

Capítulo 38

La inflamación y la enfermedad coronaria

Dr. Miguel Fernández Arquero

Biólogo especialista en Biología Molecular y Celular. Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Dr. Sergio Alonso Orgaz

Biólogo especialista en Biología Molecular y Celular. Unidad de Investigación Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, Madrid

La enfermedad coronaria: un problema de salud pública

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2001 que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo, con una tasa de mortalidad del 33% y 16 millones de fallecimientos al año.

En la actualidad, se considera que es un problema muy importante de salud pública, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Este rápido incremento en la prevalencia hace pensar que seguirá siendo la principal causa de muerte durante al menos los próximos 15 años.

La enfermedad cardiovascular también constituye la primera causa de enfermedad discapacitante en el mundo, lo que supone un coste económico significativo en los programas de salud pública de los distintos países.

El concepto de inflamación

En los últimos años, la ciencia médica ha establecido que la inflamación es un componente importante de la enfermedad coronaria. El concepto de *inflamación* nos transporta a los tiempos de Paracelso (1493-1541), nacido en Einsiedeln (Suiza), cuando se recogen los cuatro signos más evidentes: coloración roja o *rubor*, hinchazón o *tumor*, calor y dolor.

La evidencia de la inflamación en los vasos sanguíneos del corazón se conoce desde hace poco tiempo, cuando se observó la aparición de unas estrías rojas y de

células inflamatorias en los vasos procedentes de pacientes fallecidos con enfermedad coronaria.

La inflamación consiste, esencialmente, en una gran dilatación de los vasos sanguíneos y una apertura de sus poros, permitiendo el paso de líquidos, sustancias y células desde la sangre a los tejidos, lo cual hace que éstos aumenten de volumen y temperatura. Se trata de una respuesta normal, generada por nuestro sistema inmunológico, que nos protege de las infecciones ante las amenazas de bacterias o gérmenes que invaden el cuerpo. En ocasiones, la inflamación puede convertirse en una situación crónica dentro del organismo. En el caso del sistema cardiovascular, las bacterias y los virus pueden algunas veces difundirse por las arterias e insertarse en las paredes. Esta señal de infección indica al sistema inmunológico o defensivo que debe iniciar la respuesta inflamatoria para corregir el problema.

El mecanismo de la inflamación

Durante los últimos años se ha observado que la inflamación es un mecanismo clave de la aterosclerosis (engrosamiento del vaso por acumulación de grasa) y de la progresión rápida de la enfermedad coronaria. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente, se producirá una inflamación crónica, que puede llegar a destruir el tejido y/o a producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado.

En los trabajos publicados en la literatura científica se ha acumulado un significativo número de experiencias que implican a células y moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular. La función que todas ellas desempeñan se basa en la cascada de eventos que relacionan la inflamación con la enfermedad coronaria.

Las principales células en el proceso inflamatorio del vaso son los monocitos y los macrófagos, células del sistema inmunológico tradicionalmente conocidas como *glóbulos blancos*, que, junto con la concentración del colesterol LDL (*low-density lipoproteins* o lipoproteínas de baja densidad, es decir, colesterol *malo*) en la sangre, desencadenan la alteración estructural y funcional de la pared del vaso. En dicha pared se produce un proceso molecular y humoral que supone cambios estructurales y funcionales.

Etapas de la inflamación

Los mecanismos de la inflamación son complejos, intervienen en el proceso patológico de la lesión del vaso y afectan directamente al endotelio (su capa interna). Este proceso se puede dividir en diversas etapas.

Primera etapa: el proceso de la inflamación con frecuencia atrae al colesterol LDL o *malo*. Éste se oxida en la parte hinchada de la pared y empieza a provocar la inflamación en la placa.

Segunda etapa: se desencadena una reacción inflamatoria como consecuencia de la llegada de células



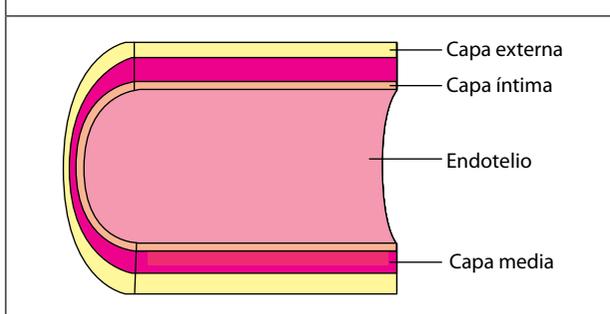
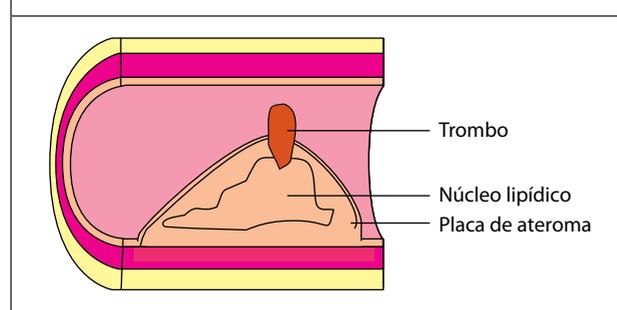
Entre los factores de riesgo más destacables de la enfermedad coronaria se encuentran la hipercolesterolemia y la obesidad.

del sistema inmune (monocitos, macrófagos y linfocitos T activados, entre otras). Todas ellas se situarán preferentemente en el interior de la placa de ateroma, lugar que se convierte en el núcleo de la inflamación y donde aparece una gran variedad de mecanismos diferentes. El resultado final será la disfunción endotelial.

Tercera etapa: se produce una respuesta efectora de la activación endotelial debido a unas sustancias conocidas como *citoquinas* —interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), entre otras—. Las citoquinas son moléculas solubles liberadas al exterior de las células, principalmente por células del sistema inmune. Esta gran variedad de moléculas actúa en la inflamación provocando una transformación importante del endotelio vascular (capa interior de los vasos), cuyas propiedades antiadhesivas y anticoagulantes se transforman justo en lo contrario, esto es, en adhesivas y procoagulantes, como consecuencia de la expresión en la superficie de las células de diferentes moléculas, como la ICAM-1 y la E-selectina (moléculas de adhesión endoteliales y solubles). Esto hace que las células endoteliales en situación normal, encargadas de prevenir la coagulación, pierdan dicha función, y desaparece, por tanto, el equilibrio antitrombótico en el vaso.

Cuarta etapa: en el foco inflamatorio, donde está la placa de ateroma, el tejido conectivo del vaso pasa a ser una matriz extracelular densa y fibrosa. Esto es potenciado por el interferón gamma (IFN- γ), sustancia producida de forma natural por los linfocitos T activados (células del sistema inmunológico). Se produce así el fenómeno de la apoptosis (muerte celular programada) de las células musculares lisas y una activación de otras llamadas *macrófagos*. En estas células se encuentran grandes depósitos de lípidos que forman las *células espumosas*, responsables del vertido al exterior de una serie de enzimas (colagenasa y gelatinasa B, entre otras) que producen principalmente la desaparición del colágeno y la destrucción de la pared del vaso.

Este efecto conjunto de estimulación local y manifestación de efectos a distancia cierra el círculo de eventos presentes en la inflamación de los vasos sanguíneos. Como resultado final, se producen la destrucción selectiva de la pared endotelial y el cierre parcial o total de la luz del vaso, lo que supone una reducción del flujo sanguíneo que circula por las venas y/o las arterias. Ello afectaría directamente a la integridad del sistema cardiovascular y, posiblemente, supondría la aparición de un futuro episodio cardiovascular (como puede ser un infarto), pues se ha comprobado que existe un vínculo claro entre inflamación y trombosis.

FIGURA 1. Arteria normal**FIGURA 2. Arteria con arteriosclerosis**

Concepto de enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria afecta a las arterias coronarias (llamadas así porque rodean el corazón a modo de corona), que son los vasos encargados de suministrar sangre al corazón o músculo cardíaco. Al igual que ocurre con los demás tejidos del cuerpo, el corazón necesita sangre rica en oxígeno y nutrientes para funcionar. Cualquier trastorno, daño o enfermedad de una arteria coronaria puede suponer graves consecuencias, ya que se puede producir una disminución en el flujo del oxígeno y, por tanto, de los nutrientes que llegan al corazón, con el consiguiente riesgo de sufrir un ataque al corazón o incluso la muerte.

Las arterias son conductos membranosos y elásticos formados por tres capas concéntricas. La primera de ellas es la íntima o interna, que está constituida por células endoteliales (endotelio) y una capa conjuntiva subendotelial. Esta capa íntima está en contacto con el torrente sanguíneo. Inicialmente, se pensaba que el endotelio era una simple barrera física entre la sangre y los tejidos, pero las continuas investigaciones han demostrado que se trata de un tejido con una gran actividad celular y una gran importancia en el mantenimiento de la funcionalidad vascular. La segunda capa concéntrica es la media, compuesta por células musculares lisas (fibra lisa) y fibras elásticas. La última capa es la externa o adventicia, formada por tejido conjuntivo, cuya función es la cohesión de los vasos y su separación del resto de tejidos.

Importancia del endotelio en la enfermedad coronaria

La función principal del endotelio es mantener la permeabilidad vascular e intercambiar nutrientes entre las células de la sangre y el resto de órganos. Se trata además de una superficie con características eminentemente antitrombóticas, cuya integridad es básica para mantener la estructura de la pared vascular y para su correcto funcionamiento. Entre sus

principales funciones destacan: 1) la regulación del tono vascular mediante el control de los fenómenos de vasoconstricción y vasodilatación a través de la producción y la liberación de distintas sustancias vasoactivas, así como la prevención de la adhesión de células sanguíneas a la pared del vaso; 2) el transporte capilar de agua, solutos y otras moléculas; 3) la regulación de los procesos inmunológicos, de la coagulación y de la inflamación; 4) la regulación de la proliferación, la movilidad celular y la reparación vascular, y 5) la regulación de los lípidos plasmáticos, y la síntesis y la liberación de distintos componentes de la matriz extracelular.

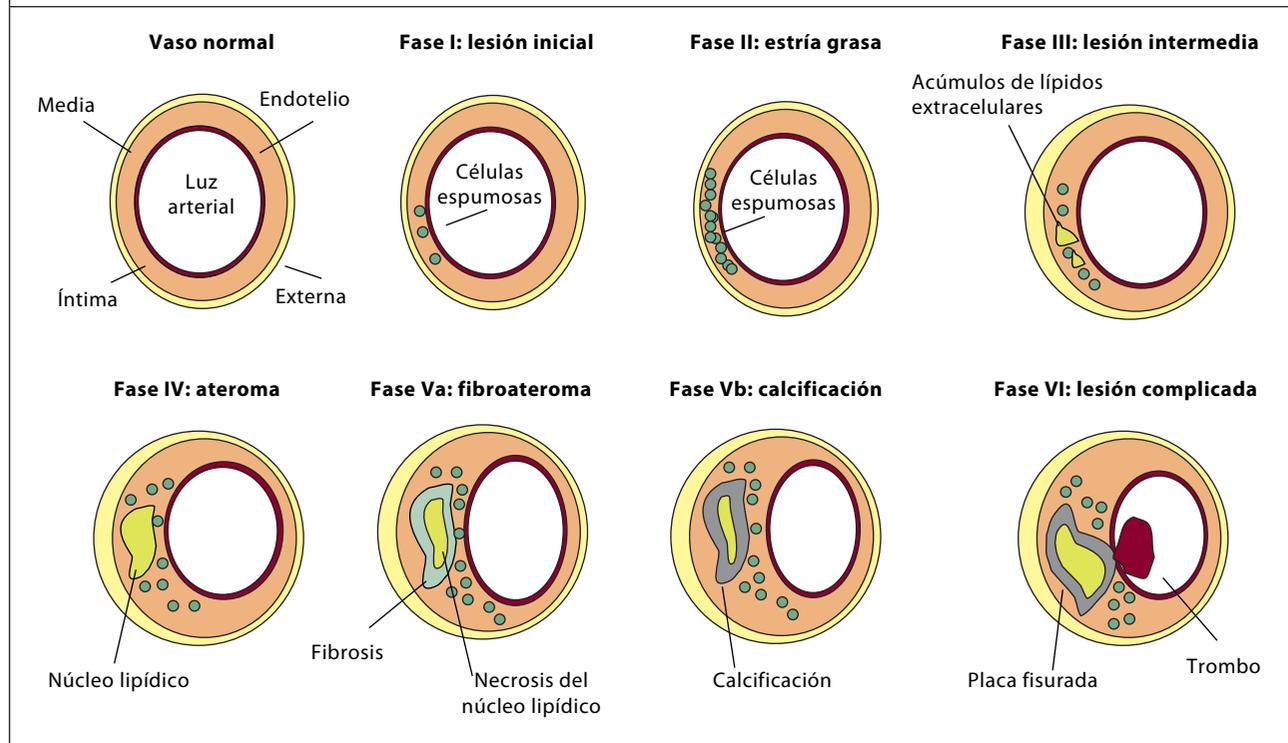
Aterosclerosis y enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es la manifestación clínica de la acumulación progresiva de tejido graso en el interior de las paredes de las arterias coronarias. Este engrosamiento se denomina en la clínica *aterosclerosis* (o *arteriosclerosis*). El término *aterosclerosis* proviene de las palabras griegas *athero* ('pasta') y *skleros* ('duro, piedra'). El proceso de la aterosclerosis causa un estrechamiento progresivo de las arterias, produciendo una disminución o incluso la obstrucción del flujo de sangre al corazón (véanse las figuras 1 y 2).

Los depósitos de grasa pueden desarrollarse en la infancia y continuar creciendo y engrosándose a lo largo de la vida. Durante años se ha considerado que la aterosclerosis era un proceso degenerativo, es decir, consecuencia inevitable del envejecimiento. Sin embargo, las investigaciones científicas de los últimos veinte años nos han mostrado que la aterosclerosis es una enfermedad muy compleja con características semejantes a las enfermedades inflamatorias crónicas.

Evolución de la enfermedad coronaria

El desarrollo de la lesión ateromatosa es continuo; incluso dura varias décadas. Para comprender mejor la evolución

FIGURA 3. Arteria con arteriosclerosis

de esta enfermedad se han establecido las diversas fases de su desarrollo (véase la figura 3).

Fase I. Lesión inicial: comienza en la adolescencia. Consiste en pequeñas acumulaciones de lípidos (colesterol LDL o *malo*) en la capa íntima de la arteria. Estos lípidos son ingeridos por los macrófagos aislados (un subgrupo de los glóbulos blancos), que se infiltran en la capa íntima con el objetivo de retirar los lípidos de esa localización. Los macrófagos se transforman en *células espumosas*, debido a la gran acumulación de colesterol en su interior.

Fase II. Estría grasa: aparece en la adolescencia y se caracteriza por una mayor acumulación de estas células espumosas cargadas de lípidos, macrófagos y otros glóbulos blancos o leucocitos, como los linfocitos T o los granulocitos, entre otros. Los lípidos se encuentran todavía en esta fase en el interior de las células.

Fase III. Lesión intermedia: se desarrolla en la tercera década del individuo y se caracteriza por las acumulaciones mayores de lípidos extracelulares, junto con una gran cantidad de células espumosas, cargadas de lípidos y macrófagos. Se observa también la acumulación de esos lípidos en las células musculares lisas pertenecientes a la capa media de la arteria.

Fase IV. Ateroma: se manifiesta en las décadas tercera y cuarta del individuo. Consiste en una zona definida y extensa de lípidos extracelulares (que en su gran mayoría se encuentran en estado de oxidación) y células espumosas muertas. Asimismo, se produce un aumento de linfocitos y monocitos, que provocan en su conjunto un engrosamiento de la capa íntima, aunque sin afectar la luz de la arteria.

Fase V. Fibroateroma: en esta situación, el núcleo de lípidos, acumulado durante las anteriores fases, es rodeado por tejido conjuntivo fibroso, células musculares lisas y colágeno. Puede ocurrir que este núcleo lipídico se calcifique y que incluso se produzcan pequeñas hemorragias y trombos. En esta fase aparece un estrechamiento importante de la luz del vaso, de ahí que disminuya el paso de la sangre por ese punto de la arteria.

Fase VI. Lesión complicada: se caracteriza por una rotura del endotelio y la consiguiente liberación a la luz de la arteria del acúmulo de lípidos, restos celulares y colágeno, cuya formación ha tenido lugar en las fases anteriores. Es lo que se conoce como *trombo* y puede dar lugar al infarto agudo de miocardio.

Factores de riesgo de la enfermedad coronaria

Los factores de riesgo más destacables de la enfermedad coronaria son varios:

- **Hipercolesterolemia:** niveles altos de colesterol en la sangre, principalmente el colesterol LDL o *malo*, que se introduce en la capa endotelial, y los triglicéridos. Por el contrario, queda reducido el colesterol HDL o *bueno* (*high-density lipoproteins* o lipoproteínas de alta densidad), encargado de retirar el colesterol de los tejidos para que se metabolice en el hígado.
- **Obesidad:** puede elevar la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol en la sangre. Además, disminuye el colesterol HDL y favorece la aparición de la diabetes.
- **Diabetes:** los niveles altos de glucosa en la sangre (glucemia) pueden contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
- **Tipo de alimentación:** dietas altas en grasas saturadas no cardiosaludables.
- **Hipertensión arterial:** el aumento de la presión arterial produce que el flujo sanguíneo sea mayor y se debilite la capa de las células endoteliales. De este modo, se facilita la entrada de colesterol, macrófagos y otras células.
- **Tabaco:** contiene sustancias tóxicas que dañan la pared vascular y provocan una respuesta inflamatoria. Tiene además un efecto sobre las plaquetas circulantes al promover su agregación. También causa la liberación de sustancias a la sangre que estimulan negativamente el endotelio (capa interior de los vasos sanguíneos) y promueven la proliferación de las células musculares lisas, que conducen a un engrosamiento de la pared vascular.
- **Sedentarismo o inactividad física:** el ejercicio físico modifica los distintos factores de riesgo cardiovascular, en tanto en cuanto evita la obesidad, disminuye los niveles de colesterol LDL en la sangre y aumenta los niveles de colesterol HDL.

Prevención de la enfermedad coronaria

La prevención de la enfermedad coronaria ha de iniciarse desde la infancia mediante la promoción de hábitos de vida saludables, como realizar ejercicio físico, llevar una alimentación equilibrada (dieta mediterránea) y evitar el consumo y la exposición al tabaco. Es lo que se conoce como *prevención primaria*. Así, se previene la aparición de

factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, la obesidad o la hipertensión arterial, entre otros. Si, por el contrario, ya ha aparecido algún factor de riesgo cardiovascular, la forma de prevenirlo una vez más es volver a tener una vida saludable y someterse al tratamiento farmacológico que requieran los factores de riesgo adquiridos. En este caso se habla de *prevención secundaria*. La *prevención terciaria* se realiza tratando específicamente cada una de las enfermedades que ocasionan la aterosclerosis.

Consultas más frecuentes

¿Qué es la enfermedad coronaria?

La enfermedad coronaria afecta a las arterias coronarias, que son las encargadas de suministrar oxígeno y nutrientes al corazón. La enfermedad se inicia por un daño o una disfunción de las células que forman el endotelio vascular o capa interna de los vasos sanguíneos. Esto origina una entrada de colesterol LDL y macrófagos, que progresivamente va produciendo un estrechamiento de la luz del vaso y hace que el músculo cardíaco no reciba el oxígeno y los nutrientes suficientes. Esta situación puede llevar a un dolor en el pecho (angina) o, por el contrario, producir un infarto debido a una oclusión de la arteria coronaria tras la rotura de la placa y la formación de un trombo.

¿Cuáles son los factores de riesgo de la enfermedad coronaria y cómo se pueden prevenir?

Un factor de riesgo es todo aquel proceso o situación que aumenta considerablemente la probabilidad de padecer una enfermedad concreta. En el caso de la enfermedad coronaria, los factores de riesgo principales son la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaco, la dieta inadecuada, la obesidad, la diabetes y el sedentarismo. La prevención de la enfermedad coronaria se realiza mediante la educación del individuo en la vida sana, promoviendo hábitos de vida saludables en la alimentación (dieta mediterránea), evitando el consumo de tabaco y realizando con regularidad una actividad física moderada.

¿Qué es el sistema inmune o inmunológico?

El sistema inmune o inmunológico es el sistema de defensa del cuerpo contra los microorganismos infecciosos y otros agentes invasores.

¿Qué es la inflamación?

La inflamación se puede definir como una gran dilatación de los vasos sanguíneos y una apertura de sus poros, lo que permite el paso de líquido, sustancias y células desde la sangre a los tejidos, haciendo que éstos aumenten de volumen y temperatura.

¿Qué función tiene el sistema inmune en la inflamación?

Su función es controlar el proceso de la inflamación, ya que los glóbulos blancos o leucocitos pueden circular a través de los vasos sanguíneos; de este modo, el sistema inmunológico detecta cualquier alteración que aparezca en un vaso (venas o arterias).

Glosario

Apoptosis: fenómeno, normal o fisiológico, que promueve la muerte celular programada según el ciclo vital de cada célula.

Arteriosclerosis, aterosclerosis: proceso inflamatorio crónico que se caracteriza por la infiltración y acumulación de lípidos en las paredes de las arterias, que con el tiempo formarán la placa de aterosclerosis. Ésta, en su crecimiento, va obstruyendo paulatinamente la luz de los vasos. Se inicia en respuesta a una agresión sobre la pared vascular por diversos factores, como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes y la hipercolesterolemia.

Célula endotelial: tipo de célula aplanada que recubre el interior de los vasos sanguíneos y, sobre todo, de los capilares.

Célula espumosa: tipo de célula (macrófago) en cuyo interior aparece una gran cantidad de grasa y colesterol LDL.

Citoquinas: proteínas que regulan la función de las células y actúan como agentes responsables de la comunicación intercelular.

Endotelio: zona más interna de la pared de un vaso sanguíneo (revestimiento interno). Se encuentra por tanto en contacto íntimo con la sangre que circula en su interior. Produce gran cantidad de sustancias que en condiciones normales mantienen un equilibrio en el tono del vaso, preservando su capacidad para poder dilatarse o disminuir su diámetro interno según la situación. La dolencia del endotelio está íntimamente asociada con el proceso aterosclerótico.

Enzimas: proteínas que facilitan las reacciones químicas en el organismo y que por lo tanto son fundamentales para su adecuado funcionamiento.

Factor de necrosis tumoral (TNF): sustancia química del grupo de las citoquinas que es liberada por células del sistema inmune y estimula la fase aguda de la reacción inflamatoria.

Interferón gamma (IFN- γ): citoquina secretada principalmente por los linfocitos T activados (un subtipo de glóbulos blancos o leucocitos).

Interleuquina 1 (IL-1): citoquina secretada principalmente por las células conocidas como *fagocitos* (mononucleares, neutrófilos y otros del subgrupo de los glóbulos blancos o leucocitos).

Leucocitos: también llamados *glóbulos blancos*, se encuentran en la sangre y están encargados de nuestra defensa. Existen cinco tipos diferentes: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

Linfocito T: subtipo de glóbulos blancos o leucocitos, responsable de la defensa ante las infecciones. Se caracteriza por reconocer y combatir los gérmenes como agentes extraños al propio organismo.

Macrófago: célula más madura que los monocitos. Cuando se activa, desarrolla una gran actividad contra los gérmenes.

Monocito: tipo de glóbulo blanco o leucocito, de gran tamaño. Su función más importante es penetrar en los tejidos para fagocitar o *comerse* las sustancias extrañas o microorganismos presentes.

Bibliografía

Enciclopedia médica familiar. Madrid: Espasa Calpe, 2006.

JANSON, M. *Corazón sano: cómo controlar el colesterol, la hipertensión y mantener una óptima salud cardiovascular.* Madrid: Ediciones Nowtilus, 2007.

MOHRMAN, D. *Fisiología cardiovascular.* 6.ª ed. México D. F.: McGraw-Hill Interamericana de México, 2007.

PÉREZ BALINO, N., y O. MASOLI. *Epidemia cardiovascular: de la disfunción endotelial a la atención primaria de la salud.* Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, 2006.

TRUJILLO, M., A. ALMOGUERA, J. ROMÁN, y C. CATALINA. *Una visión psicopsicología de la enfermedad coronaria.* Madrid: Arteanima, 2007.

Resumen

- La enfermedad coronaria es la enfermedad que más comúnmente afecta al corazón. Según la OMS, es la principal causa de muerte en los países industrializados.
- Es la enfermedad de las arterias coronarias, que se encargan de suministrar oxígeno y nutrientes al músculo cardíaco. Se denominan *coronarias* porque rodean el corazón a modo de corona.
- Esta patología se produce por un daño en las células endoteliales del interior del vaso (endotelio vascular), que provoca la entrada de lípidos (colesterol LDL o *malo*) y células del sistema inmune en la pared del vaso arterial. Se desarrolla entonces un proceso inflamatorio que provoca un engrosamiento de dicha pared (aterosclerosis).
- El proceso de la aterosclerosis causa un estrechamiento progresivo de las arterias, que deriva en una disminución o incluso una obstrucción del flujo de sangre al corazón, que puede originar una angina de pecho o un infarto de miocardio. También puede producir con el tiempo una insuficiencia cardíaca o el desarrollo de arritmias.
- La enfermedad coronaria se desarrolla desde las primeras décadas de la vida, aunque existen distintos factores de riesgo asociados. Su prevención se realiza promoviendo hábitos de vida saludables (realizar ejercicio físico, llevar una alimentación equilibrada y evitar el consumo y la exposición al tabaco).

DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA CARDÍACA

