



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

**“CARACTERIZACION FENOTIPICA MEDIANTE CITOMETRIA DE FLUJO DE
LINFOCITOS T CD4+ CD28^{NULL} EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO
AGUDO”**

M.P.S.S María Fernanda Bocanegra Zamora

Matricula 2162033456

**ASESOR INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
DR LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**

**ASESOR UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
DR ALEJANDRO ALONSO ALTAMIRANO**

NOVIEMBRE 2023

Contenido

INTRODUCCION.....	4
CAPITULO 1: INVESTIGACIÓN	6
Título: Caracterización fenotípica mediante citometría de flujo de linfocitos TCD4+ CD28^{NULL} en pacientes con síndrome coronario agudo	6
Planteamiento del problema	6
Justificación.....	6
Marco teórico.....	6
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
Hipótesis	11
Metodología.....	11
Tipo de estudio.....	11
Población	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	11
Criterios de eliminación.....	12
Variables	12
Definición operacional	12
Material y métodos.....	15
Resultados: cuadros y gráficas.....	15
Análisis de resultados.....	24
Conclusiones de la investigación	25
Bibliografía	26
CAPITULO II. CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL	29
En relación a su formación como persona.....	29
En relación a su formación profesional	31
1.3 En relación a su aportación a la comunidad	32
1.4 En relación con su institución educativa.....	33

Gráfica 1 Distribución de pacientes por sexo	16
Gráfica 2 Edad de los pacientes estudiados	17
Gráfica 3 Riesgo cardiovascular calculado por tablas de riesgo de Framingham	17
Gráfica 4 Frecuencia de comorbilidades de pacientes estudiados.....	18
Gráfica 5 Porcentaje de arterias obstruidas en los pacientes estudiados	20
Gráfica 6 Porcentaje de linfocitos T CD4+CD28null por sitio anatómico.....	21
Gráfica 7 Niveles de citocinas en suero de seno coronario y vena cava.....	23

INTRODUCCION

Las Enfermedades Cardiovasculares (EC) representan un importante problema de salud a nivel mundial ya que son la primera causa de muerte al ocupar el tercer lugar en términos de morbilidad total e impacto económico; en términos de mortalidad, una persona muere cada 33 segundos en los Estados Unidos. Su incidencia va en aumento desde hace más de un siglo, solo el 10% de las muertes que se producían eran de causa cardiovascular y actualmente son más del 80% en países desarrollados. (Timmis A y cols., 2022)

El síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de patologías que implican hipoperfusión, lesión o muerte del tejido cardíaco causado principalmente por la erosión o ruptura de una placa de ateroma en donde se encuentra a la angina inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (Thygesen y cols., 2019).

A lo largo del tiempo se ha observado la relación entre el mecanismo del infarto y la presencia de inflamación ya que la etiología esclerótica continúa la respuesta inflamatoria. El proceso fisiopatológico involucra procesos como la oxidación de lipoproteínas de baja densidad con fagocitosis de las mismas y migración ectópica de células de músculo liso vascular, con la consecuente respuesta inmunológica caracterizada por reclutamiento de leucocitos, muerte de células espumosas y adherencia continua de componentes de placas de ateroma, que a largo plazo conducen a la inestabilidad y la ruptura. (Vogel y cols., 2019).

Según Luckheeram (2012), existen diferentes fenotipos funcionales de linfocitos TCD4+, que son principalmente Th1, Th2, Th17 y Treg, con diferentes características y funciones. En el caso de Th1 y Th2, se creía que tenía funciones proinflamatorias y antiinflamatorias, respectivamente. Actualmente se sabe que ambos tienen funciones proinflamatorias con diferentes perfiles de citoquinas. Las células Th1 median respuestas frente a patógenos intracelulares, favorecen el reclutamiento de células Tc, el reclutamiento de macrófagos y el aumento de su actividad microbicida; los principales productos de las células Th1 son IFN- γ , TNF e IL-2; T-bet es el principal regulador de las células Th1, promoviendo la expresión de IFN- γ y TNF. Las células Th2 median las respuestas contra patógenos extracelulares, los principales productos de las células Th2 son IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-25; GATA-3 es el regulador maestro de las células Th2, es inducido por STAT6 y también es capaz de promover su propia expresión. Las células Th17 median respuestas contra bacterias extracelulares y hongos, favoreciendo la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de neutrófilos; los principales productos de las células Th17 son IL-17a, IL-17f, IL-6, IL-21 e IL-22; ROR γ T es el regulador maestro de las células Th17 e induce IL-

17 e IL-21, es inducido por STAT3. Las células Treg median la autotolerancia; los principales productos Treg son TGF- β , IL-10 e IL-35.

El análisis detallado de las células TCD4+ en la enfermedad de las arterias coronarias reveló la expansión de un subtipo de linfocitos, caracterizado por la ausencia del coestimulador CD28, que se denominaron células T CD4+CD28null. Se ha demostrado que estas células tienen receptores de células NK, enzimas citolíticas como perforina o granzima y tienen resistencia a la supresión mediada por células Treg y también resistencia a la apoptosis.

Se estudió el papel específico de las células T en este proceso y Khallou-Laschet et al. identificaron que estas células, en las primeras etapas de la aterosclerosis, están involucradas en la formación y progresión de la placa de ateroma. mientras que en estadios avanzados contribuyen a la desestabilización de la placa.

La evidencia que existe sobre linfocitos nulos TCD4+CD28 se ha determinado en sangre procedente de la circulación periférica, como reflejo de la concentración celular sistémica. Sin embargo, no existe evidencia sobre esta concentración de células en la sangre de los vasos sanguíneos centrales, es decir, los que se originan en el corazón, como reflejo de la concentración celular central. Por tanto, el objetivo de este estudio es determinar el fenotipo linfocitario expresado en pacientes con síndrome coronario agudo y determinar si existen diferencias en la distribución fenotípica entre sangre obtenida de arterias coronarias y vena periférica, que sugiera la existencia de compartimentación de estas células, según el lecho vascular.

CAPITULO 1: INVESTIGACIÓN

Título: Caracterización fenotípica mediante citometría de flujo de linfocitos TCD4⁺ CD28^{NULL} en pacientes con síndrome coronario agudo

Planteamiento del problema

El síndrome coronario agudo (SCA) es considerado un problema de salud pública de suma importancia al ubicarse dentro de los primeros lugares de morbi-mortalidad a nivel mundial y en México por lo cual es importante conocer a detalle aquellos aspectos involucrados en su desarrollo. Se han descrito hasta el momento diversos mecanismos fisiopatológicos implicados en donde la inmunidad juega un papel fundamental. Actualmente se conoce la asociación de linfocitos T CD4⁺CD28^{NULL} en procesos inflamatorios crónicos como lo es la aterosclerosis con su consecuente formación de la placa y desestabilización de la misma en el síndrome coronario agudo; sin embargo, los fenotipos linfocitarios que despliegan estas células nunca se han caracterizado ni se conoce además, si esta respuesta inmunitaria se encuentra compartimentalizada a nivel de circulación coronaria.

Justificación

El síndrome coronario agudo es considerado como una entidad patológica multifactorial en donde el componente inmunológico es esencial. A pesar de los avances en las últimas décadas en el campo de la inmunología identificando las subpoblaciones de linfocitos T CD4⁺, sus precursores, funciones y procesos de envejecimiento, los cuales están orientados a enfermedades propiamente inmunológicas, se desconocen los fenotipos linfocitarios desplegados, así como su implicancia clínica.

Marco teórico

El síndrome coronario agudo es un conjunto de patologías en donde se ve implicada la hipoperfusión, lesión o muerte del tejido cardíaco, causado principalmente por la erosión o ruptura de una placa de ateroma. Dentro del síndrome coronario se encuentran 3 entidades: angina inestable, infarto sin elevación del segmento ST e infarto con elevación del segmento ST (Thygesen, y otros, 2019).

Un gran porcentaje de estos se encuentran clasificados dentro de los tipos I (rotura o erosión de placa aterotrombótica oclusiva o no) y tipo II (aterosclerosis y desequilibrio entre demanda y aporte de oxígeno) en los cuales existe un largo antecedente de estado pro-inflamatorio crónico secundario a lesión vascular, el cual involucra procesos como la oxidación de lipoproteínas de baja densidad con fagocitosis de las mismas y migración ectópica de células de músculo liso vascular, con la consiguiente respuesta inmunológica caracterizada por reclutamiento de leucocitos, muerte de células espumosas y

continua adherencia de componentes propios de las placas ateromatosas, que a largo plazo conllevan a inestabilidad y ruptura de las mismas.

En 2019, la enfermedad isquémica cardíaca se mantuvo como la primera causa de muerte a nivel mundial, con 8.9 millones de defunciones y como la segunda mayor afección sobre años de vida ajustados por discapacidad. En México, durante el 2019 se reportaron 116,237 muertes por enfermedad isquémica cardíaca, siendo esta también la primera causa de mortalidad a nivel nacional. (WHO, 2021). Las enfermedades cardiovasculares se han presentado con mayor frecuencia en sujetos jóvenes lo cual, puede ser explicado gracias a la mayor exposición a factores de riesgo como son una dieta rica en grasas saturadas y azúcares refinadas, consumo de tabaco, hipertensión y pertenecer a un nivel socioeconómico bajo, los cuales se observan en poblaciones de todo el mundo. La mayoría de los síndromes coronarios agudos están asociados a un antecedente de aterosclerosis con consiguiente ruptura o erosión de placa, así como oclusión significativa del flujo sanguíneo. En el caso del síndrome coronario agudo tipo I (asociado a aterosclerosis), todo inicia con una lesión a nivel del endotelio, la cual puede ser causada por tabaquismo e hipertensión como causas principales. Una vez que se ve afectada la integridad del mismo, hay un paso de moléculas de lipoproteínas (principalmente LDL) a la capa íntima del vaso sanguíneo. Una vez fuera del torrente sanguíneo, estas moléculas dejan de estar en contacto con agentes antioxidantes, lo cual tiene como consecuencia un proceso inflamatorio local en donde predomina el reclutamiento de monocitos. Estos atraviesan el endotelio y, al convertirse en macrófagos, endocitan a las moléculas de lipoproteínas en un intento por degradarlas; al no ser posible este mecanismo, se da la formación de células espumosas, las cuales, junto a células del músculo liso de la capa media del vaso sanguíneo, forman la estructura de la placa de ateroma. Otro tipo de células implicadas en este proceso fisiopatológico son los linfocitos T CD4+, los cuales están involucrados en la regulación del proceso inflamatorio asociado a la formación de la placa de ateroma y posteriormente en la desestabilización, ruptura o erosión de la misma mediante la secreción de citocinas específicas. Una vez establecida la placa de ateroma, esta puede ser clasificada como estable o inestable, según las características del centro necrótico (formado principalmente por células espumosas muertas) y la capa fibrosa de la misma (formada por células de músculo liso). Se dice que se trata de una placa de ateroma estable al hablarse de una estructura con un pequeño centro necrótico y una capa fibrosa resistente, situación contraria al de una placa inestable en donde se encuentra un gran centro necrótico cubierto por una delgada capa fibrosa. Una vez establecida la placa de ateroma con sus respectivas características estructurales, entran en juego otros factores importantes para el desarrollo de un síndrome coronario agudo. Actualmente se podría utilizar el concepto de "paciente" estable o inestable, pues a pesar de tratarse de una placa de ateroma estable, si existen factores como flujo sanguíneo turbulento, aumento de la presión sanguínea o un estado inflamatorio persistente, estos pueden llevar a la ruptura o erosión de la placa de ateroma, aun cuando esta pueda contar con una estructura correspondiente a las características de una placa estable.

Una vez que se da la lesión en la placa de ateroma, el contacto del contenido de la placa con diferentes componentes de la sangre circulante provoca la activación de plaquetas, las cuales, en conjunto con fibrina, forman un trombo. Una vez formado, este trombo viaja hasta alcanzar una arteria coronaria en la cual le es imposible pasar y por consiguiente hace imposible el aporte de oxígeno a las células miocárdicas, desencadenando así un síndrome coronario agudo.

Una vez establecido el diagnóstico de síndrome coronario agudo, el tratamiento puede variar según se trate de una angina de pecho inestable o un infarto agudo al miocardio con o sin elevación del segmento ST. El SICA puede evolucionar de diferentes maneras, lo cual se correlaciona con distintas manifestaciones clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas; en el caso de la angina inestable, este se presenta como un dolor precordial en reposo sin elevación de marcadores enzimáticos como CK-MB, Mioglobina y Troponinas, pero con posibilidad de presentar alteraciones electrocardiográficas a nivel de onda T por presencia de isquemia tisular; el infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST comparte una presentación clínica similar a la angina inestable, con posibilidad de presentar algunos otros síntomas atípicos como dolor en miembro torácico izquierdo o mandíbula, así como náusea, entre otros; la diferencia significativa del IAM con elevación del segmento ST radica en la característica mencionada desde su nombre con presencia de todas las manifestaciones antes mencionadas y presencia de alteraciones electrocardiográficas a nivel del segmento ST o complejo QRS, indicativas de lesión tisular o necrosis respectivamente. En el caso del IAM con y sin elevación del segmento ST este puede clasificarse clínicamente mediante la clasificación de Killip-Kimball en Killip I (sin signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca), Killip II (insuficiencia cardíaca leve), Killip III (edema agudo de pulmón) o Killip IV (choque cardiogénico). El manejo farmacológico está constituido por tratamiento antitrombótico y tratamiento de la isquemia. Con respecto al manejo invasivo, este puede ser otorgado mediante angioplastia coronaria y revascularización o cirugía de derivación coronaria (Collets y cols., 2020).

Los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) por sus siglas en inglés, continuando siendo la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, estos no tienen una definición concreta, pero a través de los años varias definiciones han sido usadas en investigaciones cardiovasculares con los MACE como objetivo de investigación principal o secundaria (Poudel y cols., 2019).

Múltiples eventos adversos incluidos en distintas investigaciones como componentes de los MACE son falla cardíaca, infarto recurrente no fatal, dolor precordial recurrente, hospitalización recurrente por enfermedad cardiovascular, repetición de intervención coronaria percutánea, injerto de derivación de arteria coronaria o muerte por cualquier causa. (I-Ting y Cols., 2017).

Los MACE también pueden incluir revascularización coronaria no programada, evento vascular cerebral y recurrencia de infarto. (Kacprzak, Zielinska. 2016).

Comentado [AA1]: Cada párrafo requiere un espacio con el siguiente, como lo hice en lo anterior aplica para todo el trabajo, ya que se ve todo amontonado y es tedioso leerlo así

Comentado [FB2R1]: Listo

Los MACE son una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria manejados con intervención coronaria percutánea, algunos de los factores de riesgo asociados a estos eventos son la edad de paciente, género, niveles de colesterol total, LDL, HDL, presión arterial sistólica y tabaquismo (I-Ting y Cols., 2017).

En cuanto al papel del sistema inmune dentro del síndrome coronario agudo es importante destacar el papel de los linfocitos T, en cuanto a los linfocitos T CD4+ existen fenotipos funcionales de los mismos, los cuales son principalmente Th1, Th2, Th17 y Treg, con distintas características y funciones. En el caso de Th1 y Th2, estos fueron los primeros en ser descubiertos y se creía que tenían funciones pro y anti-inflamatoria, respectivamente. Actualmente se sabe que ambos tienen funciones pro-inflamatorias con perfiles de citocinas distintos. Las células Th1 median las respuestas contra patógenos intracelulares, favorecen el reclutamiento de células Tc, reclutamiento de macrófagos y el incremento de su actividad microbicida; los principales productos de las células Th1 son IFN γ y LT α . Las células Th2 median las respuestas contra patógenos extracelulares, favorecen la proliferación de células B y el cambio de isotipo de IgE; los principales productos de las células Th2 son IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, e IL-25; GATA-3 es el regulador maestro de las células Th2, es inducido por STAT6 (transductor de IL-4) y también es capaz de fomentar su propia expresión. Las células Th17 median la respuesta contra bacterias extracelulares y hongos, favorecen la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de neutrófilos; los principales productos de las células Th17 son IL-17a, IL-17f, IL-6, IL-21 e IL-22; ROR γ T es el regulador maestro de las células Th17 e induce IL-17 y a IL-21, es inducido por STAT3 y por bajas concentraciones de TGF β . Las células Treg median la auto tolerancia; los principales productos de Treg son TGF- β , IL-10 e IL-35; Foxp3 es el regulador maestro de las células Treg, el cual es inducido por TGF- β ; el nivel de TGF- β necesario para inducir Foxp3 es mayor al necesario para inducir ROR γ T.

La inmunosenescencia se refiere a los cambios funcionales relacionados con la edad en las células del sistema inmunitario (Yu y cols., 2015). A pesar de afectar a células del sistema inmunitario innato y adaptativo, su principal manifestación se da en linfocitos T CD4+ con múltiples implicaciones, entre las cuales se pueden encontrar: colapso de receptores de linfocitos T, desbalance en las poblaciones celulares y una expansión clonal de las mismas. Estas células tienen la capacidad de producir una enorme cantidad de citocinas pro-inflamatorias y mediadores citotóxicos, por lo que han sido implicadas en la patogénesis de múltiples enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, infección por VIH o aterosclerosis, entre otras (Dumitriu, 2015).

Análisis detallados de células T CD4+ en enfermedades arteriales coronarias revelaron la expansión de un subtipo inusual de linfocitos, caracterizados por la ausencia del receptor coestimulador CD28, las cuales fueron llamadas células T CD4+CD28null (Liuzzo y cols., 1999). Además de la ausencia de CD28, dentro de las principales características que se encuentran alteradas en este tipo de células con

respecto a linfocitos T CD4+ positivos clásicos, podemos encontrar la presencia de receptores pertenecientes a células NK, así como de enzimas citolíticas como perforina o granzima (las cuales le confieren la habilidad de desarrollar funciones citotóxicas) y la característica de resistencia a la supresión mediada por células Treg y resistencia a la apoptosis. (Nakajima y cols., 2002). La presencia de las células T CD4+CD28null está relacionada directamente a un estado pro-inflamatorio crónico, por lo que las patologías de índole autoinmunitario han sido aquellas en donde han logrado identificarse con mayor facilidad, como por ejemplo en esclerosis múltiple, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y granulomatosis con poliangitis; los efectos de la presencia de linfocitos T CD4+CD28null en la mayoría de estas patologías aun no se conocen con exactitud, sin embargo en el caso de artritis reumatoide se ha encontrado una relación directa entre la presencia de este subtipo de células y la severidad y número de recidivas, así como presencia de afectaciones extraarticulares, erosión de cartílago y destrucción ósea.

La relación entre la inflamación y los síndromes coronarios agudos ha sido estudiada desde la década de 1990 cuando Berk y cols., describieron un aumento de la concentración sanguínea de proteína C reactiva en los pacientes con angina inestable comparados con los que tenían angina estable (Angiolillo y cols., 2004). En estudios posteriores se identificaron niveles superiores de proteína C reactiva en pacientes con IAM hospitalizados durante las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas y en pacientes con angina inestable, en los cuales el aumento de esta no puede deberse a necrosis miocárdica, debido a esta relación se sugirió que la activación súbita de células inflamatorias puede desempeñar un papel crítico en la patogenia de SICA (Liuzzo y cols., 1994). Durante la década del 2000 se estudió el papel específico de las células T en este proceso y Khallou-Laschet y cols., identificaron que estas células, en etapas tempranas de la aterosclerosis, están involucradas en la formación y progresión de la placa de ateroma, mientras que en etapas avanzadas contribuyen a la desestabilización de la placa (Khallou-Laschet y cols., 2006). Así mismo Benham y cols., estableció que las células T CD4+CD28null de origen clonal reconocen a la proteína de choque térmico 60 (HSP60) un antígeno identificado en las placas ateroscleróticas (Zal y cols., 2004).

En cuanto a aterosclerosis y su desencadenamiento del síndrome coronario agudo, se logró identificar que los linfocitos T CD4+CD28null reconocen a la proteína de choque térmico HSP-60 (un antígeno presente en las placas de ateroma), el cual desencadena la liberación de las enzimas citolíticas y conlleva a la desestabilización de la placa de ateroma.

Objetivo general

Caracterizar los fenotipos linfocitarios (Th1, Th2, Th17 y Treg) desplegados por linfocitos T CD4+CD28^{null} en la respuesta inmunológica asociada al síndrome coronario agudo.

Objetivos específicos

1. Identificar si existe compartimentalización de los fenotipos linfocitarios en el síndrome coronario agudo, al comparar el predominio relativo de cada fenotipo en sangre central (arterias coronarias) y periférica (vena cefálica).
2. Identificar la asociación entre la abundancia de linfocitos T CD4+CD28^{null} y el riesgo cardiovascular asociado al evento cardíaco evaluado mediante tablas de riesgo de Framingham.
3. Comparar la polarización de los linfocitos T CD4+ CD28^{null} con el tipo de desenlace del evento (MACE vs no MACE).

Hipótesis

Los linfocitos T CD4+CD28^{null} en pacientes con síndrome coronario agudo mostrarán factores de transcripción característicos de fenotipos Th1 y Th17 y, estas células estarán sobrerrepresentadas en muestras sanguíneas obtenidas directamente de las arterias coronarias enfermas.

Metodología

Tipo de estudio

- Estudio transversal, descriptivo y analítico.

Población

- Mujeres y hombres que ingresen al Instituto Nacional de Cardiología con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo que requieran abordaje por el servicio de hemodinamia.

Criterios de inclusión

- Pacientes que cursen con diagnóstico de síndrome coronario agudo de tipo Infarto Agudo al Miocardio con elevación del segmento ST de primera vez y hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad autoinmune.
- Pacientes con antecedentes de cáncer (últimos 5 años)
- Pacientes embarazadas
- Pacientes en tratamiento con inmunomoduladores.

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes no se logre obtener una muestra suficiente para el estudio.
- Pacientes que decidan retirarse del estudio.

Variables

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad
- Género
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia
- Tabaquismo
- Leucocitos
- PCR
- Troponinas
- CPK-MB

VARIABLES DEPENDIENTES

- Linfocitos CD4+CD28null
- CD4+CD28null GATA -3
- CD4+CD28null ROR γ T
- CD4+CD28null T-bet
- ROR γ T
- Q-RISK3
- MACE

Definición operacional

- **Edad:**
Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona o un ser vivo desde su nacimiento.
Definición operacional: Años cumplidos hasta el momento de ingresar al protocolo de estudio
Tipo de variable: Cualitativa ordinal.
Indicador: La edad se indica en números cumplidos.
- **Género:**
Definición conceptual: Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.
Definición operacional: Hombre o mujer.
Tipo de variable: Cualitativa nominal.
Indicador: 0. Mujer 1. Hombre
- **Diabetes Mellitus:**
Definición conceptual: Enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo es incapaz de utilizar con eficacia esta hormona.
Definición operacional: Ausencia o presencia de DM tipo 1 o 2.
Tipo de variable: Cualitativa nominal
Indicador: Presencia=1 Ausencia=0
- **Hipertensión arterial:**

Definición conceptual: Hipertensión arterial es la elevación persistente de la presión arterial sistólica y/o diastólica, se establece con valores de tensión arterial sistólica igual o mayor de 140 mm Hg y tensión arterial diastólica mayor o igual de 90 mm Hg, al menos en tres ocasiones en diferentes días.

Definición operacional: Ausencia o presencia de HAS

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

- **Dislipidemia:**

Definición conceptual: Es la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Definición operacional: Colesterol LDL elevado, un valor mayor o igual a 130 mg/dl.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

- **Tabaquismo:**

Definición conceptual: Edad en años, en que comienza una actitud, consumo de alguna cosa, o realización de alguna actividad.

Definición operacional: Edad en años completos, en que una persona comienza a usar algún producto de tabaco en forma regular

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

- **Leucocitos:**

Definición conceptual: Número total de leucocitos en sangre por milímetro cúbico

Definición operacional: Número total de leucocitos en sangre por milímetro cúbico

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores de leucocitos expresados en número total con decimales.

- **Colesterol**

Definición conceptual: Es la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Definición operacional: Se definió como colesterol LDL elevado un valor mayor o igual a 130 mg/dl.

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores de colesterol expresado en número total

- **Triglicéridos**

Definición conceptual: Concentración de triglicéridos en plasma

Definición operacional: Concentración de triglicéridos inferior a 150 mg/dl

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores de triglicéridos expresado en número total con decimales.

- **Proteína C reactiva (PCR)**

- **Definición conceptual:** Proteína que elabora el hígado cuando se presenta inflamación de un tejido del cuerpo.

- **Definición operacional:** Concentraciones de PCR en sangre mayor o igual a 100 mg/dl

- **Tipo de variable:** Dimensional

- **Indicador:** Valores de colesterol expresado en número total con decimales.

- **Creatina quinasa MB (CPK-MB)**

Definición conceptual: Iso enzima de la creatininfosfocinasa que se encuentra predominantemente en el corazón, se eleva 3 horas después del inicio de síndrome coronario y permanece de 24-48 horas, tomadas dentro de las primeras 24 horas de ingreso a UCI.

Definición operacional: Se expresa en rangos de menor de 25 mg/dl, presente en individuos sanos y mayor a 2 veces el valor normal presente en individuos con probable cuadro de síndrome coronario agudo.

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores de CPK-MB expresado en número total con decimales.

- **Troponina T**

Definición conceptual: Proteína regulatoria específica del músculo cardíaco, biomarcador de elección para la detección de injuria miocárdica cuyo valor obtenido dentro de las primeras 24 horas de admisión del paciente en la UCI.

Definición operacional: Se expresa en rangos de menor de 0.060 ng/ml, presente en individuos sanos y mayor a 0.060 ng/ml presente en individuos con riesgo cardiovascular incrementado.

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores de Troponina T expresado en número total con decimales.

- **Linfocitos CD4+CD28null:**

Definición conceptual: Concentración de células CD4+CD28null presentes en linfocitos T-CD4 producto del efecto de senescencia linfocitaria

Definición operacional: Concentración de células CD4+CD28null presentes en linfocitos T-CD4 en sangre.

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores de linfocitos TCD4+CD28null expresados en un número total con decimales.

- **% T-bet+CD4+CD28null:**

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+CD28null de las células que expresan el factor de transcripción T-bet+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+CD28null de las células que expresan el factor de transcripción T-bet+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

- **%GATA3+CD4+CD28null:**

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción GATA3+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción GATA3+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

- **%ROR γ T CD4+CD28null:**

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción ROR γ T

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción ROR γ t.

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

- **QRISK3:**

Definición conceptual: 10-Year Cardiovascular Disease Risk Calculator (calculadora de riesgo cardiovascular a 10 años), algoritmo desarrollado para calcular el riesgo de desarrollar un infarto cardíaco o un evento cerebrovascular en los siguientes 10 años.

Definición operacional: Presencia o ausencia de riesgo cardiovascular y grado de riesgo

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Indicador:

Puntaje menor a 10%= 1

Puntaje entre 10-20%= 2

Puntaje mayor a 20%= 3

Material y métodos

La muestra de selección fue por conveniencia.

Al momento del ingreso y previo consentimiento a participar en nuestro estudio, se realizó abordaje mediante historia clínica que permitieron identificar evento coronario previo, carga aterosclerótica y riesgo cardiovascular mediante tablas de Framingham. Posteriormente se obtuvo una muestra de 10 ml de sangre periférica y 5 ml de sangre central en un tubo con EDTA, se obtuvieron células mononucleares mediante separación por gradiente de densidad con Fycoll 10.70. Una vez obtenidas, se realizó el marcaje con los siguientes anticuerpos: CD4, CD28; posteriormente se incubaron por 30 min a 4°C en la oscuridad, se fijaron, se permeabilizaron y se agregaron los anticuerpos para GATA-3, T-BET y ROR γ T. Las células teñidas nuevamente se incubaron por 30 minutos a 4°C en ausencia de luz. Posteriormente, se cuantificaron las células en el citómetro FACSAria Fusion.

Con respecto al análisis de datos, el tipo de distribución se evaluó mediante la prueba de Shapiro Wilk. Para la estadística descriptiva se utilizaron porcentajes y proporciones simples y mediana con rango intercuartílico.

Para el primer objetivo específico se realizó una prueba de comparación de Wilcoxon, para el segundo objetivo específico una prueba de correlación de Spearman, para el tercer objetivo específico una prueba U de Mann Whitney y para el cuarto objetivo específico pruebas de Wilcoxon y U de Mann Whitney.

Resultados: cuadros y gráficas

Veinticuatro pacientes diagnosticados con síndrome coronario agudo de tipo IAMCEST fueron reclutados de febrero 2022 a mayo 2023.

Las características demográficas, comorbilidades y laboratorios de la población de nuestro estudio fueron las siguientes (Tabla 1):

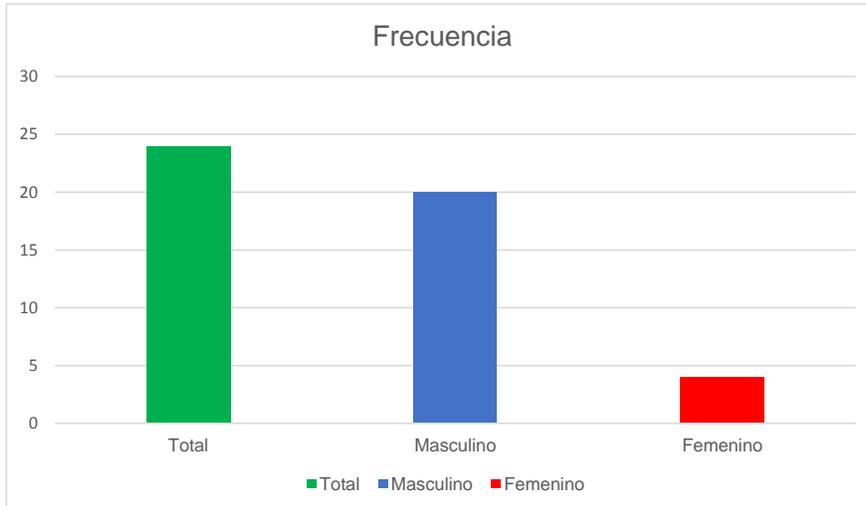
	n=24
Masculino (%)	20 (83)
Edad en años	61 (54-68)
Riesgo cardiovascular a 10 años (%)	16 (12-25)
• Comorbilidades	
Diabetes - no. (%)	12 (50)
Tabaquismo -no. (%)	16 (67)

Comentado [AA3]: Falta graficar tus cuadros, (tus resultados)

Comentado [FB4R3]: Listo, están graficados

Hipertensión -no. (%)	10 (42)
Dislipidemia -no. (%)	7 (29)
• Laboratorios al ingreso	
CK	463 (184- 2410)
CK-MB	41 (6 - 223)
Troponina	4008 (1742 - 1964)
PCR	12 (1.56 -15.53)
Leucocitos	11 (9 - 13)
Neutrófilos	8.15 (6.24-9.91)
Linfocitos	2.08 (1.46-2.55)
Hb	16 (15 - 17)
Plaquetas	227 (198 - 279)
BUN	17 (16 - 21)
Creatinina	1.04 (0.88 - 1.26)
Colesterol total	147 (114 -172)
Triglicéridos	121 (87 – 160)

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, Q1-Q3).

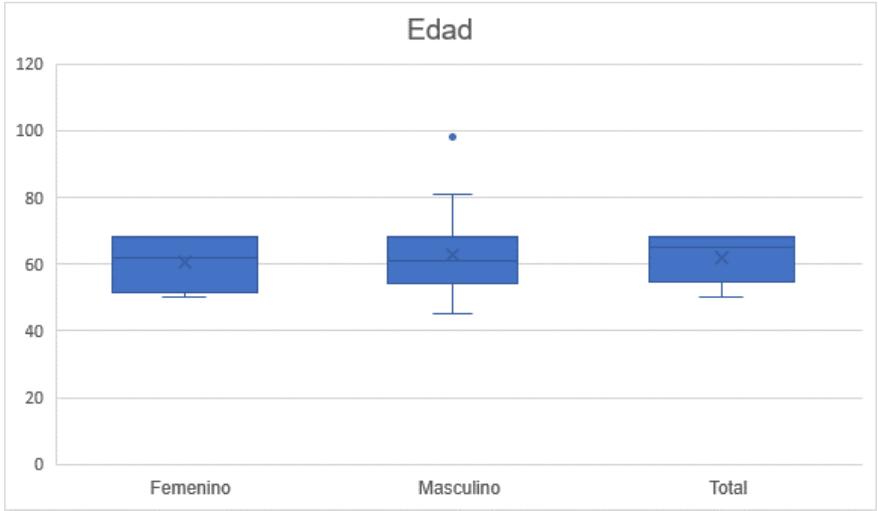


Gráfica 1 Distribución de pacientes por sexo

La ilustración 1 muestra la distribución de los pacientes por sexo en donde es claro el predominio del sexo masculino ya que, de los 24 pacientes totales, 20 fueron masculinos.

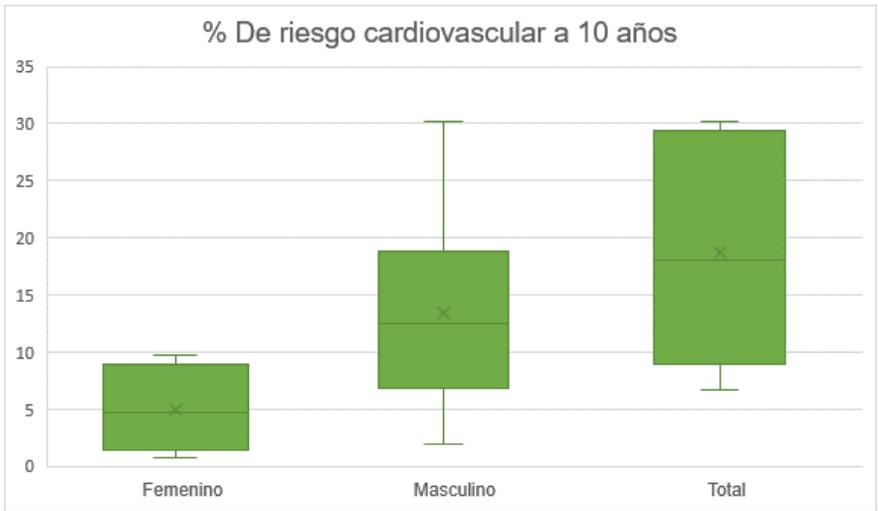
Comentado [AA5]: Son graficas no ilustraciones

Comentado [FB6R5]: Corregido



Gráfica 2 Edad de los pacientes estudiados

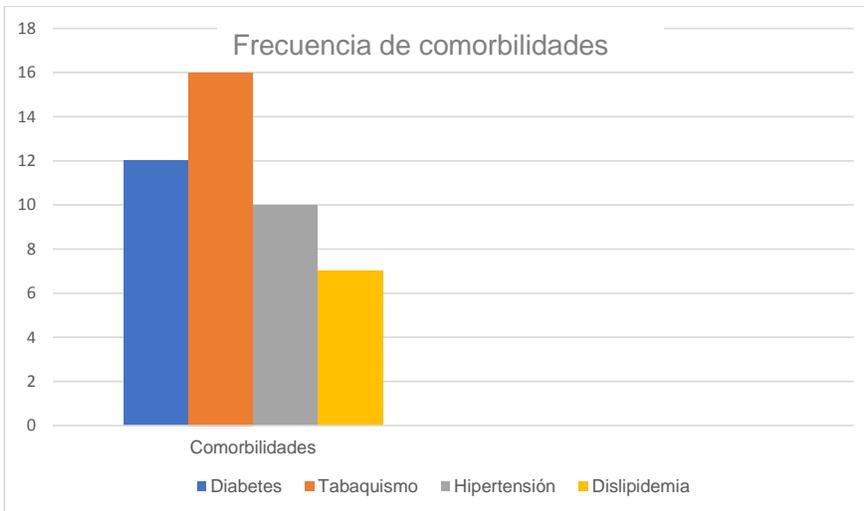
La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 61 años, como puede observarse en la Ilustración 2 en el caso del sexo masculino la edad promedio fue de 62 años y en el sexo femenino el promedio fue de 63 años destacando también que la edad de la persona de mayor edad fue de 68 años mientras que la mínima fue de 54 años representada en la Tabla 1.



Gráfica 3 Riesgo cardiovascular calculado por tablas de riesgo de Framingham

Para calcular el riesgo cardiovascular a 10 años en los pacientes estudiados se utilizó la tabla de riesgo de Framingham en donde los resultados son expresados en porcentaje, se muestran en la Ilustración 3. Es notoria la diferencia de riesgo entre el sexo masculino y el femenino ya que en el caso de los hombres el riesgo aumenta hasta un 12% mientras que en mujeres el riesgo es cercano al 5%, sin embargo, dicha diferencia no es significativamente diferente a la extrapolada a la población general.

Como parte del abordaje del estudio de los síndromes coronarios es necesario identificar en los pacientes estudiados las comorbilidades que presentan al momento del ingreso y analizar su frecuencia, se expresa en la Ilustración 4. El tabaquismo es la comorbilidad mas frecuente ya que del total de pacientes estudiados (24) 16 pacientes son fumadores activos, dato que es significativo ya que refuerza las cifras a nivel mundial en cuanto a la asociación del desarrollo de síndromes coronarios agudos y la incidencia de tabaquismo. Como segundo y tercer lugar tenemos a la Diabetes e Hipertensión, enfermedades inflamatorias de gran estudio.



Gráfica 4 Frecuencia de comorbilidades de pacientes estudiados

La tabla 2 resume los principales hallazgos en el cateterismo cardiaco. Llama la atención que el 80% tuvo oclusión >50% de la arteria descendente anterior y el número de vasos ocluidos fue de 2 (1-2). Durante el seguimiento hospitalario, 5 pacientes (21%) exhibieron un MACE, particularmente choque cardiogénico.

Comentado [AA7]: Titulo en la grafica
La columna de total no debe ir

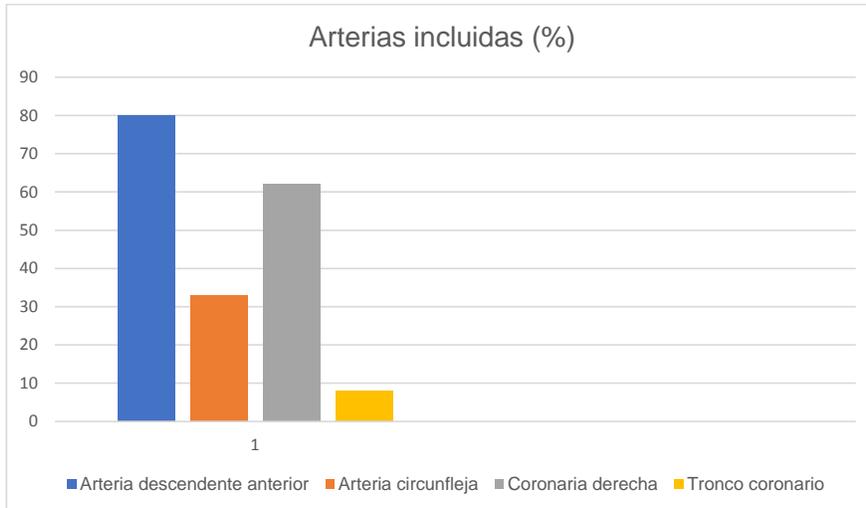
Comentado [FB8R7]: Corregido

Tabla 2. Características del infarto agudo al miocardio en los pacientes estudiados.

	<i>n</i> = 24
Arterias involucradas	
• Arteria descendente anterior – no. (%)	19 (80)
• Arteria circunfleja– no. (%)	8 (33)
• Coronaria derecha– no. (%)	15 (62)
• Tronco coronario– no. (%)	2 (8)
Número de arterias ocluidas– no. (%)	2 (1-2)
TIMI	0 (0-2)
MACE	5 (0-5)
Choque cardiogénico– no. (%)	3 (12)
Insuficiencia cardíaca– no. (%)	1 (4)
Re infarto– no. (%)	1 (4)
Riesgo cardiovascular a 10 años	16 (10-25)

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico, Q1-Q3).

En la Ilustración 5 se muestra el porcentaje de obstrucción arterial causante del síndrome coronario en los pacientes estudiados. Considerando que un porcentaje de oclusión >50% es significativo para desencadenar eventos MACE, podemos observar que la arteria descendente anterior tuvo un 80% siendo responsable de la presentación anterior/ antero-lateral del infarto; seguido de la arteria coronaria derecha con un 62% que generalmente es la responsable de la presentación inferior derecha del infarto. El tronco coronario y la arteria circunfleja tuvieron un porcentaje menor.



Gráfica 5 Porcentaje de arterias obstruidas en los pacientes estudiados

Comentado [AA9]: Debe de ir en grafica de barras

Comentado [FB10R9]: Corregido

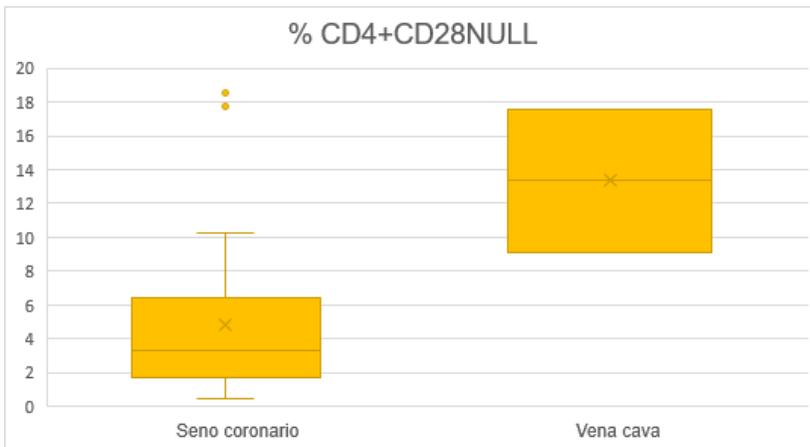
La frecuencia de las subpoblaciones celulares en cada lecho vascular se presenta en la Tabla 3. Como se puede ver, el número total de células CD4+ fue similar en el seno coronario y la vena cava (1833, 908-3358 vs. 1968, 11.9-3257; $p = 0.643$). Aunque el número de células CD4+ CD28null fue discretamente mayor en la vena cava (21%) que en seno coronario (18.8%), mostrándose además en la ilustración 1; estas diferencias no alcanzaron significancia estadística ($p = 0.316$). Sin embargo, encontramos un mayor número de células circulantes en vena cava que expresaban T-bet (44.8% vs 9.6%; $p= 0.898$), mientras que en seno coronario el número de células expresando ROR γ t fue mayor (41.3% vs 36.6%; $p = 0.898$, aunque estas diferencias tampoco alcanzaron significancia. Por último, la tasa de células Th1/Th2 (del total de CD4+CD28null) no fue diferente entre SC y VC (22, 5-33 vs. 7, 0-13; $p = 0.252$).

Tabla 3. Citometría de flujo que muestra las diferentes subpoblaciones de células T.

	Seno coronario	Vena cava	<i>p</i>
CD4 ⁺ células/10,000 linfocitos totales	1833.5 (908.5 - 3358)	1968 (11.9 - 3257.2)	0.6431
CD4 ⁺ CD28 ^{null} /CD4 ⁺ células, %	18.8 (10.2 - 57.3)	21 (9.4 - 36.4)	0.3165
CD4 ⁺ CD28 ^{null} T-bet ⁺ /CD4 ⁺ CD28 ^{null} células, %	9.6 (13.6)	44.8 (0 - 64.4)	0.8983
CD4 ⁺ CD28 ^{null} GATA-3 ⁺ /CD4 ⁺ CD28 ^{null} células, %	3.1 (1.7 - 14.9)	6.3 (1.8 - 27.1)	0.8382
CD4 ⁺ CD28 ^{null} RORγt ⁺ /CD4 ⁺ CD28 ^{null} células, %	36.6 (12.1 - 76.9)	41.3 (10.8 - 72.8)	0.8987
CD4 ⁺ CD28 ^{null} T-bet ⁺ / CD4 ⁺ CD28 ^{null} GATA-3 ⁺ ratio	22.5 (5.2 - 33.0)	7.4 (0 - 13.3)	0.2524

Los datos son presentados como medianas (rango intercuartílico, Q1-Q3).

En la Ilustración 6 podemos observar la distribución en porcentaje de células TCD4⁺CD28^{null} en seno coronario y en vena cava pudiendo identificar la mayor distribución en vena cava comparado con seno coronario, sin embargo, dichos datos no alcanzaron significancia estadística (*p*= 0.643)



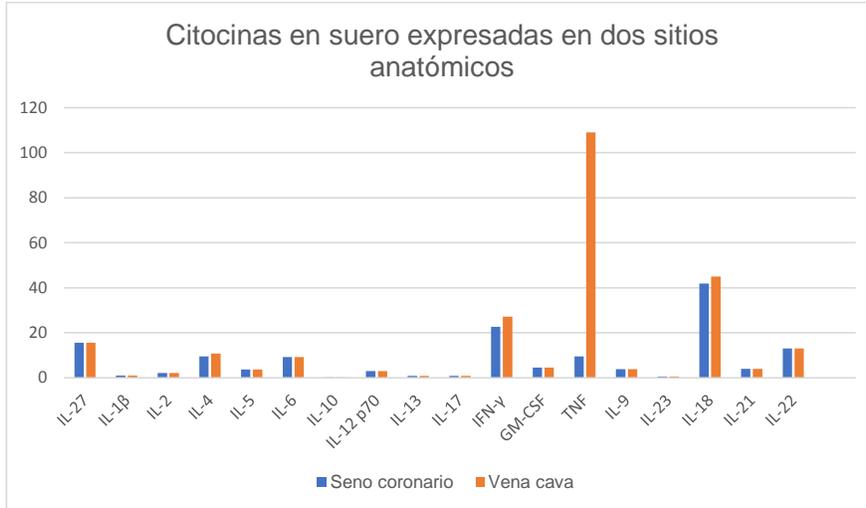
Gráfica 6 Porcentaje de linfocitos T CD4⁺CD28^{null} por sitio anatómico

En un grupo de análisis finales, medimos los niveles de un grupo de citocinas y quimiocinas solubles. Como se puede ver en la Tabla 4, no hubo diferencias significativas para ninguno de los mediadores inflamatorios medidos en seno coronario o vena cava.

Tabla 4. Niveles de citocinas en Suero obtenido de vena cava y seno coronario

	Seno coronario	Vena cava	<i>p</i>
IL-27	15.6 (11.2 - 20.11)	15.6 (11.2 - 15.6)	0.429
IL-1 β	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	>0.999
IL-2	2.1 (0.9 - 6.48)	2.1 (2.1 - 10.0)	0.693
IL-4	9.4 (6.7 - 10.7)	10.7 (8.1 - 11.9)	0.347
IL-5	3.6 (3.6 - 3.6)	3.6 (2.1 - 5.0)	0.916
IL-6	9.2 (7.2 - 24.5)	9.2 (7.9 - 21.8)	0.209
IL-10	0.1 (0.0 - 0.2)	0.1 (0.0 - 0.2)	0.378
IL-12 p70	2.9 (2.9 - 3.0)	3 (2.9 - 3.0)	0.721
IL-13	0.9 (0.7 - 1.1)	0.9 (0.7 - 0.9)	0.617
IL-17	0.9 (0.9 - 0.9)	0.9 (0.9 - 0.9)	>0.999
IFN- γ	22.6 (11.4 - 32.6)	27.1 (17.3 - 32.4)	0.276
GM-CSF	4.5 (4.5 - 5.6)	4.5 (4.5 - 4.5)	0.800
TNF	9.4 (8.0 - 10.9)	109 (8.7 - 12.3)	0.434
IL-9	3.8 (3.8 - 3.8)	3.8 (3.8 - 3.8)	>0.999
IL-23	0.6 (0.6 - 1.1)	0.6 (0.6 - 1.1)	0.359
IL-18	41.9 (32.0 - 63.1)	44.9 (35.8 - 61.2)	0.638
IL-21	3.9 (3.9 - 3.9)	3.9 (3.9 - 3.9)	0.375
IL-22	13 (13 - 13)	13 (13 - 13)	>0.999

Los datos son presentados como medianas (rango intercuartílico, Q1-Q3).



Gráfica 7 Niveles de citocinas en suero de seno coronario y vena cava

La distribución de citocinas estudiadas en los pacientes no representa diferencia estadística, sin embargo, es útil visualizar la diferencia de niveles expresados entre las diversas citocinas la cual es representada en la Ilustración 7. Podemos observar que el TNF fue la citocina de mayor incidencia en los niveles totales, además de que fue aún más elevada en la muestra de vena cava comparado con los niveles expresados en seno coronario. La interleucina 18 fue la segunda citocina con mayor elevación en las muestras totales sin embargo su concentración fue similar en ambas muestras anatómicas. Las citocinas con menor expresión en muestras generales fueron IL-1 β , IL-2, IL-10 e IL-23.

Análisis de resultados

Este estudio se realizó para evaluar si las subpoblaciones de LT CD4+ senescentes mostraban compartimentalización en la circulación coronaria. Nuestros resultados demuestran que la respuesta inflamatoria observada en pacientes con SICA es un proceso sistémico en lugar de localizado a circulación coronaria.

Las células CD4+CD28null son producto de la senescencia celular inmune, que se ha visto caracterizada en pacientes con enfermedades inflamatorias y crónicas, sin embargo, nunca se ha realizado en pacientes con síndrome coronario agudo. El presente es el primer estudio que describe los fenotipos de polarización linfocitaria predominante en pacientes con SICA.

Estudios previos han mostrado la presencia de células CD4+CD28null en síndrome coronario, tal es el caso de Sayed NM y cols. 2015 quienes categorizaron la presencia de estas células diferenciándolas en pacientes con infarto al miocardio con elevación de ST de aquellos sin elevación de ST encontrando que estas células fueron predominantes en aquellos con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST. Ahora, nosotros damos un paso adelante al caracterizar que estas células con fenotipo de senescencia están dirigidas predominantemente a un fenotipo Th1. Una respuesta Th1 se caracteriza por un predominio en la síntesis de citoquinas IL-1b, IL-2, IL-12, TNF-β e IFNγ y se relaciona con una respuesta de tipo celular, es decir, es efectiva contra agentes intracelulares.

Actualmente se ha identificado y estudiado el efecto de los distintos subtipos células y su perfil de citocinas en el desarrollo de SICA, así como de la población de linfocitos T CD4CD28null, en donde Th1 produce un aumento de inflamación y disminución de la proliferación de células de musculo liso arterial mediante la secreción de IFNγ, TNF e IL-2. Los linfocitos Th2 desarrollan una función antiinflamatoria mediante la secreción de IL-5 e IL-13. Th17 desempeña un efecto mixto, mediante la secreción de IL-17 e IL-10 estabiliza a la placa de ateroma, mientras que, mediante la secreción de IFNγ prolonga el estado inflamatorio.

Independientemente del subtipo células, los linfocitos T CD4+CD28 null aumentan la inflamación mediante su elevada producción de IFNγ y TNF y aumentan la apoptosis de células endoteliales y del musculo liso vascular mediante la secreción de citocinas citolíticas (Saigusa y cols., 2020)

Otro hallazgo interesante de este estudio es que la respuesta de los LT CD4+ con fenotipos senescentes es un proceso sistémico en lugar de compartimentalizada a la circulación coronaria. Esto puede explicar cómo un proceso inflamatorio sistémico inespecífico, incluyendo infecciones (infección viral -influenza o COVID-) o cirugías, genera "priming" de células inmunes facilitando que estas células tengan funcionamiento aberrante (como la pérdida de CD28) y adquieran funciones inflamatorias con capacidad de lesionar tejidos. En paralelo, la naturaleza sistémica de estas células puede subyacer al

fenómeno de pre-acondicionamiento/post-acondicionamiento cardiaco y entonces explicar el comportamiento inflamatorio.

Conclusiones de la investigación

En el Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del segmento ST el fenotipo linfocitario fue dominante en TCD4+CD28null; Th1 para vena cava y Th17 para seno coronario.

Sin embargo, no existe diferencia en el porcentaje de linfocitos T CD4+CD28null con respecto al sitio de obtención de la muestra.

Estas células están relacionadas con el riesgo cardiovascular pero no con el desenlace del paciente. El desarrollo del síndrome coronario tiene relación directa con el predominio de dichas células inmunitarias, siendo un proceso sistémico, global y no como un factor de presentación aguda.

Bibliografía

1. Sorathia, N., Al-Rubaye, H. and Zal, B., 2019. The Effect of Statins on the Functionality of CD4+CD25+FOXP3+ Regulatory T-cells in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials in Asian Populations. *European Cardiology Review*, 14(2), pp.123-129.
2. B. SAGER, H. and NAHRENDORF, M., 2016. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 60(3), pp.185-193.
3. Yu, H., Park, S., Shin, E. and Lee, W., 2015. T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Medicine*, 16(3), pp.257-263.
4. Van den Broek, T., M. Borghans, J. and van Wijk, F., 2018. The full spectrum of human naive T cells. *NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY*, 18, pp.363-374.
5. Swirski, F. and Nahrendorf, M., 2018. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY*, 18, pp.733-745.
6. Dumitriu, I., 2015. The life (and death) of CD4+CD28null T cells in inflammatory diseases. *Immunology*, 146(2), pp.185-193.
7. Dumitriu, I., Araguas, E., Baboonian, C. and Kaski, J., 2008. CD4+CD28null T cells in coronary artery disease: when helpers become killers. *Cardiovascular Research*, 81(1), pp.11-19.
8. Libby, P., Buring, J., Badimon, L., Hansson, G., Deanfield, J., Bittencourt, M., Tokgözoğlu, L. and Lewis, E., 2019. Atherosclerosis PRIMER. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*, 56, pp.1-18.
9. Vogel, B., Claessen, B., Arnold, S., Chan, D., Cohen, D., Giannitsis, E., Gibson, C., Goto, S., Katus, H., Kerneis, M., Kimura, T., Kunadian, V., Pinto, D., Shiomi, H., Spertus, J., Steg, P. and Mehran, R., 2019. ST-segment elevation myocardial infarction PRIMER. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*, 5(39), pp.1-20.
10. Libby, P., Nahrendorf, M. and Swirski, F., 2016. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(9), pp.1091-1103.
11. Hofmann, U. and Frantz, S., 2015. Role of T-cells in myocardial infarction. *European Heart Journal*, 37(11), pp.873-879.
12. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol*. 2017 Oct;102(4):977-988. doi: 10.1189/jlb.3RI0716-335R. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28733462; PMCID: PMC5597513.
13. Lina Badimón, Gemma Vilahur, Teresa Padró, Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis, *Revista Española de Cardiología*, Volume 62, Issue 10, 2009, Pages 1161-1178, ISSN 0300-8932, [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)72385-1](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)72385-1).
14. Hernández PG, Laguna MKD, Reyes GM, et al. Lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular. *Rev Educ Bioquímica*. 2019;38(4):93-99.

15. Dominick J. Angiolillo, Luigi M. Biasucci, Giovanna Liuzzo, Filippo Crea, La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas, *Revista Española de Cardiología*, Volume 57, Issue 5, 2004, Pages 433-446, ISSN 0300-8932, [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(04\)77128-6](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(04)77128-6).
16. Carlos Lahoz, José M. Mostaza, La Aterosclerosis como enfermedad sistémica, *Revista Española de Cardiología*, Volume 60, Issue 2, 2007, Pages 184-195, ISSN 0300-8932, <https://doi.org/10.1157/13099465>.
17. Barrera Ramírez Lourdes María, Drago Serrano Ma. Elisa, Pérez Ramos Julia, Sainz Espuñes Teresita del Rosario, Zamora Ana Cecilia, Gómez Arroyo Fabiola et al. Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* [revista en la internet]. 2004 mar [citado 2021 jun 29]; 17(1): 42-55. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0187-75852004000100007&lng=es.
18. McKinnon, K. M. (2018). Flow cytometry: An overview. *Current Protocols in Immunology*, 120, 5.1.1–5.1.11. doi: 10.1002/cpim.40
19. Aysun Adan, Günel Alizada, Yağmur Kiraz, Yusuf Baran & Ayten Nalbant (2017) Flow cytometry: basic principles and applications, *Critical Reviews in Biotechnology*, 37:2, 163-176, DOI: 10.3109/07388551.2015.1128876.
20. Mousset CM, Hobo W, Woestenenk R, Preijers F, Dolstra H, van der Waart AB. Comprehensive Phenotyping of T Cells Using Flow Cytometry. *Cytometry A*. 2019 Jun;95(6):647-654. doi: 10.1002/cyto.a.23724. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30714682
21. Pérez-Lara JC, Santiago-Cruz W, Romero-Ramírez H, et al. Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. *Rev Med UV*. 2018;18(2):41-52
22. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017 Sep 19;136(12):1155-1166. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029870. PMID: 28923905; PMCID: PMC5679086.
23. Fábio Haach Téó, Rômulo Tadeu Dias de Oliveira, Ronei Luciano Mamoni, Maria Carolina Salmora Ferreira, Wilson Nadruz, Otávio Rizzi Coelho, Juliano de Lara Fernandes, Maria Heloisa Souza Lima Blotta, Characterization of CD4+CD28null T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis, *Cellular Immunology*, Volume 281, Issue 1, 2013, Pages 11-19, ISSN 0008-8749, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.01.007>.
24. Liu, S., Zhong, Z., Zhong, W. et al. Comprehensive analysis of T-cell receptor repertoire in patients with acute coronary syndrome by high-throughput sequencing. *BMC Cardiovasc Disord* 20, 253 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01538-6>
25. Moro-García MA, Echeverría A, Galán-Artímez MC, Suárez-García FM, Solano-Jaurrieta JJ, Avanzas-Fernández P, Díaz-Molina B, Lambert JL, López-Larrea C, Morís de la Tassa C, Alonso-Arias R. Immunosenescence and inflammation characterize chronic heart failure patients with more advanced disease. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 1;174(3):590-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.128. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24801091.

26. Wang J, Duan Y, Sluijter JPG, Xiao J. Lymphocytic subsets play distinct roles in heart diseases. *Theranostics* 2019; 9(14):4030-4046. doi:10.7150/thno.33112. Available from <https://www.thno.org/v09p4030.htm>
27. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*. 2019 Jan 4;124(1):150-160. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311098. PMID: 30605419; PMCID: PMC6447371.
28. Sun W, Zheng L, Huang L. Role of unusual CD4+ CD28- T cells in acute coronary syndrome. *Mol Biol Rep*. 2012 Mar;39(3):3337-42. doi: 10.1007/s11033-011-1103-9. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21695428.
29. Centuri' on Osmar Antonio, Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions, *Cardiovascular Revascularization Medicine* (2016), doi: 10.1016/j.carrev.2016.01.005
30. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):718–730. doi:10.1001/jamacardio.2016.2049
31. Thygesen, K., Alpert, J., Jaffe, A., Chaitman, B., Bax, J., Morrow, D. and White, H., 2019. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definici3n universal del infarto de miocardio. *Revista Espa'ola de Cardiolog'ia*, pp.6-10.
32. Angiolillo, D., Biasucci, L., Luizzo, G. and Crea, F., 2004. La inflamaci3n en los s'ndromes coronario agudos: mecanismos e implicaciones cl'nicas. *Revista Espa'ola de Cardiolog'ia*, 57(5), pp.433-446.
33. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
34. Khallou-Laschet, J., Caligiuri, G., Groyer, E., Tupin, E., Gaston, A., Poirier, B., Kronenberg, M., Cohen, J., Klatzmann, D., Kaveri, S. and Nicoletti, A., 2006. The Proatherogenic Role of T Cells Requires Cell Division and Is Dependent on the Stage of the Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(2), pp.353-358.
35. Zal, B., Kaski, J., Arno, G., Akiyu, J., Xu, Q., Cole, D., Whelan, M., Russell, N., Madrigal, J., Dodi, I. and Baboonian, C., 2004. Heat-Shock Protein 60-Reactive CD4 + CD28 null T Cells in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 109(10), pp.1230-1235.
36. Who.int. 2021. Global Health Estimates: Life Expectancy And Leading Causes Of Death And Disability. [online] Available at: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>> [Accessed 26 January 2021].
37. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus*. 2019 Jul 30;11(7):e5280. doi: 10.7759/cureus.5280. PMID: 31423405; PMCID: PMC6695291.

CAPITULO II. CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

En relación a su formación como persona

El servicio social en medicina representa un gran compromiso con una comunidad objetivo, requiere de la aplicación de todos aquellos conocimientos adquiridos en la escuela de medicina, pero, además, requiere de la aplicación de habilidades y destrezas que van más allá de aquellos conceptos teóricos médicos. Es bien conocido no solo por el gremio médico, sino además por opinión de personas ajenas a la licenciatura, que los médicos tienen gran dificultad para comunicarse debido al lenguaje técnico que se emplea y por lo tanto, a su traducción. Entre médicos es solicitado dicho lenguaje y, entre mayor especialización dentro de la medicina se adquiera, mayor es la demanda de dicho lenguaje, sin embargo, esto mismo ocasiona entonces que se pierda el lenguaje coloquial y al intentar comunicarse con personas externas al lenguaje médico resulte un gran problema.

El Instituto Nacional de Cardiología es un centro hospitalario de tercer nivel de atención médica, en donde gran parte de la población atendida pertenece a una clase social baja y que además, en su gran mayoría, no cuentan con mayor formación académica, limitándose a una educación básica. Por lo tanto, en el ámbito personal representó un gran reto el poder explicar a los pacientes los objetivos de la investigación en la que tuve oportunidad de participar ya que, además, implica explicar los aspectos moleculares e inmunológicos implicados ya que, sin una adecuada comprensión del proyecto, no podrían entender la importancia de su participación en el mismo, los objetivos del proyecto y el impacto que genera al sector salud. Es reconfortante reconocer el desarrollo de esa habilidad al verse reflejado en la adecuada respuesta por parte de los pacientes a participar en el proyecto.

Otro punto importante a rescatar y que me deja gran satisfacción personal es la oportunidad que tuve de conocer un poco más acerca de los aspectos culturales de los pacientes, de sus experiencias de vida y por lo tanto de consejos y puntos de vista que, nunca habría considerado antes. Muchas veces conducimos nuestra vida acorde a lo que estamos acostumbrados a ver en las personas que nos rodean, sin embargo, el considerar puntos de vista de personas que tienen costumbres diferentes resulta benéfico porque, en muchos de los casos, resulta ser la solución a algunos problemas. Sin embargo, el poder también aconsejar a los pacientes sobre aspectos no necesariamente médicos, poder brindar un punto de vista diferente a lo que ellos consideran y que sea aceptado de forma benéfica es una gran satisfacción personal que motiva aún más a continuar haciendo las labores sociales. Desgraciadamente, factores involucrados en la carrera de medicina como lo son la gran carga laboral, las exigencias académicas, el poco tiempo para realizar actividades recreativas generan un ambiente hostil y ocasionan alteraciones en el estado de ánimo como lo es la depresión, ansiedad e inclusive síndrome de burnout lo que limita aún más la buena praxis médica pero el reconocimiento de

estos factores y su abordaje son esenciales para poder seguir brindando una calidad de atención médica. Puedo decir que todas aquellas experiencias que tuve en cada uno de los días de servicio social han contribuido a mi crecimiento personal y han pulido muchos aspectos que consideraba no relevantes.

En relación a su formación profesional

La calidad en la formación médica está sujeta a diversos factores, uno de ellos es la experiencia adquirida en aquellos sitios en donde se pone en práctica los conocimientos médicos, es decir, en donde se hace clínica. No todas las escuelas de medicina del país tienen la oportunidad o el convenio para realizar prácticas en todos los niveles de atención médica, sin embargo la UAM cuenta con ese privilegio de forma que, como alumnos tenemos la posibilidad de poder experimentar la clínica aplicada en los diferentes niveles de atención y así adquirir mayor experiencia profesional. Durante mis prácticas como estudiante tuve oportunidad de conocer diversos hospitales de atención médica de tercer nivel y ver casos clínicos interesantes en donde el abordaje terapéutico estaba basado en información científica de vanguardia o, en su defecto, se proponían dichos casos para revisión y protocolizarlos para abordaje incluso, con profesionales de distintos países; estos aspectos fueron los que contribuyeron a mi interés por conocer y desenvolverme en hospitales de tercer nivel y afortunadamente pude lograr realizar el servicio social en uno de ellos, sobre todo en uno en donde se abordan a pacientes que tienen afecciones cardíacas que es el área médica a la que quisiera dedicarme en un futuro. La estancia de pasantía me ha permitido conocer aún más a fondo la disciplina de la cardiología y su asociación con diversas disciplinas médicas, sin embargo la inmunología ha representado un papel importante ya que, al pertenecer al departamento de inmunología me ha permitido involucrarme en proyectos de investigación de esta índole y, me han abierto mayor campo de estudio, al ser un centro de concentración a nivel nacional he tenido la oportunidad de estar en contacto con pacientes que tienen patologías raramente descritas y, me obligan a investigar y estudiar aún más que, en consecuencia, me genera mantenerme a la vanguardia médica. En general, podría decir que mi pasantía ha fortalecido mi interés y amor hacia la cardiología, reafirmando mi decisión de hacer especialidad lo cual me motiva a estudiar de forma completa ya que para poder aspirar a realizar residencia médica es necesario obtener un buen puntaje en el examen nacional de residencias médicas y tener conocimiento de vanguardia sobre dicha especialidad médica. Considero mi estancia como médico pasante del servicio social en dicho instituto como una gran oportunidad de crecimiento profesional y desarrollo para la enseñanza superior, promotora de la investigación científica y tecnológica ya que me facilitó la integración de aprendizaje no solo en aspectos de cardiología, sino de la medicina en general, me permitió la implementación de mi conocimiento adquirido en años anteriores en realidades laborales, en mejoramiento de las buenas prácticas. Lo más interesante de este año de servicio social es que tuve oportunidad de convivir con profesionales de distintas áreas de la salud, es decir, con químicos farmacobiólogos, biólogos y nutriólogos que, desde sus distintas disciplinas aplicaban el método científico en el área de investigación propiamente y, que de cierta forma requerían tener bases teóricas sobre medicina de forma que, pude contribuir en el aporte de algunas definiciones que, serían útiles para sus investigaciones, lo cual genera un mejor vínculo profesional y aporte de conocimientos hacia mi persona y disciplina.

1.3 En relación a su aportación a la comunidad

El servicio social en investigación como parte de la rama de ciencias médicas es de suma importancia ya que permite observar y participar en la generación de conocimiento científico. Considero parte fundamental de la formación médica la oportunidad de participar en proyectos de investigación médica ya que solo de esta manera podemos realmente tomar la debida atención e importancia a todos aquellos reportes de divulgación médico-científica ya que, en muchos de los casos, se ignoran los resultados de investigaciones por considerarlos de poco impacto, sin embargo, pueden resultar un área de oportunidad para seguir investigando y así tener un mayor impacto en la salud de la población mexicana. No es de extrañarse que la medicina en México no tiene demasiado auge en cuanto a resultados de investigación, lo cual, en gran parte está determinado por la falta de recursos destinados hacia este sector, que incluso, ha sido reducido aún más en estos últimos años secundario a intereses económico-políticos. Desgraciadamente no podemos influir en esas cuestiones, pero lo que si está en nuestras manos hacer es tomar la importancia y seriedad debida a todos aquellos productos de investigación realizados en el país, tomar el tiempo debido para conocerlos, por muy pequeños que sean ya que pueden ser áreas de oportunidad para continuar y llevar a cabo proyectos que tengan impacto significativo en la salud y bienestar de la población.

El compromiso que tenemos como médicos hacia la comunidad es amplio, ya que nuestro ejercicio y actuar clínico debe ser de calidad, aplicando el conocimiento científico, independientemente del nivel de atención en salud en el que nos encontremos. Es muy común pensar que el estar ante una comunidad de primer nivel de atención en salud no implica demasiado esfuerzo, o tal vez que no estamos obligados a leer literatura científica por no poder aplicar dichos conocimientos o terapéutica a los pacientes con los que nos encontramos y eso es totalmente falso ya que el conocimiento que se genera puede ser de utilidad para identificar problemas de salud y diseñar estrategias adaptadas a la comunidad en la que nos encontramos. Por lo tanto, si la medicina en el primer de atención requiere como base la adquisición y empleo del método científico para el buen actuar, lo es mas aún el tercer nivel de atención debido a la gran oportunidad de recursos personales, materiales y económicos que se destinan para poder llevar a cabo proyectos de investigación, o al menos, un poco más que en clínicas de primer nivel de atención.

De tal forma que, la investigación debe ser el pilar del actuar médico, porque solo de esa forma es como se consigue el éxito terapéutico y podamos realmente ayudar a la población. Por lo tanto, es imprescindible el realizar servicio social en medicina porque es un primer acercamiento hacia el objetivo de la licenciatura, es decir, en ayudar a los demás a mejorar su salud y calidad de vida y solo de esta manera es posible observar la realidad de la población y poder diseñar estrategias que sean viables para dicha población.

1.4 En relación con su institución educativa

Considero fundamental la preparación que se me proporcionó en la institución educativa en la que tuve oportunidad de desarrollarme, ya que desde el primer día de clase se nos preparó para trabajar en equipo, a resolver problemas no solo de carácter médico sino ver cualquier situación como una unidad y entonces desarrollar estrategias que pudieran resolver cada una de las dificultades que se presentaran. Parte de esa formación me permitió entonces poder analizar una problemática social-médica no solo desde el punto focal, sino poder ver otras variantes que pudieran estar contribuyendo en el problema. Tal es el caso de dicho proyecto de investigación en el que tuve oportunidad de participar ya que, además de ser un tema de suma importancia en cuanto impacto médico y prevalencia, se considera como la principal causa de morbimortalidad en la población y, el poder determinar causales del desarrollo de la misma es un gran reto; el no poder obtener significancia estadística para poder abordar la problemática no me limitó a redactar los resultados para el enfoque dado desde el primer momento, sino que me permite ampliar el campo de análisis y explicar la razón de los resultados obtenidos. Considero que, gracias a la dinámica universitaria en la que me formé, puedo ampliar de aquí en adelante mis hipótesis, ampliar el campo de conocimiento investigando muchas otras variantes de una sola problemática.

Independientemente de la aplicación que pude observar en el proyecto de investigación, también puedo notar que en campo clínico tengo habilidades suficientes para poder desempeñar mi profesión médica, ya que considero muy útil la capacidad de flexibilidad y de trabajo en equipo con diversos miembros del equipo de trabajo en donde existe diversidad de edad, costumbres, hábitos y habilidades profesionales; dicha situación es familiar para mí ya que en la institución educativa en la que tuve oportunidad de formarme, desde el primer día de actividad académica se nos agrupó con personas de diversas edades, diversas áreas de estudio (no solo biológicas) y que además, se nos solicitaba realizar proyectos de investigación que tuviera impacto en cada una de las áreas. Parecía imposible poder dejar una notable aplicación o beneficio abordando cada una de las áreas tan diversas, sin embargo, fue necesario para poder darnos cuenta que en realidad era posible; algo que no tuve en cuenta en ese momento fue que en el campo laboral y en la vida real, eso era lo que exactamente íbamos a realizar, dicho de otra manera, la universidad me formó no solo para ser una reproductora de información, artículos o libros, sino que me formó para poder aplicar dichos conocimientos a la comunidad y a la vida laboral. Agradezco enormemente haber formado parte de dicha institución académica ya que puedo decir que no existe barrera que no pueda enfrentar gracias a ello.