

se ha llegado a demostrar que CD163 y Fn14 son los únicos dos receptores capaces de ligar TWEAK en macrófagos, el primero con capacidad de unirse e internalizarlo y Fn14 con capacidad únicamente de unión a esta proteína.

Es importante resaltar que TWEAK remeda la estructura del complejo Hp-Hb y que, por lo tanto, la presencia de esta proteína podría aumentar los valores de este complejo y sus efectos patológicos en la pared arterial.

Por último, estudios previos de este mismo grupo demostraron una disminución de las concentraciones plasmáticas de TWEAK en pacientes asintomáticos con diversos factores de riesgo aterosclerótico. Completando estos resultados, el presente trabajo demuestra que hay una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas de TWEAK y las de CD163 y que el cálculo del cociente sCD163-sTWEAK se asocia con el grosor íntima-media carotídeo. En resumen, el presente trabajo muestra que es posible la interacción de TWEAK y CD163 en placas ateroscleróticas y que este receptor podría ser causa de la disminución de TWEAK observada en sujetos con enfermedad cardiovascular. Además, el cociente sCD163-sTWEAK podría ser un potencial biomarcador de aterosclerosis en pacientes asintomáticos. Teniendo en cuenta que la enfermedad aterotrombótica se caracteriza principalmente por su componente inflamatorio, resulta interesante la búsqueda de nuevos mediadores, como es el caso de TWEAK, así como el estudio de sus receptores, vías de señalización, etc., con objetivo de diseñar nuevas dianas terapéuticas que podrían suponer un gran avance en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis.

María Miana Ortega

Bibliografía

1. Blanco-Colio LM, Martín Ventura JL, Muñoz-García B, Moreno JA, Meihac O, Ortiz A, et al. TWEAK and Fn14. New players in the pathogenesis of atherosclerosis. *Front Biosc*. 2007;12:3648-55.
2. Abraham NG, Drummond G. CD163 mediated hemoglobin-heme uptake activates macrophage HO-1, providing an antiinflammatory function. *Circ Res*. 2006;99:911-4.
3. Bover LC, Cardo-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol*. 2007;178:8183-94.
4. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel JB, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2007;27:916-22.

La inflamación, y no la disfunción endotelial, se relaciona con el grado de severidad de la enfermedad coronaria en sujetos dislipémicos

Inflammation but not endothelial dysfunction is associated with the severity of coronary artery disease in dyslipidemic subjects

Rueda Clausen CF, López Jaramillo P, Luengas C, Oubiña MP, Cachofeiro V, Lahera V

Mediators of Inflammation. 2009. ID: 469169.

Introducción. La disfunción endotelial y la inflamación tienen un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. El presente estudio evalúa la función endotelial, los parámetros inflamatorios y el grosor íntima-media carotídeo en pacientes dislipémicos con y sin enfermedad coronaria.

Metodología. El perfil metabólico y los parámetros inflamatorios se determinaron en los pacientes dislipémicos con ($n = 33$) y sin ($n = 69$) enfermedad coronaria. La función endotelial se evaluó mediante vasodilatación mediada por flujo, así como mediante las concentraciones plasmáticas de nitritos y nitratos. El grosor íntima-media carotídeo se midió por ultrasonido.

Resultados. No se observaron diferencias significativas en parámetros antropométricos, hemodinámicos o metabólicos entre los distintos grupos. Una vez ajustados por edad y medicación empleada, algunos parámetros inflamatorios fueron superiores en pacientes con enfermedad coronaria; sin embargo, no se observaron diferencias significativas ni en la vasodilatación mediada por flujo ni en las concentraciones plasmáticas de nitritos.

Conclusiones. En sujetos dislipémicos, la presencia de enfermedad coronaria se asocia con la elevación de ciertos parámetros inflamatorios y con un aumento del grosor íntima-media carotídeo, pero no con un empeoramiento de la función endotelial.

COMENTARIO

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. La alteración subyacente en este tipo de procesos patológicos es la aterosclerosis, que depende en gran medida de una compleja interacción entre factores genéticos y múltiples factores de riesgo, en particular concentraciones elevadas de colesterol en plasma.

La disfunción endotelial, relacionada estrechamente con la dislipemia, tiene un papel clave en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis¹. La disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico, debida a una disminución en su síntesis o a un aumento de su degradación, se considera uno de los factores determinantes de la disfunción endotelial. La evaluación de ésta por dilatación mediada por flujo conlleva, en algunos casos, su detección antes de la aparición de cambios estructurales en la pared vascular. Además, diversos estudios indican que podría considerarse un marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad y de la presentación de eventos cardiovasculares.

La aterosclerosis puede definirse como una enfermedad inflamatoria vascular crónica^{2,3}. Las citocinas inflamatorias son causa, en gran medida, de la activación de las células endoteliales, caracterizadas por la expresión de moléculas de adhesión, como sVCAM-1 y P-selectina, que favorecen el reclutamiento y la migración de monocitos

circulantes hacia el interior de la pared vascular. La migración y la diferenciación celular en las capas vasculares subendoteliales son la causa de un incremento en el grosor íntima-media arterial, que se considera un marcador altamente sensible en la progresión de la aterosclerosis. Las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) y la interleucina 6 (IL-6) se asocian con la aparición de eventos cardiovasculares. La proteína C reactiva (PCR) tiene especial relevancia, ya que se ha descrito su presencia en placas de ateroma y parece estar implicada en la formación de células espumosas y en la quimiotaxis de monocitos, así como en la captación de LDL por los macrófagos. Hay multitud de ensayos clínicos que revelan la importancia de ésta como marcador pronóstico de futuros eventos cardiovasculares.

Aun existiendo evidencias de la estrecha relación entre inflamación y disfunción endotelial, no se ha descrito si ambas reflejan el mismo grado de progresión y severidad en la enfermedad aterosclerótica.

Los resultados del presente trabajo confirman estudios previos en los que se ha descrito que factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia, conllevan alteraciones en la función endotelial y aumento de marcadores de inflamación⁴. Sin embargo, el presente estudio ha demostrado que la inflamación y la disfunción endotelial se modifican de manera diferente en función de la existencia o no de algún evento cardiovascular. Así, los sujetos dislipémicos con enfermedad cardiovascular concomitante tienen mayores concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, IL-6 y sVCAM que los sujetos dislipémicos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Esta elevación en determinados parámetros inflamatorios no se relaciona con alteraciones en la función endotelial, pero sí con un aumento del grosor íntima-media carotídeo. Es importante destacar que hay otras citocinas, además de la conocida PCR, implicadas de forma directa en la progresión del proceso aterosclerótico. Estos resultados indican, en primer lugar, que la disfunción endotelial y los marcadores de inflamación no manifiestan el mismo grado en la progresión de la aterosclerosis, así como en la severidad de la enfermedad cardiovascular. Además, la elevación de ciertos parámetros de inflamación no implica necesariamente una alteración de la función endotelial, pero sí un aumento del grosor íntima-media carotídeo. Por lo tanto, estos resultados apuntan a que, una vez que aparece una disfunción endotelial en pacientes dislipémicos, la presencia de un evento cardiovascular no la empeora, al menos en los meses posteriores a la aparición del evento.

Uno de los aspectos interesantes del estudio es que ninguno de los pacientes dislipémicos incluidos en él recibía tratamientos farmacológicos para reducir las concentraciones lipídicas; esto permite evaluar la relación entre la función endotelial, los marcadores de inflamación y los eventos cardiovasculares sin la potencial confusión causada por los bien conocidos efectos pleiotrópicos del tipo de medicación.

En resumen, el presente estudio indica que en pacientes dislipémicos la elevación de ciertos parámetros de infla-

mación se relaciona con un incremento del grosor íntima-media carotídeo, así como con antecedentes de eventos cardiovasculares. Además, parecen ser parcialmente independientes del perfil lipídico y del grado de disfunción endotelial.

María Miana Ortega

Bibliografía

1. López-Farré A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Romero J, González-Fernández F, Casado S. [Endothelial dysfunction: a global response]. Rev Esp Cardiol. 1998;51:18-22.
2. Hansson GK, Roberston L, Söderberg Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol. 2006;1:297-329.
3. Hansson GK. Inflammatory mechanism in atherosclerosis. J Thromb Haemost. 2009;7:328-31.
4. Meredith IT, Plunkett JC, Worthley SG, Hope SA, Cameron JD. Systemic inflammatory markers in acute coronary syndrome: association with cardiovascular risk factors and effect of early lipid lowering. Coron Artery Dis. 2005;16:415-22.

Las estatinas normalizan la disminución de la lisil oxidasa vascular inducida por factores de riesgo proaterogénicos

Statins normalize vascular lysyl oxidase down-regulation induced by proatherogenic risk factors

Rodríguez C, Alcudia JF, Martínez González J, Guadall A, Raposo B, Sánchez-Gómez S, Badimón L

Cardiovasc Res. 2009;83:595-603.

Objetivos. Las estatinas son fármacos hipolipemiantes ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades vasculares. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que las estatinas mejoran la función endotelial por mecanismos tanto dependientes como independientes de la disminución de las concentraciones de colesterol. Este grupo ha descrito previamente que la disfunción endotelial inducida por factores de riesgo y citocinas proinflamatorias se relaciona con una reducción en los valores de lisil oxidasa (LOX), enzima clave en la integridad de la matriz extracelular y en la integridad vascular. El objetivo del estudio fue analizar si las estatinas son capaces de normalizar la disminución en la expresión de LOX inducida por factores de riesgo proaterogénicos.

Métodos y resultados. Las estatinas (atorvastatina y simvastatina), utilizadas a concentraciones farmacológicas, modularon la actividad transcripcional de LOX, contrarrestando la regulación negativa (en ARNm, proteína y actividad) inducida por el factor de necrosis tumoral alfa