



## ► ARTÍCULO ORIGINAL

# MECANISMOS INFLAMATORIOS EN ACCIÓN: DESENTRAÑANDO SU PAPEL CENTRAL EN LA ATROSCLEROSIS

### Inflammatory Mechanisms in Action: Unraveling Their Central Role in Atherosclerosis

Barrenechea Varas Benjamín Adrián<sup>1,a</sup>; Crisologo Acosta Sandra Mariana<sup>2,a</sup>; Chinchayan Valois Isaac Julio Diego<sup>3,a</sup>; Castro Manrique Nathaly Alexandra<sup>4,a</sup>; Cadenillas Bernal Ivett Medalit<sup>5,a</sup>

DOI

<https://doi.org/10.57188/ricsa.2025.024>

#### RESUMEN

**Introducción:** La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial, caracterizada por la acumulación de placas lipídicas que reducen el flujo sanguíneo. Su patogénesis inicia con disfunción endotelial, desencadenada por estrés hemodinámico, LDL oxidada (oxLDL) y factores de riesgo (hipertensión, tabaquismo), lo que aumenta la permeabilidad vascular y facilita la infiltración de lípidos en la íntima. Posteriormente, se activa la inmunidad innata: los monocitos se adhieren al endote+lio mediante moléculas de adhesión (VCAM-1/ICAM-1), migran al espacio subendotelial y se diferencian en macrófagos. Estos, al fagocitar oxLDL a través de receptores (CD36, LOX-1), se transforman en células espumosas, liberando citocinas proinflamatorias (IL-1β, TNF-α, IL-6) y activando el inflamasoma NLRP3 en respuesta a cristales de colesterol o estrés oxidativo. Este complejo amplifica la inflamación al procesar IL-1β, perpetuando el reclutamiento celular y la progresión de la placa. La respuesta inmunitaria adaptativa involucra linfocitos T (Th1, Th17) y células B, que exacerban la inflamación, mientras mediadores como quimiocinas (MCP-1) facilitan la migración leucocitaria. La inestabilidad de la placa surge por degradación del colágeno (vía metaloproteínasas), expansión del núcleo necrótico y angiogénesis defectuosa, aumentando el riesgo de ruptura y eventos agudos (infarto, ACV). Actualmente, las terapias buscan modular estos mecanismos mediante fármacos antiinflamatorios (anti-IL-1β, colchicina), inhibidores del inflamasoma NLRP3 y regulación de microARNs (miR-33) o epigenética. Este enfoque es crucial, dado que las complicaciones cardiovasculares asociadas a aterosclerosis son la principal causa de muerte global, con 1.9 millones de fallecimientos anuales en América Latina.

#### Palabras clave:

Aterosclerosis, Placa Aterosclerótica, Lipoproteínas LDL, Inflamación. Fuente: DeCS-BIREME

#### ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arterial wall, characterized by the accumulation of lipid plaques that reduce blood flow. Its pathogenesis begins with endothelial dysfunction, triggered by hemodynamic stress, oxidized LDL (oxLDL) and risk factors (hypertension, smoking), which increases vascular permeability and facilitates lipid infiltration in the intima. Subsequently, innate immunity is activated: monocytes attach to the endothelium by adhesion molecules (VCAM-1/ICAM-1), migrate to the subendothelial space and differentiate into macrophages. These, when phagocytosing oxLDL through receptors (CD36, LOX-1), are transformed into foam cells, releasing pro-inflammatory cytokines (IL-1β, TNF-α, IL-6) and activating the NLRP3 inflammasome in response to cholesterol crystals or oxidative stress. This complex amplifies inflammation by processing IL-1β, perpetuating cell recruitment and plaque progression. The adaptive immune response involves T lymphocytes (Th1, Th17) and B cells, which exacerbate inflammation, while mediators such as chemokines (MCP-1) facilitate leukocyte migration. Plaque instability arises from collagen degradation (via metalloproteinases), necrotic core expansion, and defective angiogenesis, increasing the risk of rupture and acute events (infarction, stroke). Currently, therapies seek to modulate these mechanisms through anti-inflammatory drugs (anti-IL-1β, colchicine), NLRP3 inflammasome inhibitors and microRNA regulation (miR-33) or epigenetics. This approach is crucial, given that cardiovascular complications associated with atherosclerosis are the leading cause of global death, with 1.9 million deaths annually in Latin America.

#### Keywords:

Atherosclerosis, Atherosclerotic Plaque, LDL Lipoproteins, Inflammation. Source: DeCS-BIREME

#### FILIACIÓN

1. Escuela profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú  
a. Estudiante de medicina.

#### ORCID

1. Barrenechea Varas, Benjamín Adrián 0202324006@uns.edu.pe
2. Crisologo Acosta, Sandra Mariana 0202324014@uns.edu.pe
3. Chinchayan Valois, Isaac Julio Diego 0202324012@uns.edu.pe
4. Castro Manrique, Nathaly Alexandra 0202324010@uns.edu.pe
5. Cadenillas Bernal, Ivett Medalit 0202324040@uns.edu.pe

#### CORRESPONDENCIA

Barrenechea Varas, Benjamín Adrián  
0202324006@uns.edu.pe

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Financiamiento:** La investigación es autofinanciada por los autores.

**Declaración de autoría:** Los autores declaran que han participado en la concepción y redacción del manuscrito final.

**Agradecimiento:** A la I.E. 3080 Perú Canadá por facilitar el desarrollo de la investigación en sus instalaciones, demostrando una disposición y colaboración fundamentales para el logro de los objetivos planteados.



RICSA publica sus contenidos bajo licencia CC BY 4.0  
ISSN: 3028-9505 (electrónico); 3028-9491 (impreso)

DOI: 10.57188/ricsa, Universidad Nacional de Tumbes, Av. universitaria S/N Tumbes, Perú.

Contacto: revistaallikay@untumbes.edu.pe

## ► INTRODUCCIÓN

Las arterias sufren un proceso natural a lo largo de la vida que se caracteriza por incremento en el espesor del área de la íntima, pérdida de elasticidad, aumento del contenido en calcio y modificaciones en su diámetro; estos cambios ocurren en el sistema arterial principal y se conocen con el nombre genérico de arteriosclerosis. En contraste con este proceso natural, la aterosclerosis es un fenómeno patológico focal que afecta a las grandes arterias, principalmente la aorta y las coronarias, carótidas, ilíacas y femorales. En el año 1958, un estudio realizado por la OMS definió la aterosclerosis como una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias consistente en una acumulación focal de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso y depósito de calcio, que se asocia con cambios en la íntima media arterial <sup>(1)</sup>.

Actualmente se considera que la aterosclerosis no es solamente el resultado del simple hecho de que el colesterol se deposite en las arterias de mediano y gran calibre. Es una condición inflamatoria producida en respuesta a una lesión. La enfermedad resulta de un proceso en el que contribuyen la disfunción endotelial inducida por la alteración en las LDL, las fuerzas de estrés sobre la pared vascular, la hipertensión, el tabaquismo, las infecciones, y otros procesos que llevan a la respuesta inflamatoria. La disfunción endotelial es el resultado de la disminución del óxido nítrico, además de la oxidación local de las LDL y su depósito en los vasos, la activación de especies del oxígeno intracelulares, inducida por factores de riesgo vascular, con aumento del estrés oxidativo, moléculas de señalización intracelular comprometidas en la activación de genes. La sobreregulación de moléculas de adhesión lleva a que haya una migración anormal de células a través del endotelio y se produzca de esa forma la aterosclerosis, así como su desestabilización <sup>(2)</sup>.

A nivel celular, la aterosclerosis es un proceso de interacción entre las células endoteliales, las células musculares lisas, los monocitos y los macrófagos y linfocitos, donde todos realizan sus funciones reguladas por una red de citocinas, quimiocinas y microRNAs. La activación del sistema inmunológico innato y adaptativo genera un microambiente proinflamatorio dentro de la íntima arterial, con producción de interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6), TNF- $\alpha$  y ROS que mantienen el ciclo de la disfunción endotelial y son responsables de la progresión de la lesión aterosclerótica <sup>(3)</sup>.

La progresiva formación de placas ateromatosas impulsa cambios en la arquitectura de la pared arterial que provocan la disminución del lumen de la arteria, que afectará a la perfusión distal de los tejidos. Al comprometerse la perfusión coronaria por la reducción del flujo sanguíneo y aumentar la resistencia vascular periférica, se desencadena una sobrecarga hemodinámica, provocando un esfuerzo adicional al corazón, lo que puede llevar a una hipertrofia ventricular izquierda, y en consecuencia su progresión a una insuficiencia cardiaca, además de originar otras enfermedades clínicas como una isquemia crónica o en eventos como el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular <sup>(4)</sup>.

Los mecanismos fisiológicos compensatorios que intentaron preservar la función vascular, es decir, la remodelación arterial o el desarrollo de la circulación colateral, son incapaces de detener la progresión del daño. En este nuevo entorno el desequilibrio entre agentes vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina) y vasoconstrictores (endotelina-1, angiotensina II) favorece la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas que mutan al remodelado vascular negativo de las arterias afectadas <sup>(5)</sup>.

El incremento del número de casos registrados de pacientes que sufren enfermedades cardiovasculares (ECV) ha incrementado de tal manera que esta afección es la principal causa de muerte en todo el mundo. Según los resultados de la Organización Panamericana de la Salud se ha determinado que las ECV son la primera causa de muerte en la región, con 1.9 millones de muertes anuales representando el 40% del total <sup>(6)</sup>. En Perú, el número de muertes ocasionadas por el ECV alcanzaron números elevados siendo 30,000 muertes anuales, representando el 27% del total de defunciones <sup>(7)</sup>.

Una de las principales causas del desarrollo de estas complicaciones es la aterosclerosis teniendo importantes implicaciones en el funcionamiento del corazón y los vasos sanguíneos. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de placas en las paredes arteriales, lo que provoca el estrechamiento y endurecimiento de las arterias. Como resultado, la aterosclerosis puede dificultar el flujo sanguíneo y provocar enfermedades cardiovasculares graves, como infartos y accidentes cerebrovasculares <sup>(8)</sup>.

La existencia de diferentes condiciones especiales de de-

terminadas poblaciones favorece el desarrollo de ECV. De todas estas es importante enfocar la atención en aquellas comorbilidades que aceleran la aterosclerosis, ya que esto ayuda a identificar los procesos que impulsan su desarrollo y progresión, de esta forma reducir el principal factor de incidencia de ECV<sup>(9)</sup>.

Entre los factores que más contribuyen al avance de la aterosclerosis se encuentran los procesos inflamatorios crónicos. La disfunción endotelial y la infiltración de células inflamatorias como macrófagos y linfocitos generan un microambiente caracterizado por la producción de citocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que perpetúa el daño vascular. Citocinas claves como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 participan activamente en la formación y desestabilización de la placa ateromatosa.

La pregunta central que se aborda es: ¿Cuáles son los factores y mecanismos inflamatorios que contribuyen al desarrollo de aterosclerosis y cómo su estudio puede ayudar a reducir su incidencia? Comprender esta relación es crucial para desarrollar protocolos de tratamiento eficaces y estrategias de salud pública destinadas a reducir la prevalencia y el impacto de las enfermedades cardiovasculares.

El impacto de la aterosclerosis en la salud cardiovascular es profundo, ya que afecta directamente la capacidad de las arterias para transportar sangre eficientemente. El proceso comienza con la acumulación de depósitos grises, o placas, compuestos de colesterol, calcio y otras sustancias, dentro de las paredes arteriales. Con el tiempo, estas placas pueden crecer, causando el estrechamiento y endurecimiento de las arterias, una afección conocida como arteriosclerosis. Este estrechamiento restringe el flujo sanguíneo a órganos vitales, como el corazón y el cerebro, lo que provoca afecciones como la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares<sup>(10)</sup>.

El proceso de la aterosclerosis comienza con la acumulación de lípidos, en particular colesterol, en las paredes arteriales. Este proceso se inicia por una disfunción endotelial, donde se compromete el revestimiento interno de los vasos sanguíneos. Esta disfunción suele estar desencadenada por factores como la hipertensión arterial, el tabaquismo y los altos niveles de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad). A medida que estos lípidos se acumulan, forman placas que estrechan gradualmente la luz arterial,

reduciendo el espacio por el que puede fluir la sangre. El endurecimiento de las arterias, conocido como arteriosclerosis, se produce a medida que estas placas se calcifican con el tiempo, lo que limita aún más la elasticidad de los vasos sanguíneos<sup>(11)</sup>.

La inflamación y el estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la progresión de la aterosclerosis. La inflamación es una respuesta biológica a una lesión o infección, pero cuando se cronifica, puede contribuir al desarrollo y la exacerbación de la aterosclerosis. La acumulación de placas en las arterias desencadena una respuesta inflamatoria, atrayendo células inmunitarias al lugar para intentar reparar el daño. Sin embargo, estas células inmunitarias pueden exacerbar la afección al liberar enzimas que degradan la pared arterial y promueven una mayor acumulación de placa. Marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) suelen estar elevados en personas con aterosclerosis y sirven como indicadores del proceso inflamatorio en curso.

El estrés oxidativo es otro factor crítico en la aterosclerosis, derivado de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad del organismo para neutralizarlas con antioxidantes. Las ERO son moléculas altamente reactivas que pueden dañar células y tejidos, incluido el endotelio de los vasos sanguíneos. Este daño agrava la disfunción endotelial, promoviendo una mayor acumulación de lípidos y la formación de placa<sup>(11)</sup>.

La interacción entre el estrés oxidativo y la inflamación crea un círculo vicioso que perpetúa la aterosclerosis. Las ERO pueden activar las vías inflamatorias, aumentando la producción de citocinas y otros mediadores inflamatorios. Por el contrario, la inflamación puede aumentar el estrés oxidativo al reclutar células inmunitarias que producen ROS como parte de sus acciones defensivas. Esta interacción acelera la progresión de la aterosclerosis, lo que la convierte en un desafío formidable para la salud cardiovascular.<sup>(12)</sup>

## ► ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

En una revisión exhaustiva sobre aterosclerosis publicada en *Nature Reviews Disease Primers*, por Libby y colaboradores nos proporcionan evidencias donde enmarcan a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial y no solo como un simple proceso de depósito lipídico. Además, describen cómo las lipo-

proteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) inducen la activación del endotelio para la adhesión y migración de monocitos que progresivamente se transforman en macrófagos proinflamatorios y en células espumosas, así mismo, los linfocitos T CD4+ tipo Th1 secretan citocinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), perpetuando el estado proinflamatorio. Los autores también enfatizan el papel del estrés oxidativo, así como la disfunción endotelial y el papel que reviste la acción coordinada de las citocinas con las quimiocinas en la evolución de la placa aterosclerótica. Finalmente, mostrando que estos conocimientos pueden ser de utilidad para el desarrollo de terapias antiinflamatorias, como el uso del anticuerpo monoclonal contra IL-1 $\beta$ , en la que la modulación inmune se ha convertido en uno de los ejes centrales de la prevención secundaria de eventos cardiovasculares <sup>(10)</sup>.

Según Barungi et al. En su trabajo de investigación, titulado "Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases" nos describe mecanismos inflamatorios implicados en la generación y la progresión de la aterosclerosis, centrándose en la activación del inflamasoma NLRP3 como el resultado de la exposición a señales de daño celular que pueden ser cristales de colesterol, ROS (especies reactivas de oxígeno), o cambios en el potencial redox. Este inflamasoma favorece la activación de la caspasa-1, lo cual hace que maduren la pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18 en su forma activa, convirtiéndose en citocinas inflamatorias implicadas en la desestabilización y ruptura de la placa, causando así eventos coronarios agudos. Además, nos manifiesta algunas terapias como la intervención mediante angioplastia coronaria, que consiste en la dilatación del vaso obstruido mediante un balón, o la implantación de stents que son estructuras metálicas que pueden expandirse, ambos instrumentos constituyen un avance importante en la resolución de la obstrucción arterial provocada por placas ateromatosas. Aunque estas intervenciones resuelven esta problemática, aún no abordan el componente inflamatorio subyacente, por lo que es probable que esto favorezca la reestenosis o el desarrollo de nuevas placas en otros segmentos arteriales siendo el motivo por el cual se desarrollaron estratégicas antiinflamatorias como los inhibidores de NLRP3, anticuerpos monoclonales, inhibidores directos del inflamasoma NLRP3 o microARNs reguladores, los cuales han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos <sup>(3)</sup>.

En un análisis realizado por Campos, sobre la fisiopatología de la ateroesclerosis, nos destaca los mecanismos celulares y moleculares que sostienen la inflamación crónica, cómo la interacción dinámica entre el endotelio disfuncional, los monocitos circulantes, los macrófagos tisulares y las células musculares lisas (CML) de la túnica media, los cuales crean un microambiente proinflamatorio que favorece la progresión de la placa aterosclerótica.

Además, nos menciona que las citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en concentraciones elevadas contribuyen a la activación endotelial, la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), y el reclutamiento de leucocitos, particularmente monocitos, hacia la íntima arterial. Los cuales se diferencian en macrófagos que fagocitan LDL oxidadas, transformándose en células espumosas, principales responsables de la formación del núcleo lipídico de la placa. El autor también indica la importancia de los microARNs y la regulación epigenética en la patogénesis de la aterosclerosis, ya que están implicados en procesos como la polarización de macrófagos, la proliferación de CML, la resistencia a la apoptosis y la respuesta inflamatoria sistémica, además de tener una importancia clínica como biomarcadores tempranos de actividad inflamatoria y dianas terapéuticas para modificar la evolución de la ateroesclerosis. Asimismo, plantea que el perfil epigenético de las células vasculares e inmunitarias puede ser alterado por factores ambientales como la dieta, el estrés oxidativo y la microbiota intestinal, contribuyendo a la instauración de una memoria inflamatoria que exacerba el daño vascular <sup>(1)</sup>.

En un estudio realizado por Rodriguez et al., se analizó la relación entre las alteraciones del perfil lipídico y el diagnóstico clínico de arteriosclerosis con la finalidad de determinar qué componentes del perfil lipídico (colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicéridos y lipoproteína(a) tienen mayor valor pronóstico para la detección precoz de la aterosclerosis. Los resultados indicaron que las elevaciones de los niveles de LDL-C y triglicéridos y las disminuciones de los niveles de HDL-C presentan correlaciones significativas con marcadores de aterosclerosis subclínica (por ejemplo, el grosor íntima-media carotídeo, IMT y la presencia de calcificaciones vasculares en tomografía). El estudio también hizo observar la alta prevalencia de dislipidemias combinadas con hipertrigliceridemias en países como Perú, Colombia y México, donde existe una alta prevalen-

cia de enfermedades cardiovasculares, también mostró un porcentaje significativo de pacientes con diagnóstico confirmado de aterosclerosis que presentan niveles normales de colesterol total, lo que enfatiza la importancia de valorar unas determinadas subfracciones lipídicas y biomarcadores inflamatorios asociados a su evaluación (por ejemplo, PCR ultrasensible y Lp(a) de forma integral dentro de la evaluación del riesgo cardiovascular<sup>(13)</sup>.

## ► MARCO TEÓRICO

### 1. Aterosclerosis

La aterosclerosis se define como una enfermedad crónica en la que las arterias se endurecen debido a la acumulación de placas<sup>(14)</sup>. El término "aterosclerosis" tiene sus raíces en las palabras griegas "athere" (pasta o gacha) y "scleros" (dureza), acuñado por el médico alemán Felix J. Marchand<sup>(15)</sup>.

Desde una perspectiva patológica, la aterosclerosis se caracteriza por ser una inflamación arterial crónica. Esta condición inflamatoria es secundaria a la exposición prolongada a estresores oxidativos e involucra múltiples tipos de células y mediadores celulares<sup>(16)</sup>. A lo largo de las últimas dos décadas, la investigación ha confirmado que la aterosclerosis es una condición inflamatoria crónica, lo que contrasta con la concepción previa de que era una enfermedad degenerativa asociada al envejecimiento<sup>(17)</sup>. La inflamación desempeña un papel crucial en todas las etapas de la aterosclerosis, desde sus manifestaciones iniciales hasta las fases avanzadas de la enfermedad<sup>(18)</sup>. Puede describirse como una forma independiente de inflamación o como una variante particular de un proceso patológico general que comparte características de la inflamación clásica (canónica) y de la inflamación de bajo grado<sup>(15)</sup>.

Las arterias comúnmente afectadas por la aterosclerosis incluyen la aorta, las arterias carótidas, las arterias coronarias y las arterias de las extremidades inferiores<sup>(16)</sup>. A nivel histopatológico, la lesión aterosclerótica se compone de una acumulación excesiva de células de músculo liso en la íntima, junto con cambios cualitativos y cuantitativos en los componentes del tejido conectivo de la pared arterial, y la deposición de lipoproteínas y minerales, como el calcio<sup>(19)</sup>.

La aterosclerosis es el principal factor etiológico de la enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>(20)</sup> y el sustrato patofisiológico de eventos graves como el infarto de miocardio, el

accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Representa la principal causa de mortalidad y discapacidad a nivel mundial<sup>(21)</sup>.

El entendimiento actual de la patogenia de la aterosclerosis se explica como un metabolismo lipídico desequilibrado que se integra con una respuesta inmune mal dirigida, lo que resulta en un proceso inflamatorio crónico en la pared del vaso sanguíneo. Este proceso comienza con la disfunción endotelial y la retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su posterior modificación en la capa íntima de la arteria<sup>(17)</sup>. Las LDL modificadas, junto con otros factores aterogénicos, promueven la activación de las células endoteliales, lo que a su vez provoca el reclutamiento de monocitos en la íntima<sup>(22)</sup>. Una vez allí, los monocitos pueden diferenciarse en macrófagos y, al incorporar las LDL modificadas a través de receptores específicos, se transforman en células espumosas. Estas células espumosas liberan citoquinas proinflamatorias, y esta infiltración de leucocitos en la pared vascular precede al crecimiento de las células del músculo liso. El proceso inflamatorio está regulado por componentes tanto innatos como adaptativos del sistema inmune<sup>(18)</sup>.

### 1.1. Disfunción endotelial

La aterosclerosis, desde sus fases iniciales, se define por la disfunción endotelial, considerada el punto de partida clave del proceso inflamatorio que impulsa su desarrollo<sup>(15)</sup>. El endotelio vascular, que en condiciones normales mantiene la homeostasis y la fluidez de la sangre, experimenta cambios fenotípicos que alteran su capacidad reguladora de la coagulación, la fibrinólisis, el tono vascular y la proliferación del músculo liso, además de favorecer la expresión de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos<sup>(23)</sup>.

Entre los mecanismos que desencadenan esta disfunción destaca el estrés hemodinámico, ya que en zonas de flujo turbulento y bajo estrés de cizallamiento, como bifurcaciones y curvaturas arteriales, las uniones intercelulares del endotelio se debilitan, aumentando su permeabilidad<sup>(23)</sup>. Estas condiciones promueven un fenotipo proinflamatorio tanto en las células endoteliales (ECs) como en las células del músculo liso (SMCs), mientras que la rigidez arterial excesiva agrava aún más la filtración endotelial, facilitando la inflamación localizada y la acumulación de lípidos en la íntima<sup>(23)</sup>.

La mayor permeabilidad endotelial permite el paso de lipoproteínas de baja densidad (LDL) al espacio subendotelial<sup>(23)</sup>, donde quedan atrapadas y sufren modificaciones oxidativas, glicosilación, acetilación o agregación. Estas partículas modificadas, especialmente las LDL oxidadas (oxLDL), poseen propiedades inflamatorias que fomentan la progresión de la placa aterosclerótica<sup>(22)</sup>. Al mismo tiempo, los factores de riesgo cardiovascular inducen un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de las células endoteliales, lo que activa vías protrombóticas y proinflamatorias responsables de la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas y el daño al ADN. El estrés oxidativo también afecta a las mitocondrias, alterando la síntesis de ATP, favoreciendo la apoptosis celular y perpetuando la formación de la placa<sup>(23)</sup>.

Otra característica clave de la disfunción endotelial es la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO)<sup>(15)</sup>, normalmente producido por la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), que tiene propiedades vasoprotectoras, antiagregantes y antiinflamatorias. Cuando disminuye la actividad de la eNOS, junto con el aumento sostenido de la activación del receptor LOX-1 por las oxLDL, se activa la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible), lo que incrementa el estrés oxidativo y favorece la muerte celular<sup>(15)</sup>.

La activación del endotelio también induce la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, así como la liberación de quimiocinas como MCP-1 e IL-8, que atraen monocitos circulantes<sup>(24)</sup>. Estos monocitos se adhieren a la superficie endotelial y migran hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos que captan LDL modificadas mediante receptores como CD36, SR-A1 y LOX-1. Al acumular lípidos, se convierten en células espumosas, que liberan nuevas citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, amplificando la respuesta inmune y perpetuando la inflamación de la placa aterosclerótica<sup>(20)</sup>.

## 1.2. Activación del sistema inmunitario innato en la pared arterial

La activación del sistema inmunitario innato constituye tanto un punto de partida como un motor esencial en la patogenia de la aterosclerosis, una enfermedad que se considera desde sus etapas más tempranas una inflamación crónica de la pared arterial. Esta respuesta innata se inicia con la activación de células vasculares y de monocitos/macrófagos<sup>(18)</sup>. Los monocitos, formados en la médula

ósea y liberados a la circulación, incrementan su número ante la retención excesiva y oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la íntima arterial. Atraídos por quimiocinas como la proteína quimioatractante de monocitos 1 (MCP-1), se adhieren al endotelio activado y migran al espacio subendotelial, donde se diferencian en macrófagos<sup>(25)</sup>. Estos macrófagos, al captar grandes cantidades de LDL modificadas —sobre todo LDL oxidadas (oxLDL)— a través de receptores carroñeros como SR-A, SR-B1 y CD36, se transforman en células espumosas<sup>(25)</sup>. Aunque en un principio actúan para limitar el exceso de lípidos, su sobrecarga acaba activando la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, que perpetúan la inflamación y reclutan más células inmunes<sup>(14)</sup>. Además, los macrófagos pueden polarizarse en fenotipos funcionales: los M1 de tipo proinflamatorio, inducidos por LPS e interferón gamma (IFN-γ), y los M2 de tipo antiinflamatorio, estimulados por IL-4 e IL-13. Los macrófagos M1 muestran un metabolismo glucolítico aumentado y activación de HIF-1α, lo que favorece la transcripción de genes proinflamatorios<sup>(25)</sup>.

Por otra parte, las LDL mínimamente modificadas (mmLDL) activan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), especialmente los tipo Toll (TLR2 y TLR4), estimulando la producción de citoquinas como IL-1β, IL-6 y TNF-α mediante la vía NF-κB. La captación de oxLDL a través de CD36 también promueve la activación del inflamasoma NLRP3, lo que refuerza la liberación de IL-1β<sup>(22)</sup>. En este contexto, la disfunción endotelial —agravada por el estrés oxidativo y la exposición a oxLDL— incrementa la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, facilitando así la migración leucocitaria hacia la íntima arterial<sup>(22)</sup>.

Los inflamasomas, complejos multiproteicos intracelulares, cumplen un papel clave amplificando la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario innato. El inflamasoma NLRP3, uno de los mejor estudiados, se encuentra aumentado en macrófagos y células espumosas de las placas ateroscleróticas humanas. Su activación, favorecida por estímulos como la hipoxia intraplaca o la presencia de cristales de colesterol, incrementa la producción de IL-1β y potencia el entorno inflamatorio<sup>(23)</sup>.

Otras células del sistema inmune innato, como las células dendríticas, intervienen mediante la captación de lípidos, la presentación de antígenos a los linfocitos T y la liberación

de mediadores inflamatorios que reclutan aún más células inmunes al interior de la placa<sup>(25)</sup>. También los neutrófilos contribuyen a la progresión de la lesión, liberando citoquinas proinflamatorias y trampas extracelulares (NETs) que agravan el daño endotelial y promueven la muerte celular. En conjunto, este entorno inflamatorio prolongado genera un estrés celular que implica múltiples vías de señalización y afecta a diversas células involucradas en la aterogénesis, consolidando la progresión de la enfermedad<sup>(15)</sup>. Así, la activación innata, sostenida y desregulada en la pared arterial, constituye un elemento determinante para la iniciación, el avance y la eventual inestabilidad de la placa aterosclerótica.

### **1.3. Inflamación adaptativa y respuesta inmunitaria adquirida**

La respuesta inmunitaria adquirida en la aterosclerosis se desencadena principalmente por la interacción con estructuras endógenas alteradas, como las lipoproteínas oxidadas (oxLDL), que actúan como patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y son presentadas por células presentadoras de antígenos (APCs) a los linfocitos T efectores<sup>(26)</sup>. Dentro de las placas, los linfocitos T representan el leucocito más abundante, reconociendo antígenos en órganos linfoides secundarios mediante la presentación de péptidos en moléculas MHC de clase I (a células T CD8+) o clase II (a células T CD4+), modulados por señales coestimuladoras y citoquinas que determinan su polarización<sup>(27)</sup>.

Las células T CD4+ muestran gran plasticidad, adoptando fenotipos según el entorno local<sup>(26)</sup>. Entre ellas, las células Th1 son predominantes en la placa, produciendo interferón gamma (IFN-γ), que activa macrófagos, inhibe la proliferación de células musculares lisas (SMCs), reduce la síntesis de colágeno y aumenta la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMPs)<sup>(18)</sup>, contribuyendo al adelgazamiento de la capa fibrosa y la inestabilidad de la placa. En contraste, las células Th2 producen IL-4, IL-5 e IL-13, con efectos generalmente ateroprotectores, ya que modulan el fenotipo de los macrófagos y modifican la composición de la placa<sup>(27)</sup>. Las células Th17 secretan IL-17A/F, IL-21 e IL-22, mostrando un papel ambiguo: aunque pueden favorecer la inflamación y la vulnerabilidad de la placa, también se ha descrito cierta actividad reguladora<sup>(26)</sup>. Por su parte, las células T reguladoras (Treg) desempeñan un rol protector esencial mediante la producción de TGF-β e IL-10, y estrategias como la administración de IL-2 a baja dosis han

buscado potenciar su expansión para frenar la aterosclerosis<sup>(26)</sup>.

Los linfocitos TCD8+, productores principalmente de IFN-γ, presentan acciones proinflamatorias y proaterogénicas, aunque también podrían contribuir a la estabilidad de la placa modulando respuestas de células B mediadas por las células T foliculares helper (Tfh)<sup>(27)</sup>. Datos recientes sugieren incluso características de autoinmunidad en células T efectoras expandidas dentro de las lesiones ateroscleróticas<sup>(28)</sup>.

En cuanto a las células B, participan de forma compleja. Algunas poblaciones B2 convencionales pueden exacerbar la aterosclerosis a través de autoanticuerpos dirigidos contra oxLDL o proteínas de choque térmico (HSPs), y mediante complejos inmunes de IgG<sup>(28)</sup>. Sin embargo, anticuerpos IgM naturales dirigidos contra epítopos de oxidación parecen tener un papel protector al facilitar la eliminación de oxLDL y reducir la formación de células espumosas<sup>(27)</sup>. También, las células B reguladoras (Bregs), mediante la liberación de IL-10, pueden atenuar la inflamación. Por ello, intervenciones que modulen la población B podrían tener efectos beneficiosos sobre la progresión de la enfermedad<sup>(26)</sup>.

Las células dendríticas, aunque se encuadran en la inmunidad innata, cumplen funciones puente clave hacia la inmunidad adaptativa, presentando antígenos a linfocitos vírgenes en tejidos linfoides, captando lípidos y realizando esferocitosis<sup>(26)</sup>. Las DCs tolerogénicas incluso inducen tolerancia frente a autoantígenos, promoviendo la expansión de células Treg CD4+ Foxp3+ y reduciendo la inflamación a través de TGF-β e IL-10<sup>(27)</sup>.

En estadios avanzados de aterosclerosis pueden organizarse en la adventicia los denominados órganos linfoides terciarios arteriales (ATLOs), con zonas T y centros germinales activos, lo que evidencia la especificidad antigenica y la cronicidad de la respuesta adaptativa<sup>(29)</sup>. Aunque la aterosclerosis no se origina como una enfermedad autoinmune clásica, la presencia constante de respuestas contra autoantígenos modificados confirma que la autoinmunidad desempeña un papel relevante en su progresión.

### **1.4. Mediadores inflamatorios: citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión**

En la compleja patogenia de la aterosclerosis, considerada desde sus etapas iniciales como una enfermedad inflamatoria crónica, destacan los mediadores inflamatorios —citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión— como actores clave que impulsan la iniciación, progresión y eventual desestabilización de la placa<sup>(26)</sup>.

#### • Citocinas

Las citocinas son proteínas señalizadoras que regulan la inflamación y la respuesta inmunitaria en la aterosclerosis, pudiendo ser pro- o antiinflamatorias según el contexto y las señales de activación<sup>(18)</sup>.

Entre las citocinas proaterogénicas destacan la IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . La IL-1 $\beta$ , liberada principalmente por macrófagos, favorece la quimiotaxis y la formación de células espumosas, contribuyendo a la inflamación. Su activación se relaciona estrechamente con el inflamasoma NLRP3<sup>(21)</sup>. Además, el bloqueo terapéutico de IL-1 $\beta$  con canakinumab demostró reducir eventos cardiovasculares, aunque incrementando el riesgo de infecciones graves, lo que confirma su rol en la defensa del huésped<sup>(30)</sup>.

Por su parte, el TNF- $\alpha$  puede potenciar la oxidación de LDL y junto con otras citocinas como IL-12 o IL-18, inducir metaloproteininas de matriz (MMPs), lo que contribuye a la inestabilidad de la cápsula fibrosa<sup>(16)</sup>. La IL-6 también se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares, y su disminución tras terapias antiinflamatorias correlaciona con reducción de eventos adversos<sup>(30)</sup>.

Otras citocinas relevantes incluyen IFN- $\gamma$ , producida por células Th1, que activa macrófagos e inhibe la proliferación de células musculares lisas, así como IL-17A/F e IL-22 de las células Th17, que pueden modular la estabilidad de la placa en forma dual<sup>(28)</sup>.

En cuanto a citocinas ateroprotectoras, IL-10 y TGF- $\beta$  destacan por sus efectos antiinflamatorios y reguladores. La deficiencia de IL-10 se asocia a mayor formación de lesiones, y el TGF- $\beta$ , aunque dual, puede inhibir la proliferación de células musculares lisas y modular la expresión génica inflamatoria. Otras citocinas de potencial terapéutico son IL-19, IL-27 e IL-35<sup>(30)</sup>.

#### • Quimiocinas

Las quimiocinas (8–12 kDa), también llamadas citocinas

quimiotácticas, son esenciales para el reclutamiento celular hacia focos inflamatorios. Se agrupan en CC, CXC, CX3C y XC según la posición de sus cisteínas N-terminales<sup>(30)</sup>. Son fundamentales para atraer monocitos, neutrófilos y linfocitos T hacia el endotelio activado. Entre las más relevantes destaca CCL2 (MCP-1), expresada en placas humanas y producida por ECs y macrófagos, cuya señalización a través de CCR2 es crucial en la aterogénesis, tanto que su inhibición reduce la progresión de lesiones en modelos murinos<sup>(30)</sup>.

La fractalquina (CX3CL1), que actúa sobre CX3CR1, también participa en el reclutamiento celular, y su ausencia reduce la carga aterosclerótica en modelos experimentales<sup>(30)</sup>.

En el caso de las células T CD4+, receptores como CCR5 o CXCR3 median su migración hacia el endotelio estimulado por quimiocinas como CCL5, CXCL9 y CXCL10, esta última asociada a desestabilización de la placa al interferir con la proliferación endotelial y de SMCs<sup>(30)</sup>.

Un mediador particular, el factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF), desempeña un papel proaterogénico modulando la actividad proteolítica y la proliferación de SMCs<sup>(30)</sup>.

#### • Moléculas de adhesión

Estas moléculas permiten la unión y transmigración de leucocitos al endotelio, siendo un paso inicial clave en la aterosclerosis<sup>(27)</sup>.

Entre ellas, las selectinas (E- y P-selectina) median la adhesión inicial bajo condiciones de flujo, mientras que CAMs como VCAM-1 e ICAM-1 refuerzan la adhesión firme. La VCAM-1 se expresa precozmente en el endotelio estimulado por dietas aterogénicas y facilita la entrada de monocitos<sup>(29)</sup>. Las integrinas, como VLA-4, también contribuyen a la unión estable de los leucocitos. El bloqueo de VCAM-1 o sus integrinas asociadas ha mostrado reducir la progresión de la aterosclerosis temprana en modelos murinos, aunque su inhibición en fases avanzadas plantea dudas por su papel en la inmunidad<sup>(29)</sup>.

En conjunto, la modulación de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión representa un campo prometedor, aunque desafiante, para intervenciones terapéuticas diri-

gidas a reducir la inflamación y la progresión de la aterosclerosis<sup>(25)</sup>.

### 1.5. El inflamasoma NLRP3 y su vínculo con la activación de IL-1 $\beta$

El inflamasoma NLRP3 constituye uno de los complejos multiproteicos más relevantes implicados en la patogénesis de la aterosclerosis. Este complejo se activa en respuesta a señales de peligro intracelular, conocidas como DAMPs (patrones moleculares asociados a daño), incluyendo cristales de colesterol, cambios en el potencial redox celular, hipoxia y depósitos de calcio, todos ellos presentes en el microambiente inflamatorio de la placa aterosclerótica<sup>(15)</sup>. Tras su activación, el inflamasoma NLRP3 induce la activación de caspasa-1, promoviendo el procesamiento de las pro-citoquinas IL-1 $\beta$  e IL-18 a su forma madura y funcional, lo que desencadena una potente respuesta inflamatoria local<sup>(16)</sup>.

Esta vía de inflamación mediada por IL-1 $\beta$  no solo amplifica la quimiotaxis de monocitos y otras células inmunitarias hacia la placa, sino que además favorece la formación de células espumosas y potencia el estrés oxidativo, lo que consolida un círculo vicioso de inflamación crónica<sup>(17)</sup>. Los estudios experimentales han mostrado que los niveles de NLRP3 y sus componentes se encuentran elevados en placas humanas vulnerables, relacionándose con la progresión y la inestabilidad de la lesión aterosclerótica<sup>(18)</sup>.

A nivel terapéutico, el inflamasoma NLRP3 se considera una diana emergente de gran interés. Intervenciones que inhiben la activación de NLRP3 o la señalización de IL-1 $\beta$ , como se ha probado con canakinumab, han demostrado beneficios clínicos en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque con la limitación de incrementar la susceptibilidad a infecciones<sup>(18)</sup>. Por ello, la investigación actual explora la modulación más selectiva de este complejo inflamatorio para lograr un equilibrio entre controlar la inflamación y mantener una respuesta inmune adecuada<sup>(15)</sup>.

### 1.6. Mecanismos de inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica

La vulnerabilidad de la placa aterosclerótica, responsable de eventos isquémicos agudos, depende de una serie de mecanismos inflamatorios y estructurales que comprometen su integridad. Entre estos mecanismos destacan la

disminución de la matriz de colágeno, el aumento de metaloproteinasas y la apoptosis de las células musculares lisas vasculares, procesos estimulados por citocinas como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ <sup>(14,18)</sup>. Estas alteraciones reducen el grosor y la resistencia de la cápsula fibrosa, predisponiendo a su ruptura ante el estrés hemodinámico.

Asimismo, la acumulación de un núcleo necrótico compuesto por restos celulares, cristales de colesterol y lípidos oxidados incrementa la tensión mecánica sobre la placa. La muerte celular descontrolada y los fallos en los procesos de eferocitosis favorecen el crecimiento de este núcleo, incrementando la inflamación local y generando zonas de debilidad estructural<sup>(16)</sup>. Estas zonas, denominadas "shoulders" de la placa, suelen ser el punto de ruptura más frecuente, lo que conlleva la exposición del contenido trombogénico al flujo sanguíneo y la activación de la cascada de coagulación<sup>(15)</sup>.

Finalmente, la angiogénesis intraplaca también contribuye a la inestabilidad, dado que los neovasos suelen ser inmaduros y permeables, propensos a hemorragias intraplaca que amplifican la respuesta inflamatoria y el volumen del núcleo necrótico<sup>(17)</sup>. Este conjunto de factores justifica el interés en estrategias farmacológicas que estabilicen la matriz extracelular, reduzcan la apoptosis celular y modulen la inflamación para prevenir la transición de placas estables a vulnerables<sup>(14)</sup>.

### 1.7. Regulación epigenética y moduladores emergentes

En la última década se ha puesto de relieve el papel de la regulación epigenética en la aterosclerosis, considerando mecanismos como la metilación del ADN, modificaciones de histonas y especialmente los microARNs. Estas pequeñas moléculas no codificantes pueden modular genes involucrados en inflamación, migración de células musculares lisas, proliferación de macrófagos y captación de lípidos, influyendo así en la progresión de la enfermedad<sup>(15)</sup>. Por ejemplo, microARNs como miR-33, miR-155 y miR-146a han sido asociados con la regulación de rutas inflamatorias claves y con la polarización de macrófagos hacia fenotipos más proinflamatorios o antiinflamatorios<sup>(19)</sup>.

Además, estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal ejerce un papel indirecto en la modulación epigenética, liberando metabolitos que afectan la expresión gé-

nica en células inmunes y endoteliales<sup>(17)</sup>. Esta interacción entre microbiota y epigenética podría explicar fenómenos de inflamación crónica sistémica que superan el concepto clásico de aterosclerosis como simple depósito de lípidos<sup>(20)</sup>. Asimismo, se investiga el papel de la senescencia celular y el acortamiento de telómeros como mecanismos de envejecimiento vascular acelerado, donde las alteraciones epigenéticas desempeñan un rol central<sup>(17)</sup>.

Dada su relevancia, los microARNs y otros moduladores epigenéticos se perfilan como biomarcadores potenciales para diagnóstico precoz y pronóstico de la aterosclerosis, así como posibles objetivos terapéuticos. La regulación farmacológica de su expresión podría abrir un campo innovador para controlar la progresión de las lesiones y disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares<sup>(15,19)</sup>.

## ► CONCLUSIONES

La aterosclerosis es una enfermedad crónica compleja cuya patogénesis involucra una interacción multifactorial entre disfunción endotelial, metabolismo lipídico alterado, activación inmunológica e inflamación vascular persistente. Lejos de ser un simple proceso de acumulación de lípidos, se ha consolidado como un trastorno inflamatorio del sistema arterial.

La activación del sistema inmunitario innato en la pared arterial, en especial la participación de monocitos, macrófagos y células dendríticas, perpetúa un microambiente inflamatorio crónico. Los macrófagos transformados en células espumosas y los inflamasomas, como el NLRP3, generan interleucinas clave (IL-1 $\beta$ , IL-6), reforzando la progresión de la placa. Los mediadores inflamatorios (citoquinas, quimoquinas y moléculas de adhesión) no solo intervienen en la progresión de la lesión aterosclerótica, sino también en su desestabilización, lo que se traduce clínicamente en eventos agudos como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Esta comprensión ha consolidado el rol de la inflamación como blanco terapéutico legítimo en enfermedad cardiovascular.

En cuanto a la prevención, la evidencia actual respalda estrategias que no solo controlen los lípidos plasmáticos, sino que modulen activamente la inflamación vascular, como el uso de anti-IL-1 $\beta$ , colchicina, y eventualmente, terapias dirigidas a microARNs y mecanismos epigenéticos. Así, la integración de abordajes antiinflamatorios en la práctica clínica representa una vía prometedora para reducir la carga global de enfermedad cardiovascular.

## ► REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campos AD. Fisiopatología de la aterosclerosis. *Acta Neurol Colomb.* 2023;26(2 Supl 1):4–15. Disponible en: <https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/1808>
2. Bertomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integral.* 2002;40(9):394–405. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-placa-aterogenica-fisiopatologia-consecuencias-13041112>
3. Barungi S, Hernández-Camarero P, Moreno-Terribas G, et al. Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1148768. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1148768/full>
4. Dweck MR, Doris MK, Motwani M, Adamson PD, Newby DE. Coronary artery disease and heart failure: pathophysiology, mechanisms and imaging. *Eur Heart J.* 2022;43(3):145–58. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab775>
5. González-Villalva A, Morales-Ricardes G, Rojas-Lemus M, Bizarro-Nevares P, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, et al. El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular. *Rev Fac Med UNAM.* 2023;66(6):37–52. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422023000600037](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422023000600037)
6. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades cardiovasculares en América Latina: carga epidemiológica y desigualdades. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares>
7. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de situación de salud del Perú (ASIS 2021). 2023. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4965596/Analisis%20de%20Situaci%C3%B3n%20de%20Salud%20ASIS%29%202021.pdf>
8. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Méx.* 2018;34(6):910–23. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2136>
9. Cardoso-Saldaña GC, González-Salazar MC, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G. Síndrome metabólico, lipoproteína(a) y aterosclerosis subclínica en población mexicana. *Arch Cardiol Mex.* 2021;91(3):307–14. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-99402021000300307](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402021000300307)
10. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:56. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
11. Gimbrone MA Jr, García-Cerdeña G. Endothelial cell dysfunction and

- the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
12. García JJ, Pinol-Ripoll G, Martínez-Ballarín E, Fuentes-Broto L, Miana-Mena FJ, Venegas C, et al. Estrés oxidativo e inflamación: una relación peligrosa en las enfermedades crónicas. *Rev Invest Clin.* 2011;63(1):23–31
  13. Rodríguez-Morales FM, Caicedo-Falcones JN, Moreno-Cevallos AJ. Perfil lipídico en el diagnóstico de pacientes con arteriosclerosis en América Latina. *MQRInvestigar.* 2024;8(1):2329–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.56048/mqr20225.8.1.2024.2329-2346>
  14. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Neth Heart J.* 2017;25:231–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>
  15. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7910. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms240979100>
  16. Alfarisi HAH, Mohamed ZBH, Ibrahim MB. Basic pathogenic mechanisms of atherosclerosis. *Egypt J Basic Appl Sci.* 2020;7(1):116–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/2314808X.2020.1769913>
  17. Kuchay AA, Lipin AN, Kozlov KL, Gruzdev NN, Kuchay GSh, Shugarov AA. Peculiarities of pathogenic mechanisms of atherosclerosis and aging. *Univ Ther J.* 2025;7(1):96–115. Disponible en: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.38.38.009>
  18. Blagov AV, Churov AV, Starodubtseva IA, Kovyanova TI, Pecherina TB, Sukhorukov VN. Cytokines are the basis of the development and suppression of inflammation in atherosclerosis.
  19. Kaplan JA, editor. *Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia.* 2nd ed. Elsevier; 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-06151-0>
  20. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments. *Cell.* 2022;185(10):1630–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004>
  21. Weber C, Habenicht AJR, von Hundelshausen P. Novel mechanisms and therapeutic targets in atherosclerosis: inflammation and beyond. *Eur Heart J.* 2023;44(29):2672–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad304>
  22. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandebroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3346. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
  23. Wojtasińska A, Frąk W, Lisińska W, Sapeda N, Mlynarska E, Rysz J, et al. Novel insights into the molecular mechanisms of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13434. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms241713434>
  24. George SJ, Johnson J, editores. *Atherosclerosis: Molecular and Cellular Mechanisms.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2010. 420 p. ISBN: 978-3-527-32448-4
  25. Ajoolabady A, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024;15(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07166-8>
  26. Mohammad Rezaei M, et al. An overview of the innate and adaptive immune system in atherosclerosis. *IUBMB Life.* 2020;73(1):64–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/iub.2425>
  27. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:251–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00584-1>
  28. Ley K. Role of the adaptive immune system in atherosclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(5):2273–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/BST20200602>
  29. Snijckers R, Foks A. Adaptive immunity and atherosclerosis: aging at its crossroads. *Front Immunol.* 2024;15:1350471. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1350471>
  30. van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in atherosclerosis. *J Mol Med.* 2015;93(9):963–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1317-8>