



UNIVERSIDAD DE
C IENCIAS M EDICAS S
"Dr. Raúl Dorticós Torrado"

V Festival de las Ciencias Médicas

Bases moleculares y celulares de la respuesta inmune en la génesis de la aterosclerosis.

Autor:

Talía Alfonso Quignón ¹

Aniela Maria Gonzalez Reyes ¹

Leidy Laura Cajides Zamora ¹

Tutor:

Dra. Milagros Lisset León Regal ²

¹Estudiante de Segundo Año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Raúl Dorticós Torrado. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

² Dr. en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Ciencias. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Raúl Dorticós Torrado. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

Curso 2019-2020

Año 63 de la Revolución.

Resumen

La aterosclerosis humana es una enfermedad compleja cuya patogenia exacta no es bien conocida. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de explicar las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune implicadas en la génesis de la aterosclerosis. Se consultaron 21 referencias bibliográficas entre fuentes primarias y secundarias, en libros, revistas, así como otras accedidas por la red informática. Se concluyó que entre los aspectos fisiopatogénicos importantes que vinculan la aterogénesis se encuentra la Diabetes Mellitus, la Hipertensión Arterial, obesidad y tabaquismo, con vínculo estrecho a la respuesta inmune. El aumento de concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad, la disfunción del endotelio vascular, la baja síntesis o inactivación del óxido nítrico y el aumento de la producción de oxígeno y radicales libres son factores que contribuyen a la formación prematura de las placas de ateroma. La aterosclerosis es causa de isquemia en órganos diana del organismo.

Palabras clave: ATEROSCLEROSIS, BASES MOLECULARES, RESPUESTA INMUNE, ATEROGENESIS, FACTORES DE RIESGO.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (cardiovascular disease, CVD) representan hoy día la causa más común de defunciones en todo el mundo. Según datos estadísticos a nivel mundial la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo desarrollado y es responsable de más de 500 000 muertes anuales en los Estados Unidos, cifra que asciende al 43 % cuando se incluye la muerte causada por accidentes cerebrovasculares.¹

Actualmente alrededor de 30% de las defunciones en la región de las Américas son atribuibles a enfermedades cardiovasculares y las tasas de cardiopatía coronaria son más elevadas que las del accidente vascular cerebral. La aterosclerosis sigue siendo la causa principal de muerte y discapacidad prematura en sociedades desarrolladas.²

Según el Anuario Estadístico de 2019, la tasa de mortalidad general en Cuba es de 9,7 defunciones por cada 1 000 habitantes, superior en 3,2 % a la del año anterior. La tasa de mortalidad, por enfermedades crónicas no transmisibles es la más elevada, con 791,9 defunciones por cada 100 000 habitantes. En relación con las 10 primeras causas de muerte, las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar con una tasa de 238,1 por 100 000 habitantes y según sexo, la tasa de mortalidad masculina es 1,2 veces mayor para las enfermedades del corazón y 1,1 veces superior en las enfermedades cerebrovasculares, las enfermedades de las arterias, arteriolas y vasos capilares, entre otras. Según lista abreviada de la OPS, las enfermedades del sistema circulatorio (enfermedades del corazón, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de las arterias, arteriolas y vasos capilares), se ubican en el primer lugar, con el 36,8 % del total de defunciones. El 61,3 % de las muertes por enfermedades del corazón ocurre por enfermedades isquémicas, de ellas, el 44,2 % por infarto agudo del miocardio. La mortalidad por enfermedades cerebrovasculares es mayor, en edades avanzadas, con tasas más elevadas para la forma oclusiva.³

Según reporta en el 2018 el anuario estadístico de la provincia de Cienfuegos, las enfermedades del corazón resultaron ser la primera causa de muerte, con una

tasa de 238,8 por cada 100 000 habitantes; seguida de los tumores malignos con 226,5 por cada 100 000 habitantes. La mortalidad por enfermedades cerebrovasculares y por enfermedades de arteria y arteriolas reportó una tasa de 64,9 y 9,5 por cada 100 000 habitantes respectivamente.³

La aterosclerosis es la principal causa de enfermedades cardiovasculares. Constituye un problema de salud en el mundo. Está caracterizada principalmente por la acumulación de células inflamatorias, lipoproteínas y tejido fibroso en la túnica íntima arterial. La enfermedad inicia en la niñez y progresa en un estado subclínico, y eventualmente se manifiesta pasada la cuarta década de la vida. El engrosamiento progresivo de la pared arterial debido a la formación de placas ateroscleróticas, provoca complicaciones cardiovasculares a causa de la formación de trombos en las placas, y ocasiona así la estenosis de la luz vascular y la consecuente necrosis del tejido afectado.⁴

Durante la última década se ha podido demostrar que los eventos tempranos de la enfermedad están asociados con una disfunción en el endotelio vascular debido a problemas de hipertensión, trastornos hemodinámicos, radiación, toxinas del tabaco, infecciones, entre otras, seguido por la formación de la estría grasa y la aparición posterior de procesos aterotrombóticos.^{1;4}

Los procesos fisiopatológicos que conducen a la aterosclerosis son desencadenados por factores de riesgos cardiovasculares modificables, tales como la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la hiperhomocisteinemia, y no modificables como la edad, el género, la historia familiar y la susceptibilidad genética. Adicionalmente, los niveles de lipoproteína anormal y fibrinólisis, ejercen un papel importante en el inicio y la progresión de la aterosclerosis. Los factores de riesgo median los mecanismos moleculares y celulares asociados al estrés oxidativo, inflamación y coagulación, principales vías patológicas precursoras de la enfermedad aterosclerótica. Además, la interacción de factores intrínsecos (susceptibilidad del individuo) y extrínsecos (medio ambiente) determinan la aparición de la enfermedad y posibilitan la identificación de fenotipos asociados a la progresión de la misma.⁴

La causa subyacente de la isquemia en diversos sectores del organismo es la placa aterosclerótica, que compromete difusamente al árbol arterial, dejando libres segmentos interplacas. Aunque la íntima intacta de las arterias es altamente resistente a la formación de trombos, cuando se produce una lesión, aunque sea superficial, se inicia una secuencia de reacciones que incluyen un aumento de la permeabilidad endotelial, la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos y la generación de citoquinas inflamatorias, la proliferación macrófaga y la acumulación de lípidos, que lleva al desarrollo de la estría.¹ Todo este acúmulo progresivo de lipoproteína de baja densidad (LDL), monocitos, linfocitos y células de músculo liso produce una cubierta fibrosa por la producción de una matriz extracelular. El centro de la placa en un estadio avanzado sufre apoptosis, originando un centro necrótico rico en ésteres de colesterol y también se desarrollan microvasos dando lugar a un remodelamiento de la placa. Los macrófagos presentes en la lesión pueden secretar metaloproteasas que al destruir los componentes de la matriz extracelular debilitan la capa fibrosa y vuelven la placa inestable, susceptible de sufrir rupturas o fisuras. La ruptura o fisura de la placa expone el contenido procoagulante, incluyendo el factor tisular, que al contacto con los componentes de la coagulación desencadena el proceso de la coagulación que puede terminar por obstruir el flujo circulatorio por la región y origina un evento isquémico por trombosis.

Unido a esto se produce la disminución de la actividad del óxido nítrico el cual tiene múltiples funciones y muchas de ellas son antiaterogénicas y antitrombóticas: inhibe la adherencia y la agregación plaquetaria, la adhesión y migración leucocitaria, la proliferación de células de músculo liso vascular y previene la oxidación de las LDL.²

En el hombre, la aterogénesis es un proceso que generalmente se extiende a lo largo de muchos años, en general varios decenios. Después de una fase asintomática habitualmente prolongada, la aterosclerosis puede hacerse manifiesta. Sus expresiones clínicas pueden ser de naturaleza crónica y otras veces, en cambio, provoca episodios clínicos agudos mucho más graves, como la muerte súbita. Afecta preferentemente a determinadas regiones de la circulación y

produce manifestaciones clínicas singulares que dependen del lecho vascular afectado. En su presentación coronaria suele causar infarto de miocardio y angina de pecho; en el sistema nervioso central se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria e ictus; en la circulación periférica puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena, y poner en peligro la viabilidad del miembro afectado. La afección del territorio esplácnico es causa de isquemia mesentérica. La aterosclerosis puede dañar directamente el riñón (por estenosis de la arteria renal) y, además, el riñón constituye un asiento frecuente de enfermedad ateroembólica.²

Problema científico: ¿Cuáles son las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune implicadas en la génesis de la aterosclerosis?

Justificación: Se hace necesaria una revisión bibliográfica que sirva de material de estudio para la comprensión de las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune implicadas en la génesis de la aterosclerosis. Esto resultará indispensable a la hora de abordar la fisiopatología de la aterosclerosis desde el nivel molecular y celular.

Objetivo

Explicar las bases moleculares y celulares de la respuesta inmune implicadas en la génesis de la aterosclerosis.

Desarrollo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que la aterosclerosis constituye la epidemia más preocupante en el mundo, debido a que sus consecuencias orgánicas, como son, la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad arterial periférica, las renales crónicas y los aneurismas ateroscleróticos, son las principales causas de mortalidad, ingresos hospitalarios, invalidez e incapacidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo, con elevados costos para los sistemas de salud, la sociedad, la familia y el individuo.⁵

La aterosclerosis humana es una enfermedad compleja cuya patogenia exacta no es bien conocida. Se comporta como un fenómeno inflamatorio crónico y generalizado, que involucra al sistema vascular, inmunológico, endocrino-metabólico, y conlleva a una gran variedad de manifestaciones locales y sistémicas.⁶

Biología molecular de la aterosclerosis.

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la aterosclerosis, enfermedad que subyace en la mayor parte de los episodios cardiovasculares. Actualmente la hipótesis más aceptada considera la aterosclerosis como el resultado de una respuesta inflamatoria de la pared vascular a diferentes formas de lesión. El carácter crónico del proceso conduce a la formación de lesiones focales o placas que, en fases avanzadas, pueden ocluir la luz de los vasos directamente o mediante complicación trombótica.⁷

La acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el espacio subendotelial parece ser uno de los primeros episodios asociados al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Las LDL retenidas en la pared sufren procesos de oxidación (LDLox) y generan productos con actividad quimiotáctica para monocitos y células musculares lisas (CML). Los monocitos atraviesan el endotelio, y se diferencian a macrófagos, captan de forma masiva LDLox y se transforman en células espumosas. La acumulación de células espumosas en la íntima arterial origina las lesiones primarias y precoces en la progresión aterogénica (estrías grasas). Las células espumosas se denominan por la apariencia espumosa de su

citoplasma, casi completamente cargado de inclusiones lipídicas. Por tanto, la retención de LDL por las células espumosas en la pared arterial es el proceso clave en el desarrollo de la placa aterosclerótica.^{8:9}

En la aterogénesis intervienen múltiples factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias producidas por las células endoteliales, las CML, los macrófagos y los linfocitos T, que regulan la respuesta inflamatoria y la proliferación celular. El resultado de la interacción de estos factores es una respuesta fibroproliferativa que hace evolucionar la estría grasa a placa aterosclerótica más compleja. La rotura o ulceración de las placas inestables tiene como consecuencia la exposición de superficies procoagulantes y protrombóticas que provocan la activación de plaquetas y la formación de trombos, que pueden desencadenar complicaciones clínicas, o bien contribuir al crecimiento de la placa de forma asintomática.⁸

Después de las etapas iniciales, las placas progresan a lesiones avanzadas compuestas por goticas de lípidos, células espumosas, macrófagos y linfocitos. Estas células producen una plétora de citoquinas y mediadores con importante papel en la progresión aterosclerótica. La proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de colágeno, metaproteinasas de la matriz, fibronectina y elastina también contribuyen al desarrollo de la placa.⁹

Adicionalmente, está involucrada la respuesta inmune en la hiperlipidemia. La interacción entre las células B y T CD4+ es crucial para una óptima respuesta adaptativa. La respuesta inmune participa en la promoción de la inflamación crónica y la interacción entre estas células aumenta su carácter aterogénico en la aterosclerosis. Los cristales de colesterol probablemente amplifican la cascada inflamatoria, pero no la inician.⁹

Papel de las lipoproteínas de baja densidad en la aterogénesis.

El colesterol se transporta en el plasma como componente de las lipoproteínas. Aproximadamente dos tercios del colesterol total son transportados por las LDL. Las concentraciones plasmáticas elevadas de LDL son un factor de riesgo para el desarrollo prematuro de aterosclerosis y cardiopatía isquémica (CI).⁸

La hipercolesterolemia se asocia no sólo con un mayor depósito de lípidos en las lesiones sino que valores elevados de LDL alteran diferentes funciones tanto de

las células endoteliales como de las CML y de los monocitos. En la hipercolesterolemia familiar esencial la falta de receptores de LDL dificulta el catabolismo de estas, aumenta su concentración sanguínea y se favorece el proceso de aterosclerosis.^{8;9}

Las LDL circulantes son la principal fuente de lípidos que se acumulan en las placas ateroscleróticas. Sin embargo, no todas las LDL son aterogénicas. En el plasma de los pacientes ateroscleróticos, las partículas de LDL sufren modificaciones enzimáticas y no enzimáticas que determinan su aterogenicidad.⁹

Las LDL son modificadas por oxidación (oxLDL), procesamiento enzimático, desacilación y agregación, en el que intervienen, en un primer momento, las células endoteliales y, posteriormente, las CML y los macrófagos. Varios sistemas enzimáticos, como la mieloperoxidasa y las lipooxigenasas, muy activos en los macrófagos, se han implicado en la oxidación de las LDL. Dicha oxidación puede ser potenciada por procesos patológicos subyacentes como la diabetes, ya que concentraciones elevadas de glucosa promueven la glucosilación y aceleran la oxidación.^{8;9}

De esta forma los acúmulos de LDLox en el espacio subendotelial generan monocitos que al atravesar el endotelio se convierten en macrófagos, los cuales captan a las LDLox y se transforman en células espumosas, causantes de la estría grasa la cual favorece la aterogénesis.

Basados en estos argumentos se puede plantear la siguiente interrogante:

¿Cuál sería el papel de un endotelio disfuncional en combinación con monocitos y macrófagos en la formación de la placa aterosclerótica?

Papel del endotelio: disfunción endotelial

El endotelio integra diversas funciones reguladoras que contribuyen a mantener la homeostasis de la pared vascular. Se ha denominado disfunción endotelial cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de dichas funciones. El endotelio regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, y de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la

angiotensina II. El endotelio posee también propiedades antitrombóticas gracias a que, en su cara luminal, el heparán se asocia a la antitrombina III y la activa, con lo que previene la activación de la trombina.⁷

Son múltiples los factores que pueden provocar una disfunción endotelial. Los más estudiados incluyen sustancias inmunorreguladoras como el TNF- α y la IL-1 β , toxinas bacterianas como el lipopolisacárido y, sobre todo, el colesterol y las LDLox.⁸

El endotelio también desempeña un papel clave en el proceso de angiogénesis que tiene lugar en las placas ateroscleróticas. La angiogénesis es activada por diferentes factores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), cuya expresión aumenta en respuesta a ciertas condiciones desencadenantes del proceso como la hipoxia. El VEGF es un factor angiogénico mitógeno para las células endoteliales, que aumenta la permeabilidad vascular y modula la trombogenicidad. El VEGF estimula la liberación por parte de las células endoteliales de prostaciclina y ON, y a su vez el ON parece que actúa como un regulador endógeno que reduce la expresión del VEGF en la pared vascular.⁷

Papel de los monocitos/macrófagos

Debido al carácter de respuesta inflamatoria-fibroproliferativa crónica del proceso aterosclerótico, los monocitos y linfocitos T tienen un papel clave tanto en su génesis como en la progresión de las lesiones. Uno de los episodios más tempranos en la formación de lesiones ateroscleróticas es la adhesión de monocitos circulantes al endotelio y su migración a la íntima atraídos por las LDLox y otras sustancias quimiotácticas sintetizadas por el endotelio activado, como el MCP-1.⁸

La activación en la íntima de los monocitos a macrófagos es estimulada por las LDL modificadas y diferentes moléculas producidas por los linfocitos T, las células endoteliales y las CML. Los linfocitos T producen interferón- γ (INF- γ) y TNF- α , y factores estimuladores de la formación de colonias como el GM-CSF.⁹

Los macrófagos reconocen a las partículas de oxLDL-C por medio de receptores Scavenger. Estos son un tipo de receptores reconocedores de patrones (RRPs)

que les permiten a estas células internalizar desechos celulares, microorganismos y otras partículas. Se ha determinado que los RRP's más asociados a la internalización de oxLDL-C son SRA-1 y SRA-2, MARCO, CD36, SR-B1, LOX-1 y PSOX21. La acumulación de oxLDL-C en los macrófagos hace que estos se conviertan en células espumosas.¹⁰ La acumulación de células espumosas en la íntima conduce a la formación de la denominada estría grasa. La estría grasa corresponde a la lesión tipo II en la clasificación aceptada por la American Heart Association, que categoriza las lesiones ateroscleróticas en VIII fases o estadios.⁹ Las células espumosas liberan agentes quimiotácticos que van a activar las células musculares lisas de la capa media. Estas células musculares lisas activadas emigran hacia la íntima, atravesando la lámina elástica interna, sufriendo un cambio en su fenotipo. Estas células, que en la media, bajo su fenotipo "constrictor", eran responsables de la vasoactividad arterial, al atravesar la media se transforman en "sintéticas" y son las responsables de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (colágenos, elastina, etc.) que van a fomentar el engrosamiento de la capa íntima reduciendo el lumen arterial.¹¹

En la placa de ateroma se pueden encontrar al menos dos fenotipos de macrófagos. Se trata de los macrófagos clásicamente activados o (M1), los cuales favorecen el proceso inflamatorio, ya que producen citoquinas proinflamatorias como INF- γ . El segundo grupo corresponde a macrófagos alternativamente activados o (M2). Estos colaboran con la supresión de la inflamación, pues producen citoquinas como la IL-10 e IL-4 (características de la respuesta Th2) (7, 15). Además, fagocitan el *debris* celular y promueven el crecimiento de la capa fibrosa mediante la liberación de TGF β (factor β transformante del crecimiento).¹⁰

Degradación de la cubierta fibrosa por los macrófagos: los macrófagos producen enzimas que degradan el tejido conectivo, como las metaloproteasas (colagenasa intersticial, gelatinasas y estromelisin). Las placas, de localización normalmente excéntrica, son más vulnerables a sufrir rotura o ulceración en las zonas de unión a la pared, región definida como el hombro de la placa. La destrucción de la matriz extracelular por estas enzimas que degradan colágeno y proteoglicanos debilita la cápsula fibrosa de las placas y contribuye a su inestabilización y rotura.⁸

En resumen el endotelio disfuncional interviene en el proceso de angiogénesis. Los monocitos se adhieren a la íntima del endotelio, se activan a macrófagos por LDL modificadas, los acúmulos de LDLox en los macrófagos hace que se conviertan en células espumosas las cuales forman la estría grasa, se liberan agentes que activan las CML las cuales modifican su fenotipo provocando alteraciones celulares fomentando así el engrosamiento de la luz vascular. Además los macrófagos activados producen un tipo de IL que favorece el proceso inflamatorio y otras que colaboran con la supresión de la misma; además producen enzimas que degradan el tejido conectivo, debilitan la cápsula fibrosa, contribuyen a la desestabilización y rotura de la placa aterosclerótica.

Las citoquinas participan activamente en el proceso inflamatorio crónico del endotelio, por tanto cabe preguntarse ¿cuál sería el papel de las mismas en este proceso?

Papel de las citoquinas

Las citoquinas proinflamatorias tienen un rol fundamental en la aterosclerosis. De ellas la más potente es la IL-1, la cual puede existir como IL-1 α e IL-1 β y es producida principalmente por monocitos, macrófagos y células epiteliales. Ambas, pero especialmente la IL-1 β , tienen la capacidad de activar al receptor tipo 1 de IL-1 (IL-1R1) presente en diversos tipos de células como macrófagos y células vasculares. El efecto es la generación de más citoquinas proinflamatorias como IL-12, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores de la aterosclerosis como las metaloproteinasas.¹⁰ La producción de la IL-1 se da mediante la activación del inflamasoma, en especial el conocido como NLRP3, el cual es una estructura molecular presente en el citoplasma de macrófagos, células de músculo liso, células endoteliales, linfocitos T y células dendríticas. Un inflamasoma es un complejo multiproteico de señalización que participa en la respuesta inflamatoria innata ante estímulos catalogados como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs del inglés Pathogen-Associated Molecular Patterns) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs del inglés Damage-Associated Molecular Patterns).

La respuesta Th1 tiene un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis. Las citoquinas representativas de esta respuesta son IL-2, IFN- γ , TNF- β , TNF- α , GM-CSF. El IFN- γ se asocia con efectos como disminución de las fibras de colágeno de la capa fibrosa de la placa de ateroma, mayor expresión de antígenos en términos del complejo principal de histocompatibilidad tipo II, aumento de proteasas y quimiocinas, regulación positiva de moléculas de adhesión celular, inducción de citoquinas proinflamatorias y aumento de la activación de macrófagos y células endoteliales. Por otra parte, no es claro el papel de la respuesta Th2 en las placas de ateroma. El perfil de citoquinas propio de la respuesta Th2 implica a IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13.¹¹

Es conocido el papel del endotelio, monocitos, macrófagos y citoquinas, en el origen de la placa aterosclerótica.

¿Cuáles serían los cambios ocurridos a nivel molecular y celular en factores de riesgo implicados en la progresión de la aterosclerosis como son la Diabetes Mellitus, la Hipertensión Arterial, obesidad y tabaquismo?

Diabetes, Aterosclerosis y Respuesta Inmune

El paciente diabético desarrolla aterosclerosis de forma acelerada comparado con el no diabético, debido a un trastorno metabólico generalizado que incluye hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia, pérdida de la función reguladora del endotelio, tendencia a la vasoconstricción y a un estado protrombótico. La hiperglucemia por sí misma puede activar el factor nuclear κ -B (NFKB), capaz de incrementar la expresión de monocitos-macrófagos y VSMC (células del músculo liso vascular); puede promover la generación de ROS (Especies reactivas de oxígeno) que facilitan la oxidación de LDL, por acción de los productos finales de glicación avanzada (AGE) que se forman como resultado de una exposición prolongada de proteínas y lípidos a concentraciones elevadas de glucosa. Así mismo, los receptores para los AGE desempeñan un rol central en el proceso de rotura de la placa, y su sobreexpresión se asocia con aumento de reacción inflamatoria en macrófagos de placa de pacientes diabéticos. Incluso, los picos postprandiales de glucosa (aun con niveles en ayuno controlados) aumentan tanto la aterogénesis como los eventos cardiovasculares.¹²

Las concentraciones elevadas de glucosa realzan la secreción endotelial de endotelina 1 (ET-1), que altera el balance entre óxido nítrico (NO) y ET-1, favoreciendo la vasoconstricción y la disfunción endotelial en condiciones de resistencia a la insulina (RI). Esta última se refiere a un impedimento en la acción de la insulina en diversos tejidos, causado por la disminución de la sensibilidad tisular que provoca un incremento compensatorio de la secreción de la hormona denominado hiperinsulinemia.¹³

La hiperinsulinemia incrementa la actividad inflamatoria de leucocitos y podría favorecer la necrosis de la placa al acelerar la muerte de macrófagos (apoptosis), debido a la activación de estrés del retículo endoplásmico (RE), induciendo la producción de metaloproteinasa-9 (MMP-9), que es responsable de la inestabilidad y rotura de la placa. Así mismo podría desencadenar un estado aterotrombótico al incrementar la resistencia de plaquetas a agentes antiagregantes, y al estimular la producción de factores procoagulantes, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), factor VII, factor XII, fibrinógeno y activador tisular del plasminógeno.^{12;13}

Por otro lado, la resistencia a la insulina puede causar inactivación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), disminuyendo la producción de NO cuya función es reducir la activación de integrinas de plaquetas y leucocitos, previniendo trombosis y adhesión leucocitaria, así como reducir la expresión de genes proinflamatorios dependientes de NFκB. La producción de NO también puede inhibirse por la acción de AGE que reducen la fosforilación serina de eNOS. Igualmente, la proteína quinasa C activada en condiciones de hiperglucemia puede reducir los niveles de NO al inducir un barrido dependiente de ROS.¹²

La RI en la diabetes mellitus está relacionada con la dislipidemia (observada como consecuencia del metabolismo alterado de las lipoproteínas hepáticas), que al nivel de los adipocitos aumenta la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación. Este flujo incrementado de AGL al hígado estimula el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), produciendo una hipertrigliceridemia. Las VLDL intercambian, por acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) su contenido de triglicéridos (TG)

por ésteres de colesterol (CE) de las LDL y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el efecto en las primeras es una disminución de su tamaño y densidad (mayor probabilidad de oxidación y de penetración a la pared arterial), y en las segundas la disociación de la Apo-A1 reduce su habilidad para el transporte inverso de colesterol.^{12;13}

Es interesante señalar que la hiperhomocisteinemia duplica el riesgo de muerte en los pacientes diabéticos, y se especula que actúa incrementando el ya alto grado de estrés oxidativo existente en la DM tipo 2.¹²

En resumen, en los estados de hiperglicemia del paciente diabético se originan especies reactivas de O₂ que facilitan la oxidación de las LDL, además hay un aumento de la reacción inflamatoria de los macrófagos de la placa con la consiguiente reducción en la producción de óxido nítrico, un aumento de la reacción de la E-1 que favorece la vasoconstricción y la disfunción endotelial. El aumento de la actividad inflamatoria de los leucocitos en los estados de hiperinsulinemia puede favorecer la necrosis de la placa por muerte de macrófagos, y aumento de la resistencia de plaquetas por producción de procoagulantes acelerándose así los estados aterotrombóticos.

Hipertensión, Aterosclerosis y Respuesta Inmune

La HTA incrementa el riesgo de lesión de los lechos vasculares de órganos como la retina, el cerebro, los vasos sanguíneos, el corazón, y el riñón.¹⁴

Se ha demostrado que la muerte por enfermedad isquémica cardíaca e ictus se incrementa progresiva y linealmente a partir de 115mmHg de presión arterial sistólica PAS y de 75 mmHg de presión arterial diastólica PAD. Datos longitudinales obtenidos por el Estudio Framingham han indicado que los valores de PAS en el rango de 130 a 139 mmHg y de 85 a 89mmHg de PAD están asociados con más de dos veces de incremento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular comparados con los niveles por debajo de 120/80 mmHg.¹⁵

Existe una evidencia creciente que sugiere que la inflamación subclínica contribuye a la hipertensión arterial. En pacientes hipertensos se ha descrito un incremento en los niveles de TNF- α . Altos niveles de IL-6 se correlacionan con la presión arterial y pueden ser un factor de riesgo para la hipertensión.¹⁵

Se ha sugerido que el deterioro en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio que manifiestan los pacientes con HTA esencial podría ser atribuible mayormente a una reducción de la bioactividad del NO o algún tipo de alteración molecular responsable de una producción anormalmente reducida de este. La causa de la menor respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio en los hipertensos esenciales podría ser también debida a inactivación del NO liberado, o a una antagonización de su efecto por factores de acción constrictora. Por otra parte el endotelio puede producir radicales libres como anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radicales hidroxilo (OH^{\cdot}) o peróxido de hidrógeno (H_2O_2).^{16;17} El O_2 parece ser muy importante en la disfunción vascular hipertensiva y se produce fisiológicamente como resultado del metabolismo oxidativo mitocondrial o por actividades enzimáticas oxidativas, como las oxidasas dependientes de NADH/NAPDH, ciclooxigenasa, citocromo P450 reductasa, xantino oxidasa y lipooxigenasa. Además, el O_2 puede reaccionar con el NO, formando el anión peroxinitrito que carece de la actividad relajante sobre el músculo liso, participando en procesos de nitrosilación de proteínas, peroxidación lipídica, alteraciones de los ácidos nucleicos y de la expresión genética. Por lo tanto, un incremento de la producción de O_2 podría disminuir la disponibilidad del NO y la relajación dependiente del endotelio.¹⁶ Otro mecanismo de aumentar la producción de O_2 es a través de la reducción de la capacidad de degradación de SOD. La baja disponibilidad del NO ha sido relacionada con el aumento en la producción de ROS especialmente del radical anión superóxido O_2 . Este anión, al reaccionar con el NO, forma peroxinitrito (ONOO), que puede protonarse a ácido peroxinitroso (ONOOH), productos que están entre las especies más reactivas en los sistemas biológicos. En condiciones fisiológicas, los niveles del O_2 son modulados por sistemas atrapadores endógenos como la SOD (superóxido dismutasa), pero todo parece indicar que en la HTA esencial se produce un aumento de la generación de O_2 y una disminución de la actividad antioxidante de la SOD.¹⁷ Se ha demostrado que los individuos que presentan niveles más elevados de fibrinógeno, α_1 antitripsina, haptoglobina y ceruloplasmina, tienen mayor riesgo de

desarrollar hipertensión, lo que sugiere que la inflamación crónica puede ser un desencadenante.^{16,17}

La hipertensión es un factor de riesgo de eventos cardiovasculares. Se asocia a la reducción de la bioactividad y/o producción del óxido nítrico, incremento en la producción de radicales libres y de oxígeno, con el consecuente daño endotelial crónico que favorece la aterogénesis.

Obesidad, Aterosclerosis y Respuesta Inmune

La obesidad se encuentra asociada al progreso del volumen de las placas ateroscleróticas en comparación con los pacientes no obesos. El índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura/cadera se correlacionan con la prevalencia e incidencia de eventos cardiovasculares. El IMC es un marcador de progresión de placas; el aumento de la grasa corporal total y abdominal se acompaña de estrés oxidativo y disfunción endotelial. El endotelio ejerce función normal protectora anti-aterosclerótica, entre otras mediante la biodisponibilidad de Óxido Nítrico (ON), la inhibición de la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (EROs) y del estrés oxidativo, una acción antiinflamatoria y la reducción en la producción local de moléculas vasoconstrictoras. La producción experimental de obesidad se asocia al desarrollo de aterosclerosis; el aumento de la grasa corporal total y abdominal está ligada a alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, del estrés oxidativo y la producción aumentada de proteínas vasoconstrictoras como la Endotelina-1 (E-1).¹⁸

Los mecanismos patogénicos no son claros, pero se ha postulado que la obesidad podría generar resistencia insulínica, con la consiguiente hiperinsulinemia, esta aumenta el tono simpático y altera los iones intracelulares (retención de Na y Ca y alcalosis), lo que aumenta la reactividad vascular y la proliferación celular, se produce un síndrome plurimetabólico que es el nexo común en un número significativo de pacientes que elevan así su riesgo cardiovascular. Lo más frecuente de observar es una hipertrigliceridemia, con aumento leve del colesterol total, pero con una notoria disminución del colesterol de HDL (y por consiguiente un aumento de la relación colesterol total / colesterol HDL). El incremento de triglicéridos se debe a una mayor síntesis hepática (proveniente de un aumento de

la oferta de ácidos grasos libres en un estado de hiperinsulinemia por resistencia insulínica). Las LDL, que reciben triglicéridos, son metabolizados parcialmente por la lipasa hepática y se transforman en LDL pequeñas y densas, que tienen un mayor potencial aterogénico (mayor susceptibilidad a la oxidación y menor afinidad con los receptores apo B).¹⁹

En resumen el aumento de la grasa corporal total y abdominal se acompaña de estrés oxidativo y disfunción endotelial lo cual favorece la aterosclerosis.

Tabaquismo, Aterosclerosis y Respuesta Inmune

Se ha estimado que los fumadores tienen 2,5 veces más riesgo de enfermedad aterosclerótica que los no fumadores. El riesgo coronario se incrementa notablemente, incluso con exposiciones bajas. Se supone que el tabaco puede favorecer la trombosis o algún otro determinante de la estabilidad de la placa, así como la propia evolución de la lesión aterosclerótica. Los fumadores presentan un alto nivel de fibrinógeno, variable que se asocia al riesgo de aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares.²⁰

La nicotina es el compuesto químico gaseoso más conocido del cigarro. La nicotina del humo disminuye sensibilidad de los barorreceptores, aumenta la producción de la angiotensina II, e incrementa la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) que es un potente vasoconstrictor, lo cual aumenta los niveles de presión y las alteraciones en el sistema de conducción ventricular, también estimula una mayor concentración de trombina y fibrinógenos, se convierte este en fibrina por acción de la trombina y esta constituye la red que forma el coágulo, lo que favorece la formación de trombos plaquetarios intravasculares y ayuda la incidencia de infarto del miocardio o formas severas de anginas de pecho.²¹

El tabaquismo se encuentra asociado a niveles elevados de ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), reduce el efecto protector de este y aumenta por ello el riesgo de sufrir una enfermedad coronaria; constituye un perfil lipídico que favorece la formación de placas de ateroma.²¹

Los componentes tóxicos del humo del cigarro ocasionan disfunción endotelial de las paredes de las arterias, originadas por el estrés hiperoxidativo y, por tanto, el aumento de la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas y otros constituyentes plasmáticos, así como adhesión y migración de leucocitos y monocito-macrófagos mediados por LDL-oxidada al espacio subendotelial, lo que forma así una placa aterosclerótica elevando el riesgo de ataques al corazón.²¹

En general el tabaquismo se encuentra asociado a niveles elevados de ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), además a una disfunción endotelial de las paredes de las arterias, originadas por el estrés hiperoxidativo favoreciéndose así la formación de placas de ateroma.

Llegado este punto los autores del trabajo consideran que la acumulación de células inflamatorias, lipoproteínas y tejido fibroso en la túnica íntima arterial, está fuertemente ligada desde el punto de vista fisiopatogénico con las interacciones a nivel molecular y celular de diferentes factores que originan una respuesta inmune, todo lo cual condiciona la aparición de aterosclerosis. Además la progresión de esta enfermedad está vinculada con diferentes factores de riesgo como la Diabetes Mellitus, la Hipertensión Arterial, obesidad y tabaquismo.

Conclusiones

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico y generalizado, que involucra a numerosos sistemas del organismo y conlleva a una gran variedad de manifestaciones locales y sistémicas. Las elevadas concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad son la principal fuente de lípidos en las placas ateroscleróticas. El endotelio vascular desempeña un papel clave en la adhesión de los monocitos y en la conversión de estos en macrófagos, los cuales se transforman en células espumosas, causantes de la estría grasa favoreciendo así la aterogénesis. Los factores de riesgo asociados a la progresión de esta enfermedad tienen en común la disfunción endotelial, el aumento de las lipoproteínas de baja densidad y de especies reactivas de O₂, la disminución del óxido nítrico, así como la liberación de ácidos grasos libres.

Referencias Bibliográficas

1. Hernández-Guerra Y, Rodríguez-Gómez A, Villafuerte-Reinante J, Marrero-Silva I, Mora-Hernández C. Influencia de los radicales libres en la génesis de la aterosclerosis. Revista Finlay [revista en Internet]. 2020 [citado 2021 Ene 7]; 10(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/718>
2. Fauci AS, KasperDL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 17a edición. New York: McGraw Hill; 2008.
3. Anuario Electrónico Cuba 2019. Disponible en <http://estadisticas.cepal.org/cepalstat/> Anuario Cienfuegos 2019. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/13490>
4. C. Portilla E, Muñoz W, Sierra C. Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis. Revista Colombiana de Cardiología. 2014; 21(1). Disponible en:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332014000100009
5. Valdés Martín A, Naranjo Dominguez A. Enfermedad aterosclerótica subclínica. Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc. [Internet]. 2019; 25(4):[aprox. -487 p.]. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/906>
6. Pinilla Roa AE, Barrera Perdomo MP. Prevención en diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: enfoque médico y nutricional. Rev. Fac. Med . 2018; 66(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v66n3/0120-0011-rfmun-66-03-459.pdf>
7. Paz Barthelemy R, Mercadilla Ramírez S, Pérez Mola K, Barcelay Salvador N. LA ATEROESCLEROSIS DESDE UNA MIRADA MOLECULAR Y CELULAR [Internet]. Morfovvirtual2020. Nov 2020. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2020.sld.cu/index.php/morfovvirtual/morfovvirtual2020/paper/view/627/555>.

8. Triana de la Paz I, Aguado Besú Y, Navarro López E, Padrón Ortega R, Cabrera Roche B. BASES MOLECULARES DE LA ATEROSCLEROSIS. ASPECTOS GENÉTICOS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS. [Internet]. Morfovital 2018. Nov 2020. Disponible en :
<http://www.morfovital2018.sld.cu/index.php/morfovital/2018/paper/viewPaper/225/427>
9. Tribin Rivero K, Oro Montero LP, Hernández Ramírez I, Sánchez Artigas R, Ojeda Armas I. Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la aterosclerosis. CCM [revista en Internet]. 2020; 24(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en:
<http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3518>
10. Vargas Valverde M. El proceso inflamatorio como vínculo entre la aterosclerosis y el sistema inmunológico. Rev. Del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica. 2018 ; 24(2). Disponible en:
<http://revista.microbiologos.cr/wp-content/uploads/2018>
11. Capote GC, Moya BY, Infante ALY, et al. Citoquinas y moléculas de adhesión en el proceso aterotrombótico. Rev Cub de Tec de la Sal. 2016;7(4):43-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73181>
12. Perales-Torres AL ,Castillo-Ruíz O ,Castañeda Licón MT,Alemán-Castillo SE ,Jiménez Andrade JM. La diabetes y la alimentación determinantes en la progresión de aterosclerosis.Rev. Cardiol. Méx. 2016; 86(4). Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402016000400326
13. González CA, Malanco HLM, Sánchez ZMJ, et al. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. Rev Mex Cardiol. 2006;17(2):71-82. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2006/h062a.pdf>
14. García Sánchez N, León Álvarez JL. SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE BIOMARCADORES DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO COMPLICADA. Revista Cubana de

- Alimentación y Nutrición. 2016; 26(2) Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2016/can162f.pdf>
15. Azancot M. Alteraciones de la inmunidad innata, inflamación de bajo grado y progresión de la aterosclerosis subclínica en pacientes con enfermedad renal crónica y trasplantes renales[Internet]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017 . Disponible en:
<https://ddd.uab.cat/record/187334?ln=es>
16. Wagner Grau PG. Pathophysiology of arterial hypertension. An. Fac. med. [Internet]. 2010 Dic [citado 2021 Ene 01]; 71(4): 225-229. Disponible en:
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000400003&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832010000400003&lng=es)
17. Cobos S L. Endotelio e hipertensión arterial. An. Fac. med. [Internet]. 2014 Oct [citado 2021 Ene 01]; 75(4): 345-350. Disponible en:
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000400010&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000400010&lng=es)
18. Acosta-Martínez J. Obesidad y aterosclerosis. En: Bermúdez- Pirela, V, Herazo-Beltrán, Y. (Editores.), Aspectos básicos en obesidad. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2018. Pp.6070. Disponible en:
https://bonga.unisimon.edu.co/bitstream/handle/20.500.12442/2273/Cap2_Obesidadaterosclerosis.pdf?sequence=4&isAllowed=y
19. García Milian Ana Julia, Creus García Eduardo David. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016 Sep; 32(3). Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300011&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300011&lng=es)
20. Hernández Puentes YZ, Fernández Britto Rodríguez JE, Montero González T, Bacallao Gallestey J. Impacto del tabaquismo en la aterosclerosis coronaria de fallecidos por muerte violenta. Rev Cub Med Mil . 2018 Dic; vol.47(4). Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000400003&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572018000400003&lng=es)

21. Fernández González EM, Figueroa Oliva DA. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 Abr [citado 2020 Dic 30] ; 17(2): 225-235. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2018000200008&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2018000200008&lng=es)