

## Editorial

## Inflamación y trombosis en la fibrilación auricular

## Inflammation and Thrombosis in Atrial Fibrillation

Juan Carlos Kaski<sup>a,\*</sup> y Antonio L. Arrebola-Moreno<sup>a,b</sup><sup>a</sup> Cardiovascular Sciences Research Centre, University of London, Londres, Reino Unido<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Historia del artículo:

On-line el 25 de mayo de 2011

Se sabe que la inflamación desempeña un importante papel en la patogenia de varias enfermedades cardiovasculares. Las pruebas recogidas en los últimos dos decenios avalan la implicación fundamental de la inflamación en todas las fases del proceso aterosclerótico, desde la alteración de la función del endotelio hasta la formación de la placa durante toda su evolución y, en última instancia, las complicaciones trombóticas que producen el síndrome coronario agudo<sup>1</sup>. Las células inflamatorias activadas (como neutrófilos, linfocitos, monocitos y macrófagos residentes), las citocinas proinflamatorias y las plaquetas activadas son las protagonistas de este escenario. Más recientemente, estudios clínicos y experimentales han indicado que es posible que la inflamación afecte a la patogenia de la fibrilación auricular (FA) y, especialmente, a sus complicaciones trombóticas (fig. 1).

**FIBRILACIÓN AURICULAR Y TROMBOSIS**

Se ha determinado que la FA está relacionada con la formación de trombos en la aurícula y la embolia periférica, que con frecuencia causa accidentes cerebrovasculares u otras importantes complicaciones tromboembólicas. Estas constituyen un grave problema clínico ya que, como media, la tasa anual del riesgo de accidente cerebrovascular relacionado con la tromboembolia es mayor de un 2% en los pacientes con FA. Durante los episodios de FA rápida, la circulación de la sangre se muestra turbulenta y mucho más lenta en las aurículas, especialmente en la orejuela de la aurícula izquierda, principal lugar donde se forman trombos en los pacientes con FA. Con relación a la formación de trombos en este contexto, se ha planteado la cuestión de si la turbulencia y la estasis sanguínea auriculares pueden explicar todo este proceso. Sin embargo, actualmente existen pruebas que indican que la formación de trombos en la FA es consecuencia de diferentes variables. Se piensa que la causa principal está en los componentes de la «tríada de Virchow» (es decir, la coagulación de la sangre, los factores relacionados con la pared de los vasos y la reducción de la circulación sanguínea). La estasis sanguínea, un estado protrombótico y la alteración de la función endotelial son todos factores presentes en los pacientes con FA y, de hecho, la mayoría de

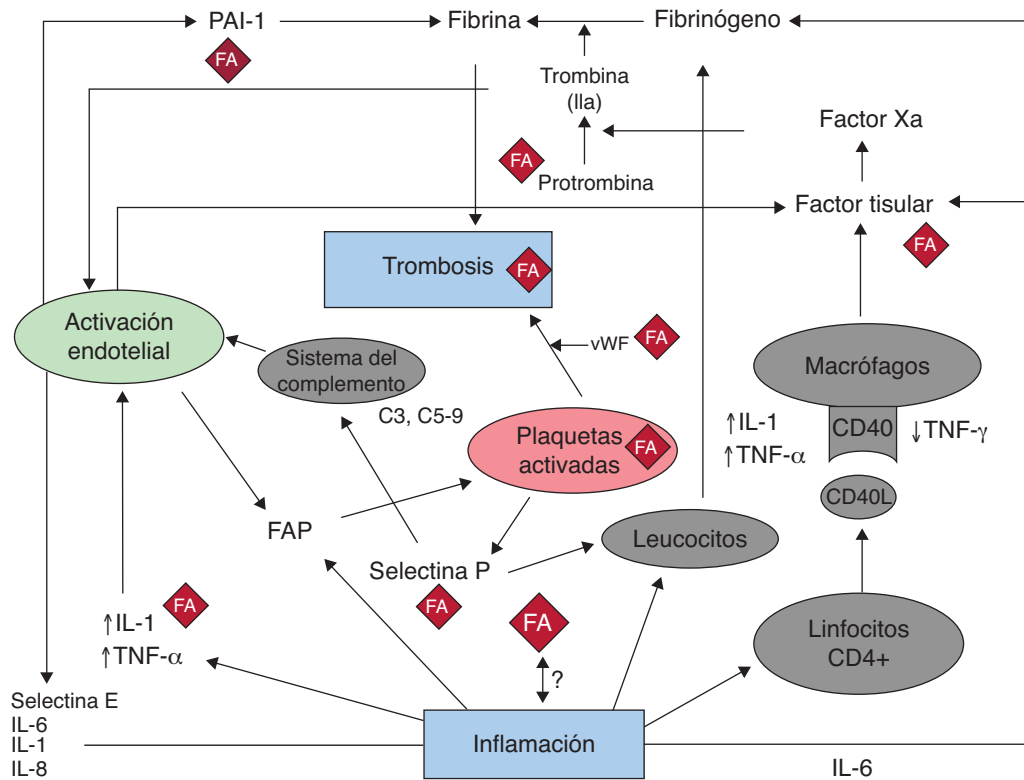
las estrategias actuales para la prevención del accidente cerebrovascular en los pacientes con FA se basan en tratar el problema de la «turbulencia» y el estado procoagulante presentes en la FA. Para evitar la estasis sanguínea en la aurícula, se intenta la conversión de la FA a ritmo sinusal con el uso de cardioversión eléctrica o farmacológica y, más recientemente, mediante el aislamiento de la vena pulmonar. Curiosamente, con esta estrategia no se ha logrado mejorar significativamente el pronóstico con respecto al control de la frecuencia. En cuanto al estado protrombótico, se ha demostrado que el tratamiento anticoagulante es más eficaz que el placebo o los antiagregantes para prevenir las complicaciones tromboembólicas de la FA. Sin embargo, el tercer factor de la tríada de Virchow, es decir, los problemas con la biología del tejido vascular, normalmente la alteración de la función endotelial, todavía no se ha estudiado en profundidad como posible objetivo terapéutico. ¿Podría ser esta una de las razones por las que algunos pacientes (un 1,1-1,7% al año) sufren alguna forma de embolia sistémica o un accidente cerebrovascular pese al uso de un tratamiento anticoagulante?

**INFLAMACIÓN Y TROMBOSIS**

Varios estudios indican un vínculo entre la trombogénesis y la inflamación. Se ha encontrado relación entre estas dos entidades en distintos escenarios clínicos en los que el proceso inflamatorio y las alteraciones de la coagulación están claramente relacionados entre sí —por ejemplo, en los pacientes con *shock* séptico y coagulación intravascular diseminada— y también en el contexto de la trombosis venosa profunda. En el síndrome coronario agudo, la inflamación también parece regular la trombogénesis de las placas ateromatosas a través de la liberación del factor tisular y otras moléculas por los macrófagos de la placa<sup>2</sup>. La agregación plaquetaria y el deterioro de la respuesta de los sistemas de anticoagulación natural también favorecen la formación de trombos cuando la cubierta fibrosa de la placa «culpable» se fisura<sup>3</sup>. Empiezan a ser evidentes los mecanismos moleculares que podrían explicar el vínculo entre la inflamación y la trombosis<sup>2</sup>. Se ha indicado que la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda y un biomarcador de riesgo cardiovascular, podría estar implicada en la aparición de varios trastornos cardíacos<sup>2</sup>. Se sabe que la inflamación aumenta la PCR y modula la función plaquetaria. Cabe destacar que también afecta a la cascada extrínseca de la coagulación y al sistema fibrinolítico potenciando la respuesta trombótica al daño vascular *in vivo*<sup>2</sup>.

\* Autor para correspondencia: Cardiovascular Sciences Research Centre, St. George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, Reino Unido.  
Correo electrónico: jkaski@sghms.ac.uk, jkaski@sgul.ac.uk (J.C. Kaski).

Full English text available from: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)



**Figura 1.** Relación entre fibrilación auricular, inflamación y trombosis. Los recuadros de FA indican las áreas donde la fibrilación auricular puede afectar o se ve afectada por los mecanismos que relacionan la inflamación y la trombosis, según lo descrito en el texto. FA: fibrilación auricular; IFN: interferón; IL: interleucina; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; TNF: factor de necrosis tumoral; vWF: factor de von Willebrand.

Varios estudios indican que el sistema del complemento (SC) puede servir como vínculo entre la inflamación y la trombosis y que revela interacciones específicas entre las proteínas del complemento y las plaquetas. Se ha demostrado que el SC induce la activación y la agregación plaquetarias y que potencia la secreción y la agregación plaquetarias inducidas por la trombina. Al mismo tiempo, las plaquetas pueden activar el SC a través de la selectina P<sup>4</sup>.

Las citocinas proinflamatorias se han relacionado con un estado protrombótico en distintos ámbitos clínicos. Por ejemplo, la interleucina (IL) 6 induce la expresión de factor tisular, fibrinógeno, factor VIII y factor von Willebrand<sup>5</sup>, que se han relacionado con la activación endotelial y el daño celular endotelial, el aumento de la agregación plaquetaria y la sensibilidad a la trombina. Además, el aumento de la concentración de IL-6 reduce la de los inhibidores naturales de la hemostasia, como la antitrombina y la proteína S<sup>5</sup>. Desde una perspectiva clínica, es importante que tanto el factor tisular como el riesgo de accidente cerebrovascular se relacionen de forma independiente con la concentración de IL-6<sup>6</sup>. Se ha demostrado que otras moléculas procoagulantes, como el fibrinógeno, y también la viscosidad plasmática se relacionan de manera independiente con la inflamación<sup>7</sup>. El ligando CD40 (L), miembro de la superfamilia de los factores de necrosis tumoral (TNF), se expresa principalmente en los linfocitos T CD4+ activados, aunque también se encuentra en forma soluble. El CD40L se describió originalmente en las células T, pero desde entonces su expresión se ha encontrado en una amplia variedad de células, como las plaquetas, los mastocitos, los macrófagos, las células NK, los linfocitos B, las células del músculo liso vascular y las células endoteliales. La unión del CD40L soluble a su receptor CD40 en el leucocito puede inducir también la expresión del factor tisular<sup>8</sup>. Las células del músculo liso vascular constituyen un vínculo entre la inflamación y la trombosis, ya que la estimulación trombótica local

de las células del músculo liso vascular en la pared de las arterias puede amplificar la respuesta inflamatoria y aumentar las concentraciones de fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 en la circulación<sup>2</sup>. Cabe destacar que la FA es un estado en el que pueden estar en funcionamiento muchos de estos mecanismos que relacionan la inflamación con la trombosis, si no todos (fig. 1).

### INFLAMACIÓN, TROMBOSIS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Se ha indicado que la inflamación es un factor patogénico en la FA, ya que existen estudios que han demostrado una relación entre los marcadores de la inflamación y la incidencia de FA. En 190 pacientes con FA no reumática sometidos a ecocardiografía transesofágica, Maehama et al<sup>9</sup> observaron que el aumento de PCR en sangre estaba relacionado con la presencia de trombos en la aurícula izquierda<sup>9</sup>. Las variables clínicas, es decir, el accidente cerebrovascular isquémico y la mortalidad, también parecen estar influidas por la inflamación (aumento de las concentraciones de PCR de alta sensibilidad), según un estudio prospectivo a gran escala de 7.901 pacientes<sup>10</sup>. En esta línea, otro estudio de 880 pacientes con FA que recibieron tratamiento con aspirina (325 mg/día, sola o en combinación con warfarina) reveló que la PCR aumentaba proporcionalmente al riesgo de accidente cerebrovascular medido por los criterios de riesgo de CHADS<sub>2</sub> y NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), así como en relación con el pronóstico (mortalidad y episodios vasculares, pero no accidente cerebrovascular), lo que indica una posible relación entre la inflamación y otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular establecidos<sup>11</sup>. Es curioso que, en el estudio, los valores de CD40L soluble se relacionaron negativamente con el riesgo de accidente cerebrovascular y que no estuvieran

relacionados con los episodios de accidente cerebrovascular, episodios vasculares o mortalidad por cualquier causa durante un seguimiento medio de 453 días<sup>11</sup>. Los autores defienden que estas polémicas observaciones pueden deberse al hecho de que las elevadas cifras de sCD40L indican la presencia de placas ateroscleróticas «sintomáticas», mientras que la PCR es un indicador de inflamación «panvascular». Además, dado que la trombogénia en la FA puede estar más relacionada con el factor de coagulación que con las plaquetas, parece factible que la relación de sCD40L con el riesgo de accidente cerebrovascular en la FA sea pequeña. En otro estudio<sup>12</sup> de 150 pacientes con FA no relacionada con cardiopatía valvular, se comunicó que la concentración de PCR estaba relacionada significativamente con la aparición de tromboembolismo, pero no con la velocidad de flujo de la orejuela de la aurícula izquierda, según se evaluó por ecocardiografía. Esta observación indica que la inflamación puede ser un factor patogénico independiente para la trombogénia en este ámbito. Esta idea está respaldada por la observación de que el factor tisular estaba sobrepresado en el endotelio de los vasos que se obtiene del tejido que contiene células inflamatorias y en la matriz desnuda del endocardio en pacientes con FA por cardiopatía no valvular y tromboembolismo, en comparación con los pacientes control<sup>13</sup>. Sin embargo, pese a que las pruebas indican un vínculo entre la inflamación y la trombogénia en la FA, los resultados de diferentes estudios no mostraron relación entre un estado de procoagulación y la inflamación en la FA<sup>14,15</sup>.

En conjunto, los resultados de estos estudios parecen indicar que la inflamación sistémica puede contribuir a la formación de trombos y posiblemente al desarrollo de accidente cerebrovascular y otras formas de tromboembolismo en la FA, pero en la actualidad los resultados son controvertidos. El vínculo entre la inflamación y la trombosis podría ofrecer una explicación a la observación clínica de que algunos pacientes sufren episodios trombóticos incluso aunque reciban un tratamiento anticoagulante adecuado, ya que en esos casos se observó que la concentración de PCR era significativamente mayor que la de los pacientes sin trombosis<sup>9</sup>. Sin embargo, gran parte de la información disponible en la actualidad se basa en estudios de cohortes relativamente pequeñas y no se dispone de estudios mecanísticos. Sería interesante seguir investigando si la concentración elevada de PCR es un marcador útil para detectar a los pacientes con FA en mayor riesgo de trombosis.

El vínculo existente entre la inflamación y la trombogénia está actualmente fuera de toda duda; sin embargo, todavía debe resolverse la cuestión de si este vínculo tiene importancia clínica en la FA. La cuestión de si la inflamación es un factor patogénico real en este ámbito y si los biomarcadores de la inflamación podrían usarse para detectar a los pacientes en mayor riesgo es de

suma importancia y, por lo tanto, debe impulsarse la investigación en este ámbito.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433-46.
2. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103:1718-20.
3. Deguchi JO, Aikawa M, Tung CH, Aikawa E, Kim DE, Ntziachristos V, et al. Inflammation in atherosclerosis: visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo. *Circulation*. 2006;114:55-62.
4. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, López JA, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J Exp Med*. 2005;201:871-9.
5. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol*. 2001;115:3-12.
6. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102:215-22.
7. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2075-82.
8. Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*. 1997;96:396-9.
9. Maehama T, Okura H, Imai K, Saito K, Yamada R, Koyama T, et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2010;56:118-24.
10. Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis*. 2009;204:234-8.
11. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke*. 2007;38:1229-37.
12. Cianfrocca C, Loricchio ML, Pelliccia F, Pasceri V, Auriti A, Bianconi L, et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2010;142:22-8.
13. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res*. 2003;111:137-42.
14. Watson T, Arya A, Sulke N, Lip GY. Relationship of indices of inflammation and thrombogenesis to arrhythmia burden in paroxysmal atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:869-76.
15. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;93:1368-73.