

## El estrés oxidativo e inflamación en el infarto: Factores clave en la remodelación cardíaca

Van Dan Castro-Gerónimo<sup>1,3</sup>, Rosa Virginia García-Rodríguez<sup>1</sup>, Mariana Diosdado-Contreras<sup>2</sup>, Alberto Sánchez-Medina<sup>1</sup>, Claudia Verónica Moreno-Quirós<sup>1</sup>, Enrique Méndez-Bolaina<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Química Aplicada, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México; <sup>2</sup>MCPB-Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Orizaba, Veracruz, México; <sup>3</sup>CIB-DCB-Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

### ABSTRACT

#### Oxidative stress and inflammation in heart attack: Keys to cardiac remodeling

Acute coronary syndromes (ACS) are one of the leading causes of mortality in the world population. This term is applied in patients in whom there is suspicion or confirmation of ischemia or acute myocardial infarction. These include non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), ST-segment elevation infarction (STEMI), and unstable angina. These syndromes lead to cardiac remodeling phenomena, with structural and functional changes, closely related to chronic inflammatory states that become pathological, mediated by cellular and humoral factors that affect the quality of life of those who suffer from it. This article addresses the relationship between inflammation and myocardial infarction, its physiopathogenesis, the main chemical mediators, immunomodulation, and the role of oxidative stress in post-infarction remodeling, offering tools for the understanding and therapeutic approach of such complications. For this, a descriptive review was carried out in databases from PubMed, ScienceDirect, and ResearchGate, including information from the last five years in basic and clinical science studies, highlighting the therapeutic perspectives of this pathological spectrum for the improvement of the diagnosis and prognosis of these illnesses.

#### RESUMEN

Los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) son unas de las primeras causas de muerte en la población mundial. Este término se aplica en pacientes en los cuales existe sospecha o confirmación de isquemia o infarto agudo de miocardio. Dentro de estos se encuentran el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), el infarto con elevación del segmento ST (IAMCEST) y la angina inestable. Estos síndromes llevan a fenómenos de

Veracruz, México.

#### Historial del artículo

Recibido: 12 jun 2021

Aceptado: 8 oct 2021

Disponible en línea: 1 ene 2022

#### Palabras clave

Inflamación crónica, infarto, inmunomodulación, estrés oxidativo.

#### Keywords

Chronic inflammation, infarction, immunomodulation, oxidative stress.

Copyright © 2022 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*Autor para correspondencia:

Dr. Enrique Méndez Bolaina, Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Veracruzana; Prolongación de Oriente 6 #1009, Colonia Rafael Alvarado; C. P. 94340. Orizaba, Veracruz.  
Tel y fax: (01 272) 72 40120 y 72 41779  
E-mail: [enmendez@uv.mx](mailto:enmendez@uv.mx)  
<https://revistabiomedica.mx>

remodelación cardíaca, con cambios estructurales y funcionales, íntimamente relacionados con estados inflamatorios crónicos que se tornan patológicos, mediados por factores celulares y humorales que afectan la calidad de vida de los que lo padecen. En el presente artículo se aborda la relación entre la inflamación y el infarto de miocardio, su fisiopatogenia, los principales mediadores químicos, la inmunomodulación y el papel del estrés oxidativo en la remodelación post-infarto. Así mismo presenta herramientas para la comprensión y el abordaje terapéutico de dichas complicaciones. Para esto, se realizó una revisión descriptiva en bases de datos de PubMed, ScienceDirect y ResearchGate, incluyendo información de los últimos 5 años en estudios de ciencia básica y clínica, resaltando las perspectivas terapéuticas de este espectro patológico para la mejora del diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades.

## INTRODUCCIÓN

El espectro de enfermedades que presentan un cuadro inflamatorio, en México, representa un serio problema de salud pública. A pesar de que la inflamación es una respuesta fisiológica normal ante un estímulo nocivo, su alta incidencia en diversas patologías se presenta como una complicación severa, debido a que puede desencadenar daños a niveles celular y tisular, ocasionando pérdida de funcionalidad de tejidos y desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, cáncer, desórdenes autoinmunes y neurodegenerativos, los cuales inciden directamente en la calidad de vida de los pacientes (1).

Los síndromes isquémicos coronarios agudos se encuentran entre las principales causas de muerte en todo el mundo (2); la pérdida irreversible de cardiomiocitos funcionales pone a los pacientes en alto riesgo de morbilidad y mortalidad. El infarto de miocardio se clasifica en diversos tipos según sus diferencias en el diagnóstico, pronóstico y

tratamiento. Entre ellos se pueden encontrar al infarto de miocardio tipo 1, el cual se debe a la enfermedad coronaria aterotrombótica provocada por la aparición y complicación de la placa aterosclerótica; este proceso detona fenómenos tromboticos y embólicos, los cuales pueden llevar a la necrosis de cardiomiocitos. Por otra parte, el infarto de miocardio tipo 2 se define como el desajuste entre el aporte y demanda de oxígeno que conduce al daño miocárdico isquémico. Su etiología es diversa y va desde fenómenos hemorrágicos internos hasta taquiarritmias sostenidas, agravando el cuadro clínico con la presencia de comorbilidad o anomalías estructurales cardíacas; en ambos casos, diversos estudios sugieren que la inflamación es un mediador clave de los fenómenos de la remodelación adversa en el corazón después del infarto (3–5). El tejido cardíaco sufre un profundo proceso de remodelación que incorpora la eliminación de células residentes dañadas, hipertrofia compensadora de cardiomiocitos funcionales, crecimiento y remodelación del compartimento vascular y formación de una cicatriz fibrótica (6); la inflamación excesiva se ha relacionado con la remodelación cardíaca adversa y el desarrollo hacia la insuficiencia cardíaca (7).

En el presente artículo se revisa la relación entre los procesos inflamatorios agudos y crónicos y el infarto de miocardio, su fisiopatología, el papel celular y humoral en la remodelación cardíaca post-infarto y la importancia del estado oxidativo celular, así como los biomarcadores asociados y las perspectivas terapéuticas novedosas, lo cual permitirá la comprensión de los eventos isquémicos coronarios y su adecuado manejo y tratamiento.

## Respuesta inflamatoria clásica

La inflamación es una respuesta fisiológica ante una gran diversidad de fenómenos, la cual se desencadena por una variedad de estímulos exógenos entre los cuales se pueden mencionar los físicos como las radiaciones ionizantes, químicos

como ácidos corrosivos o microbiológicos como patógenos intra y extracelulares. Esta respuesta tiene como objetivo la neutralización del agente dañino y la restauración homeostática de los tejidos involucrados (8).

De forma general, la reacción clásica inflamatoria se caracteriza por la respuesta celular y humoral, la cual se inicia con la presencia de vasodilatación, aumento en la permeabilidad de los tejidos circundantes, movilización de proteínas en plasma y diapédesis de células inmunes hacia la zona donde ha sido provocado el estímulo nocivo. Los macrófagos se encargan de la fagocitosis y destrucción de agentes exógenos, mientras que los neutrófilos activan señales quimiotácticas, segregan factores de adhesión endotelial y promueven la actividad fagocítica. Por otra parte, los monocitos secretan factores inductores de coagulación y permeabilidad vascular (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ). Dentro de esta respuesta también se enlistan los linfocitos natural killer (NK), encargados de la lisis celular y la activación de células fagocíticas. Debido a esta movilización de factores celulares y humorales, se presentan los cuatro signos clínicos típicos: calor y rubor por la activación de mecanismos de hipertermia, tumor por el exudado inflamatorio y dolor por los cambios de pH provocados por la liberación de los mediadores inflamatorios locales, tales como los leucotrienos, las prostaglandinas y la sustancia P (9). Debido a la complejidad de la respuesta inflamatoria, es necesaria una regulación cuidadosa para iniciar, mantener, agravar o modular dicha reacción. Esta inmunomodulación puede provocarse por una amplia gama de factores, como compuestos de naturaleza proteica como las citocinas, factores de crecimiento, complemento, lípidos como los eicosanoides, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y aminoras biógenas como la histamina y la serotonina. En la tabla 1, se enlistan algunos componentes y sus acciones fisiológicas implicadas en la cascada inflamatoria (10).

**Tabla 1.** Factores inmunomoduladores de la respuesta inflamatoria (11,12).

Factores	Funciones
IL-1 TNF- $\alpha$	Inicio de la inflamación y activación de fagocitos y células endoteliales.
Prostaglandinas	Hipertermia, vasodilatación y nocicepción.
NO y Mieloperoxidasa	Vasodilatación y citotoxicidad específica. Acción microbicida.
Factores de Coagulación	Participan en la formación del coágulo sanguíneo.
INF- $\gamma$	Activación de macrófagos, reclutamiento de linfocitos B y células NK
Quimiocinas	Activación de estirpe leucocitaria.
Complemento	Potenciación de la respuesta inflamatoria, fagocitosis y apoptosis celular.
IL-10 y TGF- $\beta$	Agente fibrogénico con estimulación de quimiotaxis celular.
Bradicinina	Vasodilatación por secreción de citocinas diversas.

IL-1: Interleucina 1. TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa. NO: Óxido nítrico. INF- $\gamma$ : Interferón gama. IL-10: Interleucina 10. TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta.

### Síndromes isquémicos coronarios agudos

La definición de SICA engloba el espectro de condiciones que abarcan un evento de isquemia aguda de miocardio y angina inestable (13). A diferencia de los síndromes coronarios crónicos, los cuales constan de una estenosis o cierre de arterias epicárdicas que pueden transcurrir con largos periodos estables, los SICA ocurren debido a una reducción abrupta del flujo sanguíneo coronario que ocurre de manera repentina y se encuentran entre las primeras causas de muerte a nivel mundial (14,15).

En el infarto agudo de miocardio tipo 1 ocurre una interrupción del flujo sanguíneo arterial que se relaciona con trombosis aguda, generada por

lesiones coronarias por placas ateroscleróticas que se han complicado y que se depositan en las paredes arteriales. Dichas placas están compuestas por colesterol de baja densidad (LDL), macrófagos que se han acumulado en forma de células espumosas y mediadores inflamatorios. Su significancia clínica reside en que pueden provocar el estrechamiento arterial en un periodo largo o bien, que la placa se desprenda repentinamente y se forme un coágulo o émbolo, dando como resultado un evento aterotrombótico, bloqueando la arteria (16). Según sea la duración y magnitud de estos fenómenos, se desarrollarán diversas alteraciones a nivel celular, ocasionando modificaciones funcionales del miocardio con desórdenes hemodinámicos. Así mismo, la proliferación de células del músculo liso y el aumento de matriz, resultado de procesos inflamatorios, denudación del endotelio, adherencia y degranulación de plaquetas y factores de crecimiento sanguíneos contribuyen a la gama de alteraciones cardíacas, todo ello asociado a fenómenos inflamatorios, trombóticos, de vasoconstricción y microembolización (17).

### **Fisiopatogenia del infarto de miocardio**

Los desórdenes caracterizados por el proceso de isquemia/reperfusión como el infarto de miocardio y la enfermedad periférica vascular son una de las causas más frecuentes de enfermedad debilitante y muerte (17).

La remodelación cardíaca es una respuesta progresiva producto de un evento isquémico en el cual hay cambios en el tamaño, forma y función del corazón. En dicho proceso, existe un aumento en la síntesis y liberación de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1- $\beta$  y el TGF-1- $\beta$ ; dicha respuesta inflamatoria puede extenderse a la zona no infartada y disparar una segunda fase de liberación de citocinas promoviendo fibrosis intersticial y deposición de colágeno, lo que resulta en un miocardio no infartado contralateral disfuncional. Adicionalmente, la activación de cascadas de señalización intracelular y vías de iniciación apoptótica se desencadenan (18).

El TGF- $\beta$  es esencial en la lesión miocárdica, reparación y fibrosis, activando las vías dependientes y no dependientes de proteínas SMAD (Factores de transcripción familiar contra decapentaplégicos). Se ha demostrado que SMAD-3 regula la función de los macrófagos en el infarto, al mediar en la adquisición de un fenotipo fagocítico y al contribuir a la transición antiinflamatoria y proteger el corazón infartado de remodelaciones adversas. La expresión de CCR2 identifica subpoblaciones de macrófagos cardíacos con características fenotípicas distintas como CCR2- que promueve la protección de las células y CCR2+ que promueve la inflamación local y contribuye a la remodelación cardíaca adversa (19).

Los mecanismos propuestos para explicar la disfunción ventricular son alteraciones en el tránsito del calcio, de la vía  $\beta$ -adrenérgica, de proteínas contráctiles, aumento de apoptosis, acumulación de colágeno, alteraciones de metaloproteasas, alteraciones de las proteínas citoesqueléticas y de geometría ventricular, así como aumento del estrés oxidativo. Se han reportado vínculos entre la inflamación vascular, la disfunción endotelial y el estrés oxidante, debido a un mecanismo que forma parte de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, como la hipertensión y la aterosclerosis (5).

### **Estrés oxidativo y respuesta inflamatoria en el infarto**

Los procesos de estrés oxidativo contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis. La oxidación de lipoproteínas de baja densidad provoca la captura de colesterol LDL por macrófagos, y por consiguiente, la formación de células espumosas; dicho estrés oxidativo puede llevar a procesos de oxidación lipídica con efectos inflamatorios (20), debido a que la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) incide de manera directa en los componentes de la membrana celular, lo que conlleva una pérdida de estructura y función tisular. El estrés oxidativo constituye uno de los principales factores por los cuales se desarrolla

y complica la disfunción endotelial, propiciando un ambiente patogénico que lleva a la enfermedad cardiovascular (21,22). De igual manera contribuye a la perpetuación del proceso inflamatorio crónico, debido a que fungen como señaladores químicos a nivel intra y extracelular. La sobreproducción de ROS también se ve influenciada por el reclutamiento de mastocitos y leucocitos, debido a una incrementada captación de oxígeno, generando aumento de la liberación y acumulación de agentes prooxidantes en el sitio de lesión. Así mismo, la producción de metabolitos del ácido araquidónico, diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias continúan quimioatrayendo más células inflamatorias, produciendo más ROS (23).

Por otra parte, la presencia de ROS en los tejidos induce un estado proinflamatorio y como respuesta a este estímulo se producen citocinas como la IL-1b, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  como respuesta al estado oxidativo presente. También se ha observado que estas especies reactivas pueden activar factores de transcripción celular como la proteína-1 (AP1) y el factor nuclear Kappa beta (NFk-B). Dichos factores se sobreestiman con la presencia de ROS, propiciando la transcripción génica de procesos inflamatorios y propiciando aún más la síntesis de citocinas proinflamatorias (24).

### **Inmunomodulación del fallo cardíaco**

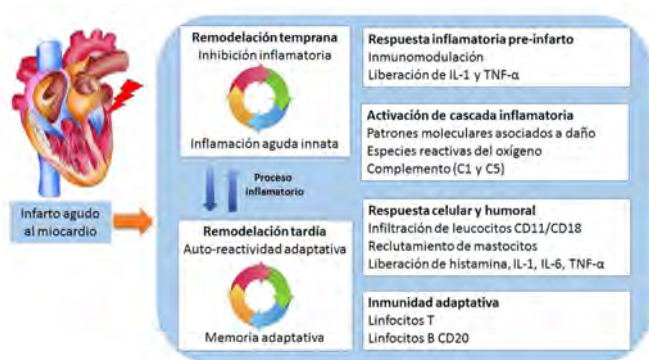
En el infarto de miocardio, se reclutan grandes cantidades de células inmunitarias en el corazón para extraer el tejido dañado, buscar patógenos y promover la curación. En los primeros minutos después del infarto, se desencadena una fuerte respuesta inflamatoria, que es un proceso vital de lesión, reparación y remodelación cardíaca e inicia con la llegada de leucocitos polimorfonucleares. Los monocitos también comienzan a acumularse en las primeras horas de isquemia y dan lugar a macrófagos inflamatorios para prepararse para la reconstrucción y regeneración del tejido (25). A la inflamación inicial le sigue una fase reparadora en la que los fibroblastos generan una nueva matriz para proporcionar estabilidad mecánica a la zona dañada, pero se ha observado que, en

algunas circunstancias patológicas, las células inmunitarias pueden causar daños irreversibles, contribuyendo a la insuficiencia cardíaca (26, 27).

Diversas investigaciones han revelado la existencia de una función cardioprotectora por parte del bazo cuando se presenta el infarto de miocardio. El daño que se provoca por la isquemia y la inflamación activan mecanismos moleculares de autorreparación, evitando la remodelación cardíaca adversa. Este mecanismo se activa mediante la estimulación esplénica, el cual en presencia de daño miocárdico libera factores cardioprotectores mediante el sistema nervioso; esto genera condicionamiento isquémico remoto, el cual reduce el área total infartada, sin embargo la identidad química de estos factores cardioprotectores se desconoce (28, 29). Por otra parte, se ha demostrado que la expansión robusta de monocitos/macrófagos y células dendríticas está presente en la insuficiencia cardíaca isquémica crónica en el contexto del eje cardioesplénico proinflamatorio, con esplenocitos activados que se dirigen al corazón en estado de fallo, para inducir lesiones tisulares. Los linfocitos T CD4+ se multiplican y activan en la insuficiencia cardíaca crónica, con predominio de células T helper 2 y T helper 17, así como la expresión de células T de memoria en el bazo (30). Dichas células cardíacas y esplénicas están encargadas de realizar remodelaciones cardíacas después del infarto cardíaco, propiciando una respuesta moduladora del daño isquémico (31).

Los linfocitos CD4+Foxp3+T reguladores se multiplican en el corazón, la circulación, el bazo y los ganglios linfáticos de manera progresiva después del infarto de miocardio, más allá de la fase inicial de cicatrización de la herida y presentan características proinflamatorias de tipo T helper 1 con inducción de interferón- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y expresión del receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1), pérdida de las funciones inmunomoduladoras, proliferación aumentada y propiedades antiangiogénicas y profibróticas potenciadas. Por lo tanto, los linfocitos proinflamatorios y antiangiogénicos

desempeñan un papel patógeno esencial en la insuficiencia cardíaca isquémica crónica para promover la activación inmunitaria y la remodelación patológica del ventrículo izquierdo. Por consiguiente, el restablecimiento de la función normal de los T reguladores puede ser un enfoque viable para la inmunomodulación terapéutica en el infarto al miocardio (Figura 1) (26).



**Figura 1.** Principales mecanismos de inflamación y remodelación adversa en el infarto de miocardio.

En la lesión tisular, los cardiomiocitos y macrófagos están implicados en el apoyo crítico y juegan un papel central en la hipertrofia cardíaca, la fibrosis y la remodelación (6). Durante el evento cardíaco, la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) se expresa en estas estirpes celulares, activando una respuesta inflamatoria local y sistémica y el remodelado cardíaco. Los macrófagos activados en la insuficiencia cardíaca pueden inducir directamente la disfunción contráctil de los cardiomiocitos y el estrés oxidativo al contacto célula a célula (32).

El papel que desempeñan diversas citocinas en el evento isquémico es fundamental para la comprensión de esta intrincada red de moduladores cardíacos como el TGF- $\beta$ , esencial en la lesión miocárdica, la reparación y la fibrosis al activar vías dependientes y no dependientes de las vías de señalización como SMAD que regulan la función de los macrófagos en el infarto. Se sabe que IL-35 puede promover la respuesta inflamatoria miocárdica en la fase de infarto postmiocárdico, aumenta la supervivencia de los macrófagos

con marcador monocítico Ly6Clow en el área infartada y promueve la producción de TGF-1 $\beta$ ; por su parte, la IL-35 en los fibroblastos cardíacos en el área dañada mejoran la reparación cardíaca y disminuyen la ruptura ventricular y la tasa de mortalidad (33).

### Biomarcadores asociados a enfermedades cardiovasculares

Los biomarcadores representan alternativas distintas para predecir el riesgo cardiovascular y su combinación con pruebas de función arterial e imagenología, proporcionan un valor adicional por encima de los marcadores de riesgo individuales y más allá de los factores de riesgo clásicos (34).

La inflamación es uno de los principales mecanismos que subyacen a la disfunción endotelial; desempeña un papel importante en la aterosclerosis y la hipertensión. La alteración crónica de la función inflamatoria y sus biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR), IL-6, TNF- $\alpha$  y varias moléculas de adhesión celular están vinculadas con la aparición de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, tanto en sujetos sanos como con enfermedad coronaria diagnosticada (35). Las moléculas de adhesión como selectinas, integrinas e interleucinas (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-18) participan en este proceso. En el infarto de miocardio tipo 1, la placa de ateroma se vuelve inestable, ocasionando trombosis que ocluye la arteria e induce infarto al miocardio o accidente cerebrovascular. Mediadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la IL-6, se han considerado marcadores predictivos de aterosclerosis y, otros como la IL-9 e IL-18 han sido asociados a la complicación de placas ateromatosas (34). Por su parte, el endotelio dañado comienza a expresar moléculas de adhesión celular (CAM) que se unen selectivamente a los leucocitos circulantes, que incluyen a las selectinas P y E, y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) (36).

Se ha reportado que la mieloperoxidasa (MPO) es uno de los biomarcadores que se incrementan en personas obesas, tanto niños como adultos y

se ha establecido como un indicador de desarrollo temprano de aterosclerosis coronaria al ser un mediador activo de disfunción endotelial (37, 38). Por otra parte, en la clínica se realiza la medición de baterías bioquímicas cardioespecíficas. Tal es el caso del incremento o disminución de las isoenzimas de creatina quinasa, las troponinas séricas, péptidos natriuréticos, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y mioglobinas. Los criterios para la selección y medición de dichos biomarcadores deben atender a la sensibilidad para determinar el daño cardíaco, por pequeño que sea. Así mismo, debe poseer especificidad para el músculo cardíaco; debe otorgar información acerca de la magnitud del daño cardíaco y su reversibilidad. Finalmente, dichos biomarcadores no deben ser detectables en sujetos sin sospecha de infarto de miocardio y debe ser de fácil realización, rápido y de bajo costo. En consecuencia, la medición de estos biomarcadores proinflamatorios provee una herramienta diagnóstica que puede mejorar el pronóstico y el adecuado tratamiento, reduciendo la morbilidad y mortalidad del infarto de miocardio (39, 40).

### Perspectivas terapéuticas

Los SICA encabezan la morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y a pesar de los tratamientos médicos y quirúrgicos de primera línea, no existe, hasta el momento, una terapia que regenere o sintetice tejidos contráctiles funcionales, ni que revierta la isquemia miocárdica (41), provocando que aproximadamente la mitad de pacientes no sobrevivan después de 5 años posteriores al diagnóstico. Los resultados obtenidos a nivel *In vitro*, *In vivo* y clínico han contribuido a la identificación de nuevos blancos terapéuticos en los síndromes isquémicos coronarios en los últimos años, lo cual ha permitido desarrollar terapéutica enfocada a atenuar la lesión miocárdica, aumentar la reparación y recuperación, además de reducir el riesgo de eventos isquémicos futuros (42, 43).

Debido a que la respuesta inmune-inflamatoria es una causa del desarrollo y complicación

de las enfermedades cardiovasculares, se han propuesto diversos tratamientos que van desde la inmunomodulación, la síntesis de nuevos fármacos y el manejo dietético personalizado, basado en estudios nutrigenómicos (Tabla 2) (44).

**Tabla 2.** Perspectivas terapéuticas para el tratamiento de la inflamación y el infarto al miocardio.

Tratamiento propuesto	Blanco terapéutico	Referencia
Células madre mesenquimales	Activación celular de neutrófilos, células dendríticas, células T y NK. Proliferación de Tregs y macrófagos anti-inflamatorios	(4,26)
Mediadores ROCKs (Rho-associated coiled-coil containing kinases)	Modular la respuesta inflamatoria y el daño vascular. Activación plaquetaria y la formación trombótica.	(45)
Canakinumab y metotrexato	Reducción específica de IL-6 y la PCR.	(46)
Manejo alimenticio con restricción calórica	Disminución de triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de alta y baja densidad, IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ y PCR.	(47)
Altos niveles de grasas insaturadas y micronutrientes esenciales	Disminución de marcador IGF-1.	(20)
Dietas personalizadas basadas en las variaciones genéticas poblacionales	Parámetros antropométricos, composición corporal, metabolitos séricos, biomarcadores de estrés oxidativo y expresión génica de vías de señalización relacionadas a la generación de inflamomas.	(48–50)

La inmunomodulación en el infarto de miocardio es un factor clave en el pronóstico de la enfermedad. A consecuencia de ello, se han hecho significativos esfuerzos en la investigación y desarrollo de terapias novedosas aplicadas en el área preclínica. En este aspecto, se ha indagado el papel de moléculas de señalización, tales como las selectinas, glicanos y anticuerpos como anti-serina proteasa 2 de lectina de unión a manano (MASP 2). Respecto a la terapia con anticuerpos, se ha encontrado que reducen el tamaño del infarto, por su acción moduladora de la respuesta inflamatoria en la lesión cardíaca. De la misma manera, el tratamiento experimental con selectinas modifica el comportamiento de diversas células inmunitarias, encontrando que juegan un rol de significancia en la mediación de la respuesta ante el daño al corazón, así como en el inicio de la reparación de la isquemia y reperfusión. Estas moléculas de adhesión ofrecen una ventana para investigar el reclutamiento inmunomodulatorio, así como la mejora de la liberación de terapéuticos novedosos como las células madre (51, 52).

Se ha explorado el potencial terapéutico de las células madre como una opción de tratamiento promisorio en el área de la cardiología, debido a que limita los efectos deletéreos del infarto de miocardio, mediante mecanismos de acción parácrinos. Estas células pueden provenir de diversas fuentes: mesenquimales, hematopoyéticas, mioblastos óseos o células progenitoras cardíacas, también denominadas cardiosferas. Su uso en modelos tanto animales como humanos de fase I y II, ha puesto de manifiesto su éxito para regenerar tejido miocárdico dañado (41); así mismo, se ha reportado mejoría en pacientes con falla cardíaca que presentan reducción de la fracción de eyección, la cual conduce a cardiomiopatía con enfermedad coronaria arterial severa (53). Sus efectos más sobresalientes son la regeneración cardíaca y la revascularización arterial y venosa del corazón. Así mismo, promueven la liberación de factores de crecimiento de cardiomiocitos, esto mediado por microRNA de exosomas (54), los cuales son sistemas acarreadores de información biológica que median la comunicación intercelular, participando

en los procesos de daño, reparación y remodelación cardíaca (25).

Finalmente, se ha explorado la combinación terapéutica de la administración intracardiaca de células madre mesenquimales y exosomas derivados de éstas. Entre los efectos reportados para esta combinación se encuentran efectos antiapoptóticos, antiinflamatorios, angiogénicos y estimulador de la remodelación cardíaca benigna. La administración de esta terapia experimental ha generado significativas mejorías en la función cardíaca, reducción del tamaño de infarto y angiogénesis (55, 56).

La terapéutica debe encaminarse a evitar el desarrollo temprano de placas ateromatosas y la posterior isquemia coronaria, así como las complicaciones de la remodelación cardíaca tardía como la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, se deben reducir los efectos secundarios y las reacciones adversas medicamentosas que reducen la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a los accidentes vasculares cardíacos. Las nuevas terapias, tanto celulares como moleculares, ofrecen una esperanza en la mejoría del diagnóstico y pronóstico de los pacientes que cursan con algún SICA; sin embargo, se requiere del desarrollo de investigación para la mejoría de la salud cardiovascular, incrementando la adherencia terapéutica y la seguridad y eficacia de los tratamientos prescritos.

## REFERENCIAS

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019 Dec 1;25(12):1822–32.
2. Becerra-Partida EN, Casillas-Torres L, Becerra-Álvarez F. Prevalencia del síndrome coronario agudo en primer nivel de atención. *Rev CONAMED*. 2020;25(1):16–22.
3. Martínez B, Peplow P V. Immunomodulators and microRNAs as neurorestorative therapy for ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2017;12(6):865–74.
4. Yan W, Abu-El-Rub E, Saravanan S, Kirshenbaum LA, Arora RC, Dhingra S. Inflammation in myocardial injury: Mesenchymal stem cells as potential immunomodulators. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2019;317(2):H213–25.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am*



- Coll Cardiol [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2021 May 22];72(18):2231–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
6. Gomez I, Duval V, Silvestre JS. Cardiomyocytes and Macrophages Discourse on the Method to Govern Cardiac Repair. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5(October):1–9.
  7. Panahi M, Papanikolaou A, Torabi A, Zhang JG, Khan H, Vazir A, et al. Immunomodulatory interventions in myocardial infarction and heart failure: A systematic review of clinical trials and meta-analysis of IL-1 inhibition. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1445–61.
  8. Fleit HB. Chronic Inflammation. In: *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 [cited 2021 May 19]. p. 300–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
  9. Bolívar M, Toro M, Seijas M, Bolívar A, Bolívar-Jr M, Bolívar M, et al. Clínica de dolor transicional. *Rev la Soc Española del Dolor* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 14];27(6):369–74. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462020000600007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462020000600007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  10. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation [Internet]. Vol. 18, *Nature Immunology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2021 May 19]. p. 826–31. Available from: <https://www.nature.com/articles/ni.3790>
  11. Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: New hints from decoding resolution mediators and mechanisms [Internet]. Vol. 31, *FASEB Journal*. FASEB; 2017 [cited 2021 May 19]. p. 1273–88. Available from: [www.fasebj.org](http://www.fasebj.org)
  12. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review [Internet]. Vol. 11, *Veterinary World*. Veterinary World; 2018 [cited 2021 May 19]. p. 627–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5993766/>
  13. Hurtado Noblecilla E, Bartra Aguinaga A, Osada Liy J, León Jiménez F, Ochoa Medina M. Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, Chiclayo. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2020 Jan 13 [cited 2021 May 19];30(4):224–31. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2019000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2019000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=pt)
  14. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [Internet]. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 May 28]. p. 407–77. Available from: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
  15. Benedek I. Time Delays in Acute Myocardial Infarction – the Gender Perspective. *J Cardiovasc Emergencies* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 28];4(2):63–4. Available from: <https://www.jce.ro/wp-content/uploads/2018/06/jce-2018-0014.pdf>
  16. Gelsomino F, Fiorentino M, Zompatori M, Poerio A, Melotti B, Sperandi F, et al. Programmed death-1 inhibition and atherosclerosis: Can nivolumab vanish complicated atheromatous plaques? [Internet]. Vol. 29, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2018 [cited 2021 May 28]. p. 284–5. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419350136/fulltext>
  17. Borrayo-Sánchez G, Rosas-Peralta M, Pérez-Rodríguez G, Ramírez-Árias E, Almeida-Gutiérrez E, De J, et al. Acute myocardial infarction with ST-segment elevation: Code I. Vol. 56, *Aportaciones originales Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018.
  18. Moreno PR, del Portillo JH. Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Segunda parte. Vol. 23, *Revista Colombiana de Cardiología*. Elsevier B.V.; 2016. p. 500–7.
  19. Chen B, Huang S, Su Y, Wu YJ, Hanna A, Brickshawana A, et al. Macrophage Smad3 protects the infarcted heart, stimulating phagocytosis and regulating inflammation. *Circ Res*. 2019;125(1):55–70.
  20. Ooi BK, Goh BH, Yap WH. Oxidative stress in cardiovascular diseases: Involvement of Nrf2 antioxidant redox signaling in macrophage foam cells formation [Internet]. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017 [cited 2021 May 23]. p. 2336. Available from: [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)
  21. Li W, Yang S. Targeting oxidative stress for the treatment of ischemic stroke: Upstream and downstream therapeutic strategies. *Brain Circ* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 23];2(4):153. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276293/>
  22. Simion A, Jurcau A. The Role of Antioxidant Treatment in Acute Ischemic Stroke: Past, Present and Future. *Neurol - Res Surg*. 2019 Dec 30;
  23. Komsiiiska D. Oxidative stress and stroke: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options [Internet]. Vol. 28, *Comparative Clinical Pathology*. Springer London; 2019 [cited 2021 May 23]. p. 915–26. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00580-019-02940-z>
  24. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des*. 2020 Jul 9;26(34):4246–60.
  25. Pan W, Zhu Y, Meng X, Zhang C, Yang Y, Bei Y. Immunomodulation by Exosomes in Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(1):28–36.
  26. Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, Zhou G, Rokosh G, Hamid T, et al. Dysfunctional and Proinflammatory

- Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(2):206–21.
27. Swirski FK, Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2018;18(12):733–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
  28. Emami H, Singh P, Macnabb M, Vucic E, Lavender Z, Rudd JHF, et al. Splenic metabolic activity predicts risk of future cardiovascular events: Demonstration of a cardioplemic axis in humans. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb 1;8(2):121–30.
  29. Heusch G. The Spleen in Myocardial Infarction. *Circ Res* [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2021 Sep 15];124(1):26–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.118.314331>
  30. Del Porto F, Cifani N, Proietta M, Perrotta S, Dito R, di Gioia C, et al. Regulatory T CD4 + CD25+ lymphocytes increase in symptomatic carotid artery stenosis. *Ann Med* [Internet]. 2017 May 19 [cited 2021 May 23];49(4):283–90. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iann20>
  31. Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, Patel B, Hamid T, Rokosh G, et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure. *Circ Hear Fail*. 2017;10(3).
  32. Kingery JR, Hamid T, Lewis RK, Ismahil MA, Bansal SS, Rokosh G, et al. Leukocyte iNOS is required for inflammation and pathological remodeling in ischemic heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(2).
  33. Jia D, Jiang H, Weng X, Wu J, Bai P, Yang W, et al. Interleukin-35 Promotes Macrophage Survival and Improves Wound Healing after Myocardial Infarction in Mice. *Circ Res*. 2019;124(9):1323–36.
  34. Pareek M, Bhatt DL, Vaduganathan M, Biering-Sørensen T, Qamar A, Diederichsen ACP, et al. Single and multiple cardiovascular biomarkers in subjects without a previous cardiovascular event. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 May 23];24(15):1648–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644092/>
  35. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 23];40:99–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341516/>
  36. Dos Santos JC, Cruz MS, Bortolin RH, De Oliveira KM, Góes de Araújo JN, Rezende Duarte VH, et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions. *Clinics* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 23];73. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322018000100228&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322018000100228&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  37. Davies MJ, Hawkins CL. The Role of Myeloperoxidase in Biomolecule Modification, Chronic Inflammation, and Disease [Internet]. Vol. 32, *Antioxidants and Redox Signaling*. Mary Ann Liebert Inc.; 2020 [cited 2021 May 23]. p. 957–81. Available from: [www.liebertpub.com](http://www.liebertpub.com)
  38. Cheng D, Talib J, Stanley CP, Rashid I, Michaëlsson E, Lindstedt EL, et al. Inhibition of MPO (myeloperoxidase) attenuates endothelial dysfunction in mouse models of vascular inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 23];39(7):1448–57. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/ATVBAHA.119.312725>.
  39. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 15];15:1. Available from: [/pmc/articles/PMC6340361/](http://pmc/articles/PMC6340361/)
  40. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
  41. Madigan M, Atoui R. Therapeutic Use of Stem Cells for Myocardial Infarction. *Bioeng* 2018, Vol 5, Page 28 [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2021 Sep 18];5(2):28. Available from: <https://www.mdpi.com/2306-5354/5/2/28/htm>
  42. Ruparelina N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular disease: A route to targeted therapies [Internet]. Vol. 14, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2021 May 23]. p. 133–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27905474/>
  43. Plackett B. Cells or drugs? The race to regenerate the heart. *Nature*. 2021 Jun 1;594(7862):S16–7.
  44. Welsh P, Grassia G, Botha S, Sattar N, Maffia P. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? [Internet]. Vol. 174, *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc.; 2017 [cited 2021 May 23]. p. 3898–913. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409825/>
  45. Wang QM, Liao JK. ROCKs as immunomodulators of stroke. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(10):1013–25.
  46. Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, Montan PD, Guzman E, Garcia MJ. Anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 May 23];7(7):147–147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157268/>
  47. Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Nutrition and Cardiovascular Disease—an Update [Internet]. Vol. 20, *Current Atherosclerosis Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018 [cited 2021 May 23]. p. 1–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0704-3>
  48. Marcum JA. Nutrigenetics/Nutrigenomics, Personalized Nutrition, and Precision Healthcare [Internet]. Vol. 9,

- Current Nutrition Reports. Springer; 2020 [cited 2021 May 25]. p. 338–45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13668-020-00327-z>
49. Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases [Internet]. Vol. 58, Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Taylor and Francis Inc.; 2018 [cited 2021 May 25]. p. 3030–41. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2017.1349731>
  50. Perrone MA, Gualtieri P, Gratteri S, Ali W, Sergi D, Muscoli S, et al. Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivatives on oxidation of LDL, cardiometabolic state and gene expression: A nutrigenomic approach for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 25];20(7):419–26. Available from: [https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2019/07000/Effects\\_of\\_postprandial\\_hydroxytyrosol\\_and.3.aspx](https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2019/07000/Effects_of_postprandial_hydroxytyrosol_and.3.aspx)
  51. Weil BR, Neelamegham S. Selectins and Immune Cells in Acute Myocardial Infarction and Post-infarction Ventricular Remodeling: Pathophysiology and Novel Treatments. *Front Immunol*. 2019;0(FEB):300.
  52. James EC, Dudler T, Michael SM, Schwaeble W. Cardioprotection by an anti-MASP-2 antibody in a murine model of myocardial infarction. *Open Hear* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Sep 18];5(1):e000652. Available from: <https://openheart.bmj.com/content/5/1/e000652>
  53. Gyöngyösi M, Haller PM, Blake DJ, Rendon EM. Meta-Analysis of Cell Therapy Studies in Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. *Circ Res* [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 18];123(2):301–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.117.311302>
  54. Shafei AE-S, Ali MA, Ghanem HG, Shehata AI, Abdelgawad AA, Handal HR, et al. Mesenchymal stem cell therapy: A promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction. *J Gene Med* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Sep 18];19(12):e2995. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jgm.2995>
  55. Huang P, Wang L, Li Q, Xu J, Xu J, Xiong Y, et al. Combinatorial treatment of acute myocardial infarction using stem cells and their derived exosomes resulted in improved heart performance. *Stem Cell Res Ther* 2019 101 [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 Sep 18];10(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13287-019-1353-3>
  56. Wang X, Chen Y, Zhao Z, Meng Q, Yu Y, Sun J, et al. Engineered Exosomes With Ischemic Myocardium-Targeting Peptide for Targeted Therapy in Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2021 Sep 18];7(15). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.118.008737>