

Recibido: 14.05.2019 | Aceptado: 20.08.2019

Palabras clave: Corazón, infarto, inflamación y sistema inmune.

# El sistema inmune, clave para entender las enfermedades cardiovasculares

ADRIANA ELIZABETH MONSIVÁIS URENDA  
*adriana.urenda@uaslp.mx*  
ELENA BERENICE MARTÍNEZ SHÍO  
ÁNGEL MARTÍN CÁRDENAS HERNÁNDEZ  
FACULTAD DE MEDICINA, UASLP





Los tejidos son materiales biológicos naturales constituidos por un conjunto complejo y organizado de células que existen bajo un delicado equilibrio el cual permite que los seres humanos vivan una vida saludable. Cuando este equilibrio se rompe aparecen las enfermedades. Todos hemos escuchado hablar de inflamación y lo relacionamos con hinchazón; sin embargo, así responde el sistema inmunológico de un organismo al daño causado a sus células y tejidos por microbios y por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Aunque dolorosa, la inflamación es normalmente una respuesta reparadora y puede ocurrir en todo el organismo.

Los órganos y tejidos necesitan oxígeno para realizar sus funciones vitales; éste es transportado por la hemoglobina de la sangre, una proteína de los glóbulos rojos que la lleva de los pulmones al resto del cuerpo. Cuando el flujo sanguíneo de las arterias es interrumpido, ocurre un infarto y, como consecuencia de la falta de oxígeno, la muerte de las células del tejido afectado, a este se le denomina isquemia. Hasta hace un par de décadas, se consideraba que los infartos cardiacos ocurrían por la obstrucción de las arterias coronarias debido a un cúmulo de grasa llamada ateroma. Ahora se sabe que el rompimiento de éste es lo que induce la formación de un coágulo y la obstrucción del flujo sanguíneo.

Pero, ¿qué ocasiona la ruptura de una placa ateromatosa? El proceso inflamatorio a cargo de las células del sistema inmune, que se activa al formarse el ateroma, es el responsable de ello y del daño al tejido cardíaco, además del proceso de cicatrización del corazón posterior a un infarto. Esto es estudiado en el Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina de la Facultad de Medicina de la Uni-

versidad Autónoma de San Luis Potosí, del cual hablaremos más adelante.

### Las enfermedades cardiovasculares como problema de salud

Las enfermedades cardiovasculares son un grave problema de salud en México. La enfermedad arterial coronaria, que es responsable de los ataques cardíacos (cardiopatía isquémica e infarto de miocardio) representa —junto con la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca— la primera causa de muerte en todo el país.

El estilo de vida actual, caracterizado por la dieta alta en grasas y carbohidratos y el sedentarismo, favorece la presencia de obesidad y de alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus, la hipertensión y la presencia de colesterol elevado en sangre. Estas enfermedades promueven el desarrollo de un proceso conocido como aterosclerosis, que es el engrosamiento de las paredes de las arterias debido a la acumulación de grasas y colesterol.

Las placas ateromatosas, responsables de la aterosclerosis, consisten en el engrosamiento de la capa íntima de las arterias, así como el depósito de lípidos, la acumulación de tejido conectivo —que sirve de soporte a diferentes estructuras del cuerpo— y, sobre todo, de células del sistema inmune. La ruptura de esta placa y el consecuente daño al endotelio —tejido que tapiza interiormente al corazón y otras cavidades—, inducen la formación de un trombo —coágulo— que obstruye el flujo sanguíneo. En el caso de las arterias coronarias, esto ocasiona un infar-

to agudo del miocardio. Actualmente se sabe que las causas de la ruptura de las placas ateromatosas incluyen la producción de sustancias inflamatorias por las células del sistema inmune; los mecanismos implicados en todo este proceso son un tema actual de investigación en todo el mundo.

Numerosos estudios han explorado los mecanismos implicados en el progreso de las enfermedades cardiovasculares, desde los relacionados con la ruptura de la placa ateromatosa hasta los observados en el infarto agudo de miocardio, el proceso de reparación del mismo y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Los resultados indican que la aparición de las enfermedades cardiovasculares depende en gran medida de los mediadores inflamatorios producidos por las células del sistema inmune, los leucocitos, que habitualmente responden a microorganismos dañinos y representan una protección, sin la cual sucumbiríamos a los patógenos del ambiente. Sin embargo, las células del sistema inmune pueden activarse en respuesta a otros estímulos, como las partículas de grasa oxidadas.

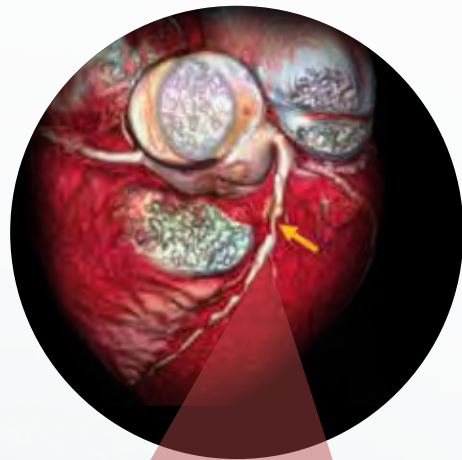
### El sistema inmune y su papel en las enfermedades isquémicas del corazón

Las células del sistema inmune son numerosas y diversas, tanto en su forma como en su función. Se clasifican en: leucocitos del sistema inmune innato, encargados de la identificación y remoción de sustancias extrañas presentes en órganos, tejidos, sangre y linfa, como los neutrófilos, monocitos, ma-

crófagos, células dendríticas y células NK; y del sistema inmune adaptativo como los linfocitos T y B, que eliminan o evitan las amenazas de patógenos.

Una de las poblaciones celulares del sistema inmune innato que atraen mayor atención a los investigadores en el área de la biomédica son los macrófagos, los cuales se encargan de fagocitar —ingerir— células dañadas, infectadas por microbios o desechos celulares, así como de secretar diversas sustancias como citocinas pro y antiinflamatorias. Sus precursores son los monocitos, células que se encuentran en la sangre y que viajan hacia los tejidos donde maduran y se convierten en macrófagos; es decir, anteriormente se pensaba que éstos únicamente participaban en la respuesta inmune al fagocitar microbios e inducir eventos inflamatorios, ahora se sabe que no es así: los macrófagos pueden inducir la reparación y cicatrización de tejidos, además de controlar la respuesta inmune.

En los pacientes con altos niveles de colesterol en sangre (hipercolesterolemia), las partículas de grasa —principalmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés)— entran en las arterias y son retenidas en la capa íntima, donde sufren modificaciones enzimáticas como la oxidación. Estas moléculas oxidadas (oxLDL) pueden ser reconocidas por los receptores presentes en la superficie de las células del sistema inmune innato, principalmente los macrófagos, que fagocitan estas partículas de grasa oxidadas, la acumulan dentro y la convierten —eventualmente— en lo que



- Monocito M1
- Monocito M2
- Monocito metabólico
- Linfocito Th1
- Célula NK
- Célula dendrítica
- Macrófago M1
- Citocinas inflamatorias
- Lipoproteínas (LDL)

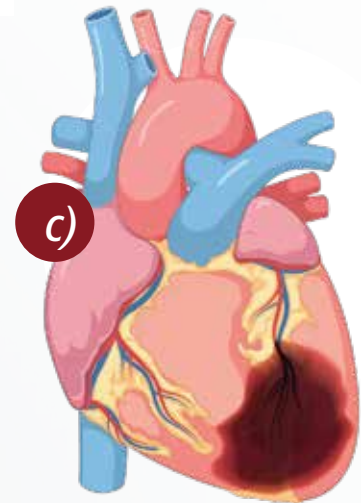
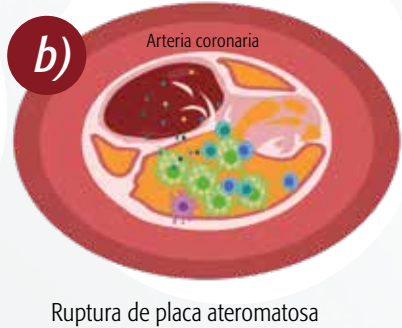


Figura 1. Historia natural de un infarto al corazón.  
Panel superior:  
Tomografía cardíaca que muestra la enfermedad aterosclerosa obstructiva en la arteria descendente anterior.

Panel inferior:

- a) Ateroma. Las partículas de lípidos –junto con macrófagos, células dendríticas y linfocitos T– infiltran la pared íntima de la arteria. Los monocitos circulantes salen de la circulación y entran en las placas de ateroma donde se diferencian a macrófagos, los cuales fagocitan las partículas lipídicas (LDL). Lo anterior induce la formación de células espumosas.
- b) Ruptura de placa ateromatosa e infarto agudo del miocardio.

se conoce como células espumosas. Además, cuando los macrófagos entran en contacto con las moléculas de grasa, se activan y producen una serie de moléculas inflamatorias (citocinas proinflamatorias, quimiocinas, proteasas de matriz y radicales libres).

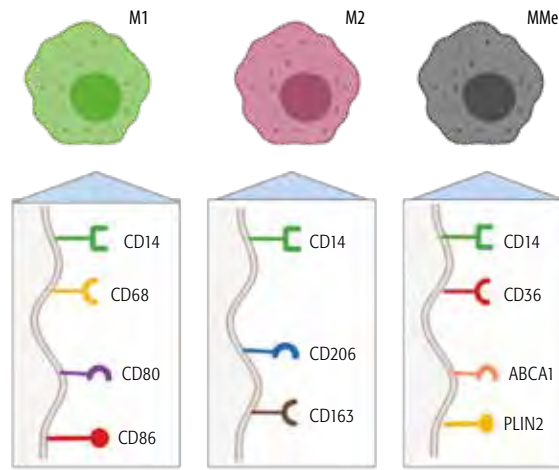
Las moléculas producidas por los macrófagos constituyen a los mediadores inflamatorios responsables de que la placa ateromatosa se vuelva inestable

y se rompa, con la consecuente formación de trombo y la obstrucción de los vasos sanguíneos (Göran, 2005). Pero los macrófagos no son las únicas células responsables de producir la inflamación, desestabilización y ruptura de la placa ateromatosa: las dendríticas, los linfocitos T y hasta las células asesinas naturales (*natural killer*, NK) también participan en promover o regular el proceso inflamatorio en la aterosclerosis (figura 1).

Al igual que los seres humanos en donde el color de pelo o de ojos define un tipo, por ejemplo caucásico o latino, el conjunto de receptores que estos expresan en su membrana celular les confiere lo que se conoce como fenotipo. Cada fenotipo específico se relaciona con una función particular; por ejemplo, aquellos macrófagos que presentan en su superficie celular a los receptores CD80 y CD86 reciben el nombre de macrófagos M1

o inflamatorios y su función principal es eliminar bacterias y células infectadas, mientras que los que expresan CD163 y CD206 se denominan M2 o antiinflamatorios y, a diferencia de los M1, su principal función es reparar los tejidos inflamados. Así, los diferentes receptores dictan la función de los macrófagos.

Los macrófagos también responden a proteínas solubles llamadas citocinas. Éstas representan una forma de comunicación celular y se encuentran en la sangre como en los diferentes tejidos. Existen citocinas que promueven la inflamación, denominadas citocinas proinflamatorias, e incluyen al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y a la interleucina 6 (IL-6). Al contrario, otras citocinas actúan contra la inflamación como la interleucina 10 (IL-10). Las citocinas presentes en el microambiente de los macrófagos son entonces las que promueven la diferenciación de éstos hacia un fenotipo M1 o M2. Existen otros fenotipos recientemente descri-



**Figura 2.** Marcadores fenotípicos de distintas poblaciones de macrófagos.

**Abreviaturas:**  
**M1** = macrófagos M1 o proinflamatorios  
**M2** = macrófagos M2 o antiinflamatorios  
**MMe** = macrófagos metabólicamente activados.

tos, como los metabólicamente activados o MMe (figura 2) (Kratz, 2014), que son diferentes a los M1 y M2.

### Los macrófagos, héroes y villanos en la enfermedad arterial coronaria

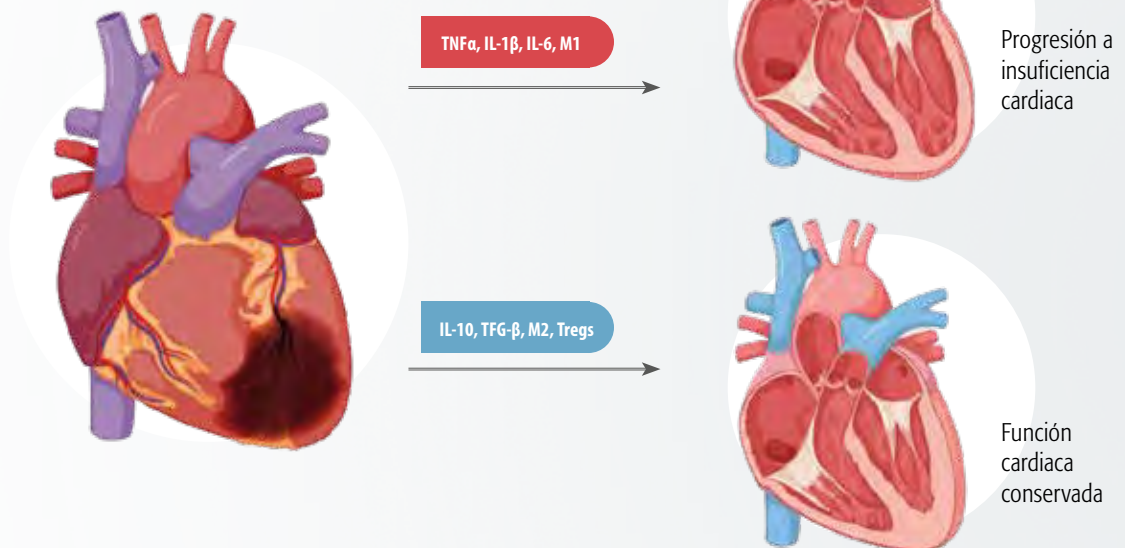
Los macrófagos están implicados en una gran variedad de patologías, como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, aterosclerosis y obesidad. Estas enfermedades son diversas, pero todas se caracterizan por un estado de inflamación en el cual participan los monocitos/ma-

crófagos proinflamatorios y una producción elevada de citocinas, como TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 (Moore, 2015).

Como se mencionó antes, en la aterosclerosis los macrófagos inflamatorios promueven que se rompa la placa aterosclerótica y se obstruyan las arterias coronarias. Generan además daño al tejido cardíaco, a través de la producción de citocinas proinflamatorias en el corazón infartado. La lógica nos dice que elimi-

**Figura 3.** Factores inmunológicos involucrados en el remodelado cardíaco posterior al infarto agudo al miocardio.

**Abreviatura:**  
 TNF $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa  
 IL-1 $\beta$  = interleucina 1 beta  
 IL-6 = interleucina 6  
 M1 = macrófagos M1  
 IL-10 = interleucina 10  
 TFG- $\beta$  = factor de crecimiento transformante beta  
 M2 = macrófagos M2  
 Tregs, Linfocitos T reguladores.  
 (ver hoja de notas 15)



nar estas células —o bien bloquear sus citocinas— ayudaría a disminuir el daño en un infarto de miocardio; lo interesante es que esta inflamación también es necesaria para la curación del tejido infartado. Algunos investigadores han realizado experimentos con ratones, a los cuales se les induce un infarto al corazón mediante el ligamiento de las arterias cardiacas; posteriormente, utilizaron medicamentos para bloquear el TNF- $\alpha$ , por lo tanto, la activación de macrófagos e inflamación, y lo que observaron de forma inesperada fue una mala cicatrización e incluso ruptura cardiaca (figura 3).

Pero como no todo es sencillo en la naturaleza, la formación de una cicatriz adecuada —que mantenga la estructura y función del corazón dañado— requiere de la acción de otro tipo celular: células con función reguladora. En ausencia de regulación, el proceso inflamatorio persiste, lo que conlleva a un daño crónico y a una

inadecuada cicatrización, es decir, tras un infarto, el sistema inmune juega una función dual.

En la primera etapa, las células inflamatorias son importantes para eliminar el tejido dañado. En la segunda, las células reguladoras son necesarias para lograr que el tejido sane de forma adecuada y el corazón mantenga su función contráctil. Las células implicadas en la etapa de cicatrización y curación son aquellas que secretan citocinas antiinflamatorias, como macrófagos M2 y linfocitos T reguladores (Tang *et al.*, 2012). Cuando la respuesta inflamatoria no es controlada y prevalecen células como neutrófilos, macrófagos M1 y linfocitos T efectoros Th1 en el tejido cardiaco, el estado inflamatorio prevalece y se genera una cicatrización anormal del corazón dañado tras el infarto, que puede conducir al desarrollo de insuficiencia cardiaca, la cual impide al corazón bombear suficiente sangre al organismo.

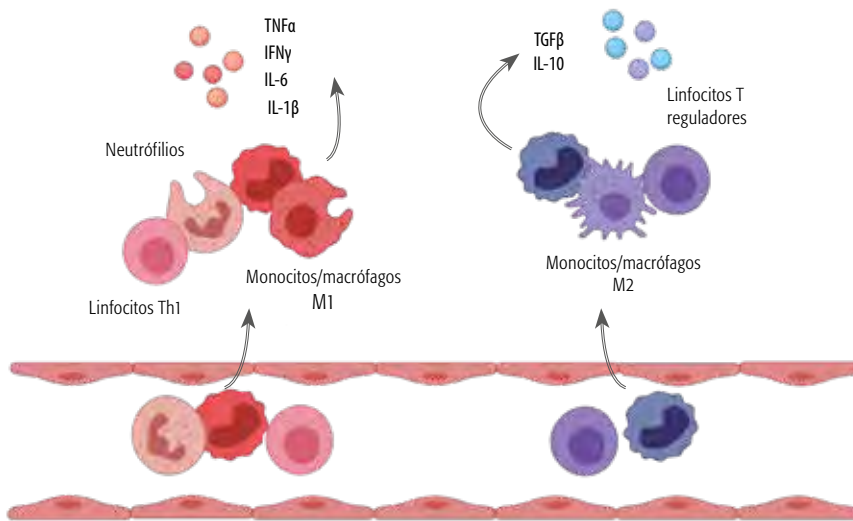


Figura 4. Reclutamiento de células con características proinflamatorias y antiinflamatorias en el tejido dañado y su patrón de producción de citocinas.

- Abreviaturas:
- TNF $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa
  - IFN $\gamma$  = interferón inmune tipo II
  - IL-6 = interleucina 6
  - IL-1 = interleucina 1 beta
  - TGF $\beta$  = factor de crecimiento transformante beta
  - IL-10 = interleucina 10



**ADRIANA  
ELIZABETH  
MONSIVÁIS  
URENDA**

Doctora en Ciencias Biomédicas por la Facultad de Medicina de la UASLP. Actualmente se desempeña profesionalmente en el Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina de la Facultad de Medicina de la UASLP, en donde trabaja en el proyecto "Papel regulador de células de la inmunidad innata en remodelado cardiaco negativo post-infarto agudo al miocardio".



La regulación de la respuesta inflamatoria es complicada, pues involucra efectos bidireccionales, aditivos y, a la vez, contrarios entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias, además implica múltiples células y vías moleculares. Es probable que todos los tipos celulares involucrados en la reparación cardiaca también participen en la represión y resolución de la respuesta inflamatoria; no obstante, se desconocen cuáles son las células que impulsan la inhibición de la inflamación. Se cree que los mismos macrófagos al diferenciarse hacia un fenotipo M2 participan en la disminución de la inflamación.

### El estudio del sistema inmune y las enfermedades cardiovasculares en la UASLP

En la sección de Medicina Molecular y Traslacional del Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina de la Facultad de Medicina se trabaja para encontrar las relaciones entre diferentes elementos del sistema inmune con algunas de las enfermedades cardiovasculares más relevantes. Nuestro grupo de investigación estudia a los macrófagos y a otras células de la inmunidad innata provenientes de pacientes con infarto al corazón, con el fin de encontrar posibles anomalías en la cantidad o en la función de estas.

Hemos observado que las células NK, que hasta hace algunos años no se habían tomado en cuenta como elementos claves para entender el proceso inflamatorio en el infarto agudo al miocardio, participan en éste al producir citocinas y al regular el proceso

de reparación posterior a un evento agudo de daño cardiaco. Ello puede ayudarnos a entender por qué en algunos pacientes su corazón cicatriza de forma adecuada su corazón tras un infarto, mientras que otros desarrollan insuficiencia cardiaca.

Todo esto no sólo es importante para comprender mejor lo que sucede en una de las enfermedades de más importancia en el país, sino que además nos permitirá desarrollar estrategias para poder identificar a aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones tras un infarto al corazón. **UP**

#### Referencias bibliográficas:

- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), pp. 1685-1695. Recuperado de: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043430?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043430?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed)
- Kratz, M., Coats, B. R., Hisert, K. B., Hagman, D., Mutskov, V., Peris, E., Schoenfelt, K. Q., Kuzma, J. N., Larson, I., Billing, P. S., Landerholm, R. W., Crouthamel, M., Gozal, D., Hwang, S., Singh, P. y Becker, L. (2014). Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct pro-inflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metabolism*, 20(4), pp. 614-625. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192131/pdf/nihms624439.pdf>
- Moore, K., Sheedy, F. y Fisher, E. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13(10), pp. 709-721. Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/nri3520>
- Ismahil M. A., Hamid, T., Bansal, S. S., Patel, B., Kingery, J. R. y Prabhu, S. D. (2014). Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: critical importance of the cardiosplenic axis. *Circulation Research*, 114(2), pp. 266-82. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928520>
- Tang, T. T., Yuan, J., Zhu, Z. F., Zhang, W. C., Xiao, H., Xia, N., Yan, X. X., Nie, S. F., Liu, J., Zhou, S. F., Li, J. J., Yao, R., Liao M. Y., Tu, X., Liao, Y. H y Cheng, X. (2012). Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction. *Basic research in cardiology*, 107(1), p. 232. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189560>