores de riesgo clásico de la aterosclerosis (sexo, edad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, etc.) y tratamientos farmacológicos (aspirina, estatinas, fibratos) también modifican los valores de marcadores de inflamación. Finalmente, debemos tener en cuenta la variabilidad de los propios marcadores de inflamación, ya que con cierta frecuencia las diferencias estadísticas que se describen son inferiores a esta variabilidad¹³.

Otra cuestión que genera la lectura de estos trabajos es si existe justificación para tratar de disminuir específicamente los valores de los marcadores de inflamación (p. ej., el recuento leucocitario o la proteína C reactiva) o incrementar moléculas antiinflamatorias (p. ej., IL-10) como parte del tratamiento en un síndrome coronario agudo. De hecho, recientemente se han publicado artículos en los que se plantea esta pregunta⁶, pero los autores reconocen que en el momento actual el fármaco que conseguiría este efecto es leucemogénico en el caso del recuento leucocitario, de forma que el beneficio potencial podría verse contrarrestado por la incidencia de complicaciones hematológicas. En el caso de la IL-10⁹, los autores enumeran una serie de complicaciones previsibles administrando IL-10 de forma crónica, junto a las que todavía se desconocen.

En conclusión, los artículos de Núñez et al⁷ y de Domínguez Rodríguez et al¹⁰ ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando sobre los mecanis-

mos inflamatorios de la aterosclerosis y el uso clínico de nuevos marcadores de inflamación para poder estratificar adecuadamente a los pacientes con síndrome coronario agudo. Por el momento, y de acuerdo con las guías de actuación de las sociedades americanas de cardiología¹⁴, todavía no tenemos datos suficientes para utilizar rutinariamente los marcadores de inflamación en el entorno clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:433-46.
2. White PD. *Heart Disease.* New York: The MacMillan Company; 1949.
3. Cole D, Singian E, Katz L. The long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it. *Circulation.* 1954;9:321-34.
4. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc.* 1998;279:1477-82.
5. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:990-1003.
6. Collier BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality. Is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:658-70.
7. Núñez J, Fácila L, Llácer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:631-9.
8. De Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin-10. *Ann Med.* 1995;27:537-41.
9. Pérez Fernández R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:738-50.
10. Domínguez Rodríguez A, Abreu González P, García González MJ, Ferrer Hita J. Asociación entre concentraciones séricas de interleucina-10 y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:626-30.
11. Levinson SS, Elin RJ. What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? *Arch Intern Med.* 2002;162:389-92.
12. García-Moll X, Ordóñez-Llanos J. Role of hs-CRP measurements in the current cardiovascular risk assessment. *Clin Chim Acta.* 2005;355:215-8.
13. Campbell B, Badrick T, Flatman R, Kanowski D. Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:85-8.
14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention, and American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.