

## LA INFLAMACIÓN DE LAS ARTERIAS

Las arterias pueden inflamarse por mecanismos diversos. Comentaremos algunos aspectos relacionados con la inflamación de baja intensidad, de característica crónica, que ocurre durante la aterosclerosis y que acompaña a la hipertensión arterial, un acelerador de la formación de ateromas.

Es distinta la inflamación arterial aguda que se observa en la arteritis de las arterias de la cabeza y del miembro superior, cuya expresión más notoria es la inflamación de las arterias temporales (arteritis temporal) que patológicamente es una inflamación de células gigantes con el antecedente de una infección severa previa, con la administración de antibióticos o posterior a una polimialgia reumática y con factor de agregación familiar importante.<sup>1</sup>

Otro tipo de inflamación arterial es la enfermedad de Takayasu, o la enfermedad sin pulso, en la cual, las grandes arterias se inflaman por complejos autoinmunes de las propias arterias y una respuesta anormal del sistema inmunológico.

Volvamos a la inflamación crónica, de baja intensidad, producida en las arterias de pacientes que inician el proceso ateromatoso iniciado en el endotelio vascular, por deposición de LDL oxidada, estimulada por radicales libres prooxidantes, y no siempre acompañada de aumento de colesterol en plasma. Esta inflamación puede ser detectada por el aumento en plasma de la proteína C reactiva (análisis ultrasensible) en cualquier etapa del proceso y en concentraciones mayores a medida que las placas de ateroma son más inestables, es decir, están más inflamadas. En realidad quien sostiene esta inflamación son los macrófagos que han infiltrado la arteria liberando citocinas inflamatorias quimioatrayentes de linfocitos y monocitos que pueden mutar a más macrófagos, sosteniendo el círculo vicioso.

### Las arterias inflamadas en los hipertensos

Ya hemos comentado que la hipertensión arterial es un factor acelerador de la aterosclerosis. En el plasma de los pacientes hipertensos aumentan algunas citocinas inflamatorias y las preguntas que surgen de inmediato son: ¿estas citocinas aumentan antes de que aumente la presión arterial?, ¿aumentan a medida que la hipertensión avanza? o ¿aumentan por la presencia subclínica de la aterosclerosis? que como ya hemos dicho se acelera al aumentar la presión arterial. En otras palabras, ¿los cambios inmunológicos en las arterias son patogénicos para la hipertensión arterial?

Todas estas preguntas forman parte de la hipótesis inmunológica de la hipertensión arterial. Recordemos que 95% de los hipertensos sufren hipertensión arterial esencial y solo 5% sufren hipertensión por una causa secundaria (por ejemplo feocromocitoma, tumor de corteza suprarrenal, enfermedad de Cushing, estenosis de arteria renal, nefropatía).

Se han realizado numerosos experimentos en roedores hipertensos para probar la hipótesis inmunológica de la hipertensión arterial. En 1960, provocando un infarto renal experimental se detectaron cambios en linfocitos (ganglios linfáticos) aparejados con el desarrollo de hipertensión arterial y se logró la transferencia pasiva a otras ratas de esta hipertensión arterial.<sup>2,3</sup> Pero este modelo experimental no es comparable ni remotamente con lo que sucede en los pacientes con hipertensión primaria o esencial, en los cuales no existe infarto o lesión renal.

En Venezuela, Rodríguez\_Iturbe y col.<sup>4</sup> lograron atenuar con micofenolato, un agente inmunosupresor usado para impedir el rechazo de transplantes, la hipertensión inducida por cloruro de sodio y angiotensina II. Igualmente, otros investigadores lograron con micofenolato prevenir la hipertensión arterial inducida

por dieta hiperlipídica en ratas Dahl sensibles a la sal.<sup>5</sup> No obstante estos resultados experimentales, en humanos no se ha demostrado que la administración de agentes inmunosupresores tenga efecto antihipertensivo; por el contrario, en el caso de la ciclosporina, un inmunosupresor ampliamente usado, produce hipertensión en 30% de los pacientes medicados con este agente y en estos casos hay que administrarles antihipertensivos si no se puede retirar la ciclosporina.<sup>6</sup>

Por otra parte, el micofenolato es *in vitro* un estimulante de la liberación de IL-6 y TNF alfa;<sup>7</sup> y su uso en pacientes produce eventos adversos en 68% de los mismos,<sup>8</sup> lo cual indica que es una medicación con muy bajo rango de seguridad. Recordemos que estos agentes inmunosupresores deben ser monitoreados en sangre para ajustar la dosis óptima no tóxica.

En conclusión, los numerosos experimentos hechos en roedores sugieren la participación de linfocitos T y B en la hipertensión arterial; no obstante, en humanos con hipertensión arterial esencial, en quienes la aterosclerosis subclínica puede estar en curso y genera cambios inflamatorios, no hay evidencia de su papel patogénico directo. Continúa siendo una interesante hipótesis.<sup>9</sup>

## Referencias

1. Hellman DB. Giant cell arteritis, rheumatic polymyalgia and Takayasu's arteritis. Welley's textbook of rheumatology. Chapt. 88th. 9th edit. Philadelphia, Pa. Saunders-Elsevier. 2012.
2. Okuda T, Grollman A. A passive transfer of autoimmune induced arterial hipertensión in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med.* 1967;25:257-264.
3. White FN, Grollman A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron.* 1964;1:93-102.
4. Rodríguez-Iturbe B. et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hipertensión resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int.* 2001;59:2222-2232.
5. Spradley FT et al. Mycophenolate mofetil prevents high-fat diet-induced hipertensión and renal glomerular injury in Dahl SALT-sensitive rats. *Physiol Rep.* 2013;1(6):e00137.
6. Palestine A et al. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med.* 1984;77:652-656.
7. Wieland E et al. Induction of cytokine release by the acylglucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects?. *Clin Biochem.* 2000;33:107-113.
8. Mourad M et al. Correlation of mycophenolate acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplanted patients treated with mycophenolte mofetil. *Clin Chem.* 201;47:88-84.
9. Wieland E et al. Induction of cytokine release by the acylglucuronide of mycophenolic acid: a link to side effects?. *Clin Biochem.* 2000;33:107-113.
10. Mourad M et al. Correlation of mycophenolate acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplanted patients treated with mycophenolte mofetil. *Clin Chem.* 201;47:88-84.

**E.R.V.**