



Inflamación en la enfermedad aterosclerótica

Carlos G. Santos-Gallego^{a,b} y Juan Jose Badimon^{a,b*}

^a Atherothrombosis Research Unit

^b Mount Sinai Heart. Mount Sinai School of Medicine. New York City, NY. USA

PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;
Macrófago;
Inflamación;
Inmunidad innata;
Inmunidad adaptativa;
Linfocito; Estados
Unidos de América.

Resumen La inflamación juega un papel crítico y muy importante en la génesis y manifestaciones clínicas de la enfermedad arterioesclerótica. La inflamación juega un papel dual, inicialmente sirve de herramienta de defensa que en ciertas ocasiones puede convertirse en un factor agravante. Inicialmente, los macrófagos sirven como un mecanismo de defensa mediante la internalización del material lipídico depositado dentro de la pared arterial, pero, a menos que los factores de riesgo cardiovascular se controlan adecuadamente, los macrófagos experimentan un proceso de apoptosis que favorece la progresión y vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas.

La respuesta inmunológica de nuestro organismo está mediada por dos procesos diferentes; uno es innato y el otro es adaptativo. La inmunidad innata es inmediata, y responde sólo a unos pocos cientos de moléculas o agentes; mientras que la adaptación es más eficaz y selectiva, pero requiere cierto tiempo antes de que ofrezca una respuesta óptima. Ambas respuestas inmunitarias están implicadas en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

La importancia de la inflamación en la arteriosclerosis ha generado una gran carrera para encontrar alguno de los múltiples biomarcadores inflamatorios existentes como factor predictivo de riesgo de sufrir un evento. Desgraciadamente, hasta el momento no creemos que exista ningún biomarcador al que podamos considerar ideal por su poder predictivo.

Más recientemente, se ha usado la medición de la densidad y de la actividad de los macrófagos en las lesiones ateroscleróticas mediante 18 FDG-MRI y / o PET / CT como marcador surrogado de la actividad inflamatoria de la placa aterosclerótica.

KEYWORDS

Atherosclerosis;
Macrophages;
Inflammation; Innate
immunity; Adaptative
immunity;
Lymphocyte; USA.

Inflammation on Atherosclerotic Disease

Abstract Inflammation plays a major role in the development and progression of atherosclerosis. Inflammation could be defined as a “double edge knife”. Initially, macrophages serve as a defensive mechanism by internalizing the lipid material deposited within the arterial wall. But unless the cardiovascular risk factors are properly controlled, the same macrophages undergo apoptosis facilitating the development and vulnerability of the lesions.

*Autor de correspondencia: Professor de Medicina/Cardiología. Director Atherothrombosis Research Unit. Mount Sinai Heart. New York City, NY, USA. Teléfono: 1-212-241.8484. Correo electrónico: Juan.Badimon@mssm.edu (J. J. Badimon).

The immunologic response of our organisms is mediated by two different processes; one is the innate and the other is adaptive. The innate immunity is immediate but responds only to few hundred of molecules or agents; while the adaptive is more efficacious and selective but requires certain time prior offering an optimal response.

The importance of the inflammation in atherosclerosis has triggered an active search for the "silver bullet" or this systemic biomarker capable of identify patients at high risk for an event. Unfortunately, so far we do not have a clear contestant for such title as silver bullet.

More recently, we have taken advantage of the density and activity of macrophages in existing atherosclerotic lesions for characterizing their inflammatory activity using 18FDG-MRI and/or PET/CT.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) de etiología aterotrombótica es la primera causa de muerte en el mundo occidental^{1,2}. Aunque tanto en Hispanoamérica como en España hay una incidencia menor de ECV que en los países del norte de Europa³, debemos tener en cuenta que los ingresos a causa de síndrome coronario agudo (SCA) sufren un incremento anual del 1.5% y nos estamos acercando a las cifras europeas⁴. Por ello, es necesario aumentar nuestro conocimiento sobre la ECV, tanto a niveles etiopatológico como terapéutico, a fin de poder afrontarla con una estrategia multifactorial.

Hasta hace poco más de dos décadas, el concepto predominante para explicar la aterosclerosis consistía en una denudación endotelial que conllevaba la agregación de las plaquetas, liberación de factores de proliferación de células de músculo liso en la íntima arterial, engrosamiento de la pared arterial con el consiguiente estrechamiento de la luz arterial típica de ECV. Hoy en día hemos sustituido este modelo de lesión por un modelo más refinado al demostrarse el papel tan importante que juega la respuesta inflamatoria en el proceso aterogénico. Esta revolución ha generado conocimiento fisiopatológico, clínico y nuevas armas para el diagnóstico y tratamiento de la ECV.

De hecho, la visión actual del proceso aterogénico ha evolucionado mucho desde la visión inicial descrita en el párrafo anterior. En condiciones normales, las células endoteliales de la pared arterial resisten la adhesión y agregación de leucocitos y promueven la fibrinólisis generando un ambiente antiaterogénico. Cuando el endotelio se activa (proceso denominado "disfunción endotelial") por estímulos tales como la presencia de la hiperlipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad y la diabetes mellitus entre otros; las células endoteliales disfuncionales, no únicamente facilitan la penetración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) al espacio subendotelial donde serán oxidadas (ox-LDL), sino que además expresan una serie de moléculas de adhesión con propiedades quimotácticas (Selectina, V-CAM, I-CAM, etc.) que reclutan selectivamente diversas clases de leucocitos. Los monocitos circulantes en la sangre se adhieren a la disfuncional superficie endotelial a través de las moléculas de adhesión, proceso conocido como "*homing*", que facilitan su internalización en el espacio subendotelial, donde se transforman en macrófagos. Dada la alta toxicidad de las ox-LDL, éstas son fagocitadas por los

macrófagos a través de unos receptores específicos (scavenger A y CD36). El citoplasma de los macrófagos se llena de partículas lipídicas, dando al macrófago la típica apariencia microscópica de células espumosas ("*foam cell*") en las lesiones ateroscleróticas. Estos macrófagos activados liberan más citoquinas, favoreciendo el reclutamiento de nuevos macrófagos y la replicación de las células musculares lisas, lo que perpetúa el proceso inflamatorio con el consiguiente engrosamiento de la pared arterial. No obstante, los niveles muy elevados de ox-LDL resultan tóxicos para los macrófagos y estos inician el proceso de apoptosis o muerte celular programada. Durante la apoptosis, se liberan al espacio extracelular 1) el material lipídico acumulado en el citosol, 2) citocinas adicionales y enzimas tales como metaloproteinasas (MMPs) y el factor tisular procoagulante (TF). El resultado de estos procesos conlleva a la formación de un núcleo necrótico extracelular rico en material lipídico y MMPs y TF. Esta configuración es la que corresponde a la típica lesión arteriosclerótica "vulnerable" o de "alto riesgo". Estas lesiones se llaman así porque bajo ciertas condiciones, la actividad enzimática de las MMP debilita la cubierta fibrosa que protege el núcleo lipídico, haciendo que la lesión se ulcere. La rotura de la lesiones facilita la interacción de la sangre circulante con los componentes internos de la lesión, como el TF, iniciando un proceso trombótico que puede llegar a obstruir completamente la circulación sanguínea en ese vaso y producir un síndrome coronario agudo. La gravedad del síndrome agudo coronario está modulado por la magnitud y estabilidad del trombo formado en la placa rota.

Inmunidad innata en aterosclerosis

El desarrollo evolutivo ha aumentado considerablemente la complejidad y la eficacia de la respuesta inflamatoria. La inflamación es un mecanismo de defensa frente a las infecciones y cualquier tipo de daño (lesión tisular). Los mecanismos inflamatorios también participan en la reparación de tejidos dañados. Existen dos tipos de respuesta inflamatoria, la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

La inmunidad innata se trata de una respuesta rápida pero burda, tan sólo a unos pocos cientos de antígenos, que ocurre a través de mediadores preformados, anticuerpos "naturales" (preexistentes en el huésped sin necesidad de contacto previo con el antígeno), el sistema del complemento y familia de receptores celulares que responden

inmediatamente sin necesidad de “educación previa” del sistema inmune. El sistema fagocítico mononuclear, los polimorfonucleares y las células profesionales presentadoras de antígenos (células dendríticas) son las principales células implicadas en la inmunidad innata.

Los receptores más importantes de la inmunidad innata son los receptores “scavenger” (implicados en la captación de lipoproteínas) y la familia de los receptores de membrana llamados Toll-Like Receptors (TLR's) los cuales se encuentran en todas las células que regulan la respuesta inmune excepto los neutrófilos. Fueron descritos por primera vez en la *Drosophila melanogaster*; pertenecen a la familia de receptores conocidos como PRR los cuales se caracterizan por reconocer patrones de estructuras de distintos microorganismos, el ejemplo más conocido es el LPS (lipopolisacárido) presente en la membrana externa de bacterias gram-negativas.

¿Cuál es la implicación de la inmunidad innata en el proceso aterosclerótico?

La implicación y el papel del sistema los monocitos/macrófagos en la aterosclerosis ya lo hemos comentado anteriormente. Su papel crítico en el inicio y progresión de aterosclerosis se ha demostrado en ratones con expresión disminuida de receptor de M-CSF (“factor estimulante de colonias de macrófagos”). Estos estudios demuestran que los monocitos son participantes activos en la progresión de la aterosclerosis, y no meros respondedores pasivos a la inflamación intercurrente⁵.

Asimismo hay una gran heterogeneidad en la población de macrófagos según se trate de humano o animales de experimentación comúnmente utilizados en estudios de aterosclerosis.

1. En humanos: Passlick demostró en 1989 que los monocitos humanos se pueden clasificar según la expresión de proteínas transmembranales específicas como: CD14 y CD16⁶. El subtipo más frecuente (85% del pool de monocitos) es rico en CD14 y negativo para CD16 (CD14+/CD16-), mientras que un pequeño porcentaje son CD14-/CD16+. La evidencia científica sugiere que los monocitos CD16- son inflamatorios pues expresan altos niveles de CCR2 (receptor de MCP-1, proteína quimiotáctica para macrófagos) y liberadores de mieloperoxidasa⁷.
2. En el modelo murino: se han detectado dos subpoblaciones de monocitos: una con una elevada presencia de Ly-6C (o Gr-1, Ly-6C^{high}) y otra con una presencia reducida de Ly-6C (Ly-6C^{low}).

Basados en la expresión de los receptores de quimiocinas CCR2 (receptor de MCP-1, proteína quimiotáctica para macrófagos) y CX3CR1 (receptor de fractalkina), los monocitos de ratón Ly-6C^{high} (CCR2^{high}/CX3CR1+) se asemejan a los monocitos humanos CD16-, mientras que los monocitos murinos Ly-6C^{low} (CCR2+/CX3CR1^{high}) son similares a los monocitos humanos CD16+. Este hallazgo es muy importante porque permite estudiar las consecuencias funcionales de la heterogeneidad de los monocitos en modelos murinos. En el ratón, los monocitos Ly-6C^{high} son potentes mediadores inflamatorios, mientras que los monocitos Ly-6C^{low} (inicialmente llamados residentes por su capacidad de acumularse sin

importar el status inflamatorio) son importantes en la resolución de la inflamación⁸. De hecho, la hiperlipidemia aumenta la proporción de monocitos Ly-6C^{high}⁹.

Una vez reclutados, los diferentes tipos de monocitos median distintas actividades biológicas: los monocitos Ly-6C^{high} expresan TNF- α , IL-1, mieloperoxidasa, MMP, catepsinas y por tanto regulan la actividad proinflamatoria; mientras que los monocitos Ly-6C^{low} expresan IL-10, TGF- β y el factor proangiogénico VEGF y desempeñan por tanto una función reparativa⁸.

Los macrófagos se designan como M1 o M2 según sean activados por la vía clásica (lipopolisacárido o interferón- γ) o por la vía alternativa (IL-4 o IL-13), respectivamente. Los marcadores de activación M1 son CD80, CD86, iNOS y CD11b, y dichos macrófagos M1 liberan TNF- α , IL-1, IL-6, por lo cual son proinflamatorios. Por su parte, los marcadores de activación M2 son el receptor de manosa (CD206), arginasa 1, CD36, CD163, IL-10, FIZZ 1, YN1, a la vez que dichos macrófagos M2 se caracterizan por liberar TGF- β . Por eso se suele considerar que los monocitos Ly-6C^{high} preferiblemente dan lugar a macrófagos M1, mientras que los monocitos Ly-6C^{low} darán lugar a macrófagos M2.

Los mastocitos están asimismo muy implicados en la aterosclerosis¹⁰ mediante la liberación de pequeñas moléculas vasoactivas tales como histamina y leucotrienos, proteasas de serina determinados.

La fagocitosis de las moléculas oxLDL por los receptores scavengers desencadena la liberación de varias citoquinas inflamatorias como la MCP-1, Lp-PLA2, apo CIII, etc.

La MCP-1 (proteína quimiotáctica para macrófagos) es la responsable de la perpetuación del reclutamiento de macrófagos. La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2) genera fosfolípidos a partir de las ox-LDL. Las apolipoproteínas CIII, constituyentes de lipoproteínas asociadas a triglicéridos, que se unen al receptor TLR2 para aumentar la respuesta inflamatoria proaterogénica¹¹.

La inmunidad innata también está implicada en la interrelación entre trombosis e inflamación. Por ejemplo, las prostaglandinas producidas por la enzima ciclooxigenasa (COX) influyen tanto en la inflamación como con efecto antitrombótico; por ello los inhibidores de los COX2 pueden aumentar el riesgo trombótico. Asimismo la activación de las plaquetas secreta citoquinas proinflamatorias preformadas y acumuladas en los alfa-gránulos del citoplasma y exteriorizar en su membrana la molécula CD40-L conocida como ligando de CD40 (CD154). La CD40-L facilita la interacción de las plaquetas activadas con el endotelio activado (que expresa CD40) favoreciendo el anclaje y formación del trombo en la placa de ateroma. Las plaquetas también liberan otro mediador proinflamatorio, la proteína MRP8/14¹² (myeloid-related protein8/14), que se une al receptor TLR4 de los monocitos y que, por un lado activa por un lado la inmunidad innata¹³, mientras que por otro lado induce la apoptosis de células endoteliales¹⁴.

Inmunidad adaptativa en aterosclerosis

La respuesta inmune adaptativa es filogenéticamente de origen mucho más reciente a lo largo de la evolución. Esta línea de defensa, en contraste con la inmunidad natural, es más lenta y requiere de una cierta “educación” del sistema inmune. Para su activación requiere un contacto previo con

el antígeno y necesita de un periodo de tiempo para desarrollar una óptima respuesta inmunológica. Ejemplos paradigmáticos son la respuesta celular o humoral (con anticuerpos) a una vacuna que suele requerir semanas o meses tras la vacunación con el antígeno para que desarrolle su actividad protectora. Otra diferencia con la respuesta innata es la exquisita especificidad de la inmunidad adaptativa.

La respuesta adaptativa es capaz de reconocer millones de estructuras específicas frente a los cientos de patrones moleculares reconocidos por la inmunidad innata.

Cada vez existen más evidencias científicas apoyando la hipótesis de una función reguladora de la inmunidad adaptativa en el proceso aterogénico. Los linfocitos CD3⁺ interactúan con las células dendríticas (las células presentadoras de antígenos) e inician una respuesta inmune. Las células dendríticas están muy presentes en las placas de ateroma y en los ganglios linfáticos de esa región anatómica, donde presentan antígenos a las células T (CD3⁺) junto con moléculas coestimuladoras que inician la inmunidad adaptativa. Los antígenos que más frecuentemente dan lugar a esta inmunidad adaptativa son componentes de lipoproteínas oxidadas (aunque las proteínas de choque térmico y ciertas estructuras bacterianas también son capaces de darlo). Dicho clon de células T (CD3⁺) reconoce el antígeno y prolifera para ampliar la respuesta inmune; esta amplificación es la responsable del retraso en la inmunidad adaptativa que es mucho más específica estructuralmente que la inmunidad innata (“rápida y burda”). Existen diferentes tipos de células implicadas en la inmunidad adaptativa:

a. **Respuesta celular:** está mediada por linfocitos T, existen diferentes subtipos de linfocitos T que intervienen en la modulación de ésta respuesta, a saber:

- **Linfocitos CD4⁺:** Expresan el marcador CD4⁺ en su membrana y reconocen antígenos presentados por las células dendríticas. Los linfocitos CD4⁺ son el principal grupo de linfocitos presentes en la placa aterosclerótica y desempeñan un papel fundamental en el proceso aterogénico. Ratones deficientes en CD4⁺ desarrollan menor aterosclerosis¹⁵, mientras que al reconstituir su médula ósea con linfocitos CD4⁺ exhiben una aterosclerosis muy marcada¹⁶. Por ello, los linfocitos CD4⁺ parecen desempeñar un papel proaterogénico durante la progresión de la enfermedad.
- **Linfocitos CD8⁺:** Un tercio de los linfocitos T presentes en las lesiones ateroscleróticas presentan el receptor de membrana CD8⁺ y reconocen antígenos presentados por muchos tipos celulares mediante el complejo HLA, principalmente virus y células infectadas.

La principal misión de los linfocitos T es citotóxica, es decir destruir células enfermas (infectadas, tumorales, entre otras) mediante contacto célula-célula. Por ello, los linfocitos T tienen la capacidad de destruir las células de músculo liso vascular que forman la capa fibrosa de la placa de ateroma, así como los macrófagos, con lo que promueven la inestabilización de las lesiones ateromatosas²⁰. No obstante, su efecto no es tan marcado como el de los linfocitos

B; los linfocitos T parecen desempeñar un papel menor en la aterogénesis en circunstancias normales²¹, pero pueden contribuir en cierta manera al desarrollo de la placa o a su inestabilización²². Un subtipo especial de éstos son las células NK (“natural killers” o “asesinos naturales o asesinas natas”) las cuales reaccionan ante moléculas presentadas por el grupo de glicoproteínas CD, que al interactuar producen un efecto proinflamatorio que favorece la aterosclerosis²³.

- **Linfocitos T helper o Linfocitos Th:** La *respuesta linfocitaria Th1* (“equivalente” a la respuesta M1 de los macrófagos) amplifica vías metabólicas proinflamatorias mediante la secreción de citocinas y de interferón- γ y parece aumentar la aterosclerosis. Las *células Th17* son un subtipo específico de linfocitos Th1 con importante actividad proinflamatoria.

En la *respuesta Th2* se secretan las citocinas que modulan la inflamación (como IL-4, que promueve la inmunidad humoral); el papel de la respuesta Th2 en aterosclerosis aún no está claro, con literatura sugiriendo efectos antiaterogénicos¹⁷ mientras otras investigaciones apuntan a una posible implicación en los aneurismas¹⁸. De cualquier forma, las lesiones ateroscleróticas humanas presentan una polarización Th1 vs Th2 menos acentuada que en modelos murinos.

- **Linfocitos T reguladores (Linfocitos Treg)** aparentemente intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis. De hecho, el bloqueo de las señales inductoras de la respuesta mediada por los linfocitos Treg (TGF- β) acelera la aterosclerosis¹⁹. Por ello, parece que las respuestas Th1 y Th17 son proaterogénicas, mientras que las respuestas Th2 y la mediada por linfocitos Treg son antiateroscleróticas.

- b. **Respuesta humoral:** mediada por linfocitos B, secretores de anticuerpos. Diversas líneas de investigación sugieren que la inmunidad humoral mediada por anticuerpos, atenúa la aterosclerosis mientras que la inmunidad celular la incrementa. Un ejemplo de lo antes mencionado se ejemplifica con la esplenectomía que como se sabe el bazo es el órgano donde se almacenan, maduran y secretan la mayor cantidad de linfocitos B (CD19⁺ y CD20⁺). Posterior a la esplenectomía, aumenta el proceso aterogénico²⁴. Asimismo se ha demostrado que los ratones hipercolesterolémicos desarrollan una respuesta humoral muy potente contra epítomos de moléculas ox-LDL²⁵. Basada en esta menor severidad de la aterosclerosis al desarrollar una respuesta humoral, una moderna y atractiva línea de investigación, llevada a cabo por Goran Erikson, consiste en “vacunar” contra ox-LDL como medida para mitigar el proceso aterogénico.

Papel predictivo de los biomarcadores inflamatorios

El papel tan importante de los procesos inflamatorios en la génesis y progresión de la aterosclerosis ha desencadenado

una búsqueda de marcadores en los pacientes capaces de identificar a aquellos sujetos con riesgo de sufrir un evento cardiovascular. A pesar de la larga lista de candidatos, la realidad es que cuanto más se estudia uno de estos biomarcadores, menor es la evidencia que soporta su uso como agente predictor.

Por ello, no nos ocuparemos de este apartado; simplemente decir que si tuviese que escoger entre todos los biomarcadores los que tienen un mayor peso de evidencia quizás sean la proteína C-reactiva (PCR), péptido natriurético cerebral (BNP), mieloperoxidasa oxidativa (MPO) o la fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas (Lp-PLA2).

Ejemplo de aplicación de la inflamación a las técnicas de imagen

Recientemente se ha aprovechado el conocimiento de los procesos celulares y moleculares de la aterosclerosis para el desarrollo de nuevas técnicas de imagen (técnicas de imagen molecular) que potencialmente son capaces de detectar estadios precoces de enfermedad basado en su actividad inflamatoria. Las técnicas de imagen molecular pueden considerarse un equivalente *in vivo* a las técnicas de inmunohistoquímica. El objetivo de estas técnicas es identificar diferentes moléculas y/o células, a través de marcadores con contraste, que realzan la señal allí donde se depositan. El agente de contraste debe identificar la diana u objetivo, con una alta especificidad y a la vez con la suficiente intensidad de señal para poder ser detectada y diferenciada de las zonas no contrastadas.

La imagen por resonancia magnética (IRM) es una de las técnicas de imagen que más permite la aplicación de la imagen molecular. Las técnicas de imagen molecular se han utilizado para la visualización de trombos²⁶ (mediante contrastes unidos a anticuerpos dirigidos contra la fibrina, los receptores plaquetarios), de angiogénesis²⁷ (contrastos dirigidos contra la integrina $\alpha v\beta 3$, expresada por las células endoteliales únicamente durante la angiogénesis), o bien para visualizar inflamación (contrastos unidos a anticuerpos dirigidos contra receptores de adhesión presentes durante procesos inflamatorios, como VCAM 1 e ICAM 1²⁸). Además se ha reportado en modelos de conejo que las partículas paramagnéticas de óxido de hierro (USPIO) son fagocitadas por los macrófagos, lo cual nos permite cuantificar la proporción de macrófagos en las placas²⁹.

Los isótopos radiactivos (radionucleidos), a través de su unión con diferentes compuestos, son capaces de detectar diferentes procesos moleculares y celulares, proporcionando así una herramienta útil de imagen con la que podemos identificar diferentes componentes de las placas de ateroma. El isótopo radiactivo se tiene que unir a un compuesto trazador antes de ser administrado. La detección del isótopo se realiza fundamentalmente por dos técnicas: PET y SPECT.

Podemos detectar apoptosis (presente en la placa en los macrófagos y células de músculo liso) mediante el uso de anexina V (que marca las placas más vulnerables) en placas de conejos³⁰; en humanos, hay estudios que muestran que la imagen de anexina V unida a Tc^{99m} es posible en placas carótidas en pacientes con AIT reciente³¹.

La combinación de F¹⁸ con deoxiglucosa, originando FDG, es muy útil a la hora de «visualizar» mediante PET la actividad metabólica celular. Esta técnica ha demostrado su utilidad para «visualizar» la inflamación vascular³². Además de diversos

estudios animales³³, un trabajo reciente en humanos con FDG-PET mostró que los macrófagos se acumulaban más en placas vulnerables³². No obstante, recientemente ha surgido una controversia sobre si FDG específicamente marca zonas de aumento de metabolismo celular por acumulación de macrófagos (inflamación) o zonas hipóxicas³⁴ (asimismo presentes dentro de la placa y también marcadoras de vulnerabilidad y causantes de neovascularización).

Las metaloproteasas de la matriz son proteínas que «digieren» la matriz extracelular de la placa de ateroma, pudiendo inestabilizar la placa. Su actividad es considerada un marcador importante de vulnerabilidad de la placa, como hemos explicado anteriormente. Se han reportado modelos ateroscleróticos murinos³⁵ y de conejo en los que contrastes dirigidos contra estas proteínas se depositaban en placas complicadas.

Ejemplo de aplicación de la inflamación a la aterosclerosis: tratamiento

Ensayos clínicos intentando modular la inflamación crónica en la aterosclerosis están ahora mismo en desarrollo. Un ejemplo es el desarrollo de inhibidores de Lp-PLA2 (la enzima que oxida los fosfolípidos en las lipoproteínas); no obstante, el ensayo clínico estudiando Darapladib, el primer inhibidor de Lp-PLA2, fue negativo para los objetivos primarios del estudio³⁶. Asimismo fármacos inhibidores de las quimiocinas están ahora mismo en estudio, como es el caso de Canakinumab, un antagonista de IL-1 β ³⁷.

Como hemos comentado anteriormente, la vacunación contra moléculas ox-LDL para intentar desarrollar una respuesta humoral (linfocitos B) es una hipótesis atractiva para intentar modular la aterosclerosis.

No obstante, todas estas estrategias antiinflamatorias han de ser ampliamente validadas en ensayos clínicos aleatorizados antes de su aplicación a la práctica clínica habitual.

Financiamiento

No se ha requerido financiación externa en la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-2753.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S et al. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855-2864.
3. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557.

4. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:3337-3346.
5. Rajavashisth T, Qiao JH, Tripathi S et al. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998;101:2702-2710.
6. Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW, et al. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood. *Blood* 1989;74:2527-2534.
7. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2005;5:953-964.
8. Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK, et al. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 2010;121:2437-2445.
9. Swirski FK, Libby P, Aikawa E et al. Ly-6Chi monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007;117:195-205.
10. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 2007;13:719-724.
11. Kawakami A, Osaka M, Aikawa M, et al. Toll-like receptor 2 mediates apolipoprotein CIII-induced monocyte activation. *Circ Res* 2008;103:1402-1409.
12. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11-17.
13. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007;13:1042-1049.
14. Viemann D, Barczyk K, Vogl T, et al. MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood* 2007;109:2453-2460.
15. Huber SA, Sakkinen P, David C, et al. T helper-cell phenotype regulates atherosclerosis in mice under conditions of mild hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:2610-2616.
16. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, et al. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000;102:2919-2922.
17. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004;114:427-437.
18. Shimizu K, Shichiri M, Libby P, et al. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas. *J Clin Invest* 2004;114:300-308.
19. Robertson AK, Rudling M, Zhou X, et al. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest* 2003;112:1342-1350.
20. Ludewig B, Freigang S, Jaggi M, et al. Linking immune-mediated arterial inflammation and cholesterol-induced atherosclerosis in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12752-12757.
21. Elhage R, Gourdy P, Bouchet L, et al. Deleting TCR alpha beta+ or CD4+ T lymphocytes leads to opposite effects on site-specific atherosclerosis in female apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol* 2004;165:2013-2018.
22. Olofsson PS, Soderstrom LA, Wagsater D, et al. CD137 is expressed in human atherosclerosis and promotes development of plaque inflammation in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2008;117:1292-1301.
23. Tupin E, Nicoletti A, Elhage R et al. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis. *J Exp Med* 2004;199:417-422.
24. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest* 2002;109:745-753.
25. Chou MY, Hartvigsen K, Hansen LF, et al. Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity. *J Intern Med* 2008;263:479-488.
26. Klink A, Lancelot E, Ballet S, et al. Magnetic resonance molecular imaging of thrombosis in an arachidonic acid mouse model using an activated platelet targeted probe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:403-410.
27. Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v) beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003;108:2270-2274.
28. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-851.
29. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, et al. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001;103:415-422.
30. Sarai M, Harlung D, Petrov A, et al. Broad and specific caspase inhibitor-induced acute repression of apoptosis in atherosclerotic lesions evaluated by radiolabeled annexin A5 imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(24):2305-12.
31. Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA, et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:1472-1473.
32. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708-2711.
33. Ogawa M, Ishino S, Mukai T, et al. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 2004;45:1245-1250.
34. Folco EJ, Sheikine Y, Rocha VZ, et al. Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: Implications for imaging atherosclerosis with 18fluorine-labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:603-614.
35. Schafers M, Riemann B, Kopka K, et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall *in vivo*. *Circulation* 2004;109:2554-2559.
36. Boekholdt SM, de Winter RJ, Kastelein JJ. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase activity by darapladib: shifting gears in cardiovascular drug development: are antiinflammatory drugs the next frontier? *Circulation* 2008;118:1120-1122.
37. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126:2739-2748.