

2433
1

CONSULTA EN SALA
Tesis de Doctorado

**Progresión Rápida de las Estenosis Coronarias:
Mecanismos Fisiopatológicos**

Juan Carlos Kaski, FACC FESC

Departmento de Ciencias Cardiológicas,
St. George's Hospital Medical School,
Cranmer Terrace
London SW17 0RE,
Inglaterra

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

Padrino de Tesis: Prof. Dr. Ricardo Esper

Mayo de 1997

**Tesis de Doctorado: Progresión Rápida de las Estenosis Coronarias:
Mecanismos Fisiopatológicos**

Indice

	Página Nº.
Capítulo 1	
Placas ateroscleróticas vulnerables y progresión rápida de la enfermedad coronaria.....	3
Capítulo 2	
El papel de la hipercontractilidad coronaria en la progresión rápida de las placas ateromatosas.....	15
Capítulo 3	
Asociación entre la morfología angiográfica de las estenosis coronarias y su progresión en pacientes con angina de pecho.....	32
Capítulo 4	
Progresión rápida de la enfermedad coronaria en pacientes con angor inestable cuyos síntomas mejoran rápidamente durante la internación en la unidad coronaria.....	51
Capítulo 5	
Resumen y Conclusiones: Evolución de la aterosclerosis coronaria en pacientes con diversas formas de angina de pecho.....	64
Agradecimiento.....	69

Capítulo 1

Placas Ateroscleróticas Vulnerables y Progresión Rápida de la Enfermedad Coronaria

La asociación directa entre angina de pecho y enfermedad coronaria aterosclerótica fue sugerida por primera vez por Edward Jenner, médico del Hospital St. George de Londres, en el siglo dieciocho. Desde entonces hemos asistido al progreso gradual de nuestro conocimiento sobre los mecanismos que determinan la aparición de una lesión ateromatosa y aquéllos responsables de su progresión. Sin embargo, ha sido en los últimos 25 años que nuestra comprensión del proceso aterogénico se desarrolló en forma exponencial.

Todo estudio sobre el desarrollo, rápido o lento, de la aterosclerosis coronaria debe comenzar con un análisis de la placa de ateroma. La mayoría de las personas en países desarrollados, al llegar a la edad adulta, ya presenta placas coronarias "avanzadas" en términos anatomopatológicos. Esto significa que dentro de la placa ha habido una acumulación cuantiosa de lípido tanto en el espacio extracelular como dentro de las células espumosas originadas en los macrófagos, y también de colágeno, producido por células de músculo liso de la pared arterial.

En las dos últimas décadas se ha hecho evidente que la progresión rápida de una estenosis coronaria depende fundamentalmente de la formación de un trombo intracoronario a nivel de la placa ateromatosa, generalmente como resultado de la ruptura de esa placa, o la erosión del endotelio que cubre la capa fibrosa del ateroma (Figura 1). En los últimos años también ha quedado establecido que la composición de la placa ateromatosa juega un papel primordial en la génesis de la fisura de la capa fibrosa y la consiguiente trombosis coronaria (1,2).

Las placas ateromatosas son heterogéneas con respecto a las cantidades relativas de sus varios componentes. La "American Heart Association (AHA)" ha adoptado una nomenclatura (3) para definir el tipo anatomopatológico de placa. Esta clasificación se basa en la composición del ateroma, las características de la capa fibrosa y la presencia o ausencia de colágeno. Placas de tipo AHA IV y Va, por ejemplo, tienen un núcleo de lípidos separado del lumen arterial por una capa fibrosa que posee una abundante concentración de colágeno del tipo I. El tejido de la capa fibrosa de este tipo de placa tiene características morfológicas que sugieren una capacidad para soportar una tensión considerable sin romperse. El uso de compuestos que se unen específicamente al colágeno, por ejemplo el Sirius rojo, permite la producción de imágenes anatomopatológicas de alto contraste del esqueleto de colágeno de las placas de ateroma. Tales imágenes revelan varios aspectos

importantes de las mismas como, por ejemplo, que el núcleo lipídico puede ocupar una proporción relativamente pequeña o grande del volumen total de la placa. O que la capa fibrosa varía en cuanto a su grosor.

Rodeando al núcleo de lípido se encuentran abundantes macrófagos, los cuales pueden tener un papel importante en cuanto a la ruptura de la capa fibrosa. El número de macrófagos que se encuentran en las placas varía enormemente. El núcleo es el sitio más activo del ateroma en cuanto al proceso de trombosis. Sin embargo, existen pacientes que presentan placas sin un centro de lípido (tipo AHA Vc). Un hecho esencial es que cada paciente, con toda probabilidad, presenta varias placas coronarias y ninguna de ellas es idéntica a las demás en cuanto a su composición (4).

Progresión Rápida y Trombosis

Son dos las razones principales por las cuales se forman trombos sobre las placas: 1) denudación y erosión de la superficie endotelial, la cual resulta en la producción de un trombo superficial y 2) ruptura de la placa fibrosa, con la consiguiente entrada de sangre del vaso al núcleo lipídico de la placa, donde se forma un trombo profundo (Figura 1). La fisura de placa es más común que el proceso de denudación endotelial (alrededor de 3 a 1 según M. Davies) (4), como factor precipitante de trombos clínicamente importantes. La trombosis causada por denudación endotelial se encuentra prioritariamente en arterias más pequeñas, por ejemplo la arteria coronaria descendente posterior (4). También se ha reportado que este tipo de trombosis es más frecuente en las mujeres que en los hombres (5). La denudación endotelial deja expuesto colágeno y factor tisular, lo cual resulta en la formación de trombos plaquetarios microscópicos. Estas pequeñísimas zonas que carecen de células endoteliales estimulan la regeneración endotelial pero la función de las nuevas células endoteliales podría ser anormal y predisponer a la vasoconstricción. Zonas más amplias de denudación de células endoteliales causan trombos más grandes compuestos por fibrina y glóbulos rojos además de plaquetas, que obstruyen el lumen hasta el punto de causar síntomas (6). Este tipo de erosión ha sido asociado con una notable acumulación subendotelial de macrófagos activados y un incremento en los niveles de linfocitos T. Estos estudios sugieren que el proceso trombogénico se halla asociado a actividad inflamatoria, lo cual ha sido también recientemente demostrado en grandes estudios epidemiológicos (8).

A pesar de la importancia del mecanismo erosivo descrito anteriormente, la gran mayoría de los episodios de disrupción de placa ocurre en lesiones ateromatosas que poseen un núcleo lipídico y este proceso incluye la fisura de la capa fibromuscular (Figura 2). La destrucción del endotelio es una fase inevitable de este mecanismo, pero la causa más importante de trombosis intracoronaria es la entrada de sangre desde la luz de la arteria hacia el centro de la placa. Esto ha sido claramente observado en numerosos estudios anatomopatológicos y refrendado por el hecho de que a pesar de contener glóbulos rojos y fibrina, las plaquetas

son el mayor componente del trombo que resulta de la fisura de placa (6). Los trombos que se forman en la zona más cercana a la fisura de la capa impiden la entrada de más sangre al centro. Sin embargo, cuando la capa queda completamente destruída, se forma un cráter abierto, de boca muy ancha. Estas son las placas con aspecto ulcerado que vemos en la angiografía en pacientes con síndromes coronarios agudos (9, 10) (Figura 3). Excepto en casos extremos, el trombo intramural reduce la luz del vaso, pero sin impedir por completo el flujo anterógrado de sangre. En casos en los cuales el trombo ocluye totalmente la arteria, se observan glóbulos rojos entremezclados en una red de fibrina.

La fisura de la capa fibrosa puede ser mínima y no tener expresión clínica, o ser más grande y causar angina inestable o infarto de miocardio. La presencia de angina inestable causada por una ruptura de placa indica que el paciente ha desarrollado un trombo mural el cual ha estado expuesto a la sangre circulante durante períodos prolongados. La fisura de placa estimula la trombosis intracoronaria y ésto se halla directamente asociado con la composición de la misma.

Las características de las placas intactas, pero con riesgo de fisura (las llamadas placas "vulnerables"), han sido determinadas mediante la investigación anatomopatológica de placas aórticas y coronarias humanas (11). Estudios de autopsias, sumados a material obtenido de aterectomías en pacientes con angina estable e inestable, han demostrado que la vulnerabilidad de una placa está caracterizada por el aumento en el número de macrófagos y en la expresión de factor tisular, un número reducido de células del músculo liso, un núcleo de lípidos que ocupa una proporción amplia del volumen total de la placa y una capa fibrosa delgada. Cuando todos estos factores coinciden en un individuo, el riesgo de rotura de placa es alto. Cada uno de los parámetros que determinan la vulnerabilidad de una placa de atheroma tiene una actividad independiente de los otros. Existen todas las posibles combinaciones de las variables que determinan la vulnerabilidad de una placa; de este modo, una placa puede tener un enorme núcleo de lípido, pero con una capa gruesa y un contenido mínimo de macrófagos y entonces el riesgo de ruptura es bajo. Un paciente determinado puede tener una, o más de una, placa con características vulnerables. De momento no existe ningún método clínico para determinar el número de placas vulnerables en un individuo.

Patogénesis de la Fisura de Placa

Factores mecánicos

La fractura de un tejido biológico depende del estrés al que es sometido y la fuerza mecánica intrínseca del tejido. La distribución del estrés circunferencial a través de la pared arterial durante la sístole es muy irregular en presencia de un núcleo lipídico (12). Este núcleo no resiste el estrés circunferencial, ya que al ser una estructura muy blanda, se deforma en respuesta a las presiones aplicadas sobre la pared del vaso. De este modo, el estrés se

redistribuye en la capa fibrosa y se concentra en áreas relativamente pequeñas de la capa, cuya posición está determinada por las siguientes variables: la rigidez de la capa y el ángulo circunferencial ocupado por el centro lipídico. En presencia de un centro lipídico grande, la carga ocasionada por el estrés sistólico sobre la capa fibrosa es hasta ocho veces mayor que el ejercido normalmente sobre la pared arterial (12). Las capas delgadas o de grosor irregular, y la ausencia de estenosis severas, aumentan el grado de estrés. De este modo, la configuración de una placa (grandes núcleos lipídicos, por ejemplo) determina la magnitud de estrés en la capa. Esto significa que las placas con un gran contenido de lípidos (no necesariamente las más severas desde el punto de vista del grado de estenosis que producen) son ineficientes mecánicamente.

Lípidos e Inflamación

A pesar de ser el aspecto más importante de la vulnerabilidad de una placa, se sabe relativamente poco acerca de la formación del centro lipídico. Este es un espacio en la matriz del tejido conjuntivo de la placa, constituido por lípido extracelular. Una gran parte del lípido del núcleo proviene de células espumosas (macrófagos llenos de lípidos) muertas. Los lípidos del núcleo son derivados de LDL-colesterol oxidado, ingerido por los macrófagos a través de sus receptores. Una proporción del lípido, sin embargo, posiblemente provenga del LDL ligado a proteoglicanos y fibrinógeno de la íntima arterial que no ha sido procesado por los macrófagos. Durante un tiempo, se creyó que la muerte de los macrófagos se debía a la toxicidad directa de los lípidos oxidados, pero recientemente han surgido dos nuevas posibilidades. Se ha demostrado una altísima proporción de muerte celular apoptótica en los macrófagos que rodean el núcleo de la placa. También se encuentran linfocitos T, muchos de los cuales tienen potencial citotóxico. Estudios clínicos en angina inestable corroboran estos hallazgos de laboratorio (13).

Composición del tejido fibroso

Otro componente en la patogenia de la fisura de la capa fibrosa es la fuerza mecánica intrínseca del tejido mismo que constituye la capa (12). Las capas fibrosas con infiltración de macrófagos, que pierden el denso entretejido de colágeno, pierden también su fuerza mecánica *in vitro*, aún después de haberse hecho correcciones para tomar en cuenta el área transversal del tejido (12). Libby et al. (14) han establecido el concepto de que la capa fibromuscular es una estructura dinámica, en la que existe un equilibrio entre la síntesis de colágeno por parte de las células del músculo liso y la degradación de este colágeno. Los macrófagos que se encuentran en las placas tienen la capacidad de producir una variedad de proteasas específicas para todas las proteínas de la matriz conectiva. Hay zonas dentro de la placa en las que ocurre una destrucción proteolítica de la matriz del tejido conjuntivo; estas zonas coinciden con los sitios de probable ruptura de la capa fibrosa. La célula clave en este

aspecto parece ser el macrófago activado (15) que inicia la "auto-destrucción" de la capa (14).

Progresión de la Enfermedad Coronaria y Trombosis

El entusiasmo en la década de los '80 por la rotura de placas como la base patogénica de la angina inestable y del infarto agudo, fomentó la idea de que la ruptura de placa era casi siempre sintomática. Sin embargo, se ha demostrado que en hasta el 8% de los pacientes con ateromas coronarios que mueren por causas no-vasculares, tienen pequeñas fisuras de placa. En estudios de pacientes que murieron debido a cardiopatía isquémica, el número de roturas de placa agudas era 2 ó 3 veces mayor que el número de pacientes. En cada caso, sin embargo, uno de los trombos era más grande que los demás y fue considerado la lesión causal de la muerte. La fisura de placas, entonces, debe considerarse como una complicación común, y una gran proporción de tales episodios son silentes clínicamente.

Un concepto muy importante para esta tesis es que en todos los estudios anatomopatológicos, a pesar de que la proporción de trombos intracoronarios presentes era mucho mayor en los pacientes con angina inestable, que en aquéllos con angina estable, algunas de las placas aparentemente estables también presentaban trombosis.

Los eventos clínicos isquémicos agudos, y el desarrollo angiográfico de segmentos estenóticos nuevos y/o la progresión de estenosis existentes, se usan para medir la progresión de la enfermedad coronaria. Algunos estudios angiográficos demuestran que la progresión angiográfica predice el futuro desarrollo de eventos clínicos.

La presencia de estenosis complejas, definidas angiográficamente, parece ser capaz de predecir la progresión de una placa ateromatosa en pacientes con angina de pecho (10,16). Esta observación sugiere que el proceso de ruptura y reparación de la placa es uno de los mecanismos que determina el crecimiento de las placas y la progresión angiográfica de las mismas. (Figura 4). Este proceso parece estar directamente ligado al hecho de que la expresión clínica de la cardiopatía isquémica presenta dos extremos: aquéllos pacientes que sólo padecen angina estable y aquéllos con episodios repetidos de angina inestable o infarto. La causa de esta diferente presentación clínica probablemente sea la variación que existe entre paciente y paciente en cuanto a la composición de las placas, y posiblemente a la morfología de las estenosis.

Morfología de las Estenosis Coronarias y su Progresión Angiográfica

Está claro que la composición de las placas es un factor importante en la determinación del riesgo de eventos coronarios agudos. La morfología angiográfica de las estenosis permite identificar placas con alto riesgo de progresión (Figuras 2 y 3), como demostraran Levin y