











Inflamación crónica de bajo grado y riesgo cardiovascular

Low-Grade Chronic Inflammation and Cardiovascular Risk

 Francisco Daniel Ibarra Camacho, MD^{1*}  Rodrigo Sebastián Murillo Ramos, MD² <mailto:drsebastian11213@gmail.com>
 Luis Marcelo Villalobos Quinchuela, MD³  Estefanía Adrianela Arteaga Morocho, MD²  Carolina Isabel Hernández Quimbiulco, MD⁴  Evelin Cristina Tapia Acosta, MD^{4,5}  Kevin Omar Iza German, MD⁶ <mailto:kevinpi2013@hotmail.com>  Jesús Armando Mendoza Díaz, MD⁷ <mailto:mendozadiazjesu@gmail.com>  Gastón Jair Zambrano Cazar, MD⁸  Eduardo Daniel Castillo Caiza, MD⁹

¹Especialista en Medicina del Deporte. Sport Medic and Dental Center.

²Médico Residente. Hospital General Privado Rio Hospital.

³Médico General. Centro Médico San José La Ecuatoriana.

⁴Médico General en Funciones Hospitalarias. Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Cotocollao.

⁵Magister en Seguridad y Salud Ocupacional, Universidad de las Américas UDLA.

⁶Médico Cirujano. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

⁷Médico Cirujano. Universidad Técnica de Manabí.

⁸Médico Cirujano. Universidad Tecnológica Equinoccial UTE.

⁹Médico Residente. Servicio de Emergencia. Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

*Autor de correspondencia: Francisco Daniel Ibarra Camacho, Especialista en Medicina del Deporte. Sport Medic and Dental Center. República del Ecuador. Correo electrónico: panchibarra@hotmail.com

Received: 02/24/2022 Accepted: 05/19/2022 Published: 06/25/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6983506>

235

Resumen

La inflamación crónica de bajo grado (ICBG) se caracteriza por la elevación persistente en los niveles de mediadores proinflamatorios y células inmunitarias circulantes. Desde finales del siglo pasado se ha recolectado evidencia del vínculo que existe entre este tipo de inflamación y el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares son un serio problema de salud en ascenso debido al envejecimiento de la población y la pandemia de obesidad que enfrenta la población actual. Ambos fenómenos están relacionados con el deterioro cardiovascular mediante la ICBG, la cual a pesar de no producir lesiones de forma evidente si aumenta el riesgo de padecer una enfermedad cardiometabólica, teniendo como desencadenantes el envejecimiento inflamatorio y la desregulación del tejido adiposo. Esto conlleva a la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas

de oxígeno, al mismo tiempo que disminuyen los niveles de citocinas antiinflamatorias y óxido nítrico, que en conjunto producen disfunción endotelial, lesiones en la musculatura lisa vascular y alteran la regulación de la presión arterial, creando un ambiente propicio para el desarrollo de diversas enfermedades. Por tales motivos, es pertinente describir en esta revisión los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la ICBG aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Igualmente, resulta de utilidad estudiar cuáles son los posibles biomarcadores y blancos terapéuticos que permitirían modular la respuesta inflamatoria y disminuir el riesgo de presentar estas enfermedades.

Palabras clave: Inflamación crónica de bajo grado, enfermedad cardiometabólica, riesgo cardiovascular, biomarcadores, respuesta inflamatoria.

Chronic low-grade inflammation (CLGI) is characterized by the persistent elevation of the levels of proinflammatory mediators and circulating immunity cells. Since the end of the previous century, evidence has been collected regarding the link between this type of inflammation and the development of metabolic and cardiovascular disorders. Cardiovascular disease is a serious health problem on the rise due to the ageing of the population and the current pandemic obesity. Both phenomena are related with cardiovascular affection via CLGI, which although it does not produce evident injuries, it does augment the risk of developing cardiometabolic disease, having as triggers inflammatory ageing and dysregulation of adipose tissue. This leads to the release of proinflammatory cytokines and reactive oxygen species, as well as diminished anti-inflammatory cytokines and nitric oxide, which in ensemble produce endothelial dysfunction, injuries of the smooth muscle cells, and alterations of blood pressure. In this context, it is pertinent to describe in this review the pathophysiological mechanisms through which CLGI increases the risk of cardiovascular disease. Likewise, it may be useful to assess the possible biomarkers and therapeutic targets which may be able to modulate the inflammatory response and decrease the risk of these disorders.

Keywords: Chronic low-grade inflammation, cardiometabolic disease, cardiovascular risk, biomarkers, inflammatory response.

La inflamación crónica de bajo grado (ICBG) se caracteriza por la elevación persistente en los niveles de mediadores proinflamatorios y células inmunitarias circulantes, sin que esto produzca alteraciones estructurales o funcionales evidentes en los órganos involucrados, por lo cual ha recibido el título de bajo grado. No obstante, desde finales del siglo pasado se ha recolectado evidencia del vínculo que existe entre este tipo de inflamación y el desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, siendo incluso denominada por algunos autores como inflamación metabólica o meta-inflamación¹.

Por su parte, la relación entre la ICBG y las enfermedades cardiovasculares posee una gran relevancia al ser estas últimas la principal causa de mortalidad a nivel mundial, además de presentar a la inflamación como elemento central en sus patogénesis. Un claro ejemplo de esto es la

ateroesclerosis y la hipertensión arterial (HTA), siendo unas las enfermedades cardiovasculares más frecuentes, y que a su vez cuentan con un origen multifactorial. En su fisiopatología encontramos la interacción de varios elementos como los componentes de la pared vascular, las células sanguíneas, el sistema inmunológico, lipoproteínas y órganos como el cerebro y los riñones, pero cuya interacción es regulada por mediadores inflamatorios que han sido ampliamente estudiados^{2,3}.

Aunado a esto, con el envejecimiento de la población se ha podido observar que en los organismos más viejos se establece un estado proinflamatorio que ha recibido el nombre de "inflamm-ageing" o "envejecimiento inflamatorio", el cual está asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas, entre las que sobresalen las enfermedades cardiovasculares al ser considerada la inflamación como un factor de riesgo para la aparición y progresión de estas, mediante complejos mecanismos que dejan en evidencia el papel pronóstico de la ICBG en las enfermedades cardiovasculares⁴.

No obstante, otro cambio importante que ha sufrido la población actual es el aumento de peso, existiendo más de 1.900 millones de personas con obesidad o sobrepeso, fenómeno que conlleva a aumentar el riesgo de enfermedades metabólicas y de enfermedades cardiovasculares, presentando como factor vinculante clave la ICBG, que además de perpetuar la obesidad ocasiona alteraciones graves de órganos, como es el caso de los que componen al sistema cardiovascular^{5,6}.

Por tales motivos, es pertinente describir en esta revisión los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la ICBG aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Igualmente, resulta de utilidad estudiar cuáles son los posibles biomarcadores y blancos terapéuticos que permitirían modular la respuesta inflamatoria y disminuir el riesgo de presentar estas enfermedades⁷.

Inflamación crónica y enfermedad cardiovascular: mecanismos fisiopatológicos

La inflamación es conocida como una reacción protectora fundamental para el organismo, pero su exacerbación o persistencia puede desencadenar múltiples patologías como las mencionadas enfermedades cardiovasculares, sin embargo, para que este fenómeno ocurra la regulación de esta respuesta debe estar afectada, por consiguiente, es lógico analizar el apartado de mecanismos fisiopatológicos dividiéndolo según las causas más importantes de dicha desregulación. Encontrando entre ellas la susceptibilidad genética, disbiosis e infecciones crónicas pero las más ampliamente estudiadas y vinculadas con las enfermedades cardiovasculares son el envejecimiento inflamatorio y la obesidad^{4,8}.

Envejecimiento inflamatorio

Este es un término que se ha utilizado para describir la desregulación inmunológica en las personas de edad

avanzada, caracterizada por niveles elevados persistentes de mediadores proinflamatorios acompañados por una respuesta inflamatoria atenuada a los desencadenantes inmunogénicos, es decir, presentan una activación crónica del sistema inmunitario innato con el consecuente aumento de los niveles circulantes de mediadores proinflamatorios. Sin embargo, el sistema inmunitario adquirido se encuentra atenuado⁹, siendo curiosamente el sistema innato el que ha sido más relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹⁰.

Por consiguiente, resulta relevante la descripción de la estrecha relación bidireccional que existe entre la ICBG y las enfermedades cardiovasculares en los pacientes ancianos, los cuales se pueden agravar en presencia de obesidad o síndrome metabólico. Esto es debido a que los niveles elevados de citocinas proinflamatorias propias del envejecimiento inflamatorio promueven la infiltración de células inmunitarias en los tejidos insulino-dependientes, aumentando el estrés oxidativo y reduciendo la expresión del receptor de insulina. En consecuencia, se elevan los niveles circulantes de glucosa, lípidos y especies reactivas de oxígeno (ROS) que en conjunto con las citocinas proinflamatorias conllevan a disfunción endotelial, siendo esta última un paso clave para enfermedades como la aterosclerosis y la HTA^{7,11,12}.

Al mismo tiempo, en presencia de ICBG la musculatura lisa vascular también se ve lesionada con daño extenso en su ADN y acortamiento excesivo de los telómeros. En consecuencia, pierden su capacidad proliferativa y la estabilidad de las placas ateromatosas se verá afectada, aumentando así el riesgo de complicaciones y de la expresión de antígenos adicionales que amplifiquen aún más la respuesta inflamatoria⁴. Adicionalmente, esta lesión en la musculatura lisa está relacionada con la presencia de HTA en pacientes ancianos, además en casos de hipertensión experimental inducida en ratones se ha evidenciado que la acumulación de células inflamatorias como células dendríticas, células NK, monocitos y macrófagos en las arterias está vinculada con el desarrollo de la HTA. Se ha propuesto que los monocitos expresan receptores para angiotensina II (AngII) y para los mineralocorticoides; además, los macrófagos dentro de la pared del vaso producen mayores cantidades de ROS que reducen la disponibilidad de óxido nítrico (ON), aumentan la expresión de moléculas de adhesión y están implicados en la remodelación y disfunción vascular^{11,13}.

Obesidad

Por otro lado, la obesidad es considerada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, siendo el enlace entre estas patologías diversos mecanismos como el depósito de lípidos, la hiperglicemia y el establecimiento de un estado procoagulante y proinflamatorio donde destacan los componentes de la ICBG, especialmente las adipocinas. Estas son citocinas producidas en el tejido adiposo y cuyo equilibrio se ve alterado en presencia de la obesidad, aumentando la expresión de adipocinas proinflamatorias y disminuyendo

la expresión de adipocinas antiinflamatorias, conllevando a la ICBG y la subsecuente enfermedad cardiovascular^{14,15}.

Entre las adipocinas más importante para esta fisiopatología encontramos la leptina, el angiotensinógeno, la osteopontina, la resistina y la visfatina, cuyo aumento es perjudicial para la salud cardiovascular, mientras que otras adipocinas, en su mayoría antiinflamatorias, disminuyen su concentración como es el caso de la adiponectina, la ghrelina y la obestatina¹⁶.

Por su parte, la elevación de la leptina surge como un efecto compensatorio debido a la resistencia a ella producida como consecuencia de la obesidad, conllevando a un fenotipo aterogénico en el cual se pierde los efectos cardioprotectores de la leptina, como la regulación de la presión arterial al modular la vasoconstricción dependiente de la actividad simpática y la liberación endotelial de ON. Al mismo tiempo, la disminución en los niveles de adiponectina aumenta el riesgo cardiovascular, pues esta ya no ejerce importantes funciones como aumentar la sensibilidad a la insulina, acciones antiinflamatorias, inhibición de la proliferación y migración de las células del músculo liso, inhibición de la conversión de macrófagos en células espumosas, supresión de la producción de ROS y aumento de la producción de ON¹⁶⁻¹⁸.

Biomarcadores del riesgo cardiovascular

En vista del importante rol que juegan los componentes de la ICBG en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular, se ha investigado cuál de ellos podría ser un buen biomarcador que permita determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes. Se ha propuesto una gran variedad como la adiponectina y diversas interleucinas como la IL-1 o la IL-6, pero sobre todas ellas ha destacado la Proteína C-Reactiva (PCR), especialmente la PCR de alta sensibilidad (PCR-hs)¹⁹.

En efecto, la PCR-hs ha sido reconocida como un buen marcador de las enfermedades cardiovasculares al asociarse la elevación de sus niveles con resultados adversos del síndrome coronario agudo. Además, juega un papel importante en el inicio y desarrollo de las placas ateroescleróticas. Aunado a esto, la PCR-hs es considerada como factor de riesgo independiente y predictor de eventos cardiovasculares, además de ser muy utilizada para establecer la efectividad de los tratamientos antiinflamatorios^{20,21}.

Estrategias terapéuticas

Gracias al establecimiento de los procesos y mediadores de la ICBG implicados en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares se han podido establecer blancos terapéuticos y experimentar con fármacos que permitirían modular la respuesta inflamatoria, disminuyendo el riesgo cardiovascular².

Estatinas

En el caso de las estatinas, ellas son conocidas principalmente por su efecto hipolipemiente, sin embargo, su actividad cardioprotectora parece estar vinculada con otras acciones de estos medicamentos, como su propie-

dad antiinflamatoria mediante la inhibición de la vía del mevalonato, lo cual evita la formación de isoprenoides y reduce la expresión de mediadores proinflamatorios. Aunado a estos, las estatinas tienen la capacidad de inhibir la formación de intermediarios isoprenoides, evitando la modificación de factores de transcripción y receptores de membrana como el isoprenilación que activa patrones inflamatorios^{2,22}.

Colchicina

Por su parte, la colchicina es un agente antiinflamatorio ampliamente distribuido que cumple su función mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina, interfiriendo con el ensamblaje del inflamasoma multimérico NLRP3 y a través de los siguientes efectos sobre las moléculas de adhesión celular y las quimiocinas inflamatorias. De esta manera, la colchicina exhibe un gran potencial para ser utilizada en el tratamiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares, siendo considerada en la actualidad como parte del tratamiento estándar de las pericarditis recurrentes²³.

Fármacos experimentales

Igualmente, medicamentos menos comercializados o que incluso se encuentran en fases previas han sido propuestos para modular la ICBG y disminuir el riesgo cardiovascular, entre ellos destacan los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), que además de actuar directamente sobre factores de riesgo cardiovasculares también resultan beneficiosos para la salud renal debido a que regulan la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la presión arterial, el peso corporal y la hiperfiltración renal. Adicionalmente, estos inhibidores mejoran la función del tejido adiposo y disminuyen los niveles de leptina, TNF- α e IL-6 mientras aumentan los niveles de adiponectina²⁴.

De igual modo, existen múltiples moléculas dirigidas a contrarrestar importantes citocinas proinflamatorias como la IL-1, específicamente la IL-1 β , como es el caso del canakinumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la IL-1 β y cuyo efecto fue estudiado en más de 10 mil pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio con la finalidad de determinar si disminuía la mortalidad de estas pacientes, pero los resultados expresaron una diferencia no estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo placebo, por lo cual su utilidad aun es controversial. Asimismo, en este grupo también encontramos a la anakinra y el rilonacept, que están siendo evaluados y representan futuras alternativas terapéuticas²⁵.

Las enfermedades cardiovasculares son un serio problema de salud que va en ascenso debido al envejecimiento de la población y la pandemia de obesidad que enfrenta la población actual. Ambos fenómenos están relacionados con el deterioro cardiovascular mediante la ICBG, la cual, a pesar de no producir lesiones de forma evidente, sí altera al organismo y aumenta el riesgo de padecer una enfermedad cardiometabólica, teniendo como desencadenantes el envejecimiento inflamatorio y la desregulación del tejido adiposo. Esto conlleva a la liberación de citocinas proinflamatorias y ROS, al mismo tiempo que disminuyen los niveles de citocinas antiinflamatorias y ON, que en conjunto producen disfunción endotelial, lesiones en la musculatura lisa vascular y alteran la regulación de la presión arterial, creando un ambiente propicio para el desarrollo de diversas enfermedades. No obstante, el estudio de esta relación brinda la oportunidad de establecer biomarcadores inflamatorios que permitirían determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes, como es el caso de la PCRhs, además de abrir un campo de investigación que ofrezca alternativas terapéuticas enfocadas en la regulación de la ICBG para disminuir el riesgo cardiovascular a futuro.

Referencias

1. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y Cirujanos*. 1 de noviembre de 2015;83(6):543-51.
2. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. septiembre de 2014;16(9):435.
3. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocca MG. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrine-immunology-Based. *Front Immunol*. 2018;9:2031.
4. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. septiembre de 2018;15(9):505-22.
5. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 3 de enero de 2017;127(1):1-4.
6. Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*. octubre de 2016;36:1-20.
7. Guarnier V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:99-106.
8. Kuprash DV, Nedospasov SA. Molecular and Cellular Mechanisms of

- Inflammation. *Biochemistry (Mosc)*. noviembre de 2016;81(11):1237-9.
9. Frasca D, Blomberg BB. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology*. febrero de 2016;17(1):7-19.
 10. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry*. 1 de enero de 2008;54(1):24-38.
 11. Liberale L, Montecucco F, Tardif J-C, Libby P, Camici GG. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 14 de agosto de 2020;41(31):2974-82.
 12. Liu D, Richardson G, Benli FM, Park C, de Souza JV, Bronowska AK, et al. Inflammaging in the cardiovascular system: mechanisms, emerging targets, and novel therapeutic strategies. *Clin Sci (Lond)*. 18 de septiembre de 2020;134(17):2243-62.
 13. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1216:55-64.
 14. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. abril de 2014;63(4):250-9.
 15. Amaral GA, Alves JD, Honorio-França AC, Fagundes DL, Araujo GG, Lobato NS, et al. Interleukin 1-beta is Linked to Chronic Low-Grade Inflammation and Cardiovascular Risk Factors in Overweight Adolescents. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(6):887-94.
 16. Landecheo MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 5 de noviembre de 2019;11(11):2664.
 17. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. marzo de 2017;161(1):31-40.
 18. Uchmanowicz I. Oxidative Stress, Frailty and Cardiovascular Diseases: Current Evidence. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1216:65-77.
 19. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 8 de enero de 2016;118(1):145-56.
 20. Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. *Curr Pharm Des*. 2021;27(2):263-75.
 21. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol*. noviembre de 2018;233(11):8508-25.
 22. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Medicina Clínica*. mayo de 2018;150(10):398-402.
 23. Bayes-Genis A, Adler Y, de Luna AB, Imazio M. Colchicine in Pericarditis. *European Heart Journal*. 7 de junio de 2017;38(22):1706-9.
 24. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. diciembre de 2018;44(6):457-64.
 25. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: A Novel Therapeutic Target/Direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. marzo de 2017;23(8):1216-27.