

Tratamientos que reducen la inflamación vascular

L.T. Clark, SUNY Health Science Center. Scientific Sessions of the American Heart Association, 2001.

Introducción

La inflamación desempeña un importante papel en la aterogénesis¹. Modificaciones positivas del estilo de vida y el uso de fármacos como la aspirina y las estatinas reducen la actividad inflamatoria y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, aún no se dispone de tratamientos que actúen de forma específica sobre los mecanismos inflamatorios, siendo ésta un área de investigación en continuo desarrollo.

Diversos marcadores biológicos como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), además de indicar la existencia de actividad antiinflamatoria, permiten detectar individuos con riesgo cardiovascular elevado, predecir el riesgo de futuros episodios cardiovasculares, y proporcionar una medida útil para la monitorización de la eficacia terapéutica. Luther T. Clark, del SUNY Health Science Center revisa los beneficios de los tratamientos probados en prevención primaria o secundaria, relacionados, al menos en parte, con sus efectos antiinflamatorios. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los objetivos terapéuticos óptimos en cuanto a reducción de la inflamación vascular se refiere no están todavía definidos.

Respuesta inflamatoria

Aspirina

Representa el tratamiento cardioprotector estándar por su doble actividad, antiagregante y antiinflamatoria. En el Physicians' Health Study², ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo frente a 325 mg de aspirina a días alternos para prevención primaria de infarto de miocardio, se relacionó la magnitud del beneficio obtenido con las concentraciones de PCR. Se constató que a mayores concentraciones basales de PCR, la reducción del riesgo atribuible a aspirina era mayor. En este sentido, en los varones tratados con 325 mg/48 h de aspirina y valores de PCR situados en el cuartil superior la disminución del riesgo relativo fue del 56%, comparado con el 14% de los individuos en el

cuartil inferior, lo que sugiere que el efecto preventivo de nuevos episodios cardiovasculares atribuibles a la aspirina es más eficaz en presencia de una respuesta inflamatoria aumentada.

Por otra parte, el beneficio de los efectos antiinflamatorios de la aspirina a dosis bajas es dudoso. Además, se ha sugerido que el efecto cardioprotector de estas bajas dosis de aspirina puede estar mediado por su efecto sobre la actividad COX-1 plaquetar.

Estatinas

Los grandes ensayos de prevención cardiovascular con estatinas han demostrado con claridad su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular, y llega a constituir la piedra angular del tratamiento en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Los beneficios de la terapia con estatinas parecen extenderse más allá de sus efectos hipocolesterolemiantes, y pueden intervenir otros mecanismos patógenos como la coagulación y la inflamación. La actividad antiinflamatoria de estos fármacos es un efecto de clase, ya que se ha observado con todas las estatinas y no se relaciona con la magnitud del efecto sobre el perfil lipoproteico³.

En el estudio CARE la eficacia de la terapia con estatinas se relacionó directamente con los parámetros basales de inflamación (concentraciones de PCR). Aunque se observó beneficio en los pacientes tratados que no tenían un marcado estado inflamatorio (PCR elevada), al estratificar a los participantes en función de la actividad inflamatoria, el mayor efecto se presentó entre los que tomaban estatina y tenían evidencia de inflamación.

Fibratos

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes su posible efecto antiinflamatorio no se ha determinado. En un estudio en que se utilizó gemfibrocilo, las concentraciones de PCR disminuyeron a las 6 semanas de tratamiento, pero retornaron a sus cifras iniciales a las 12 semanas del mismo.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Estos fármacos han demostrado una potente actividad antiinflamatoria que puede contribuir a su efecto cardioprotector. La angiotensina II promueve la síntesis de moléculas de adhesión celular, hecho que vincularía el eje renina-angiotensina con la aterosclerosis.

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Con independencia del tipo de compuestos, la THS se asocia con un incremento en las concentraciones de los marcadores de inflamación (PCR). Ello sugiere la posibilidad de que los fenómenos trombóticos asociados con la instauración de la THS puedan estar relacionados con un efecto proinflamatorio⁵.

Pérdida de peso

La pérdida ponderal es una de las intervenciones más simples para disminuir las concentraciones de PCR. En el estudio NHANES III se observó un considerable aumento del porcentaje de individuos con PCR elevada a medida que pasaban de tener un peso normal al sobrepeso o a la obesidad. También, la pérdida de peso se ha asociado con un descenso de las concentraciones de PCR. Estos datos no son sorprendentes, ya que los adipocitos son la mayor fuente productora de IL-6, factor que contribuye al aumento de los parámetros de inflamación como la PCR.

Orientaciones futuras

En la actualidad se están ensayando tratamientos potenciales dirigidos de forma específica para frenar la inflamación. Los más prometedores son los anticuerpos anti-TNF- α y anti-CD40L y los inhibidores de la COX-2.

Anticuerpos anti-TNF- α

Los resultados preliminares apuntan a que la administración de anticuerpos anti-TNF- α , como el infliximab, reduce la producción de citocinas inflamatorias como la IL-6 y otros reactantes de fase aguda. Estos fármacos pueden ser de potencial ayuda tanto en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular como en la reestenosis postangioplastia.

Anticuerpos anti-CD40L

Su administración en ratones con hiperlipemia ha demostrado una reducción significativa del tamaño de la lesión ateromatosa y de su contenido lipídico. Por tanto, el anticuerpo anti-CD40L podría ser eficaz en la estabilización y regresión de la placa de ateroma.

Inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)

La COX-2 es una enzima promotora de los prostanoideos inflamatorios que se expresa preferentemente en lesiones ateroscleróticas. Por tanto, su inhibición puede producir un efecto beneficioso adicional al de los inhibidores de la COX-1, como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE). Mientras los inhibidores de la COX-2 han demostrado ser efectivos en procesos inflamatorios como la artritis reumatoide, su eficacia en prevención de la aterosclerosis coronaria es todavía desconocida. Un inconveniente de la inhibición selectiva de la COX-2 es la posible disminución de capacidad antiinflamatoria por la carencia de actividad antiplaquetaria.

C. Jericó

Hospital del Mar. Barcelona.

Bibliografía

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
3. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
4. Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Brown L, Rouleau JL, Hartley LH, et al. Cholesterol and recurrent events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J Cardiol* 1995;76:98C-106C.
5. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.