

Células inflamatorias en lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias humanas

Drs. Eddy Verónica Mora¹, Carlos Morr², Sheila Paciotti², Owen Prospert², Jairo Quiroz³

RESUMEN

Introducción: La transformación de una lesión aterosclerótica desde sus etapas iniciales hasta alcanzar lesiones severas y complicadas, involucra una respuesta inflamatoria.

Objetivo: Identificar el infiltrado inflamatorio de las arterias coronarias de pacientes fallecidos en el Hospital Central de Maracay, entre abril y mayo de 2009.

Método: Se tomó una muestra de las arterias coronarias de 36 pacientes mayores de 35 años cuyas causas de muerte fueron cardiovasculares, infecciosas, infecciosas más cardiovasculares y otras. Las lesiones se clasificaron según la clasificación de Steary. Con inmunohistoquímica se identificó el tipo de células inflamatorias.

Resultados: La edad promedio fue de 58,19 años, 55,55 % de sexo masculino, 93 % de las muestras presentó lesiones, 71 % fueron lesiones avanzadas (IV-VI). Se identificaron macrófagos y linfocitos T. No se identificaron linfocitos B. La inflamación se localizó principalmente en la adventicia, con aumento progresivo de las células inflamatorias relacionado con la severidad de la lesión. No existe concordancia entre el grado de inflamación presente en la región subendotelial y la túnica adventicia, demostrando que las células inflamatorias pueden localizarse en cualquiera de las dos regiones, sin relación directa entre ambas ($P > 0,05$).

Conclusiones: La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, donde la región subendotelial

y adventicia poseen un grado de inflamación permanente desde etapas tempranas del proceso. La inflamación presente en la adventicia puede estar involucrada en la fisiopatología de la aterosclerosis. El infiltrado está constituido exclusivamente por linfocitos T y macrófagos y se puede encontrar de forma predominante en cualquiera de las dos regiones estudiadas.

Palabras clave: Aterosclerosis. Inflamación. Linfocitos T. Macrófagos. Lesión avanzada.

SUMMARY

There is increasing evidence supporting the hypothesis that the mechanism involved in the transformation of an atherosclerotic lesion from its earliest stages up to severe and complicated injuries are the consequence of an inflammatory response.

Objective: To identify the inflammatory cell infiltrate in the coronary arteries of patients autopsied in the Central Hospital of Maracay (Venezuela), between April and May of 2009.

Method: The sample consisted of 36 patients over 35 years, deceased by cardiovascular, infectious, or combined disturbances. The atheromatous lesions were classified according to Steary's proposal. The inflammatory cells were identified by immunohistochemistry.

Results: The mean age was 58.19 years; 55.55 % were males; 93 % showed atheromas, 71 % in advanced stages (IV-VI). Macrophages and T lymphocytes predominated. No B-lymphocytes were found. Inflammatory infiltrates were predominantly adventitial. Cells located in the subendothelium and within the adventitia were more abundant in the adventitia, proportionally with the severity of the lesion. Regarding edema no differences were found

¹ Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo. (CIMBUC).

² Universidad de Carabobo.

³ Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Central de Maracay.

between these regions ($P > 0.05$).

Conclusions: *Atherosclerosis has been confirmed as a chronic inflammatory disease that involves the vascular wall. In atheromatosis changes are mainly located in the subendothelial and adventitial layers. There is evidence that from early stages there is a progressive involvement both of the subendothelial and adventitial layers. Involvement of the latter has been confirmed in the medical literature, but more studies are needed to confirm the role of endothelial to mesenchymal transition as well as the implication of macrophage infiltration in plaque rupture in acute coronary syndromes.*

Key words: *Atherosclerosis. Inflammation. Macrophage. T lymphocyte. Advanced lesion.*

Conflicto de interés: No tenemos ningún conflicto de interés en este trabajo, el cual es enteramente de nuestra autoría. No hemos recibido ningún tipo de compensación económica de ninguna empresa o casa comercial, ni entes privados o públicos para la realización de dicho trabajo. Su contenido y propósito fue realizado con fines de indagación científica.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares ocasionadas por la formación y el desarrollo de procesos ateroscleróticos son una de las principales causas de mortalidad en países industrializados, representando hasta un 40 % de las muertes (1,2). La aterosclerosis es una enfermedad que tiene un origen multifactorial, mucho más compleja que el simple proceso de acumulación de lípidos en la pared de las arterias. Va a depender tanto de elementos exógenos como de factores genéticos. Siempre se ha insistido en su relación con la presencia de niveles de lípidos elevados en sangre (específicamente de colesterol). Hoy en día es bien reconocido que se trata de un proceso inflamatorio/inmunológico muy complejo (3-5).

El inicio de la aterosclerosis viene dado por una disfunción endotelial. En esta etapa las células inflamatorias (monocitos y linfocitos T activados), son atraídas hacia la pared arterial, a través de un endotelio histológicamente intacto. Para esto es necesario que las células endoteliales

sean capaces de expresar ciertas moléculas de adhesión como son ICAM-1 y VCAM-1 (3). Esto es inducido por la unión a las células endoteliales con sustancias proinflamatorias relacionadas con las citocinas, el estrés hemodinámico y la hipercolesteronemia. Después de la fijación de los linfocitos T y monocitos a las células endoteliales, se produce la migración de estas células al espacio subendotelial (íntima), gracias a la acción de citocinas quimiotácticas producidas tanto por las células endoteliales como por las células musculares lisas y los propios monocitos de la íntima ya transformados en macrófagos (6).

Los lípidos transformados actúan como autoantígenos tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis; también existen investigaciones que implican a microorganismos como la infección por *Chlamydia pneumoniae*, virus de herpes, citomegalovirus y *Helicobacter pylori*, en este proceso inflamatorio/inmunológico (7-13).

Otro elemento importante en la aterogénesis son las células dendríticas. Estas son las células con mayor potencia para la presentación de antígenos en todo el organismo. Estas células maduras son raras en el endotelio y subendotelio de arterias no enfermas, pero son comunes en las placas ateroscleróticas. En estadios tempranos de la aterosclerosis las células dendríticas se activan, y en estadios avanzados migran hacia el interior de las placas a lo largo de los vasos neoformados a partir de la vasa vasorum de la adventicia (14,15).

Como ya vimos, la patogenia de la aterosclerosis es muy variada; de esta manera se conforman placas muy heterogéneas, de la misma manera su evolución está condicionada tanto por factores genéticos como por factores medioambientales del individuo. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales una placa estable, asintomática, se transforma en una con alto riesgo de ruptura (placa vulnerable) no están totalmente establecidos. En la actualidad se sabe que el proceso inflamatorio en conjunto con la angiogénesis están asociados a la progresión de la placa ateromatosa (5,16,17). Los vasos neoformados de la íntima invaden la placa a partir de vasos preexistentes de la vasa vasorum de la adventicia. Estos vasos constituyen una red de vasos inmaduros,

arquitecturalmente desorganizados, que son responsables directos de la hemorragia en el interior de la placa, suministrando fosfolípidos derivados de los glóbulos rojos y colesterol libre (17,18). La consecuencia de esto es la expansión del núcleo necrótico, en conjunto con el incremento de células inflamatorias que se disponen predominantemente alrededor de estos vasos neoformados. Finalmente se produce la hemorragia intraplaca, la cual es la causa de la trombosis coronaria aguda (19-21).

MÉTODO

Se planteó como objetivo, identificar y caracterizar el infiltrado inflamatorio de las arterias coronarias. Para esto se realizó un diseño de investigación no experimental, transeccional de tipo transversal, retrospectivo. La muestra estuvo representada por las arterias coronarias de un total de 36 pacientes mayores de 35 años, cuyas causas de muerte fueron divididas en 4 categorías: cardiovasculares, infecciosas, infecciosas más cardiovasculares, y otras causas. Fueron recolectadas de las autopsias realizadas, en un período comprendido entre enero y mayo de 2009. La muestra es de carácter no probabilístico, de tipo intencional. La recolección y fijación de los corazones se realizó según el método descrito por Suarez y col. modificado (22) y adaptado a los objetivos de esta investigación, que comprendió disección del material en fresco, fijación del espécimen anatómico de rutina, fijación y perfusión de las arterias coronarias, segunda disección y toma del material para el estudio histológico, y finalmente el procesamiento histológico. Las muestras fueron procesadas según las técnicas habituales para el estudio histopatológico con microscopio de luz: inclusión en parafina y coloraciones de los cortes con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y método de Veroeff para fibras elásticas.

Procesamiento inmunohistoquímico

Se obtuvieron secciones histológicas fijadas en poli L-lisina que fueron utilizadas para el estudio inmunohistoquímico con el

método de inmunoperoxidasa, para identificar macrófagos (CD68), linfocitos T (CD45-Ro) y linfocitos B (CD20) mediante el método de estreptovidina-biotina-peroxidasa, utilizando anticuerpos monoclonales de ratón. Los tejidos fueron incubados previamente con soluciones recuperadoras de epítopes, utilizando un vaporizador.

Evaluación de las lesiones ateroscleróticas

Se evaluaron los cortes histológicos a través de un microscopio triocular Carl Zeiss®, donde se identificaron las lesiones ateroscleróticas y fueron clasificadas según la clasificación de Stary (23,24). Se evaluó la presencia del infiltrado celular constituido por macrófagos y linfocitos. Asimismo se estableció la presencia de este infiltrado en la íntima, la media o la adventicia.

Análisis de los resultados de inmunohistoquímica

Las imágenes de obtuvieron mediante fotografías realizadas con un microscopio Zeiss® modelo Axiolab a un aumento total de 400X. Este microscopio se encontraba conectado a una cámara Konus® y a una tarjeta de captura Ati lo in Wonder® en una computadora personal Intel Celeron de 1 Gyga Bytes de memoria RAM de video. Dichas imágenes (tamaño 592 x 400, a color, 24 bits) se almacenaron en el disco duro de la computadora en un archivo tipo Microsoft Windows JPEG. En la inmunotinción para linfocitos T, linfocitos B y macrófagos, los casos positivos fueron aquellos que mostraron una coloración marrón dorada con un patrón de membrana celular. Se realizó una cuantificación total de estas células en 10 campos de máximo aumento (400X).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados bajo el ambiente de Windows Xp®, utilizando el paquete informático JMPSTATISTICALDISCOVERY SOFTWARE Versión 5.1. Los resultados fueron presentados con gráficos de barra y área distribuidos en tablas de frecuencia relativa y

absoluta. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron la prueba de Chi cuadrado de Pearson y el test de Kappa.

RESULTADOS

La edad mínima establecida fue 35 años, mientras que la edad máxima en los pacientes estudiados fue 88 años, con una media de edad de 58,19 años y una desviación típica de 14,74; con una mayor frecuencia en el grupo de 51 a 60 años representando el 30,55 % de los casos evaluados (Cuadro 1).

De un total de 36 autopsias se obtuvieron muestras de 144 coronarias, según la metodología establecida. En 139 de las muestras se identificaron lesiones ateroscleróticas, representando un 93 % y en cinco muestras no se identificaron lesiones ateroscleróticas. El 53 % de los casos presentaron lesiones ateroscleróticas tipo V (fibroateroma), seguida de lesiones tipo II con 15 % y de lesiones tipo IV (ateroma) en un 14 %, concentrando la mayoría de las muestras estudiadas lesiones ateroscleróticas avanzadas, irreversibles. Las arterias sin lesiones correspondieron a tres coronarias derechas, una izquierda y una circunfleja (Cuadro 2).

Las causas de muerte se encuentran repartidas en cuatro categorías: cardiovasculares (IM/ECV) representando un 30,55 % de los casos, infección y/o sepsis 38,88 %, infarto de miocardio más enfermedad infecciosa 5,55 %, y otras causas de muerte que involucran cáncer, diabetes mellitus descompensada y shock hipovolémico 25 % (Figura 1).

Cuadro 1
Distribución según edad

Edad	F.A	%
30-40	5	13,88
41-50	6	16,66
51-60	11	30,55
61-70	5	13,88
71-80	6	16,66
81-90	3	8,33
Total	36	100

Fuente: Ficha estadística.

Cuadro 2
Tipo de lesión aterosclerótica

Tipo de lesión	Casos
Tipo I	6
Tipo II	20
Tipo III	15
Tipo IV	19
Tipo V	73
Tipo VI	6
Tipo VII	0
	139

Fuente: Ficha Estadística

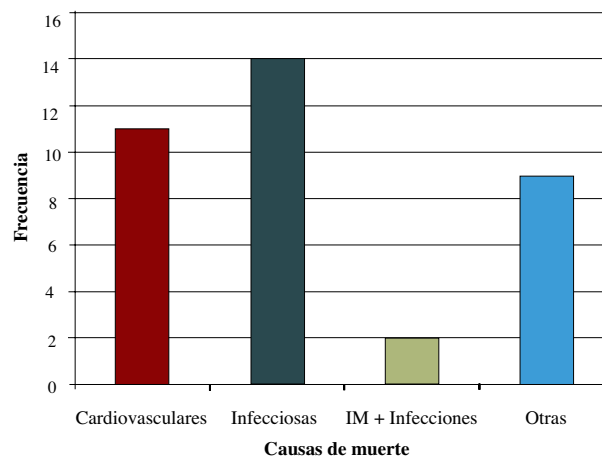


Figura 1. Causa de muerte. Fuente: Ficha Estadística.

Se identificaron únicamente linfocitos T y macrófagos, siendo mayor el número total de estos últimos. Las células inflamatorias, tanto linfocitos T como macrófagos, se localizaron predominantemente en la adventicia, extendiéndose difusamente hacia el tejido conectivo pericoronario. También se observaron en el tejido subendotelial. Asimismo, el infiltrado inflamatorio fue predominante en las lesiones tipo IV y V (Cuadro 3).

En las lesiones avanzadas (IV a VI) se observó proliferación de un tejido fibroconectivo desorganizado, con linfocitos y macrófagos dispuestos al azar, entremezclados con elástica interna fragmentada. En el núcleo lipídico y

CÉLULAS INFLAMATORIAS EN LESIONES ATEROESCLERÓTICAS

fibrolipídico prácticamente no se identificaron células inflamatorias. Adicionalmente, en la adventicia identificamos algunos mastocitos, con histología convencional (Figura 2).

Con la finalidad de evaluar el grado de infiltrado inflamatorio, clasificamos el mismo en ausente; leve, que estuvo constituido por menos de 20 células inflamatorias; moderado, aquel

Cuadro 3

Número de células inflamatorias en lesiones ateroscleróticas. Autopsias a mayores de 35 años

Lesión	Intima y tejido sub intimal	Media	Adventicia	Celularidad total
Lesión Tipo I				
Linfocitos T	0	0	0	0
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	12	0	0	12
Lesión Tipo II				
Linfocitos T	3	4	6	13
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	6	0	6	12
Lesión Tipo III				
Linfocitos T	3	0	6	9
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	4	0	8	12
Lesión Tipo IV				
Linfocitos T	8	2	10	20
Linfocitos B				
Macrófagos	12	4	16	32
Lesión Tipo V				
Linfocitos T	16	3	62	81
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	18	0	58	76
Lesión Tipo VI				
Linfocitos T	2	0	6	8
Linfocitos B	0	0	0	0
Macrófagos	2	0	7	9

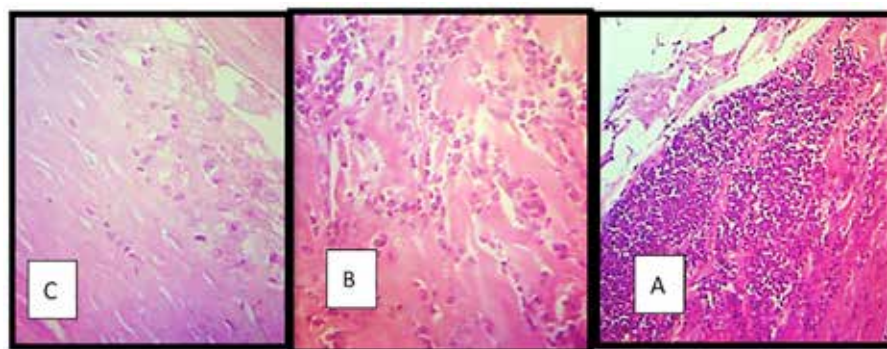


Figura 2. Localización del infiltrado inflamatorio en la lesión. A: Infiltrado linfoide severo en la adventicia. B: Linfocitos en la media. C: Nido de macrófagos “espumosos” en la placa.

conformado por 20 a 60 células inflamatorias; y severo, cuando el número de células inflamatorias fue mayor de 60. El grado de inflamación presente en la región subendotelial de la arteria coronaria evidenció un aumento progresivo a medida que se hace mayor la severidad de la lesión aterosclerótica, demostrando dependencia entre el tipo de lesión y el grado de inflamación presente en la región subendotelial (prueba de Chi², P=0,001) (Figura 3).

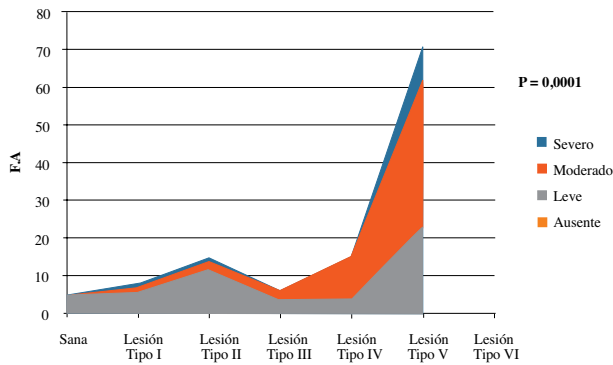


Figura 3. Relación entre el grado de inflamación presente en la región subendotelial y el tipo de lesión aterosclerótica. Fuente: Ficha estadística.

El grado de inflamación presente en la túnica adventicia evidenció un aumento progresivo a medida que se hace mayor la severidad de la lesión aterosclerótica, demostrando dependencia entre ambas variables (prueba de Chi², P=0,001) (Figura 4).

Al comparar ambas variables, se evidencia que no existe concordancia entre el grado de inflamación presente en la región subendotelial y en la túnica adventicia, demostrando que la presencia del componente inflamatorio se puede localizar de forma predominante en alguna de las dos regiones sin relación directa entre ambas. Esto se comprueba estadísticamente a través del test de Kappa (P=0,05671) (Figura 5).

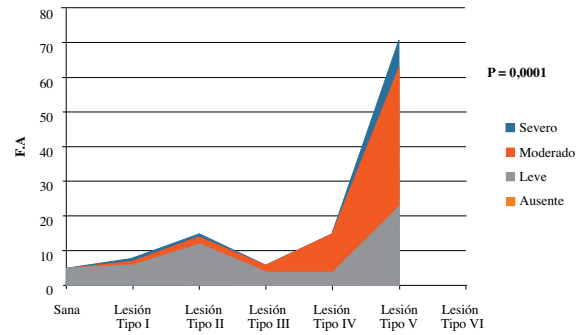


Figura 4. Relación entre el grado de inflamación presente en la adventicia y el tipo de lesión aterosclerótica. Fuente: ficha estadística.

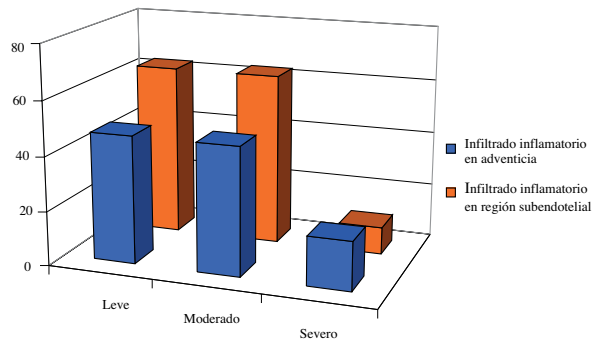


Figura 5. Relación entre el grado de inflamación presente en la región subendotelial y la adventicia. Fuente: Ficha estadística.

DISCUSIÓN

En la última década ha existido un gran interés por conocer el papel de la inflamación en el proceso aterosclerótico, lo que ha impulsado la realización de múltiples trabajos de investigación en este área (25-28).

La aterosclerosis en general, y la enfermedad de las arterias coronarias en particular, son enfermedades inflamatorias; diversos estudios anatomopatológicos, clínicos y epidemiológicos han implicado al componente inflamatorio, la neovascularización coronaria, marcadores

sistémicos de inflamación y la infección con ciertos microorganismos en particular, con la severidad y estabilidad de las lesiones ateroscleróticas (7-13).

En el presente estudio se evaluaron 36 casos de pacientes de ambos sexos, femenino (n=16), masculino (n=20), a quienes se les realizó autopsia en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Maracay durante el período enero a mayo de 2009.

El grupo etario con mayor frecuencia fue de 51-60 años (n=11), coincidiendo con la edad de presentación más frecuente de enfermedad arterial coronaria (29,30).

El grupo de pacientes estudiados presentaron causas de muerte divididas en cuatro categorías: cardiovasculares (n=11), infecciosas (n=14), infarto de miocardio más infección (n=2), y otras causas de muerte, como diabetes mellitus descompensada, shock hipovolémico y cáncer (n=9).

Se estudió un total de 144 coronarias, cada una fue sometida a procesamiento y análisis histopatológico, evaluándose a través de microscopía simple el tipo de lesión aterosclerótica según la clasificación de Stary (23,24) y además se determinó el grado de inflamación, es decir, presencia de linfocitos T y B y de macrófagos en la región subendotelial y en la túnica adventicia mediante inmunohistoquímica. Se clasificó la inflamación como leve, moderada o severa. En todos los casos estudiados los elementos celulares identificados fueron linfocitos T y macrófagos. También se identificaron algunos mastocitos por histología convencional.

En un primer análisis se observó que un 53 % de los casos presentó lesiones ateroscleróticas tipo V (fibroateromas) y un 14 % lesiones tipo IV (ateroma), demostrando una elevada incidencia de enfermedad arterial coronaria severa en la muestra analizada, a pesar de que la mayoría de las causas de muerte no fue por lesiones cardiovasculares.

Al evaluar la relación entre el grado de inflamación presente entre la región subendotelial y la severidad de la lesión aterosclerótica en la población general estudiada y en los pacientes que murieron por infarto agudo de miocardio se observó que el porcentaje de la región

subendotelial ocupada por células inflamatorias aumenta con la severidad y complicación de la lesión aterosclerótica, apoyando la idea de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica donde la región subendotelial tiene un grado permanente de inflamación, exacerbado a medida que aumenta la severidad de la lesión (P=0,001).

Por tanto los datos obtenidos sugieren que la reacción inflamatoria constituye el evento inicial en la patogénesis de la aterosclerosis, medido principalmente por linfocitos T y macrófagos en la región subendotelial. Estos se encuentran desde la etapa inicial de este proceso (lesiones ateroscleróticas precoces) y se van haciendo más frecuentes a medida que la lesión progresa (lesiones ateroscleróticas irreversibles), todo gracias a un contexto fisiopatológico previamente conocido con el cual una serie de respuestas celulares y moleculares se activan como respuesta a la inflamación, sumándose además los conocidos factores de riesgo cardiovasculares y otros mecanismos como el daño endotelial, oxidación de las lipoproteínas de bajo peso molecular, apoptosis celular, liberación de radicales libres, enzimas y una gran variedad de vías de señalización, quedando expuesto que la presencia de una reacción inflamatoria juega un papel determinante en la progresión y vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas (27-30).

En este sentido nuestros hallazgos se encuentran reforzados por los resultados obtenidos en diferentes investigaciones que se citan en la literatura internacional, como los presentados por Pedro Moreno y col. en la Universidad de Massachusetts (4) en donde demostraron que las lesiones ateroscleróticas severas complicadas y las responsables de síndromes coronarios agudos presentan mayor infiltrado celular inflamatorio que las lesiones precoces y estables.

En la actualidad se describen algunos tratamientos contra la enfermedad arterial coronaria, dirigidos a reducir la inflamación presente en las placas ateromatosas y los niveles de proteína C reactiva. El aumento de los niveles plasmáticos de esta última se asocia con la aparición de eventos coronarios agudos y puede ser utilizado para estratificar el riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica incluso en personas sanas (31).

Por otra parte, encontramos que el infiltrado inflamatorio en la adventicia coronaria es semejante en la población general y en los pacientes que murieron por infartos agudos del miocardio, evidenciándose que el tipo de lesión aterosclerótica es dependiente de la severidad o el grado de inflamación presente en la túnica adventicia; esto sugiere que la inflamación presente en la periferia de la arteria coronaria puede estar involucrada en la fisiopatología de la aterosclerosis y en la estabilidad o inestabilidad de la placa que conduce a la aparición de los síndromes coronarios agudos ($P=0,001$). Estos resultados pueden compararse con investigaciones recientes como la realizada por Pedro Moreno, Igor Palacios y Valentín Fuster (3,4), quienes encontraron un incremento en el número total de microvasos (vasa vasorum) en placas aórticas con ruptura en comparación con placas aórticas intactas, relacionando la presencia de neovascularización con la circulación sistémica y las lesiones ateromatosas, vía por la cual puede llegar una serie de factores inflamatorios a la adventicia coronaria, como linfocitos, macrófagos e interleukinas, que pueden aumentar la severidad, vulnerabilidad e inestabilidad de la placa. Además los mismos autores demostraron experimentalmente que la inhibición de la neovascularización induce una reducción subsecuente de los macrófagos en la placa y puede tener efecto beneficioso en el tratamiento de la aterosclerosis en un futuro.

Al comparar la relación entre el grado de inflamación entre la región subendotelial y la adventicia en la población general estudiada y en los pacientes que murieron por infarto agudo de miocardio, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambas regiones ($P > 0,05$).

Además, se estudiaron los casos de pacientes que murieron como consecuencia de patologías infecciosas ($n=14$) y al comparar el grado de inflamación presente tanto en la región subendotelial como en la adventicia con el tipo de lesión aterosclerótica se demostró que en este grupo de pacientes no hay relación ($P>0,05$) entre el grado de inflamación y la severidad de la lesión, sugiriéndose que la respuesta inflamatoria generada por la infección correspondiente a su patología de base, no participa de forma activa en el proceso inflamatorio de las arterias coronarias;

abriendo la posibilidad de que una respuesta inflamatoria crónica y dependiente de otros factores distintos de la infección esté relacionada con la severidad de la lesión aterosclerótica, la inestabilidad de la placa y la subsecuente aparición de los síndromes coronarios agudos.

En cuanto el tipo de células inflamatorias, es importante destacar la presencia casi exclusiva de linfocitos T y macrófagos. Estos, en conjunto con las células musculares lisas, son de gran importancia en la progresión y ruptura de la placa aterosclerótica. Se describen al menos tres tipos diferentes de macrófagos, activados por vías diferentes. Los macrófagos M_1 , activados por el interferon gamma, macrófagos M_2 , activados por las interleukinas 4 y 13, y los macrófagos M_0 , que expresan altos niveles de factor nuclear eritroide 2 (21,32). Basado en esto, se están realizando investigaciones destinadas a disminuir la presencia de macrófagos, con la finalidad de prevenir el establecimiento y las complicaciones de las placas ateroscleróticas (33).

Estudios recientes han identificado la transición endotelio mesénquima (TEM) como parte de la respuesta inflamatoria de la enfermedad aterosclerótica. En este proceso las células endoteliales adquieren características fenotípicas de células mesenquimáticas (células musculares lisas, fibroblastos, etc.) (34). Estos fibroblastos derivados de la TEM tiene funciones muy importantes dentro de la estructura de la placa aterosclerótica y se originan por alteraciones de la vía del factor de crecimiento transformador beta (*transforming growth factor β*) como respuesta a un estrés oxidativo e hipoxia (35). La extensión de la TEM expresada por la presencia de estas células “transicionales” se asocia con un fenotipo de inestabilidad de la placa (35).

Se han diseñado protocolos con la finalidad de utilizar drogas antiinflamatorias como methotrexato, colchicina, darapladib, varespladib, losmapimod y canakinumab, como prevención de eventos coronarios agudos; sin embargo, los resultados han sido poco alentadores (36).

Finalmente, inhibidores del mTOR producen un efecto paradójico, como es la disminución de la actividad de los macrófagos intraplacas, constituyendo en este caso el everolimus un potencial estabilizador de placas ateroscleróticas, con riesgo de ruptura (37).

CONCLUSIONES

Podemos concluir que existe en la población evaluada una alta incidencia de lesiones ateroscleróticas avanzadas y que el proceso inflamatorio principalmente está mediado por linfocitos T y macrófagos. El grado de inflamación en la región subendotelial aumenta con la severidad y complicación de la lesión aterosclerótica, quedando demostrado que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, donde la región subendotelial posee un grado permanente de inflamación desde etapas tempranas del proceso ($P < 0,05$). Adicionalmente el tipo de lesión aterosclerótica es dependiente de la severidad o del grado de inflamación presente en la adventicia coronaria, por lo que la inflamación presente en la periferia coronaria puede estar involucrada en la fisiopatología de la aterosclerosis y en la progresión de la lesión ($P < 0,05$). El infiltrado celular inflamatorio se puede encontrar de forma predominante en cualquiera de las dos regiones estudiadas (regiones subendotelial y adventicia), sin mostrar dependencia del grado de inflamación presente entre ambas regiones en una misma arteria coronaria ($P > 0,05$).

En el grupo de pacientes que murieron como consecuencia de patologías inflamatorias infecciosas y/o sepsis no existe relación ($P > 0,05$) entre el grado de inflamación presente en la región subendotelial y en la túnica adventicia y el tipo de lesión aterosclerótica, por lo que se concluye que la respuesta inflamatoria generada por la infección no participa de forma activa en la inflamación presente en las arterias coronarias.

REFERENCIAS

1. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366:5463.
2. Fuster V, Mearns BM. The CVD paradox: Mortality vs prevalence. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:669.
3. Moreno P, Fuster V. Inflamación y Aterosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(16):1740-1749.
4. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-778.
5. Gregersen I, Holm S, Dahl TB, Halvorsen B, Aukrust P. A focus on inflammation as a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(3):391-403.
6. Entman ML, Ballantyne CM. Inflammation in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:923-927.
7. Lin TM, Chen WJ, Chen HY, Wang PW, Eng HL. Increased incidence of cytomegalovirus but not Chlamydia pneumonia in atherosclerotic lesions of arteries of lower extremities from patients with diabetes mellitus undergoing amputation. *J Clin Pathol*. 2003;56:429-432.
8. Ridker P, Hennekens C, Stampfer M, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation*. 1998;98:2796-2799.
9. Bartels C, Maass M, Bein G. Association of serology with the endovascular presence of Chlamydia pneumonia and Cytomegalovirus in coronary artery and vein graft disease. *Circulation*. 2000;101:137-141.
10. Sepulveda M, Morau J. Prevalencia de anticuerpos IgG frente a Citomegalovirus en pacientes con aterosclerosis coronaria demostrada angiográficamente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;17:387-394.
11. Sorlie P, Nieto J, Adam E, Folsom A, Shahar E, Massing M. A prospective study of Citomegalovirus, Herpes simplex virus 1 and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2000;160:2027-2032.
12. Liu R, Moroi M. Presence and severity of Chlamydia pneumonia and Citomegalovirus infection in coronary plaques are associated with acute coronary syndromes. *Int Heart J*. 2006;47(1):511-519.
13. Smieja M, Gnarpe J. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the heart outcomes prevention evaluation (hope) study. *Circulation*. 2003;107(2):251-257.
14. Van Vré E, Van Brussel I, Bosmans JM, Vrints CJ, Bult H. Dendritic cells in human atherosclerosis: from circulation to atherosclerotic plaques. *Mediators of Inflammation (Internet)* 2011 (Citado el 9 de Marzo de 2014);2011: (aproximadamente 13p) Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2011/941396>
15. Packard R, Maganto-García E, Gotsman I, Tabas I, Libby P, Lichtman A. Cd11c+ dendritic cells maintain antigen processing, presentation capabilities, and CD4+ T-cell priming efficacy under hypercholesterolemic conditions associated with atherosclerosis. *Circ Res. (Internet)* 2008 (Citado el 9 de Marzo de 2014);103(9):965-973. Disponible en <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCRESAHA.108.185793>
16. Roy H, Bhardwaj S, Ylä-Herttua S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Letters*. 2006;580:2879-2887.

17. Virmani R1, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2054-2061.
18. Pelisek J, Well G, Reeps C, Rudelius M, Kuehnl A, Culmes M, et al. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis. *Circ J.* 2012;76:1274-1282.
19. Sepp D1, Esposito L, Zepper P, Ott I, Feurer R, Sadikovic S, et al. Surface expression of CXCR4 on circulating CD133+ progenitor cells is associated with plaque instability in subjects with carotid artery stenosis. *J Angiogenesis Res.* 2009;27:1:10.
20. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield K, Sylvain E, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *PNA (Internet)* 2003 Mayo (citado el 03 de Febrero de 2014); 100(8): 4736-4741. Disponible en <http://www.pnas.org/content/100/8/4736>.
21. Falk EI, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;10(34):719-728. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411.719728>.
22. De Suárez C, Suárez J, Villani de Duin G, Hamana de Ramírez L. VITAE Academia Biomédica Digital (Internet) Julio-Septiembre de 2006 (citado el 3 de Febrero de 2014);28: (aproximadamanete p. 19) Disponible en http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_252.pdf
23. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1512-1531.
24. Sary H. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177-1178.
25. Rohm II, Atiskova Y1, Drobnik S2, Fritzenwanger M1, Kretzschmar D1, Pistulli R1, et al. Decreased regulatory T cells in vulnerable atherosclerotic lesions: imbalance between pro- and anti-inflammatory cells in atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:364710.
26. Ding D. Evaluation of plaque stability in extracranial carotid atherosclerotic disease: Role of vascular inflammation. *J Neurol Sci. (Internet).* 2015 (Citado el 9 de Marzo de 2016);349(1-2):262-3. Disponible en: [http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(15\)00034-9/abstract](http://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(15)00034-9/abstract)
27. Biscetti F, Straface G, Bertolotti G, Vincenzoni C, Snider F, Arena V, et al. Identification of a potential proinflammatory genetic profile influencing carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg.* 2015;61(2):374-381.
28. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933-944.
29. Ross E. The pathogenesis of Atherosclerosis. En: Braunwald E. *Heart Disease; a Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5º edición. Philadelphia: Editorial Saunders Co; 1997.p.1105-1125.
30. Goel S, Miller A, Agarwal C, Zakin E, Acholonu M, Gidwani U, et al. Imaging modalities to identify inflammation in an atherosclerotic plaque. *Radiol Res Pract.* 2015;2015:410967. doi: 10.1155/2015/410967. Epub 2015 Dec 20.
31. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):4260-4266.
32. Tang J, Lobatto ME, Hassing L, van der Staay S, van Rijs SM, Calcagno C, et al. Inhibiting macrophage proliferation suppresses atherosclerotic plaque inflammation. *Sci Adv.* 2015;1(3). pii: e1400223.
33. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nature Review immunology.* Nat Rev Immunol. 2013;13(10):709-21. doi: 10.1038/nri3520. Epub 2013 Sep 2.
34. Chen PY, Qin L, Baeyens N, Li G, Afolabi T, Budatha M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression. *J Clin Invest.* 2015;125(12):4514-28. doi: 10.1172/JCI82719.
35. Evrard SM, Lecce L, Michelis KC, Nomura-Kitabayashi A, Pandey G, Purushothaman KR, et al. Endothelial to mesenchymal transition is common in atherosclerotic lesions and is associated with plaque instability. *Nat Commun.* 2016 Jun 24;7:11853. doi: 10.1038/ncomms11853.
36. Pashun RA, Frishman WH. Therapeutic role of innovative anti-inflammatory medications in the prevention of acute coronary syndrome. *Cardiol Rev.* 2015 Sep-Oct;23(5):252-60. doi: 10.1097/CRD.0000000000000062.
37. Martinet W, Verheye S, De Meyer G. Everolimus-induced mTOR inhibition selectively depletes macrophages in atherosclerotic plaques by autophagy. *Autophagy.* 2007;3:241-244.