

Aterosclerosis: un desafío global con raíces multifactoriales

Atherosclerosis: a global challenge with multifactorial roots

Golfetto, Ivan; Araujo, Saúl; Jiménez Carlos; Berecibar, Izaskun; González, Diana; Tinoco, Ana

 Ivan Golfetto

ivangolfettoz@gmail.com

Profesor asociado de la Cátedra de Fisiopatología de la Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Saúl Araujo

saulpotter317@gmail.com

Estudiante de pregrado de la Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Carlos Jiménez

carjim.1319@gmail.com

Estudiante de pregrado de la Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Izaskun Berecibar

izabercibar@gmail.com

Estudiante de pregrado de la Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Diana González

di.gonzalezardaguila@gmail.com

Estudiante de pregrado de la Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 Ana Tinoco

anattinocofer09@gmail.com

Estudiante de pregrado de la Escuela “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 13, núm. 3, e405, 2024

revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 26 de agosto de 2024

Aprobación: 18 de noviembre de 2024

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2024.13.3.e405>

Cómo citar: Golfetto I, Araujo S, Jiménez C, Berecibar I, González D, Tinoco A. Aterosclerosis: Un desafío global con raíces multifactoriales. Rev. Digit Postgrado2024;13(3)e405.doi: 10.37910/RDP.2024.13.3.e405

Resumen: El interés científico que existe sobre los mecanismos involucrados en el proceso que da origen a la aterosclerosis es considerablemente notable e importante. El gran volumen de artículos y conocimiento sobre este tema cada vez es mayor, permitiendo profundizar constantemente en los mecanismos fisiopatológicos que comprende la aterosclerosis, los factores de riesgo que predisponen a la misma, y las posibles consecuencias a esperar una vez que se desencadena la patología. Ahora se sabe que el carácter multifactorial de esta situación anormal de las arterias es lo que ha llevado a la alta morbimortalidad que representan las enfermedades cardiovasculares actualmente. **Objetivo:** Investigar los mecanismos de la aterosclerosis: Profundizar en los procesos fisiopatológicos que conducen al desarrollo de esta enfermedad. Comprender cómo diferentes elementos, incluyendo la inmunidad, genética y microbiota, contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis. **Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura científica existente sobre el tema. Análisis de estudios que relacionan factores de riesgo (hormonales, ambientales y genéticos) con el desarrollo de la enfermedad. La investigación sobre el papel del sistema inmunológico y la microbiota en la fisiopatología de la aterosclerosis. Se ha logrado dilucidar las diferentes causas, encontrando una fuerte relación entre el desarrollo de aterosclerosis y diversos factores, para tratar de explicar el sustrato fisiopatológico al cual nos enfrentamos en la búsqueda del tratamiento más eficaz para esta condición anormal del organismo.

Palabras clave: Aterosclerosis, Microbiota intestinal, Autoinmunidad, Inflamasoma NLRP3; Disfunción endotelial.

Abstract: The scientific interest that exists in the mechanisms involved in the process that gives rise to atherosclerosis is considerably notable and important. The large volume of articles and knowledge on this topic is increasing, allowing us to constantly delve deeper into the pathophysiological mechanisms that comprise atherosclerosis, the risk factors that predispose to it, and the possible consequences to be expected once the

pathology is triggered. It is now known that the multifactorial nature of this abnormal situation of the arteries is what has led to the high morbidity and mortality that cardiovascular diseases currently represent. Objective: To investigate the mechanisms of atherosclerosis: To delve deeper into the pathophysiological processes that lead to the development of this disease. To understand how different elements, including immunity, genetics and microbiota, contribute to the development of atherosclerosis. Methods: A review of the existing scientific literature on the subject was carried out. Analysis of studies that relate risk factors (hormonal, environmental and genetic) with the development of the disease. Research on the role of the immune system and microbiota in the pathophysiology of atherosclerosis. It has been possible to elucidate the different causes, finding a strong relationship between the development of atherosclerosis and various factors, in order to try to explain the pathophysiological substrate that we face in the search for the most effective treatment for this abnormal condition of the organism.

Keywords: Atherosclerosis, Intestinal microbiota, Autoimmunity, NLRP3 inflammasome; Endothelial dysfunction.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular se encuentra entre las primeras causas de muerte actualmente; son diversos los factores que predisponen a un mayor riesgo de desarrollar este tipo de patologías, por lo que es necesario estudiar cada uno de ellos. Una de las formas más comunes en que se presenta este tipo de etiología es el desarrollo de placas de ateroma en las paredes arteriales, proceso de carácter crónico que se denomina aterosclerosis.

Son numerosas las investigaciones realizadas para comprender este proceso, la formación de la placa de ateroma se ha logrado describir un poco más a medida que pasan los años. Desde diferentes perspectivas se han intentado abordar los factores de riesgo, y a su vez, los mecanismos fisiopatológicos involucrados, encontrando que la patología puede desencadenarse mediante la afección de diferentes sistemas y órganos, tanto de forma primaria como ocurre en escenarios de autoinmunidad, como también de forma secundaria, cuando la exposición a factores ambientales de riesgo es suficiente para afectar al organismo y traer como consecuencia fenómenos escleróticos en la pared arterial.^(1,2)

Los hábitos psicobiológicos representan un punto clave en la patogénesis de la aterosclerosis, siendo el tabaquismo, sedentarismo y dietas que predisponen a hiperlipidemias, los causantes predominantes de trastornos que degeneran en daños escleróticos. No obstante, existen otros factores de riesgo a destacar, como la edad, el sexo y los diferentes desbalances hormonales, autoinmunidad y trastornos endocrinos, y hasta las alteraciones de la cantidad o tipo de microorganismos que conforman la microbiota intestinal.

En este trabajo se intenta aproximar un poco cada una de estas ideas, mediante la extensa revisión web de diferentes investigaciones, publicadas en los diez años previos en revistas médicas revisadas por pares como

Nature Medicine, y bases de datos (Medline y Pubmed), además de editoriales como Frontiers y otras revistas de renombre científico como Science, donde se abordan detalladamente los factores concernientes a un mayor riesgo cardiovascular, ya sea por medio de la aterosclerosis o por acción directa o indirecta de los cambios en la microbiota intestinal, así como en relación a trastornos autoinmunes, tomando en cuenta que los resultados de estas investigaciones, aunque algunos sean bajo la experimentación en animales, son extrapolables bajo razonamiento científico al contexto de la medicina humana.

Aterosclerosis: El término aterosclerosis se refiere al proceso patológico multifásico que afecta la túnica íntima de las arterias, caracterizado por la acumulación de material lipídico (grasas), y de otros elementos celulares, principalmente como macrófagos y células musculares lisas, en dicha pared vascular.⁽¹⁾

La prevalencia de esta patología es difícil de determinar, ya que la clínica se manifiesta en casos graves con ateromas capaces de ocasionar la reducción de flujo sanguíneo. Se cree que la aterosclerosis puede comenzar en edades tempranas como la segunda década de la vida; además existe una predilección por el sexo masculino, que disminuye con la senectud, teniendo una prevalencia similar en ambos sexos.

Fisiopatología: El depósito de grasas se hace fundamentalmente en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL, Low-Density Lipoprotein). Estas estructuras macromoleculares en condiciones anormales pueden atravesar el endotelio vascular de las arterias en cuya pared se puede encontrar musculatura lisa, llegando hasta el subendotelio. Las alteraciones que permiten esto son las características propias de las LDL, que mientras más pequeñas y densas sean, favorecen el proceso, el daño endotelial y el desarrollo de la estría grasa ya formada.⁽¹⁾

Una vez dentro del subendotelio, las LDL se encuentran con moléculas de proteoglicanos, y se oxidan, para ser reconocidas a modo de antígeno por macrófagos. Estos cuentan con la capacidad de fagocitar grandes cantidades de LDL oxidadas, convirtiéndose en las llamadas células espumosas que, al aumentar en concentración y cantidad, terminan desarrollando la placa ateromatosa, con la consecuencia de mayor daño endotelial y facilidad para depositar más material lipídico en este compartimiento, convirtiéndose en un ciclo.⁽¹⁾

Los factores que llevan al aumento de LDL pequeñas y densas, daño endotelial y formación de estría grasa que perpetúa el ciclo, son muy diversos, por lo que se puede relacionar una gran variedad de procesos fisiopatológicos con algunas de estas alteraciones mencionadas.⁽¹⁾

Tejido Linfático Terciario: Cuando se genera el daño esclerótico en la pared arterial, existe un mecanismo capaz de mediar el proceso inflamatorio llevado a cabo por los macrófagos involucrados en la patogenia. Este medio está representado por el tejido linfático terciario, un infiltrado celular que se puede encontrar en las capas externas de las arterias donde se ha iniciado un proceso lesivo inflamatorio como es la esclerosis por ateroma. Esto lleva a pensar que las células encontradas allí son capaces de liberar factores y citocinas proinflamatorias que permitan elongar y cronificar el proceso.⁽¹⁾

Otro evento celular importante de mencionar es el papel de los linfocitos T CD4+ y cómo se favorece su migración hacia el subendotelio. Cuando ocurre un primer daño en el endotelio, con independencia de la etiología crónica subyacente, hay aumento en la expresión de moléculas de adhesión; los linfocitos T CD4+ ahora pueden encontrarse en mayor concentración en el sitio de la formación de la placa de ateroma. Como se ha mencionado, la respuesta Th1 presente se asocia con inestabilidad en la placa², lo que puede llevar a la ruptura de la placa y sus posibles consecuencias.⁽³⁾

Infecciones y Aterosclerosis: Existe una línea de investigación reciente que pretende relacionar ciertas infecciones con la aterogénesis. Esto proviene de un hallazgo del siglo pasado bastante interesante. En 1988, se encontraron altos títulos de anticuerpos (Acs) en pacientes con problemas cardiovasculares, donde predominaban IgM e IgG contra el patógeno *Chlamydia pneumoniae* en títulos elevados después de un Infarto Agudo de Miocardio (IAM) y Eventos Cerebrovasculares (ECV). Los Acs son específicos contra la proteína bacteriana HSP65, pueden también reconocer la proteína HSP60 (humana), la cual está involucrada

en la inactivación de células T autorreactivas, por lo que, sí se ve alterada por la acción de Acs, es posible una disminución de la tolerancia inmunológica y posteriormente iniciar una respuesta inflamatoria mediada por estos linfocitos autorreactivos, incluso de manera espontánea.⁽¹⁾

Además, se tiene una asociación con otros patógenos como algunos de la familia del Herpes Humano (VHS, VEB, CMV) y la bacteria *Helicobacter pylori*. Esto es importante en el área de investigación actual, pues al ser enfermedades de tipo infeccioso, podrían plantearse ciertas terapéuticas o medidas profilácticas, teniendo en cuenta que estos agentes quizás representen un factor de riesgo para la aterogénesis.⁽³⁾

Aterosclerosis y Microbiota Intestinal: Actualmente, el estudio de la microbiota intestinal ha cobrado una considerable importancia, debido a los hallazgos en cuanto a la relación que tiene su disbiosis, con múltiples alteraciones y enfermedades de diferentes tipos.

En el caso de la aterosclerosis se tienen en cuenta un hallazgo reciente e interesante; metabolitos de este compendio de microorganismos, como el N-óxido de trimetilamina (TMAO), lipopolisacárido (LPS) y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), tienen la capacidad de influir sobre la placa ateromatosa, tanto en su progresión como en su estabilidad. Los AGCC presentan funciones protectoras confiriendo estabilidad a la placa; por otra parte, los otros productos (TMAO y el LPS) están involucrados en el desarrollo de alteraciones endoteliales relacionadas con un mayor riesgo de ruptura, así como también de desencadenar fenómenos tromboticos.⁽⁴⁾ TMAO tiene la capacidad de ocasionar daño endotelial a través de cuatro mecanismos: 1) Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que conduce a una liberación de óxido nítrico (NO) y este contribuye al estrés oxidativo causante de lesiones endoteliales; 2) Vía NFκ-B, TMAO puede llevar a producción de citoquinas proinflamatorias y aumento de expresión de moléculas de adhesión endotelial, y como consecuencia la migración de leucocitos que contribuyen a fenómenos ateroscleróticos, así como también la expresión de Scavenger Receptors (SR) en los macrófagos, estimulando la formación de células espumosas. 3) Se ha descrito que TMAO tiene la capacidad de activar la vía MAPK, aumentando la actividad de las células en procesos inflamatorios; y 4) Se ha asociado con inhibición del transporte inverso del colesterol, alterando el metabolismo de esta molécula con riesgo aumentado de dislipidemias.⁽⁵⁾ Un evento celular relevante es el papel de los linfocitos T CD4+ y cómo se favorece su migración hacia el subendotelio. Cuando ocurre un primer daño en el endotelio, con independencia de la etiología crónica subyacente, hay aumento en la expresión de moléculas de adhesión; los linfocitos T CD4+ ahora pueden encontrarse en mayor concentración en el sitio de la formación de la placa de ateroma. Como se ha mencionado, la respuesta Th-1 se asocia con inestabilidad en la placa, lo que puede llevar a la ruptura de esta y sus posibles consecuencias.

En diversos trabajos se ha dejado claro el rol que juega la microbiota intestinal en el proceso de digestión de nutrientes, siendo este conjunto de microorganismos los responsables de convertir ciertos compuestos en metabolitos que puedan ser absorbidos. Así pues, se tiene que la disbiosis podría desencadenar alteraciones en la concentración de metabolitos como AGCC que son protectores ante la aterogénesis. Desviaciones en la cantidad y tipos de microorganismos se han relacionado extensamente con enfermedades como Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial (HTA) y obesidad, representando estos tres factores de riesgo para la aterosclerosis.^(5,6)

En múltiples estudios experimentales demuestran que la microbiota intestinal posee dimorfismo sexual. Estas diferencias están relacionadas con la abundancia de ciertas especies bacterianas. Entre los hallazgos clave de este experimento se encuentra: diferencias en la abundancia de unidades operacionales taxonómicas (OTU) en ratones C57BL/6, siendo 17 OTU más abundantes en machos, tales como: *Lachnospiraceae*, *Clostridium*, *Ruminococcaceae* y *Allobaculum*. Por otro lado, se establece que 11 OTU son más abundantes en hembras, como *Bacteroidetes* y *Barnesiella*.⁽²⁾

Estas diferencias en la microbiota intestinal se correlacionan con la expresión de genes relacionados con el sistema inmunológico en el tejido intestinal. Por ejemplo, en ratones C57BL/6, las especies bacterianas enriquecidas en hembras, como *Clostridium leptum*, se asociaron con la expresión de IL-2rb, Ccr3 y Cd80. En machos, especies como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Clostridium ramosum* se relacionaron con la expresión de Apoe, IL-1β y Stat4.^(2,4)

De igual forma, la dieta también afecta la microbiota, puesto que una dieta alta en grasas aumenta las proporciones de ciertas bacterias en machos (como *Lactobacillus*, *Alistipes*, *Clostridium*) y las reduce en hembras. En otro estudio con ratones C57BL/6J libres de gérmenes, colonizados con una misma microbiota humana (obtenida de un donante alimentado con una dieta vegetariana rica en inulina), se observó que el sexo influye en la capacidad de ubicar las especies bacterianas intestinales: en los machos 13 OTUs fueron más abundantes, incluyendo *Parabacteroides distasonis* y *Blautia faecis*, mientras que 33 OTUs fueron más abundantes en hembras, incluyendo grupos de *Clostridium*, *Escherichia fergusonii* y *Shigella sonnei*. Se sugiere que una menor expresión de los genes de interferón tipo 1 en los machos podría favorecer la colonización de ciertos grupos bacterianos, que a su vez se asocian a inflamación y daño al ADN cuando se transfirieron a hembras.⁽²⁾ En resumen, el dimorfismo sexual podría influir en la selección de una microbiota específica según el sexo, lo que a su vez afecta la respuesta inmunológica entre machos y hembras.

En cuanto al impacto de la flora intestinal en el dimorfismo sexual en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, se ha observado en modelos animales de diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico (LES) y esclerosis múltiple (EM) que la microbiota intestinal influye en el sesgo sexual en el desarrollo de estas enfermedades. Por ejemplo, en ratones NOD libres de gérmenes, el sesgo sexual en la intolerancia a la glucosa se erradica, lo que sugiere un papel protector de la microbiota intestinal. En ratones MRL/lpr propensos al lupus, se ha observado que las diferencias en la flora intestinal entre hembras y machos pueden influir en la gravedad de la enfermedad, con niveles elevados de ciertas bacterias asociadas a un mayor daño renal en las hembras.⁽⁴⁾

Aterosclerosis y Metabolismo De L- Carnitina: Diversos estudios han demostrado que existen relaciones entre la microbiota y la aterosclerosis al enfocarse en distintos metabolitos generados por la microbiota, contribución del TMAO y LPS, metabolismo de la L-Carnitina por la microbiota intestinal, cambios en el transporte inverso del colesterol como consecuencia del metabolismo bacteriano y la relación de las enfermedades coronarias con el metabolismo bacteriano.^(5,6)

El descubrimiento del vínculo entre la ingesta de carnitina, el metabolismo de la microbiota intestinal y los riesgos de ECV tiene amplias implicaciones relacionadas con la salud⁽⁵⁾. El metabolismo de L- carnitina dietética en humanos está relacionado con la producción de Trimetilamina (TMA) como TMAO de manera dependiente de la microbiota intestinal, vinculando así la ingesta dietética elevada de carne roja con la patogénesis de la aterosclerosis.⁽⁷⁾

Un estudio comparativo entre un vegano a largo plazo y un omnívoro mostró que el vegano presentaba niveles muy bajos de TMAO en plasma y orina, así como una capacidad reducida para generar TMAO después de un desafío con carnitina, en contraste con el aumento significativo observado en el omnívoro, demostrando cómo el consumo de carne roja, puede influir en la capacidad del cuerpo para producir TMAO a partir de la L-carnitina. Además, se encontró que los niveles de TMAO en ayunas eran significativamente más bajos en sujetos veganos/vegetarianos en comparación con los omnívoros, y que los veganos/vegetarianos a largo plazo tenían una capacidad sintética notablemente reducida para producir TMAO a partir de la carnitina oral. Estos hallazgos sugieren una posible relación entre la dieta vegetariana y una menor incidencia de aterosclerosis relacionada con la disminución en la producción de TMAO.^(5,7)

Aterosclerosis y el Sexo: Con respecto a la incidencia de enfermedades cardiovasculares, se establece que se presentan mayormente en hombres, hasta que la mujer se encuentra en la postmenopausia donde se aumenta la incidencia en mujeres solo hasta los 70 años de edad. La menopausia está relacionada con una disminución de las células T CD4+ y CD8+ y de la actividad de las NK; además, se relaciona con niveles elevados de citocinas IL-1, IL-6, IL-18, TNF y PCR. En consecuencia, durante esta etapa el papel protector de los estrógenos (el cual es capaz de reducir la activación de las células inmunes innatas) desaparece, y esto, a su vez, conduce a un aumento en el nivel de citocinas proinflamatorias, autoanticuerpos y complejos inmunes. Además, el estrógeno produce disminución de la expresión de las moléculas de adhesión y el posterior

reclutamiento de células inflamatorias contribuyendo a la protección contra la remodelación vascular aterosclerótica.^(7,8)

Por el contrario, los niveles de andrógenos en hombres (los cuales contribuyen a la activación de las células inmunes innatas y aumento de citoquinas proinflamatorias) disminuyen después de 50 años; esto sin la elevación de los autoanticuerpos que las mujeres tienen debido a los estrógenos. Esto puede responder parcialmente a la pregunta de por qué la aterosclerosis y la hipertensión aumentan en las mujeres después de la menopausia.⁽⁸⁾

La terapia de reemplazo hormonal oral HRP (aumentar el nivel de estrógeno a una dosis relativamente alta) puede disminuir los riesgos de ECV, cuando se inicia durante o poco después de la menopausia. Por otro lado, se deben tener en cuenta los efectos secundarios graves, como el mayor riesgo de cáncer de mama.⁽⁸⁾

Las características de las placas determinan los fenómenos o consecuencias que van a suscitarse. Se tiene entonces que en mujeres la enfermedad tiene mayor tasa de comorbilidades, debido a que sus placas no se encuentran tan calcificadas como en hombres, además presentan una mayor cantidad de lípidos y por tanto son más estables.⁽⁸⁾

La carga de placa es mayor en hombres, y esta se manifiesta con una clínica más severa y frecuente que en las mujeres. La inestabilidad de la placa tiene mayor predisposición para desarrollar accidentes agudos y degenerar en IAM. No obstante, el sexo femenino está más propenso a desarrollar eventos isquémicos no obstructivos con disfunción microvascular coronaria, ya que sus placas son más estables, quizás por efecto de los estrógenos.⁽⁹⁾

Autoinmunidad y Ateroma: La autoinmunidad también juega un rol importante en el desarrollo de la placa de ateroma; para ello es relevante el efecto que tiene la inflamación crónica mediada por la activación de las caspasas de ciertas células inflamatorias, que lleva a la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, que a su vez aumentan la migración celular por la expresión de moléculas de adhesión endotelial. Esto es posible gracias al reconocimiento de ciertas toxas (como LDL modificadas por oxidación), y por el consiguiente mecanismo de activación del inflamosoma 1; este resulta ser un complejo molecular citoplasmático encargado de iniciar la respuesta inflamatoria por parte de dichas células, por lo que interviene directamente en la perpetuación de este ciclo anteriormente mencionado.^(1,9)

Es importante mencionar que existen factores de riesgo convencionales que modulan la función endotelial, tales como: acumulación de lípidos, formación de células espumosas y la activación de las células T; y los no convencionales que incluyen la disbiosis del microbioma intestinal lo cual puede participar en la progresión y complicación de las lesiones ateroscleróticas. Estos factores pueden modular el grado de la respuesta inflamatoria, por lo que atacar la inflamación parece ser un enfoque prometedor, en varios estudios experimentales se ha investigado el papel de la inflamación y su impacto en los resultados cardiovasculares, destacando el papel positivo de la colchicina. Por lo que efectivamente dirigirse a la inflamación puede ser un enfoque terapéutico prometedor para la aterosclerosis.⁽⁹⁾

Otros elementos relacionados son los Inflamasomas, estos complejos intracelulares participan en la formación de las placas de ateroma gracias a la fagocitosis de cristales de colesterol, lo cual estimula la liberación de Cathepsina B, activando así al NLRP3 de forma directa o generando disfunción mitocondrial. Una vez se activa la NLRP3 (proteína censora), esta recluta a la proteína adaptadora (ASC) y al efector pro-caspasa 1 generando su autoprotólisis (CASP-1), la cual escinde pro-IL-1B y pro-IL-8 para convertirlas en IL-1B e IL-18. Estas citoquinas median el reclutamiento y activación de células inmunes, promoviendo el proceso inflamatorio sostenido de la placa de ateroma. Esto contribuye a la formación de un núcleo necrótico y adelgazamiento de la placa fibrosa, lo que hace que la placa sea susceptible a rotura y trombosis.

En vista de lo anterior, se ha propuesto utilizar al NLRP3 como blanco terapéutico por medio del uso de estatinas, inhibidores de la PCSK9, Inclisiran y los inhibidores de SGLT2 que regulan negativamente la señalización NLRP3/Caspasa1, además del Grecaleor que inhibe al NLRP3 en macrófagos.^(10,11)

La aterosclerosis también puede ser secundaria a patologías que constituyen un riesgo cardiovascular y que además son autoinmunes, como la diabetes tipo 1, la cual es una enfermedad multifactorial que consiste en la destrucción progresiva de las células β -pancreáticas por la acción de linfocitos T autorreactivos⁽¹²⁾. Su

patogénesis se asocia a mutaciones en genes como el del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), la proteína 4 asociada a linfocitos (CTLA-4) y el gen que codifica para la insulina (INS)¹². Sin embargo, los factores genéticos por sí solos no son determinantes para su desarrollo, puesto que también se requiere de factores ambientales cuyo rol es aún objeto de estudio. Uno de ellos es la microbiota intestinal, sobre la cual también se ha establecido relación con el desarrollo de aterosclerosis. Entre los principales resultados obtenidos en estudios con ratones NOD y BB-DP, se encontró que ciertas especies de bacterias que constituyen la microbiota, como *Lactobacillus* sp y *Bifidobacterium* sp, protegen contra el desarrollo de diabetes tipo 1 al promover la actividad de las células Treg FOXP3+ (reguladoras de la respuesta inmunológica) y la expresión de proteínas que regulan la permeabilidad intestinal, al igual que *Akkermansia muciniphila* y *Butyricimonas* sp mediante la degradación de la mucina y la producción de butirato, respectivamente. Por otro lado, géneros como *Bacteroides* sp, favorecen un estado proinflamatorio que promueve el desarrollo de diabetes tipo 1.^(12,13) Entre otros factores ambientales asociados se encuentran el modo y administración de antibióticos, el déficit de vitamina D (asociado a déficit de catelicidinas) y el uso de plaguicidas.⁽¹⁴⁾ Todos estos factores contribuyen al desarrollo de diabetes tipo 1, la cual, una vez instaurada, conduce a un estado de hiperglucemia que, aunado a la disfunción endotelial y al estrés oxidativo, favorece la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL).⁽¹⁵⁾

Microbiota y Enfermedades Autoinmunes: La microbiota intestinal influye en el sistema inmunológico a través de la actividad de proteínas como NOD2 y NLRP6, esenciales para el reconocimiento bacteriano. Además, promueve la diferenciación de células T helper, como las células Treg y las células Th17. Esto se logra mediante mecanismos como la generación de productos metabólicos a partir de sustratos alimenticios, que actúan como reguladores de la inmunidad innata y adquirida. Asimismo, ciertos metabolitos de la microbiota tienen efectos inmunomoduladores a través del TLR2. Cuando se altera el equilibrio entre la flora y el sistema inmunológico, puede desencadenarse una condición inflamatoria descontrolada o la promoción de autoinmunidad.^(15,17)

Múltiples investigadores han estudiado la influencia de la microbiota y sus microorganismos en la predisposición a enfermedades autoinmunes. Demostrando que, la disbiosis bacteriana intestinal, un desequilibrio en la composición de la microbiota, puede afectar la síntesis de AGCC, que son cruciales para la salud intestinal y la regulación del sistema inmunológico. Además, se ha observado que los AGCC, especialmente el butirato, pueden modular la respuesta inmune, lo que podría ser significativo en trastornos autoinmunes como la diabetes tipo 1. Estudios en modelos animales han demostrado que la presencia de microbiota y la producción de AGCC pueden proteger contra el desarrollo de la diabetes tipo 1, sugiriendo un papel protector de estos metabolitos contra la autoinmunidad asociada con esta enfermedad.⁽¹⁶⁾

Un estudio en ratones NOD revela que la presencia o ausencia de microbios comensales afecta la incidencia de diabetes tipo 1, así como los niveles hormonales y metabólicos en machos y hembras. La transferencia de microbiota masculina a hembras jóvenes protege contra la insulinitis y la autoinmunidad, con una disminución significativa en los niveles de Aab en las receptoras femeninas. Estos resultados sugieren que la composición del microbioma intestinal temprano puede afectar la autoinmunidad en animales con alto riesgo genético de enfermedad, con implicaciones para comprender cómo las hormonas sexuales influyen en las enfermedades autoinmunes en humanos.⁽¹⁷⁾

CONCLUSIONES

La aterosclerosis se presenta como un proceso patológico multifactorial que constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel global, especialmente en el contexto de las enfermedades cardiovasculares. Este artículo revisa exhaustivamente los diversos factores de riesgo que contribuyen a su desarrollo, incluyendo aspectos demográficos como la edad y el sexo, así como hábitos psicobiológicos, disfunciones inmunológicas y alteraciones en la microbiota intestinal. Se destaca la interacción entre estos factores, que puede desencadenar eventos fisiopatológicos que culminan en la

formación de placas de ateroma, responsables de la obstrucción del flujo sanguíneo y de eventos cardiovasculares adversos.

Además, se subraya la importancia de la autoinmunidad en la patogénesis de la aterosclerosis, donde la inflamación crónica mediada por células inmunitarias perpetúa el daño endotelial y la inestabilidad de las placas. La revisión sugiere que el control y la modificación de los factores de riesgo identificados son esenciales para la prevención y el manejo de la aterosclerosis, lo que podría traducirse en una reducción significativa de la mortalidad asociada a enfermedades cardiovasculares. En conclusión, abordar la aterosclerosis requiere un enfoque integral que considere la complejidad de sus múltiples determinantes, lo que podría abrir nuevas vías para estrategias terapéuticas más efectivas.

REFERENCIAS

1. Sima, P., et al. (2018). "Atherosclerosis as autoimmune disease." *Annals of Translational Medicine* 6(7): 116.
2. Hinkley H, Counts DA, VonCanon E, Lacy M. T Cells in Atherosclerosis: Key Players in the Pathogenesis of Vascular Disease. *Cells*. 2023 Aug. [citado 2024 Jul 23] 26;12(17):2152. Disponible en: <https://atm.amegroups.org/article/view/18591/html>
3. Edsfeldt, A., Nilsson, J. Understanding autoimmunity in atherosclerosis paves the way for novel therapies. *Nat Cardiovasc Res* 2, 227–229 (2023). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00230-0>.
4. Shen X, Li L, Sun Z, Zang G, Zhang L, Shao C and Wang Z (2021) Gut Microbiota and Atherosclerosis—Focusing on the Plaque Stability. *Front. Cardiovasc. Med.* 8:668532. doi: 10.3389/fcvm.2021.668532.
5. Al Samarraie, A.; Pichette, M.; Rousseau, G. Role of the Gut Microbiome in the Development of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24,5420. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24065420>.
6. Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57–63. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]16. Poznyak, A. (2023). Sex Differences Define the Vulnerability to Atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol.* 2023; 17: 11795468231189044.
7. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* [Internet]. 2013 [citado el 20 de junio de 2024];19(5):576–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3145>.
8. Sakkars TR, Mokry M, Civelek M, Erdmann J, Pasterkamp G, Diez Benavente E, den Ruijter HM. Sex differences in the genetic and molecular mechanisms of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2023 Nov;384:117279. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117279. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37805337.
9. Rosser, E. (2022). Mini-Review: Gut-Microbiota and the Sex Bias in Autoimmunity-Lessons Learn from Animal Modelos. *Front Med*. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35783625/>
10. Teophilis, P. (2023). Review inflammasomes un Atherosclerosis - From Pathophysiology to Treatment. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1211. <https://doi.org/10.3390/ph16091211>.
11. Cimmino G, et all (2023) Pathogenesis Of Atherosclerosis Working Group Of The Italian Society Of Cardiology. Evolving concepts in the pathophysiology of atherosclerosis: from endothelial dysfunction to thrombus formation through multiple shades of inflammation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. May 1;24(Suppl 2):e156-e167. doi:10.2459/JCM.0000000000001450. PMID: 37186566.
12. Elena Rampanelli y Max Nieuwdorp (2023) Microbioma intestinal en la diabetes tipo 1: la perspectiva inmunológica, *Revisión de expertos en inmunología clínica*, 19:1, 93-109, DOI: 10.1080/1744666X.2023.2150612.
13. Boerner B, Sarvetnick. N. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Annals of the New York A.* 2011;1243:103–18.
14. Camick RMN, Lemos JRN, Hirani K. Gene- environment interaction in the pathophysiology of type 1 diabetes. *Frontiers in end.* 2024;15.
15. Ye J, Li L, Wang M, Ma Q, Tian Y, Zhang Q, Liu J, Li B, Zhang B, Liu H and Sun G (2022) Diabetes Mellitus Promotes the Development of Atherosclerosis: The Role of NLRP3. *Front. Immunol.* 13:900254. doi: 10.3389/fimmu.2022.900254.

16. Rasouli-Saravani A, Jahankhani K, Moradi S, Gorgani M, Shafaghat Z, Mirsanei Z, et al. Role of microbiota short-chain fatty acids in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023 [citado el 20 de junio de 2024];162(114620):114620. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004324/>
17. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* [Internet]. 2013 [citado el 20 de junio de 2024];339(6123):1084–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328391/>