

monocardio

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA



Aterotrombosis

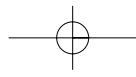
Directores invitados:

Julio Osende

Manuel Martínez-Sellés

www.castellanacardio.es

2^a ÉPOCA: Volumen VII
Número 4 • 2005



monocardio

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA



EDITOR JEFE

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

EDITORAS ADJUNTA

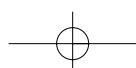
Dra. Araceli Boraña Pérez

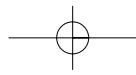
Dirección postal

Sociedad Castellana de Cardiología
Avda. de Menéndez Pelayo, 67
28009 Madrid

www.castellanacardio.es

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VII • Número 4 • 2005





monocardio

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA



Presidente

Dr. Venancio Palazuelos Bertó

Vicepresidente

Dr. Javier Enjuto Olabera

Secretario

Dr. Ramiro Lamiel Alcaine

Tesorero

Dr. Alberto Chocano Higueras

Editor Jefe

Dr. Luis Jesús Jiménez Borreguero

Editora Adjunta

Dra. Araceli Boraita Pérez

Vocales

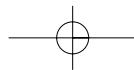
Dr. Manuel Abeytua Jiménez
Dr. Clodoaldo Alburquerque Sacristán
Dra. Lucía Álvarez Maluenda
Dr. Ramón Bover
Dr. Federico de Lombera Romero
Dr. Diego Lorente Carreño
Dr. Pedro Rossi Sevillano
Dr. Rafael Salguero Bodes
Dr. Antonio Vázquez García

Coordinación Editorial

AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S. L.) 2005
Paseo del Pintor Rosales, 26. 28008 Madrid. Tel.: 915 420 955. Fax: 915 595 172
www.grupoaulamedica.com • libreriasaulamedica.com

D. L.: M - 13920/1984. Soporte válido: 18/05-R-CM • ISSN: 0214-4751

2.^a ÉPOCA • VOLUMEN VII • Número 4 • 2005



monocardio

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA

Aterotrombosis

Julio Osende y Manuel Martínez-Sellés

Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario Gregorio Marañón.

ATEROTROMBOSIS: LA NECESIDAD DE LA INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR TRANSLACIONAL M. Martínez-Sellés	Bibliografía	127
EPIDEMIOLOGÍA DE LA ATROSCLEROSIS O. Díaz Castro, J. M. Lamas Touza y I. Villanueva Benito	Introducción. Impacto epidemiológico y tendencias temporales. Epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo cardiovascular. Conclusiones. Bibliografía	130
ATEROTROMBOSIS CORONARIA: FISIOPATOLOGÍA Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN R. López-Palop y M. ³ P. Carrillo Sáez	Introducción. Coronariografía. Limitaciones de la angiografía en el estudio de la aterotrombosis. Ecografía intracoronaria. Nuevas técnicas de diagnóstico de imagen intracoronario. Nuevas técnicas de visualización y análisis de la placa de ateroma: Histología virtual. Tomografía de coherencia óptica. Palpografía. Situación actual de las técnicas de imagen no invasivas en la valoración de la aterotrombosis coronaria. Valoración funcional invasiva de lesiones coronarias aterotrombóticas. Conclusiones. Bibliografía	140
DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO J. Osende	Estadios iniciales de la arteriosclerosis. Eventos que conducen a la formación de lesiones iniciales. Lesiones arterioscleróticas avanzadas. Fisiopatología de la progresión hacia lesiones avanzadas. Arteriosclerosis sin factores de riesgo. Los síndromes coronarios agudos. Vulnerabilidad de la placa. Factores relacionados con la formación de trombosis coronaria aguda. Factores desencadenantes de los SCA. Consecuencias clínicas de la trombosis coronaria. Bibliografía	150
TROMBOFILIAS Y ATEROTROMBOSIS CORONARIA R. Prieto Arévalo y M. Martínez-Sellés	Introducción. Estados favorecedores de trombosis genéticamente definidos. Aumento de marcadores de hipercoagulabilidad sanguínea. Aumento de la agregabilidad y activación plaquetaria. Disminución de factores anticoagulantes. Disminución de la actividad fibrinolítica endógena y déficits genéticos combinados. Estados favorecedores de trombosis adquiridos. Anticuerpos antifosfolípido. Trombocitosis. Cáncer. Hiperhomocisteinemia. Conclusión. Bibliografía	164
ATEROTROMBOSIS E INSUFICIENCIA CARDÍACA E. Martínez y M. Martínez-Sellés	Insuficiencia cardíaca y aterosclerosis. Estatinas en insuficiencia cardíaca. Argumentos a favor. Argumentos en contra. Estudios clínicos. Nuestra experiencia. Ensayos clínicos en marcha. Conclusión. Bibliografía	176
COMUNICACIONES DE LA LXXVIII REUNIÓN DE LA SOCIEDAD CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA	183



Premios de la Sociedad Castellana de Cardiología.

Convocatorias anuales

PREMIO «JUAN HERNÁNDEZ JIMÉNEZ»

La Sociedad Castellana de Cardiología convoca dos premios de 600 €, con periodicidad anual, para estimular a los médicos residentes de cardiología a presentar comunicaciones científicas al Congreso Nacional y/o Europeo de Cardiología.

Bases:

El concursante deberá ser socio de la SCC y ser residente de cardiología de los centros hospitalarios del ámbito de la SCC.

Deberá ser firmante de una comunicación admitida para su presentación en el Congreso Nacional y/o Europeo de Cardiología del año en que se concursa.

Se remitirá a la SCC una copia de la comunicación antes del 30 de diciembre del año en curso.

Los premios se entregarán en una reunión oficial de la SCC.

PREMIO «ANDRÉS SÁNCHEZ CASCOS»

La Sociedad Castellana de Cardiología convoca un premio de 1.500 €, con periodicidad anual, como ayuda para la realización de la Tesis Doctoral que haya obtenido la calificación Apto «Cum Laude».

Bases:

El concursante deberá ser socio de la SCC.

La tesis doctoral deberá haber sido leída durante el año en que concursa y haber obtenido la calificación de *Apto «Cum Laude»*.

Se remitirá a la SCC un ejemplar de la tesis y un justificante de su calificación *Apto «Cum Laude»* antes del 30 de diciembre del año en curso.

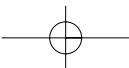
Los premios se entregarán en una reunión oficial de la SCC.

La junta directiva de la SCC será el jurado que falle los premios.

Sede de la **SOCIEDAD CASTELLANA DE CARDIOLOGÍA**. Avda. Menéndez Pelayo, 67. Local 18.

28009 Madrid. Tel.: 915 733 355. FAX: 914 096 980

www.castellanacardio.es



Monocardio N.º 4 • 2005 • Vol. VII • 127-129

Aterotrombosis: la necesidad de la investigación cardiovascular translacional

M. Martínez-Sellés

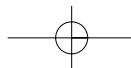
Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

A principios del siglo xx Marchand acuñó el término aterosclerosis, derivado del griego «athero» —granos de avena—, para describir acúmulos grasos en el interior de una arteria esclerosada. Este término ha persistido hasta la actualidad aunque en los años 70 se empezó a utilizar el término aterotrombosis que es hoy preferido por muchos autores por reflejar mejor el estadio final de la cadena de acontecimientos que se produce en esta enfermedad (fig. 1). El conocimiento que tenemos de la aterotrombosis —una enfermedad arterial sistémica que afecta primordialmente arterias de calibre grande o mediano— ha progresado rápidamente convirtiéndolo en uno de los campos más excitantes de la investigación médica¹. Particularmente en la última década la cantidad de información se ha incrementado con una velocidad tan vertiginosa que hace que, muchas veces, sea difícil para el cardiólogo clínico mantenerse al día de las últimas novedades provenientes del laboratorio. Por todo ello si queremos seguir progresando en el conocimiento de la aterotrombosis y en su diagnóstico y tratamiento debemos enfocar esta enfermedad desde una perspectiva translacional. Se define la investigación translacional como la aplicación de los conocimientos básicos (inmunología, biología molecular y genética, entre otros) al proceso asistencial. Lamentablemente, en las enfermedades cardiovasculares frecuentemente nos encontramos con un abismo que separa la investigación fundamental de la clínica. Idealmente este abismo tendería a desaparecer, pero la complejidad creciente de las técnicas básicas y la subespecialización de la medicina en general y de la cardiología en particular hacen que en muchas ocasiones la transposición «del ratón al hombre» sea cada vez más difícil. Pese al interés de las autoridades en implementar políticas que permitan sobrepasar esta barrera la práctica nos muestra que la mayoría de los clínicos jamás ha pisado un laboratorio y a los investigadores de básica les pasa lo mismo respecto a los hospitales. Esto al final se traduce en dificultades a la hora de cooperar e incluso de entenderse ya que, no infrecuentemente, el lenguaje que hablan unos es incomprendible para los otros. La investigación translacional se basa en juntar y

conseguir coordinar a especialistas de todas las etapas del proceso —desde la probeta hasta la cama de hospital— velando por que la información circule en los dos sentidos, del laboratorio hacia la aplicación clínica y viceversa, para crear una auténtica sinergia que se repercuta en un beneficio real para los pacientes. Esto implica la intención permanente de plasmar los conocimientos básicos en mejoras en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de las enfermedades cardiovasculares que afectan al ser humano. Sólo así será posible un avance en el objetivo último de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de nuestros pacientes. Simultáneamente, esta actitud translacional se debe considerar como la forma lógica de realizar las preguntas científicas relevantes provenientes de la observación clínica. Con la combinación de ambos tipos de investigación todas las partes ganan ya que el enfoque translacional mejora la asistencia médica y estimula a los investigadores básicos a realizar una investigación realista que beneficie a corto o medio plazo la práctica clínica.

Los resultados de investigaciones translacionales han permitido conocer que la fisiopatología y la repercusión clínica de la aterotrombosis tiene algunas diferencias en función del territorio afectado, así la mayoría de los síndromes coronarios agudos se deben a rotura de placas pequeñas que no producen estenosis significativas pero que son vulnerables por tener un núcleo lipídico grande y una capa fibrosa delgada (65-150 µm)². Esto mismo también sucede con las pequeñas placas aórticas que una vez rotas desencadenan trombosis que pueden terminar en ictus. Por otro lado, en el territorio carotídeo, son susceptibles de rotura y trombosis sobre todo las placas fibrosas que producen estenosis severas. También la repercusión de la enfermedad aterosclerótica es distinta en estos tres territorios, con un gran predominio de muertes secundarias a aterotrombosis coronaria, hasta el 70% de las muertes que produce esta enfermedad, mientras que sólo el 10-17% se deben a enfermedad cerebrovascular y 10% a la rotura de aneurismas o infartos viscerales³. Por último la enfermedad arterial periférica, aunque no produce la muerte de forma directa, no se debe ver como una afectación



M. MARTÍNEZ-SELLÉS

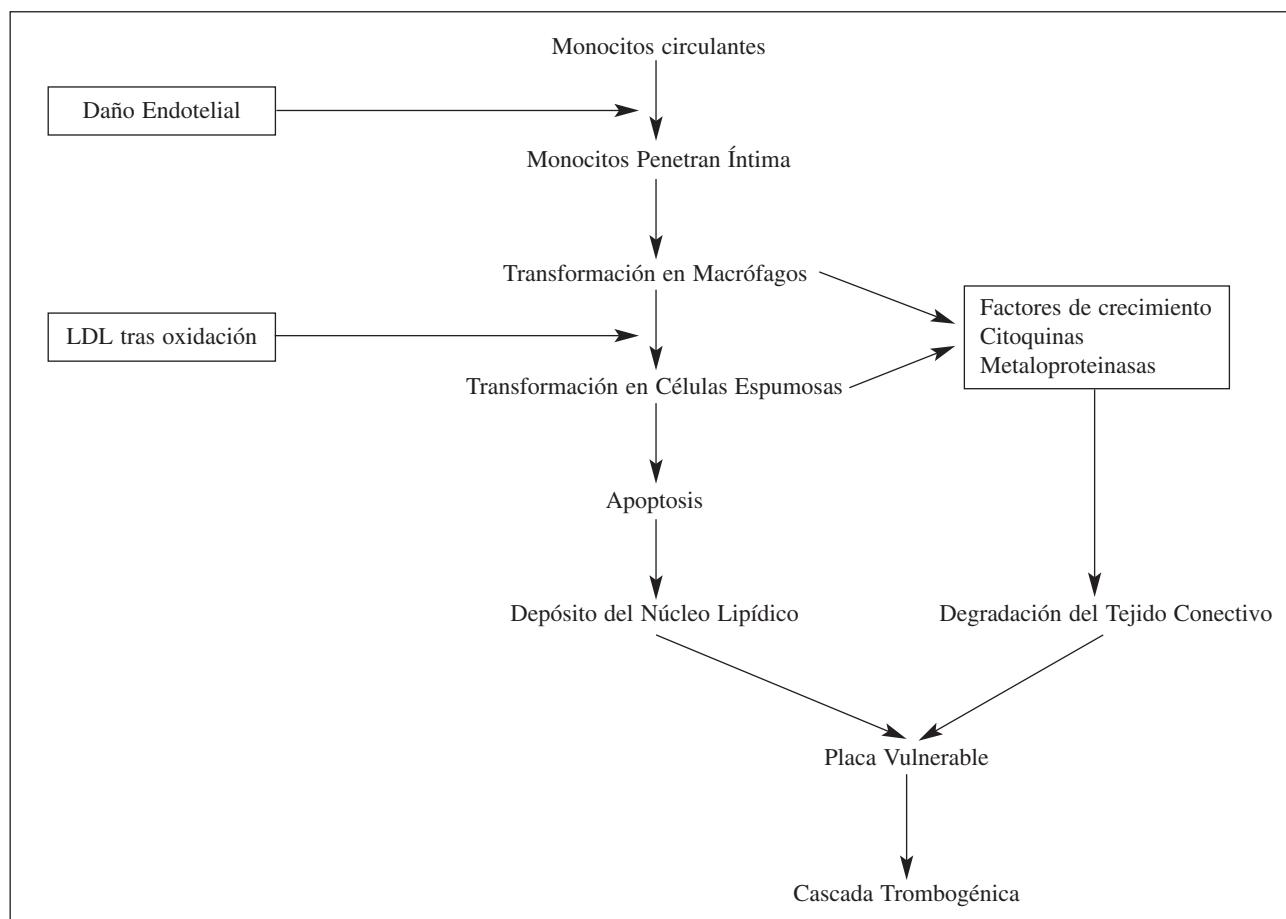


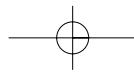
Fig. 1.—Progresión de la aterosclerosis hasta originar la cascada trombogénica.

benigna ya que, además de los síntomas que produce, al asociarse a la afectación de los otros territorios también implica un mal pronóstico.

La hipótesis lipídica sostiene que la reducción de los niveles de colesterol, en concreto de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuye el riesgo de desarrollar aterosclerosis. Esta hipótesis, que ha sido confirmada, gracias a una estrecha colaboración laboratorio-clínica, por múltiples estudios observacionales, fisiopatológicos y clínicos, es el punto de partida para el desarrollo tanto de las medidas dietéticas como de las farmacológicas. Aunque ambas son efectivas las primeras son difíciles de implementar por incumplimiento de los pacientes mientras que los fármacos, pese a su demostrada eficacia siguen sin prescribirse a muchos pacientes que se podrían beneficiar de ellos. En el caso de los hipolipemiantes más potentes, las estatinas, existe ya una amplia experiencia (la lovastatina salió al mercado hace 20 años), han sido usados en millones de enfermos y tienen un perfil de seguridad muy favorable ya que, aun-

que la cerivastatina se retiró del mercado en 2001 por incrementar el riesgo de rabdomiolisis fatal, el riesgo de rabdomiolisis con las estatinas que actualmente disponemos de tan sólo 4/100 mil personas-año de tratamiento⁴ y esta seguridad persiste incluso cuando usamos dosis altas.

Aunque hasta el momento el LDL, o su principal proteína —la apolipoproteína B—, ha sido el principal marcador de riesgo lipídico y la principal diana terapéutica, nuevas opciones terapéuticas están explorando las posibilidades de reducción de riesgo basadas en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) o en su principal proteína, la apolipoproteína A-I. De hecho una versión sintética de la apolipoproteína A-I Milán, una mutación genética identificada por primera vez en italianos particularmente longevos, ha sido ya testada en un ensayo clínico aleatorizado con resultados prometedores⁵. Sin embargo, de momento su aplicación clínica se ve comprometida por la necesidad de administración intravenosa. Otras líneas de investigación abiertas son la del



ATEROTROMBOSIS: LA NECESIDAD DE LA INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR TRANSLACIONAL

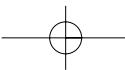
desarrollo de péptidos que imiten la parte activa de apolipoproteína A-I y los inhibidores de proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) como el torcetrapid⁶.

La formación de placas de ateroma es un proceso complejo y continuo que se inicia en la infancia y continúa durante toda la vida y pretender abarcarlo en su totalidad está lejos de los objetivos de esta monografía. Nos hemos centrado particularmente en la aterotrombosis coronaria, intentando mantener un enfoque que permita concienciar al clínico tanto de la importancia de esta enfermedad como de las aplicaciones actuales y futuras de las novedades fisiopatológicas que continuamente se presentan en este campo. Así, a continuación tendremos una aproximación a la epidemiología de la aterotrombosis que nos permitirá comprobar las asustadoras cifras que nos hablan de una generalización de esta epidemia. Posteriormente abordaremos la fisiopatología de la aterotrombosis coronaria y el importante paso de la aterosclerosis asintomática al síndrome coronario agudo. Finalmente hemos decidido dedicar dos capítulos a aspectos de esta enfermedad que se comentan con menos frecuencia pero que,

creemos, tienen cada vez más importancia como son su relación con las trombofilias y con la insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goto AM: Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1219-24.
2. Fuster V, Kim RJ: Frontiers in cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2005; 112: 135-144.
3. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR y cols.: Atherothrombosis and high-risk plaque. *J Am Coll Cardiol* 2004; 46: 1209-18.
4. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D y cols.: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 43-53.
5. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM y cols.: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
6. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB y cols.: Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholestrylo ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 490-7.



Monocardio N.º 4 • 2005 • Vol. VII • 130-139

Epidemiología de la aterosclerosis

O. Díaz Castro, J. M. Lamas Touza y I. Villanueva Benito

Servicio de Cardiología.

Hospital do Meixoeiro-CHUVI. Vigo. Pontevedra.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis consiste en una enfermedad inflamatoria-degenerativa de etiología multifactorial, que afecta a los vasos sanguíneos de la mayoría de los territorios corporales, siendo el coronario y el vascular cerebral los de más impacto en el pronóstico del individuo. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo que rápidamente incorporan los malos hábitos de vida y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) de las sociedades avanzadas. Por poner un ejemplo, se estima que las muertes por enfermedad coronaria en el mundo aumentarán un 100% en varones y un 80% en mujeres en el periodo de tiempo desde 1990 a 2020¹. Se trata, por tanto de una enfermedad que ha alcanzado proporciones epidémicas y en donde queda un gran trabajo por realizar en diferentes aspectos que incluyen la comprensión de la etiología y fisiopatología, el diagnóstico, tratamiento y, sobre todo la prevención. Este último aspecto constituye en el momento actual la principal asignatura pendiente de las sociedades médicas y los gobiernos, habiéndose mostrado claramente insuficientes las medidas llevadas a cabo hasta ahora. En el presente capítulo pretendemos realizar una revisión somera de los aspectos epidemiológicos más relevantes de la aterotrombosis y sus manifestaciones haciendo especial hincapié en los FRCV y la estimación del riesgo cardiovascular.

IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO Y TENDENCIAS TEMPORALES

La aterosclerosis constituye la principal causa de muerte o incapacidad de la población de los países industrializados¹⁻⁴. A pesar de que las tasas de mortalidad ajustada por edad se han reducido en los últimos años (fig. 1) y en España se ha pasado de 331,1 por 100.000 habitantes y año en 1951 a 110,9 en 2001³, las cifras totales de mortalidad continúan aumentando⁴. Sin duda, la longevidad poblacional adquirida con el mejor nivel de vida en las sociedades occidentales (se estima que en Europa en el 2050 una de cada tres personas tengan 65 años o más) así como el mejor control

de otras enfermedades como las infecciosas y nutricionales desempeñan un papel importante en el aumento de la importancia relativa y absoluta de esta patología. Sin embargo no es una enfermedad exclusiva del anciano ya que en Europa causa el 30% de las muertes en individuos de menos de 65 años. De hecho, se calcula que uno de cada ocho hombres y una de cada 17 mujeres no alcanzarán la tercera edad debido a enfermedad cardiovascular⁴. Por otro lado, también se ha conseguido una mejoría importante en la mortalidad hospitalaria de los pacientes ingresados por eventos cardiovasculares agudos lo cual genera una proporción importante de individuos con riesgo alto de nuevos eventos y de mortalidad. La esperanza de vida creciente de la población, la disminución de la mortalidad de los eventos agudos y el mal control de los FRCV hacen temer que el impacto de la aterosclerosis en la mortalidad en nuestro medio muy probablemente seguirá aumentando⁵.

De entre los diferentes territorios, la aterosclerosis coronaria es la que presenta un mayor impacto en mortalidad poblacional. Así, solo la enfermedad coronaria y la cerebrovascular justifican el 49% de todas las muertes en Europa⁴. En España se ha estimado que en el año 2002 se produjeron 68500 infartos agudos de miocardio de los que solo se han hospitalizado menos del 60% (el resto habría fallecido extrahospitalariamente) y, de éstos, al mes habría fallecido otro 25%⁶. Ese mismo año, por angina inestable ingresaron aproximadamente 33500 pacientes, con una mortalidad del 4.5% a los 3 meses del ingreso⁶. Las previsiones consideran que se producirá un incremento entre 2,2 y el 2,5% anual en el número total de IAM. Se ha realizado incluso análisis por provincias, observándose las tasas más altas de mortalidad por cardiopatía isquémica en el sur, levante y las islas. La tendencia evolutiva de la tasa de mortalidad en España en los últimos años es ligeramente descendente en la mitad de las provincias mientras que en otras apenas se modifica⁷. Es importante destacar que, a pesar de que en los últimos años se ha producido un descenso significativo de las tasas de mortalidad ajustada por edad, dicho descenso se ha producido especialmente en la mortalidad hospitalaria, mientras que la mortalidad extrahospitalaria (especialmente muerte súbita que representa aproximadamente tres cuartas partes del total) se ha modificado escasamente por lo

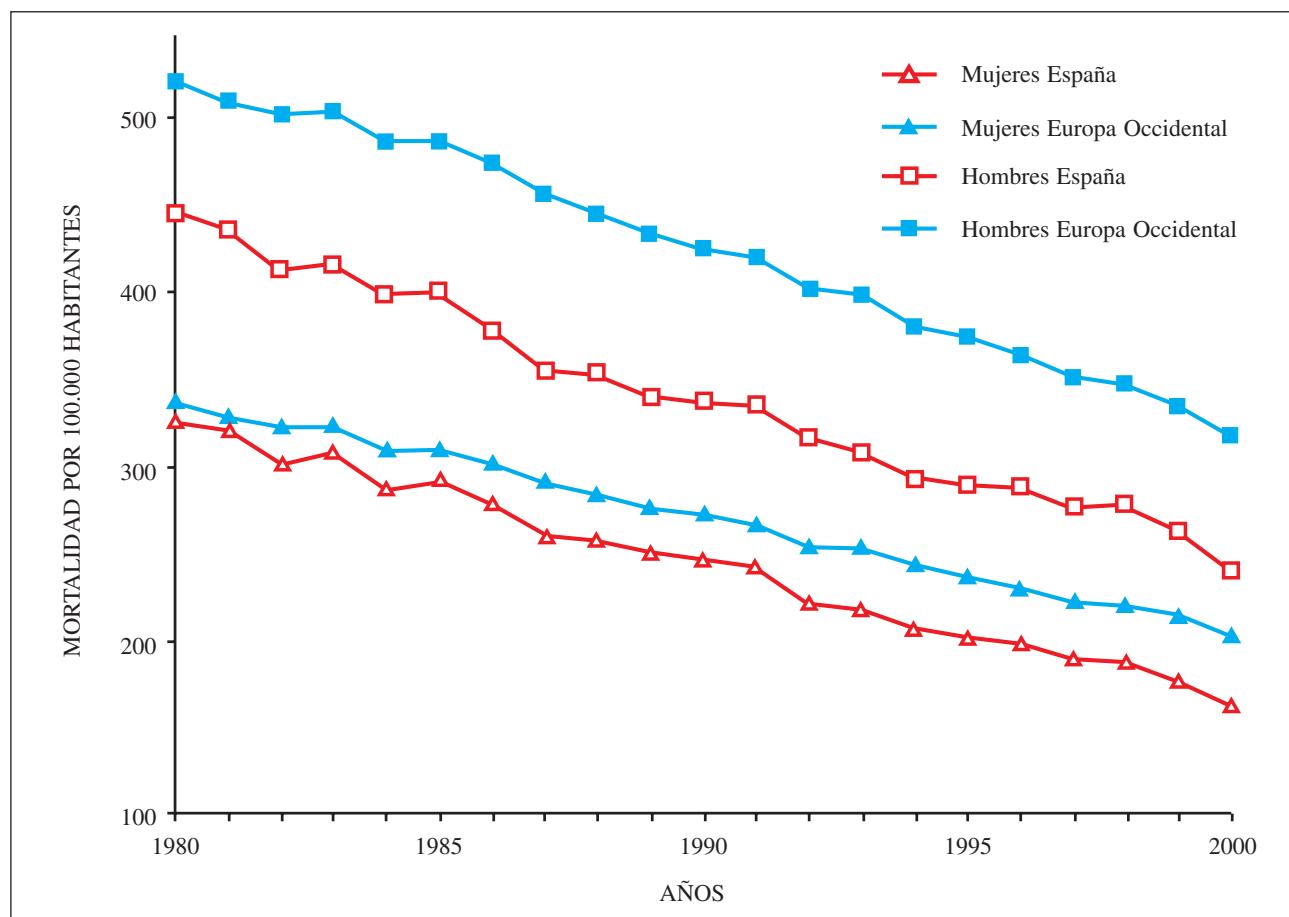
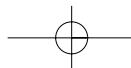
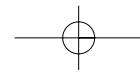


Fig. 1.—Evolución de las tasas de mortalidad ajustadas por patología cardiovascular en España (en rojo) y en el promedio de Europa Occidental (azul) desde 1980 hasta los últimos datos disponibles.

que ésta última supone una proporción cada vez mayor de la mortalidad total por aterosclerosis coronaria⁸.

Además de su impacto en la mortalidad, la aterosclerosis representa la principal causa en nuestro entorno de discapacidad, siendo la responsable del 17% de los años de vida perdidos por esta causa en Europa occidental (últimos datos publicados 2005)⁹. Las previsiones son, al igual que con la mortalidad, de incremento muy importante en los próximos años (107% en varones y 74% en mujeres del año 1990 a 2020)¹. Es de destacar, sin embargo, la existencia de importantes variaciones geográficas entre países. Así en Europa, los países del este presentan tasas de mortalidad prematura por aterosclerosis coronaria hasta diez veces superiores a las encontradas en los países del oeste^{9,10}. Además, de las variaciones geográficas existen diferencias sociales y de hecho la mejoría de las tasas de mortalidad ajustada por edad no se han observado en la misma medida en todos los subgrupos poblacionales (en menor medida en los estratos sociales bajos y minoritarios)^{11,12}.

La aterosclerosis en el territorio vascular cerebral, especialmente el ictus, representa la tercera causa de muerte en Estados Unidos (aproximadamente 167.000/año) y la causa más importante de discapacidad permanente en ese país^{2,13}. Un análisis de nueve estudios recientemente publicados muestra una prevalencia de ictus en población de más de 65 años entre el 4,6% y el 7,3%¹⁰. Al igual que en el territorio coronario, su importancia absoluta también está en aumento, ligado al envejecimiento de la población. Los territorios más frecuentemente afectados como precursores de los eventos clínicos son la carótida interna y el territorio vertebrobasilar y los FRCV son comunes al territorio coronario con una mayor importancia de la edad y la hipertensión. Un subestudio del Framingham Heart Study con eco-doppler mostró una prevalencia de lesiones carotídeas de al menos el 50% en el 9% de varones por encima de 75 años y en menos del 1% por debajo de los 50 años de edad¹⁴. Un trabajo muy reciente basado también en la población Framingham, calcula el riesgo de desarro-



O. DÍAZ CASTRO y cols.



llar un primer ictus a partir de los 55 años en una de cada 5 mujeres y uno de cada 6 hombres¹⁵. Existen diferencias raciales en el riesgo de ictus siendo la población de raza negra de más riesgo que la raza caucásica, probablemente en parte explicado por el hecho de que la raza negra presenta una mayor prevalencia de hipertensión y diabetes^{16,17}. En España la mortalidad por enfermedad cerebrovascular ha disminuido en las dos últimas décadas constituyendo la segunda causa de muerte en varones y la primera en mujeres. Representa la primera causa de invalidez. La incidencia anual de ictus en España se estima en 150-350 por 100.000 habitantes con una prevalencia en mayores de 65 años entre el 4 y el 8%, si bien existen grandes variaciones entre diferentes provincias^{18,19}.

La aterosclerosis en el territorio vascular periférico representa una causa importante de morbilidad. Aunque existe cierta confusión con la nomenclatura y algunos han considerado la existencia de enfermedad arterial periférica únicamente ante la existencia de síntomas de claudicación intermitente o disminución importante de los pulsos arteriales, en la actualidad la mayoría de los investigadores aceptan la definición de enfermedad vascular periférica como la existencia de un índice tobillo/brazo menor de 0,9 (sensibilidad del 90% y especificidad del 95%)²⁰. Considerando esta última definición la prevalencia reportada de enfermedad arterial periférica está entre el 2 y el 3% a los 50 años y por encima del 20% a partir de los 75 años²¹. Hay que reconocer que estos pacientes sólo un 10% refieren clínica clásica de claudicación intermitente, el 50% tiene dolor atípico, y el 40% no refiere síntomas lo que dificulta el diagnóstico y por tanto el conocimiento real de las cifras de afectados²². Existe frecuentemente asociación entre la enfermedad arterial periférica con aterosclerosis coronaria (85% cuando se realiza coronariografía) y cerebrovascular (el 60% presentan lesiones mayores del 30% en la carótida por eco doppler)¹³. Una vez establecida la enfermedad vascular periférica el pronóstico no es bueno presentando una tasa de amputación entre el 1% y el 4% en 5 años. La mortalidad depende del estado sintomático y, aunque ha mejorado desde 1990 donde alcanzaba el 30% en 5 años en la actualidad el diagnóstico de enfermedad arterial periférica sigue identificando un subgrupo de especial mal pronóstico¹³.

La prevalencia de la aterosclerosis en otros territorios como las arterias renales y la aorta es menos conocida. En la aorta la aterosclerosis está relacionada con la génesis de aneurismas, ateroembolismos y síndromes aórticos agudos (disección, úlcera penetrante y hematoma intramural). Sin embargo, la mayoría de los pacientes están asintomáticos por lo que el conocimiento del verdadero impacto de esta afectación es difícil. Uno de los estudios más amplio realizado en más de 125.000 pacientes entre 50 y 75 años de los Hospitales de Veteranos americanos encontró una prevalencia de aneurisma abdominal (definido como aorta de 3 cm o

más) de 4,3% en varones y 1% en mujeres²³. Otros estudios han buscado la existencia de calcificación aórtica en radiografías abdominales encontrando prevalencias de 20% en pacientes de 50 años y hasta el 41% entre los 70-75 años²⁴. Por lo que respecta a la atherosclerosis de la arteria renal, aunque poco estudiada, se cree que está en íntima relación con la epidemia de insuficiencia renal avanzada que estamos sufriendo y además la aparición de insuficiencia renal favorece la aparición de atherosclerosis ya que exacerba muchos de otros FRCV. Cifras que pueden ser estimativas de diferentes estudios de pacientes que van a ser sometidos a cateterismos cardíacos arrojan una incidencia de estenosis significativa de la arteria renal entre el 6 y el 8%¹³.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La aterosclerosis es un proceso crónico multifactorial resultado de la actuación de diferentes factores de riesgo intrínsecos o ambientales sobre una mayor o menor predisposición genética heredada (fig. 2). La división clásica de los FRCV en modificables y no modificables mantiene su importancia como recordatorio de aquellos en los que podemos y debemos implementar las medidas de prevención primaria y secundaria. Dentro de los factores de riesgo no modificables cabe destacar la predisposición genética, la edad y el sexo masculino.

Predisposición genética. Aunque no se ha identificado un gen único con un impacto importante en el riesgo individual de desarrollar aterosclerosis existen diferentes trabajos que sugieren que la herencia familiar podría justificar entre el 40% y el 60% de las variaciones del riesgo aterosclerótico entre diferentes personas²⁵. Pese a que se han encontrado más de 100 genes implicados en la predisposición a la aterosclerosis, la mayoría de las variaciones genéticas encontradas en ratones y en humanos son poco frecuentes o actúan influyendo los FRCV tradicionales. No obstante, existen genes que condicionan un mayor riesgo aterosclerótico por mecanismos independientes de los FRCV clásicos como los de la linfotoxina- α , o la fosfodiesterasa 4. Aunque varios de los FRCV tradicionales tienen una base genética, no se recomiendan pruebas genéticas de manera rutinaria en el momento actual^{25,26}. De las alteraciones genéticas con influencia en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas las mejor caracterizadas son las de la hipercolesterolemia familiar, el déficit familiar de APO-B, determinados polimorfismos de APO-E, lipoproteína lipasa y algunos polimorfismos de genes implicados en la respuesta inflamatoria de la placa (interleukina-6)²⁵. En el momento actual el análisis genético está en desarrollo y, probablemente acabe ejerciendo un papel tanto en la evaluación del riesgo individual, como en la selección de los mejores candidatos para determinados tratamientos

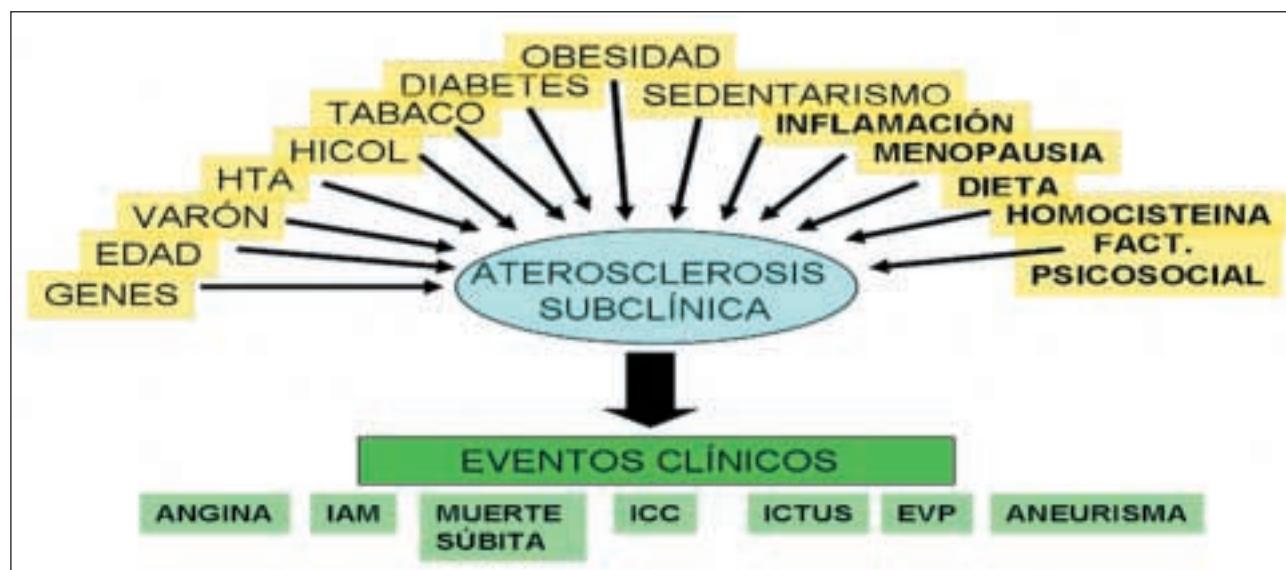


Fig. 2.—Etiología multifactorial de la aterosclerosis.

(farmacogenética), o incluso en la terapéutica de determinados trastornos genéticos con susceptibilidad a la aterosclerosis (por ejemplo la hipercolesterolemia familiar). De todos modos, se necesitarán estudios prospectivos que demuestren su utilidad y donde estén presentes consideraciones de coste/beneficio antes de su implementación en la práctica clínica.

Edad. La aterosclerosis aumenta con la edad, empezando a edades muy tempranas de la vida²⁷⁻²⁹. De hecho, las muertes cardiovasculares entre los 35 y los 45 años representan menos del 20% del total de muertes y, a partir de los 80 años representa más del 50%⁸. Como comentamos con anterioridad, el envejecimiento progresivo de la población de nuestro medio hace esperar un aumento del número absoluto de pacientes con patología aterosclerótica en los próximos años. Además la edad influencia la prevalencia de otros FRCV con una disminución del consumo de tabaco y un aumento claro de la hipertensión arterial.

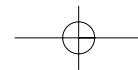
Sexo. El sexo femenino se considera un factor de protección frente a la aterosclerosis hasta la menopausia debido al efecto beneficioso de las hormonas ováricas. Se considera que la incidencia de cardiopatía isquémica es entre 3 y 6 veces más alta en varones que en mujeres de igual edad, atenuándose esta diferencia en edades avanzadas²⁻⁴. Sin embargo, la enfermedad coronaria es la causa más frecuente de muerte en mujeres en Estados Unidos (más de 250000 muertes por año) causando más fallecimientos que todas las formas de cáncer juntas². Los FRCV son los mismos que en varones y es de destacar cierto efecto sinérgico del tabaquismo y el consumo de anticonceptivos orales. Además, aunque en promedio la enfermedad aterosclerótica se presenta

10 años más tarde en mujeres que en hombres, una vez se presenta en las primeras, generalmente el pronóstico es peor tanto tras un infarto como tras terapias de revascularización, con una mayor tasa de complicaciones^{30,31}. Diversos estudios sugieren que las mujeres sufren cierto «déficit» de atención cuando se presentan con síndromes coronarios agudos, siendo sometidos a menos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que los varones³².

Con respecto a la terapia hormonal sustitutiva (THS), estudios observacionales observaron reducción del riesgo en un 50% de enfermedad coronaria con dicho tratamiento tras la menopausia³³. Sin embargo los datos de ensayos aleatorizados posteriores y relativamente recientes (entre ellos el HERS y el Women's Health Initiative) lejos de demostrar dichos beneficios han puesto de manifiesto la ausencia de efecto favorable o incluso, un aumento del riesgo de eventos coronarios agudos con la THS^{34,35}. En este sentido las recomendaciones actuales afirman que no se debe emplear de manera rutinaria (ni iniciar ni continuar) la terapia sustitutiva para la prevención de la enfermedad coronaria aterosclerótica³⁶.

Dentro de los factores de riesgo modificables los más destacables son: tabaco, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, sedentarismo, inflamación y factores psicosociales.

Tabaquismo. No hay duda de su efecto deletéreo en diferentes esferas de la salud del individuo. El tabaco es el responsable del 50% de las muertes prevenibles de los fumadores y la mitad de esas muertes son cardiovasculares. Dicho efecto está relacionado con la intensi-



O. DÍAZ CASTRO y cols.



dad y duración del hábito, está presente en fumadores pasivos y parece incluso más intenso en mujeres⁵. El mecanismo por el que el tabaco aumenta la enfermedad aterosclerótica no es totalmente conocido pero parece actuar tanto en el proceso crónico de daño de la pared como promoviendo trombosis intravascular. Al cesar de fumar el riesgo de eventos cardiovasculares se reduce de manera significativa igualándose al de un no fumador en 10 años en los pacientes asintomáticos⁵. En pacientes con enfermedad coronaria establecida sólo 3 años después de dejar el hábito el riesgo se iguala al de un paciente que nunca hubiese fumado (odds ratio de mortalidad para los que abandonan el tabaco de 0,54). Por este motivo, el abandono del tabaquismo es la medida aislada de prevención secundaria más eficaz.

En España la prevalencia del hábito tabáquico en la población atendida en un centro de salud oscila entorno al 35%³⁷. El hábito tabáquico es más prevalente en jóvenes y en varones que en mujeres. No obstante, las diferencias disminuyen en las edades jóvenes y la evolución temporal muestra un aumento del hábito en las mujeres mientras que en los hombres tiende a disminuir³⁷.

Hipertensión arterial. La hipertensión arterial sistémica es un FRCV establecido e independiente en múltiples estudios epidemiológicos³⁷. Además la hipertensión arterial actúa como factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca, renal, retinopatía y deterioro cognitivo entre otros⁵. Su definición ha variado en los últimos años hacia cifras inferiores debido a la evidencia de aumento del riesgo cardiovascular con niveles anteriores considerados «normales». En la actualidad se define por la sociedad europea de hipertensión arterial a partir de 140 mmHg de sistólica o 90 mmHg de diastólica³⁸. La clasificación americana JNC-7 utiliza el término pre-Hipertensión para referirse a los valores entre 120-139 de sistólica o 80-89 de diastólica, debido a que estos pacientes presentan una elevada tasa de acabar siendo hipertensos³⁹. Su prevalencia aumenta claramente con la edad, tendiendo a asociarse también a otros FRCV como la obesidad, el sedentarismo, o la diabetes. En España afecta a cerca de 10 millones de individuos lo que representa el 35% del total de adultos (mayores de 18 años) y alcanza el 68% de los mayores de 60 años⁴⁰. El tratamiento y control de la hipertensión arterial con diferentes grupos farmacológicos, está claramente asociado a disminución del riesgo cardiovascular^{40,41} aunque el número de pacientes hipertensos que logran controlarse adecuadamente es pequeño. Así, en España, se puede decir que el 80% de los pacientes, tratados farmacológicamente no están controlados, especialmente en lo que respecta a la TA sistólica, si bien este porcentaje es menor en las unidades específicas⁴⁰ y ha ido disminuyendo en los últimos años. Además, existe un gran desconocimiento de muchos pacientes que realmente son hipertensos con lo que el grado de control real es menor, reforzando el hecho de que la

hipertensión arterial constituye un verdadero problema de salud pública.

Dislipemia. Diferentes modificaciones en la cantidad y tipo de las lipoproteínas plasmáticas (aumento de LDL (lipoproteínas de baja densidad), colesterol total, triglicéridos, lipoproteína A, disminución de HDL (lipoproteínas de alta densidad)) pueden incrementar el riesgo cardiovascular y su control con diferentes medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas han demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes tanto en prevención primaria como secundaria^{42,43}.

La mayoría del colesterol plasmático es transportado en LDL. En poblaciones con bajo nivel de LDL en plasma la enfermedad coronaria es rara aún en presencia de otros FRCV, sin embargo es inevitable ante aumentos importantes de LDL (como en la hipercolesterolemia familiar). Las LDL son una población heterogénea siendo las LDL pequeñas y densas de especial carga aterogénica en el territorio coronario. Su objetivo de control en pacientes con aterosclerosis evidenciada será conseguir cifras por debajo de 100 mg/dl o incluso menores de 70mg/dl en pacientes de muy alto riesgo⁴²⁻⁴⁵. En prevención primaria el objetivo depende del riesgo cardiovascular calculado en función del total de FRCV concomitantes.

El colesterol HDL se asocia a transporte inverso (desde los órganos hacia el hígado), posee efecto antiinflamatorio y antioxidante y por tanto, confiere protección cardiovascular⁴⁵. Cifras bajas (menores de 35 mg/dl) de HDL son un FRCV independiente del resto del perfil lipídico y en las últimas recomendaciones se hace hincapié en buscar cifras de HDL por encima de 40 mg/dl⁴². Con respecto a los triglicéridos, aunque inicialmente los análisis multivariados no les conferían valor independiente como FRCV los metanálisis recientes demuestran que intervienen de manera independiente en la aterogénesis a través de las lipoproteínas remanentes (VLDL —lipoproteínas de muy baja densidad y las IDL —lipoproteínas intermedias)⁴⁶. Las cifras que la ATP-III considera normales se han disminuido a menos de 150 mg/dl, considerándose altas a partir de 200 mg/dl (y normal-alta entre 150 y 200 mg/dl). Otros componentes del perfil lipídico que se comportan como FRCV incluyen la lipoproteína (a), las apolipoproteína B y el cociente colesterol total/HDL. La lipoproteína (a)-Lp(a) se comporta como FRCV independiente en algunos metanálisis⁴⁷. No obstante, desde el punto de vista práctico plantea algunos interrogantes. Por un lado su medición es compleja y no está estandarizada, los valores de referencia poblacionales no están claramente establecidos y el tratamiento farmacológico habitual (estatinas) no es muy eficaz⁴². Solo el ácido Nicotínico consigue reducir los niveles y únicamente de manera moderada. Los niveles de apolipoproteína B son también predictivos como FRCV y en algún estudio incluso más que los niveles de LDL⁴⁸. La apolipoproteína A se correlaciona con los niveles de HDL sin que esté claro que aporte información adicional a su medición.



Diabetes mellitus. La diabetes, con glucemias basales mayores o iguales a 126 mg/dl, y los estados previos de alteración del metabolismo hidrocarbonado (resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa) aumentan el riesgo de mortalidad cardiovascular micro y macrovascular de manera independiente a otros FRCV a los que frecuentemente se asocian⁴⁹⁻⁵¹. El mecanismo por el que se produce aumento de la aterosclerosis en el paciente con diabetes es multifactorial e incluye además de mayor frecuencia de otros FRCV, actividad protrombótica, proinflamatoria, estrés oxidativo y glicoxilación excesiva de proteínas, y disfunción endotelial⁵⁰. La importancia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la patología cardiovascular es mayor en las mujeres y en algunos grupos étnicos, siendo menor en la población de raza blanca y mayor en los hispanicos y pacientes de raza negra⁵¹.

La proporción de pacientes diabéticos en los países occidentales está alcanzando proporciones epidémicas. Se estima que solo en Estados Unidos hay 17-18 millones de pacientes (de los que el 95% tienen diabetes tipo II). La prevalencia de diabetes varía con la edad desde el 1% de la población entre 20 y 39 años hasta el 13-14% de los mayores de 60 años⁵⁰. Su incidencia está aumentando especialmente en relación con el aumento de la obesidad y el sedentarismo. Entre 1995 y 2025 se espera un incremento del 35% en la prevalencia de diabetes en los países avanzados (porcentaje aún mayor en los países en desarrollo). Este aumento de prevalencia es más alarmante en niños y adolescentes.

Al igual que ocurre con otros FRCV el control de la glucemia es capaz de reducir el riesgo de complicaciones relacionadas especialmente a nivel microvascular⁴⁹. Es importante destacar sin embargo, que debido a la agregación de otros FRCV en el paciente con diabetes mellitus, siempre se deben adoptar las medidas encaminadas al control de dichos factores para reducir el riesgo cardiovascular global.

Obesidad y Síndrome Metabólico. El exceso de peso en rango de obesidad (índice de masa corporal ≥ 30) aumenta el riesgo cardiovascular de manera independiente a otros FRCV en hombres y especialmente en mujeres⁵²⁻⁵⁹. Además, favorece la presencia de otros FRCV como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia (especialmente la hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL y aumento de LDL pequeñas y densas), la aparición de hipertrofia ventricular, y aumenta los niveles de marcadores de inflamación sistémica. Además de la cantidad total de grasa, la distribución central o abdominal de la grasa se asocia a un mayor riesgo cardiovascular. En este sentido, el perímetro abdominal o la relación cintura/cadera se han propuesto como FRCV⁵⁹. En términos poblacionales, la obesidad adquiere rango de epidemia especialmente en las sociedades occidentales. En EEUU cerca del 30% de la población presenta un IMC ≥ 30 , mientras que a finales de los años setenta este porcentaje era del 15%⁵⁶. En la edad pediátrica la prevalen-

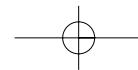
Tabla I Criterios diagnósticos de síndrome metabólico de la AHA

Perímetro de cintura aumentado	≥ 102 cm en hombres ≥ 88 cm en mujeres
Aumento triglicéridos	≥ 150 mg/dl (o en tratamiento farmacológico)
Bajo HDL-c	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres
Presión arterial elevada	≥ 130 mmHg de sistólica o ≥ 85 mmHg de diastólica o en tratamiento farmacológico
Glucemia en ayunas	≥ 100 mg/dl o tratamiento farmacológico

El diagnóstico se establece si coexisten 3 cualesquier de los cinco criterios.

cia de sobrepeso se ha multiplicado por 3 con respecto a hace dos décadas con cifras del 14% en EEUU, y es conocido que la obesidad en la edad pediátrica se asocia al mantenimiento de esa obesidad en la edad adulta. En España, disponemos de datos que permiten estimar la prevalencia de obesidad en el 14,5% para la población entre 25 y 60 años (en el colectivo femenino es del 15,7%, y en los varones, del 13,3%) con un incremento del 4% absoluto en el periodo del 1987 al 1997. El 0,5% está tipificado como individuos con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$) y el 39% con sobrepeso ($IMC \geq 25$)⁵⁷.

Por lo que respecta al síndrome metabólico se define cuando confluyen en el mismo paciente una serie de FRCV cuyo nexo de unión incluye la resistencia a la insulina y la obesidad visceral. Los pacientes con este síndrome tienen un riesgo elevado de desarrollar aterosclerosis o diabetes tipo 2, pero la definición del síndrome ha variado en los últimos años desde la primera definición propuesta por la OMS en 1998. la propuesta más reciente fue hecha por la asociación americana del corazón (AHA) en conjunto con el NHLBI en el año 2005 (tabla I) modificando ligeramente la propuesta previa del NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III)⁵². Los criterios que determinan la definición varían entre las diferentes poblaciones y etnias. Así en Estados Unidos se asocia especialmente a la obesidad. Independientemente de la definición utilizada, la presencia de SM incrementa el riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de sufrir diabetes tipo 2⁵³. Así mismo se asocia a la presencia de estado protrombótico y proinflamatorio persistente. La prevalencia de síndrome metabólico ha ido aumentando en los últimos años, y en EEUU más del 22% de la población cumpliría



O. DÍAZ CASTRO y cols.



los criterios diagnósticos. En España, disponemos de datos recientes en población laboral donde se alcanzó una prevalencia del 10,2% siendo más prevalente en varones y al aumentar la edad⁵⁸. Existe cierta controversia reciente, al empleo excesivo del concepto de síndrome metabólico por los clínicos como factor de riesgo cardiovascular por varias razones. Por un lado, el síndrome metabólico no aporta mayor información sobre el riesgo cardiovascular que la que aportan el conjunto de los FRCV que conforman el síndrome metabólico per se, por lo que debería entenderse como marcador de riesgo más que como FRCV. Tampoco implica un nuevo concepto mecanístico sobre la génesis de la enfermedad cardiovascular ni su diagnóstico implica un nuevo tratamiento ni una mejora en el pronóstico de la población⁵⁴.

Sedentarismo. La inactividad física influye el desarrollo de enfermedad cardiovascular tanto de manera directa como influenciando la presencia de otros FRCV. El ejercicio físico regular disminuye los niveles plasmáticos de LDL y aumenta los de HDL, reduce el sobrepeso y reduce la tensión arterial⁵. La presencia de hábito sedentario se asocia un aumento de prácticamente el doble de riesgo de muerte prematura y de enfermedad cardiovascular, siendo la capacidad de ejercicio un predictor extremadamente poderoso de mortalidad tanto en prevención primaria como secundaria. El sedentarismo cada vez es más frecuente desde edades tempranas de la vida, y de hecho menos de la mitad de los adolescentes realizan actividad física tras abandonar el colegio, por lo que debería realizarse esfuerzos desde las administraciones de salud pública para promover la realización de ejercicio regular en todos los subgrupos de la población.

Inflamación y riesgo cardiovascular. Diferentes estudios prospectivos han puesto de manifiesto que niveles altos de varios marcadores de inflamación sistémica se correlacionan con el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares de manera independiente de la presencia de los FRCV clásicos. Este hecho no resulta sorprendente ya que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica prácticamente en todos sus estadios⁶⁰. Además se sabe que en enfermedades que presentan una actividad proinflamatoria aumentada como la artritis reumatoide, el riesgo de un evento cardiovascular es mayor que en la población similar. Existen multitud de marcadores de inflamación disponibles que han demostrado estimar el riesgo de eventos cardiovasculares tanto en el contexto del síndrome coronario agudo como en prevención a largo plazo tanto primaria como secundaria. Lo que no está muy claro es la cantidad de información independiente que cada uno de estos marcadores aporta sobre las demás o sobre la información que ya aportan los FRCV clásicos. Entre los marcadores más estudiados está la proteína C reactiva, el fibrinógeno, el recuento total de leucocitos o de neutrófilos, moléculas de adhesión solubles (P-selectina, E-selectina) e interleukinas entre otros⁶¹. La proteína C reactiva de alta sensi-

bilidad es probablemente el marcador con el que existe mayor experiencia tanto en estudios de casos y controles como en estudios prospectivos, habiendo demostrado su valor añadido independiente de otros FRCV así como una relación de «dosis respuesta» y existiendo varios test comercializados con buena concordancia entre ellos. La utilidad en la práctica clínica diaria de la determinación de marcadores inflamatorios ha sido objeto de unas guías de actuación propuestas por las sociedades americanas de cardiología (ACC/AHA) en el año 2003⁶¹. Dichas guías recomiendan restringir la determinación de marcadores únicamente a la proteína C reactiva y únicamente (aunque a criterio del médico responsable) en aquellos individuos con un riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años entre el 10 y el 20% (nivel de evidencia B), de tal manera que encontrar valores de proteína C reactiva mayores de 3 mg/L sería un argumento para incrementar las medidas preventivas en estos pacientes con riesgo intermedio. No obstante las guías dejan claro que el beneficio de esta manera de actuar no ha sido probado de manera científica.

Factores psico-sociales. La pobreza, la marginación social, la depresión, el estrés laboral y/o familiar y determinados tipos de personalidad se asocian de manera independiente a aumento del riesgo cardiovascular. Estos factores suelen presentarse agrupados y se han propuesto estrategias variables de control mediante intervenciones educacionales y psicoterápicas con resultado diverso. No obstante se ha publicado algún metaanálisis para evaluar la utilidad de estas medidas, demostrando un impacto beneficioso⁶².

CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Existe acuerdo generalizado en que se debe estimar el riesgo de eventos cardiovasculares a corto y medio plazo a partir de las características epidemiológicas de cada paciente en virtud de tablas de riesgo estimadas en estudios realizados sobre población que represente al paciente en cuestión. Existen diferentes escalas y tablas de cálculo de riesgo cardiovascular que incorporan múltiples factores. La task force conjunta de las sociedades europeas de cardiología, diabetes, hipertensión, aterosclerosis y medicina familiar y comunitaria entre otras recomienda el empleo de las escalas basadas en la base de datos SCORE⁵ que está recogida prospectivamente en diferentes poblaciones europeas y que permiten estimar el riesgo de eventos cardiovasculares fatales a diez años o incluso hacer una extrapolación del riesgo en la edad de 60 años adaptada al riesgo de cada región europea. Esta base incluye los siguientes factores: edad, género, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total y el cociente colesterol total /HDL (fig. 3). Aquellos pacientes identificados con riesgo elevado de eventos (> 5% a 10 años) deben priorizarse a recibir tratamiento intensivo para reducir dicho

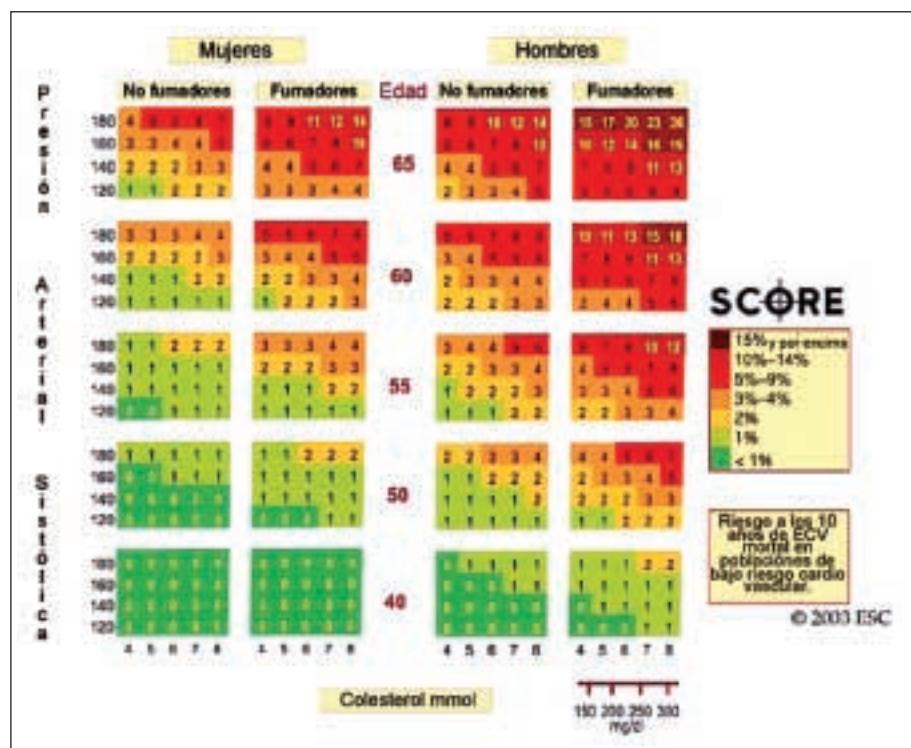


Fig. 3.—Tabla de estimación de riesgo cardiovascular⁵.

riesgo global más que control de FRCV individuales. En algunos pacientes el conocimiento de su riesgo cardiovascular puede resultar motivador para una mayor adherencia al tratamiento y además permite estimar la disminución esperada del riesgo tras el control de algún FRCV (como el abandono del hábito tabáquico).

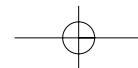
Si seguimos las tablas, resultan individuos de alto riesgo los siguientes:

1. Pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, o enfermedad cerebrovascular aterosclerótica
2. Individuos asintomáticos que presentan:
 - a) varios factores de riesgo que dan lugar a un riesgo actual $\geq 5\%$ de desarrollar un evento cardiovascular mortal a lo largo de 10 años o extrapolado a la edad de 60 años (ver también los modificadores del riesgo)
 - b) valores muy elevados de un solo factor de riesgo: colesterol total ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl), colesterol LDL ≥ 6 mmol/l (240 mg/dl), presión arterial $\geq 180/110$ mmHg.
 - c) diabetes tipo 1 con microalbuminuria o diabetes tipo 2.

En algunos individuos el riesgo cardiovascular puede ser mayor que el calculado por la tabla. Esto ocurre en las personas que se aproximan a la siguiente categoría de edad, los sujetos asintomáticos con otras evidencias

de aterosclerosis (tomografía computarizada), los sujetos con importantes antecedentes familiares de aterosclerosis prematura, casos con colesterol HDL bajo, triglicéridos elevados, baja tolerancia a la glucosa, y elevaciones de la proteína C-reactiva, del fibrinógeno, de la homocisteína, de la apolipoproteína B o de la Lp(a) y los sujetos obesos y sedentarios.

Además del sistema SCORE, existen otras tablas de cálculo de riesgo de eventos en únicamente el territorio coronario como la ecuación de Framingham o estudios locales como el estudio REGICOR que aunque se correlacionan bien, tienden a sobreestimar el riesgo cuando se aplican a la población española⁶³. Conviene tener en cuenta que cada vez disponemos de más técnicas de imagen que aportan información a la hora de detectar pacientes con elevado riesgo cardiovascular por detectar aterosclerosis en fase preclínica. En este sentido, el grosor de la capa íntima-media carotídea medida por ultrasonidos es un factor de riesgo de eventos cardíacos e ictus y, la resonancia magnética permite obtener imágenes in vivo de la pared arterial y distinguir los componentes de la placa de ateroma. Las calcificaciones coronarias pueden detectarse y cuantificarse por tomografía computarizada y los niveles de calcificación se asocian a mayor riesgo de eventos independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Además, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, por electrocardiograma o por ecocardiografía, también ha demostrado ser un factor independiente de riesgo de morbilidad y mor-



O. DÍAZ CASTRO y cols.



talidad cardiovascular en sujetos hipertensos⁵. Todos estas nuevas tecnologías, aunque no tienen un uso generalizado, probablemente podrían incorporarse en el modelo predictor de riesgo para obtener información más precisa.

CONCLUSIONES

En definitiva, nos encontramos probablemente ante la patología de mayor impacto epidemiológico de las sociedades industrializadas tanto en mortalidad como en morbilidad. Se han realizado importantes avances en la comprensión y tratamiento de los factores relacionados con su producción pero, a pesar de ello otros factores como el envejecimiento progresivo de la población y la disminución de la mortalidad de los eventos agudos han provocado y seguirán provocando un aumento constante en la prevalencia absoluta de esta enfermedad en las sociedades desarrolladas. Por otra parte, la incorporación progresiva de los países en vías de desarrollo a los insanos hábitos de nuestro medio (obesidad, sedentarismo...) originará también en ellos un despegue de estas patologías.

Desde el punto de vista de la prevención, es de destacar que el principal factor en el control de la mayoría de los FRCV está relacionado con lograr un cambio en el estilo de vida occidental. Cambiar el estilo de vida al que un paciente está acostumbrado resulta muy complejo y corresponde a todos los estamentos del ámbito político-sanitario poner su grano de arena. En cualquier caso, se requieren estrategias poblacionales de información en prevención primaria y campañas de concientización de cambio de estilo de vida y cumplimiento terapéutico en aquellos pacientes que ya han desarrollado FRCV o incluso aterosclerosis clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJL, Lopez AD: The global burden of disease in 1990. In: Murray CJL, Lopez AD, Harvard School of Public Health, World Health Organizations, World Bank, editors. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability From Disease, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health, 1996; 247-93.
- American Heart Association: *Heart Disease and Stroke Statistics-2003 Update*. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. disponible en http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1040391091015HDS_Stats_03.pdf
- WHO Mortality Database (Electronic File, August, 2004 Version). <http://www.cvdinfobase.ca>
- British Heart foundation. European Cardiovascular disease statistics: British Heart Foundation, 2000.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K y cols.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Euro J cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10 (Suppl. 1): s1-s78.
- Marrugat J, Elosua R, Martí H: Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y el 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(4): 337-46.
- Boix R, Aragones N, Medrano M: Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(9): 850-6.
- Morbidity and Mortality: 2000 Chart Book on Cardiovascular Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000; 23.
- The European health report 2005: public health action for healthier children and populations. Health status World Health Organization, 2005.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS: Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and casefatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
- Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P y cols.: Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102: 3137-47.
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E y cols.: Recent trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-90.
- Pasternak R, Criqui MH, Benjamin RJ, Fowkes GR y cols.: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group I: Epidemiology. *Circulation* 2004;109: 2605-2612.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH y cols.: Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* 1994; 44: 1046-1050.
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA: The Lifetime Risk of Stroke. Estimates From the Framingham Study. *Stroke* 2006 Jan 5 [Epub ahead of print]
- Oddone EZ, Horner RD, Sloane R y cols.: Race, presenting signs and symptoms, use of carotid artery imaging, and appropriateness of carotid endarterectomy. *Stroke* 1999; 30: 1350-1356.
- Sowers JR, Ferdinand KC, Bakris GL, Douglas JG: Hypertension-related diseases in African Americans. Factors underlying disparities in illness and its outcome. *Postgrad Med* 2002; 112: 24-48.
- Caicoya M, Rodríguez T Lasheras C y cols.: Stroke Incidence in Asturias, Spain 1990-1991. *Rev Neurol* 1996; 24: 806-811.
- Villanueva JA: Enfermedad vascular cerebral: factores de riesgo y prevención secundaria. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 159-160.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP y cols.: Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: e16-e22.
- Criqui MH, Fronek A, Klauber MR y cols.: The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 516-522.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D y cols.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-1324.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE y cols.: Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg* 2001; 34: 122-126.
- Wittenman JC, Kok FJ, van Saase JL y cols.: Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet* 1986; 2: 1120-1122.
- Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC: Genetic Basis of Atherosclerosis: Part I: New genes and pathways. *Circulation* 2004; 110; 1868-1873.
- Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC: Genetic Basis of Atherosclerosis: Part II: Clinical Implications. *Circulation* 2004; 110; 2066-2071.



EPIDEMIOLOGÍA DE LA ATROSCLEROSIS

27. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE y cols.: Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 851-8.
28. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW y cols.: Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth: the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1998-2004.
29. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W y cols.: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
30. Vaccarino V, Parsons L, Every LR, Barron HV, Krumholz HM: Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. NRMI 2 participants. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-25.
31. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J y cols.: Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA* 2000; 284: 1799-1805.
32. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R y cols.: Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-1170.
33. Grodstein F, Stampfer MJ: the epidemiology of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. In Goldhaber SZ, Ridker PM (eds): *Thrombosis and Thromboembolism*. New York Marcel Dekker, 2002, pp. 67-78.
34. Grady D, Herrington D, Bittner V y cols.: cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow up (HERS-II) *JAMA* 2002; 288: 49-57.
35. Rossow JL, Anderson GL, Prentice RL y cols.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Results from women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
36. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ y cols.: Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 900-21.
37. Baena JM, Del val JL, Tomas J, Martinez JL y cols.: Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(4): 367-73.
38. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr y cols.: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
40. Armario P, Banegas JR, Campo C, Sierra A y cols.: Guía española de Hipertensión arterial 2005. Capítulo II. Definición y epidemiología. *Hipertensión* 2005; 22 (Suppl. 2): 3-8.
41. Blood pressure lowering treatment trials: a meta-analysis. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
42. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
43. Davidson MH: A symposium: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III: impact and implementation of the new guidelines. Introduction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1C-2C.
44. Grundy SM, Cleeman JL, Bairey-Merz CN, Brewer B, Clark LT y cols.: for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
45. Forrester JS, Makkar R, Shah PK: Increasing High-Density Lipoprotein Cholesterol in Dyslipidemia by Cholestrylo Ester Transfer Protein Inhibition An Update for Clinicians. *Circulation* 2005; 111: 1847-1854.
46. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A: The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. M): M8-M14.
47. Danesh J, Collins R, Petro R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
48. Bloch S, Couderc R: Apolipoprotein B and LDL cholesterol: which parameter(s) should be included in the assessment of cardiovascular risk? *Ann Biol Clin* 1998; 56: 539-44.
49. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
50. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI y cols.: Prevention Conference VI Diabetes and Cardiovascular Disease Writing Group I: Epidemiology. *Circulation* 2002; 105: e132-e137.
51. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL y cols.: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 265: 627-631, 1991.
52. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH y cols.: Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
53. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JL, Smith SC Jr, Lenfant C: American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
54. Greenland P: Critical Questions About the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005; 112: 3675-3676.
55. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ y cols.: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-9.
56. York DA, Rössner S, Caterson I, Chen CM, James WPT y cols.: Prevention Conference VII Obesity, a Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and StrokeGroup I: Worldwide Demographics of Obesity. *Circulation* 2004; 110: e463-e470.
57. Aranceta, Foz M, Gil B, Jovera E, Mantilla T, Millán J, Monereo S y Moreno B: Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *J Clin Invest Arterioscl* 2003; 15(5): 196-233.
58. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M y cols.: Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral Española: registro Mesyas. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(7): 797-806.
59. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH y cols.: Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-1848.
60. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
61. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO y cols.: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
62. Linden W, Stossel C, Maurice J: Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745-752.
63. Cristóbal J, Lago F, De la Fuente J y cols.: Ecuación de Framingham y Wilson y ecuación REGICOR. Estudio comparativo. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 910-915.



Aterotrombosis coronaria: fisiopatología y métodos de evaluación

R. López-Palop y M.^a P. Carrillo Sáez
 Servicio de Cardiología.
 Hospital Universitario San Juan de Alicante.

INTRODUCCIÓN:

La cateterización de las arterias coronarias en el laboratorio de hemodinámica sigue siendo, en la actualidad, la única prueba diagnóstica que permite, en la práctica clínica diaria, la visualización directa de la enfermedad aterotrombótica coronaria. La coronariografía, pese a sus limitaciones, sigue considerándose la prueba diagnóstica patrón para determinar la existencia de enfermedad aterotrombótica coronaria y su extensión, en la evaluación del paciente con sospecha de enfermedad coronaria.

Ya en la década de los años 40 Radner¹ y Meneses Hoyos² publicaron los primeros estudios de las arterias coronarias mediante aortografía. Sones, en 1958³ realizó la primera coronariografía selectiva en el ser humano, cateterizando la arteria braquial y accediendo a los ostia coronarios mediante un catéter diseñado por él mismo. Desde entonces el estudio invasivo de la enfermedad coronaria se ha perfeccionado, no sólo mejorando la calidad y seguridad de la coronariografía, sino apareciendo nuevos dispositivos de estudio de la enfermedad coronaria que, introducidos en la propia arteria coronaria, permiten el estudio de la placa de ateroma superando una parte de las limitaciones de la coronariografía diagnóstica.

En la actualidad junto a técnicas que permiten el estudio de la aterotrombosis coronaria de forma no invasiva, se desarrollan nuevos métodos para mejorar el análisis de la pared arterial coronaria, analizando la composición de la placa de ateroma y su susceptibilidad a la ruptura y desencadenamiento de síndromes coronarios agudos.

CORONARIOGRAFÍA

La coronariografía se define como la visualización de las arterias coronarias mediante la inyección en las mismas de un medio de contraste radio-opaco. Las mejoras técnicas, tanto en los sistemas de radiología como en el material utilizado para la realización de la coronariografía, han producido un aumento en la calidad de las

imágenes obtenidas, a la vez que han disminuido los riesgos de su realización. En la actualidad la coronariografía constituye una prueba diagnóstica realizada diariamente a un porcentaje importante de pacientes con cardiopatía. En el año 2004 se realizaron en nuestro país 97.785 coronariografías (2.263 por millón de habitantes)⁴, cifra que de continuar el incremento de los últimos años, habrá superado los 100.000 estudios en el año 2005.

La coronariografía permite determinar la existencia de enfermedad coronaria, así como la importancia y extensión de la misma. Clásicamente la coronariografía se ha utilizado (y utiliza) para cuantificar las lesiones coronarias. Según su grado porcentual de estenosis angiográfica, en función del diámetro medido en la zona de la estenosis con relación al diámetro del vaso adyacente las lesiones coronarias se han clasificado en: estenosis leve < 50%, moderada 50-75% y severa o grave > 75%⁵. Esta clasificación sigue siendo el pilar básico, junto a la clínica del paciente, para decidir el tratamiento de la mayoría de los pacientes cateterizados.

Junto a los aspectos cuantitativos (existencia de placas de ateroma, grado de severidad de las estenosis, número y localización de las estenosis) la coronariografía permite una cierta tipificación cualitativa de la placa de ateroma. La presencia de irregularidades, ulceraciones, defectos de llenado en la luz del vaso o retención de contraste se han relacionado con inestabilidad de la placa de ateroma. La existencia de calcificación o presencia de colaterales en las oclusiones se asocian a lesiones coronarias estables, crónicas, poco predictoras de eventos coronarios agudos.

En el terreno de la investigación en aterotrombosis, la coronariografía fue la primera técnica diagnóstica utilizada para evaluar el efecto de los fármacos hipolipemiantes sobre la carga ateroesclerótica coronaria. La hipótesis de los primeros estudios realizados fue que era posible detectar una regresión de las placas de ateroma visualizadas en la angiografía tras meses de tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Los ensayos clínicos que utilizaron la coronariografía en estos estudios de seguimiento de placas de ateroma en pacientes trata-

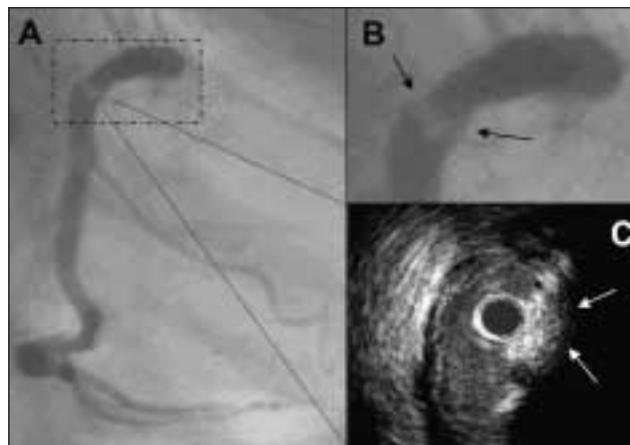


Fig. 1.—Panel A: coronografía derecha en oblicua anterior derecha de una paciente de 65 años ingresada por angor inestable de reposo. En su segmento proximal, coincidente con su primera incurvación se observa imagen de defecto de llenado intraluminal que se interpreta inicialmente como trombo. Panel B: la misma imagen (flechas negras) ampliada. Panel C: ecografía intracoronaria de la misma zona de la coronaria derecha mostrando placa excéntrica severamente calcificada (flechas blancas) produciendo un arco de casi 180° de sombra acústica.

dos con estatinas observaron sólo un ligero enlentecimiento en la progresión de la ateroesclerosis en el grupo tratado, fracasando a la hora de mostrar un regresión de la misma⁶⁻¹⁰.

Limitaciones de la angiografía en el estudio de la aterotrombosis

Aunque no existen dudas en la actualidad de la utilidad clínica de la coronariografía en la práctica diaria, se conocen desde años importantes limitaciones de esta técnica para el estudio de la enfermedad aterotrombótica coronaria. La coronariografía ofrece únicamente la silueta del interior del árbol coronario. Se trata de la impronta que la superficie interna de la arteria deja sobre la columna de contraste inyectado. Esta prueba no permite visualizar la pared del vaso ni la placa de ateroma entendida como un volumen. La coronariografía identifica y valora las estenosis en función de otras siluetas de contraste obtenidas en segmentos del árbol coronario considerados como sanos. Por otra parte, a pesar del cierto grado de tridimensionalidad obtenido con la realización desde múltiples angulaciones, las imágenes obtenidas son proyecciones sobre un plano que sólo pueden ofrecer estimaciones imprecisas de las placas de ateroma entendidas como volumen y que, en muchas ocasiones, están limitadas por angulaciones o superposiciones de ramas que dificultan una correcta visualización de la zona que se pretende estudiar.

Desde los primeros estudios que permitieron conocer la fisiopatología de la aterotrombosis coronaria^{11,12},

sabemos que lesiones coronarias angiográficamente no significativas, e incluso silentes en la coronariografía, son el origen en muchas ocasiones, del síndrome coronario agudo. Determinadas características morfológicas de las placas de ateroma, no detectables mediante la coronariografía, pueden ser predictoras de eventos coronarios¹³⁻¹⁵. Incluso en características morfológicas donde la coronariografía parece tener valor, como en la presencia de calcio intracoronario, en ocasiones, ciertas imágenes angiográficas pueden sugerir diagnósticos contrarios a la situación real (fig. 1).

Estas limitaciones de la angiografía justifican las bajas correlaciones observadas con la valoración clínica de los pacientes¹⁶ y con la anatomía patológica de las lesiones estudiadas¹⁷.

ECOGRAFÍA INTRACORONARIA

La ecografía intracoronaria ha sido posible gracias a los avances técnicos que han permitido integrar un transductor de ecografía en un dispositivo de menos de 1 milímetro de diámetro que hace posible su introducción, mediante un guía convencional de angioplastia, en el interior de la arteria coronaria. Aunque siguen siendo cuestionados los beneficios clínicos de su empleo en la práctica diaria, es indiscutible su utilidad en la investigación de la aterotrombosis coronaria. En el año 2004 la ecografía intracoronaria se utilizó en nuestro país en 2.143 pacientes⁴ lo que le convierte en el dispositivo de diagnóstico intracoronario más usado.

A diferencia de la coronariografía, la ecografía intracoronaria permite la visualización real del vaso coronario y no sólo del luminograma. Este hecho permite superar las principales limitaciones de la coronariografía para evaluar la ateromatosis coronaria.

Los actuales catéteres de IVUS trabajan a una frecuencia de 30 a 40 MHz. A 30 MHz se logra una resolución axial de aproximadamente 100 µm y lateral de aproximadamente 250 µm. La realización de un estudio de ecografía intracoronaria requiere de la realización previa de una coronariografía y de la introducción en la luz coronaria de una guía convencional de angioplastia, todo ello tras la adecuada anticoagulación del paciente con heparina.

A través de la guía intracoronaria se introduce el catéter de IVUS hasta una posición distal a la zona a estudiar. En este tipo de estudios la utilización de un mecanismo de retirada automática permite el desplazamiento de la sonda de ecografía a una velocidad constante (usualmente a 0,5 o 1 mm/segundo), gracias a la cual es posible realizar análisis volumétricos. Mediante la utilización de referencias anatómicas precisas, es posible mediante esta retirada automática repetir el estudio en la misma zona de la arteria coronaria durante el seguimiento.

R. LÓPEZ-PALOP y cols.

**Tabla I Comparación de distintos métodos de imagen para el estudio de la aterotrombosis coronaria**

	Coronariografía	IVUS	Angioscopia coronaria	Histología virtual	OCT	TAC
Resolución (micras)	100-200	80-120	10-50	80-120	10-20	80-300
Tamaño (mm)	—	0,7-0,8	0,8	0,7-0,8	0,14	—
Radiación	Rayos X	Ultrasonido	Luz visible	Ultrasonido	Infrarrojo	Rayos X
Tipo de imagen	Imagen contorno y flujo	Tomografía pared arterial	Superficie interna	Composición pared arterial	Tomografía superficie	Imagen Calcio
Disponibilidad actual	Generalizada prueba patrón	General Investigación	Nula	Investigación	Investigación	Escasa Investigación

IVUS: Intracoronary ultrasound (ecografía intracoronaria). OCT: optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica) TAC: tomografía axial computerizada.

El dispositivo obtiene una secuencia de cortes tomográficos de la arteria coronaria que pueden ser analizados con diversos programas de manejo de imagen permitiendo estudiar la pared arterial así como calcular el área del vaso ocupada por la placa de ateroma y el grado de estenosis que ésta produce.

Un corte transversal de un vaso coronario ofrece una estructura en tres capas. De afuera a dentro adventicia, media e íntima. La adventicia, la capa más externa, tiene una mala delimitación externa que no permite su valoración precisa. Para su reproducibilidad y de acuerdo con los estudios comparativos con muestras de anatomía patológica se asume que la línea circunferencial sonoliente más externa corresponde a la lámina elástica externa. El área contenida entre esta lámina elástica externa, y el área correspondiente a la luz de la arteria (delimitada por línea que constituye la interfase entre la íntima del vaso y la sangre que fluye en su interior) ha sido considerada como el área de ateroma¹⁸ (fig. 2). Aunque desde el punto de vista histológico esta medida es inexacta ya que el área entre la elástica externa y la luz comprende no sólo el ateroma sino también la media, el parámetro es internacionalmente utilizado poseyendo una gran facilidad para su cálculo y reproducibilidad¹⁹.

La ecografía intracoronaria identifica la carga ateromatosa de la arteria con independencia de la existencia de remodelado en la arteria coronaria. El fenómeno de remodelado se describe como el cambio en el diámetro (y por tanto volumen) de la arteria en las fases iniciales de la formación y crecimiento de la placa de ateroma²⁰. Aunque existe un remodelado negativo (disminución en el diámetro de la arteria) el remodelado es generalmente positivo, consistente en un aumento del tamaño del vaso que, durante los prime-

ros estadios de la aterosclerosis, compensa el crecimiento de la placa de ateroma, evitando el compromiso de la luz. Este aumento compensatorio del calibre del vaso hace que durante un periodo indeterminado de tiempo, aumentos de la carga aterosclerótica sean invisibles a la angiografía, a pesar de la posible existencia de grandes volúmenes de placa. Por esta razón, la coronariografía, a diferencia de la ecografía intracoro-

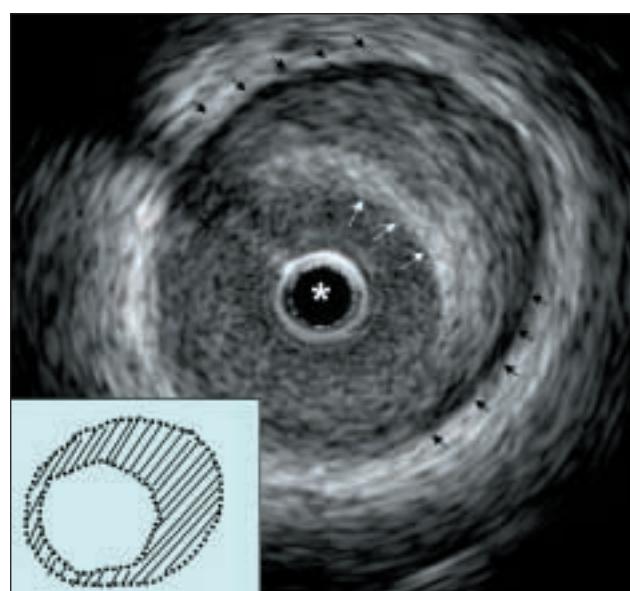


Fig. 2.—Corte tomográfico obtenido con ecografía intracoronaria. Asterisco: artefacto producido por el catéter de ecografía. Flechas blancas: interfase íntima-luz de la arteria (sangre). Flechas negras: lámina elástica externa. Esquina inferior izquierda: la superficie rayada corresponde al área de placa de ateroma.

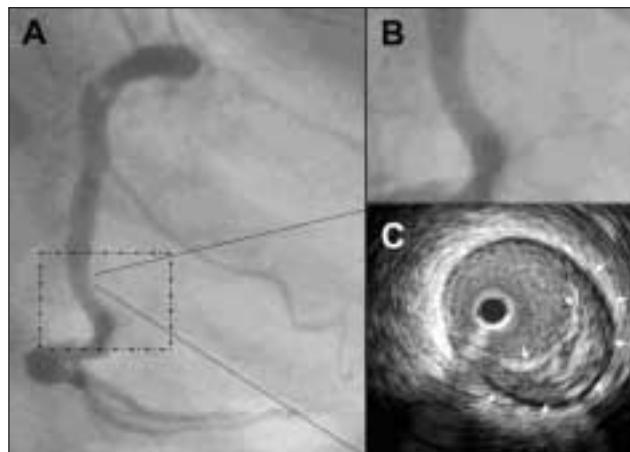


Fig. 3.—Panel A: misma imagen de coronariografía que en figura 1. Se recuadra segmento angiográficamente normal ampliado en panel B. Panel C: imagen tomográfica obtenida con ecografía intracoronaria a nivel de la zona ampliada. Se visualiza placa de ateroma de ecogenicidad homogénea, excéntrica en una zona que el remodelado positivo del vaso que ha permitido el crecimiento de la placa de ateroma sin hacerse visible angiográficamente.

naria, subestima la carga arteriosclerótica de las arterias, pudiendo mostrar como sanos segmentos de arterias coronarias que no lo son (fig. 3).

La capacidad de la ecografía intracoronaria para ofrecer cortes tomográficos de la arteria coronaria ha hecho que este dispositivo haya contribuido de forma notable en el conocimiento de la fisiopatología de la atertrombosis coronaria y de los resultados de su tratamiento²¹. Los mecanismos de retirada automática dentro de la luz arterial permiten obtener una serie de cortes tomográficos a una distancia fija, conocida (dependiente de la velocidad de retirada) de forma que aplicando programa diseñados para tal fin, que usan sistemas derivados del método de Simpson para los cálculos, es posible la estimación de volúmenes coronarios (fig. 4). La utilización de volúmenes en lugar de áreas ha hecho de la ecografía intracoronaria el método estándar en la actualidad para valorar la regresión o progresión de la enfermedad ateromatosa coronaria sometida a distintas estrategias de tratamiento. Los más recientes estudios analizando el efecto de fármacos hipolipemiantes sobre la enfermedad atertrombótica coronaria, y los actualmente en curso, han utilizado estudios seriados de ecografía intracoronaria, previos al inicio del tratamiento y durante el seguimiento de los pacientes, para evaluar los resultados de las distintas terapias²²⁻²⁶. Como muestra de la mayor sensibilidad de la ecografía intracoronaria para la detección y el estudio de los cambios evolutivos de las placas de ateroma, estos estudios sobre el efecto de fármacos hipolipemiantes en la enfermedad coronaria sí han encontrado, a diferencia de lo que había ocurri-

do con el empleo únicamente de la angiografía coronaria, resultados positivos en la obtención de regresión de la ateroesclerosis.

Probablemente el principal estudio sobre regresión de la ateromatosis coronaria, por su diseño y número de pacientes es el ensayo clínico REVERSAL^{27,28}. El ensayo comparó, en pacientes remitidos para coronariografía, los efectos de 2 regímenes de estatinas (40 mg de pravastatina versus 80 mg de atorvastatina). El objetivo primario del estudio fue un parámetro de ecografía intracoronaria: el porcentaje en el cambio de la carga total de ateroma. Ninguno de los 2 dos tratamientos produjo una regresión en la carga de ateroma, si bien, en el grupo de pravastatina se observó una significativa progresión que no se observó en el grupo tratado con atorvastatina.

En un futuro se conocerán los resultados de los varios estudios multicéntricos actualmente en marcha (ASTEROID, ACTIVATE...) que utilizan la ecografía intracoronaria para analizar el efecto de estatinas y otras drogas en la progresión-regresión de la placa de ateroma.

La ecografía intracoronaria cuenta también con limitaciones que los esfuerzos en investigación intentan superar. A pesar de tratarse de un dispositivo seguro, asociado a una baja tasa de complicaciones^{29,30}, se trata, obviamente, de una técnica invasiva que precisa de la cateterización del paciente y de la introducción de un catéter en la arteria coronaria. Por otra parte, los datos que ofrece son exclusivamente morfológicos, no valorando la repercusión clínica o funcional de las lesiones estudiadas sobre el paciente. El estudio de la composición de la placa de ateroma, aunque muy superior al de la angiografía, presenta también carencias. Si bien su sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de calcio intracoronario es excelente, no lo es tanto para el diagnóstico de la vulnerabilidad de la placa de ateroma, composición lipídica de la placa o del componente inflamatorio de la misma.

NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE IMAGEN INTRACORONARIO

Los avances en el estudio de la fisiopatología del síndrome coronario agudo y del papel de los cambios evolutivos de la placa de ateroma en su génesis han impulsado a la investigación en nuevas técnicas para el diagnóstico de la enfermedad atertrombótica. El objetivo de la investigación actual en este terreno es tener la capacidad de determinar, precozmente, aquellas lesiones coronarias que pueden dar lugar a síndromes coronarios agudos para, actuando sobre ellas, evitar su aparición. No existe, en la actualidad ninguna técnica que permita el diagnóstico preciso de la «placa vulnerable» siendo varias las líneas de investigación que se están siguiendo en el momento actual.

R. LÓPEZ-PALOP y cols.

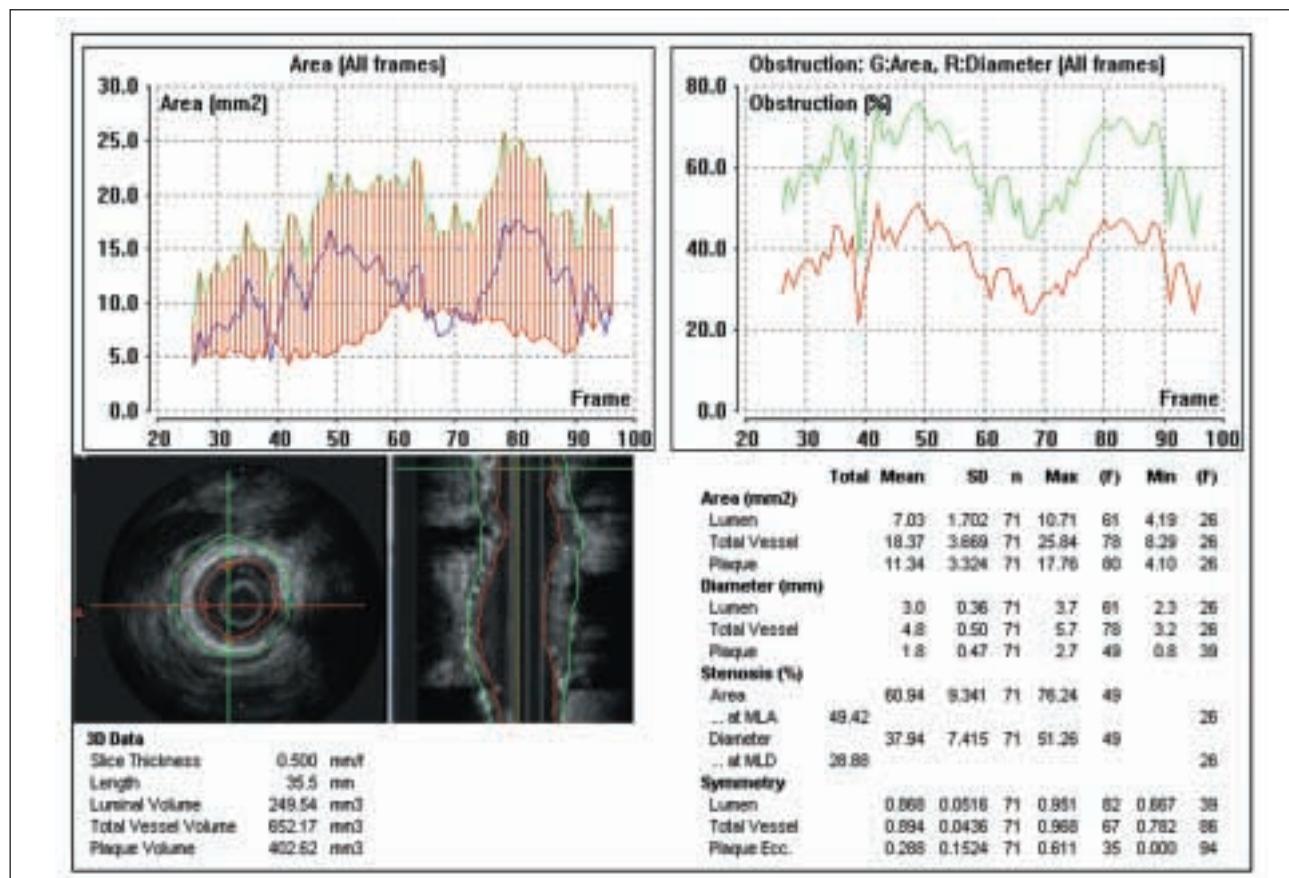


Fig. 4.—Resultados de un análisis volumétrico de una placa de ateroma estudiada mediante ecografía intracoronaria y un sistema de retirada automática de la sonda por el interior de la arteria coronaria.

Nuevas técnicas de visualización y análisis de la placa de ateroma: Histología virtual. Tomografía de coherencia óptica. Palpografía

La denominada «histología virtual» es una nueva técnica que, mediante el análisis espectral de la señal recogida, *in vivo*, por una sonda de ecografía intracoronaria permite una valoración cualitativa de la placa de ateroma. Básicamente la técnica se basa en el análisis informático de las diferencias en la señal de ultrasonido recibidas por el transductor de ecografía tras atravesar los distintos tejidos coronarios. La señal es codificada en cuatro colores, pudiéndose cuantificar la distinta composición porcentual de la placa de ateroma, tanto en un corte tomográfico concreto, como, si se realiza una retirada automática a velocidad constante, en un segmento arterial determinado. La técnica de histología virtual categoriza la composición de la placa en contenido fibroso, fibrolipídico, calcio y áreas necróticas (fig. 5).

Los estudios comparativos con muestras de anatomía patológica han encontrado una buena correlación con las determinaciones histopatológicas realizadas.

Aunque se trata todavía de una técnica en sus primeros estadios de desarrollo, que tiene exactamente el mismo fundamento que la ecografía intracoronaria (un análisis, aunque distinto, del ultrasonido tras su interacción con la pared arterial coronaria) está ofreciendo resultados que pueden ser prometedores en la determinación de la «placa vulnerable» origen de los síndromes coronarios agudos³¹⁻³⁴.

La palpografía es otra nueva técnica basada también en los ultrasonidos intracoronarios, en esta ocasión, analizando la deformación mecánica que provocan al incidir sobre la pared de la arteria coronaria³⁵. Como en el caso de la histología virtual, comienzan a aparecer estudios correlacionando sus hallazgos con parámetros clínicos asociados a eventos coronarios, estando pendiente de demostrar su utilidad clínica para predecir situaciones de riesgo.

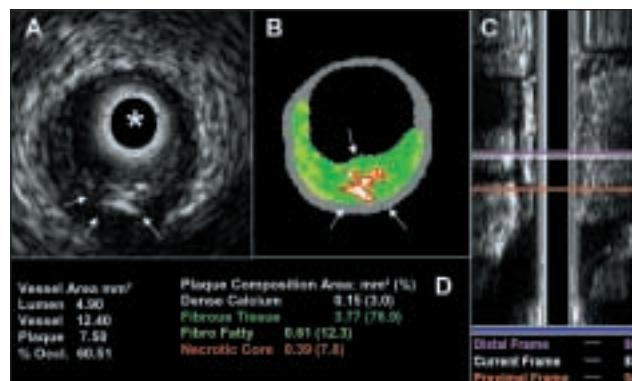


Fig. 5.—Resultados de un análisis de histología virtual. Panel A: imagen de ecografía intracoronaria convencional. Se observa placa de ateroma excéntrica que afecta al vaso en toda su semicircunferencia inferior. Se aprecia una calcificación en su seno (flechas blancas). Asterisco: artefacto producido por el propio catéter de ecografía dentro de la luz de la arteria. Panel B: histología virtual del mismo segmento de la arteria. Codificación en color. Las flechas señalan la misma placa de calcio visualizada en el panel A. Panel C: corte longitudinal de la arteria coronaria explorada. Panel D: cálculos de áreas de vaso y placa de ateroma. Distribución de las distintas composiciones de la placa de ateroma.

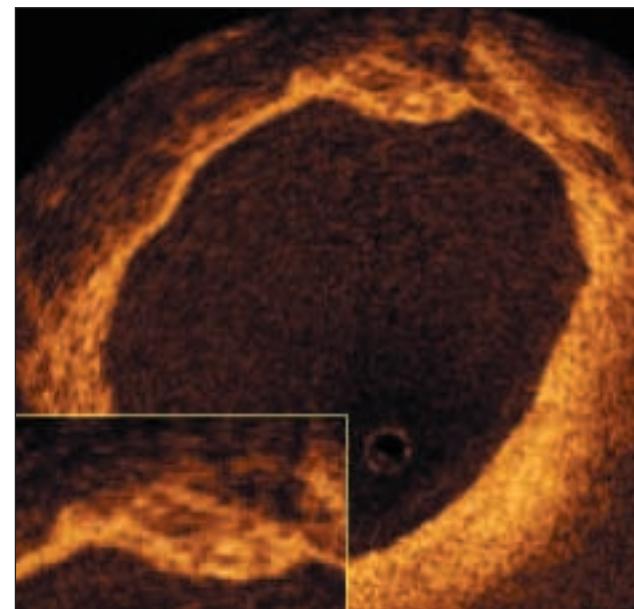


Fig. 6.—Ejemplo de imagen de arteria coronaria obtenida mediante tomografía de coherencia óptica. En la esquina izquierda se observa imagen ampliada de un placa de ateroma que permite observar la gran definición de la imagen obtenida con esta técnica.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es otro dispositivo de diagnóstico intracoronario, también en sus primeras fases de utilización en humanos que, a diferencia de los anteriores, no se basa en el análisis de ultrasonidos sino que emplea ondas del espectro lumínico. A diferencia del ultrasonido, el contenido sanguíneo de las arterias coronarias son un impedimento para su realización, exigiendo, como ocurría con el angioscopio coronario (una técnica que fue muy poco empleada y ya se encuentra en desuso) el cese del flujo sanguíneo coronario durante la exploración. Este cese se consigue mediante el inflado de un balón similar al convencional de angioplastia, proximal a la zona estudiada, ocluyendo durante unos segundos la arteria. Esta necesidad de ocluir la arteria puede constituir una de las principales limitaciones para el desarrollo de esta nueva técnica. Las imágenes obtenidas de la superficie interna de la arteria coronaria son de una definición muy superior a las obtenidas con otras técnicas³⁶ lo que podría favorecer un análisis mucho más preciso de desarrollarse esta técnica (fig. 6).

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS EN LA VALORACIÓN DE LA ATERTROMBOSIS CORONARIA

La principal limitación de las técnicas revisadas hasta ahora es, sin duda alguna, su carácter invasivo. A pesar de su baja tasa de complicaciones, incluso la coronariografía diagnóstica precisa de la punción de una arteria y de la introducción en el sistema arterial del paciente de

catéteres para acceder a las arterias coronarias. Tanto la resonancia nuclear magnética cardiaca, como la tomografía computerizada cardiaca de alta resolución, en los primeros momentos de su aparición, crearon la expectativa de ser posibles métodos para estudiar las arterias coronarias sin necesidad de introducir cuerpos extraños en el árbol arterial del paciente.

En ambas técnicas las imágenes obtenidas son de una gran espectacularidad, especialmente por haberse empleado programas informáticos de reconstrucción tridimensional y por el gran detalle alcanzado. En la actualidad la resonancia magnética cardiaca ha demostrado su gran valor para visualizar las cámaras cardíacas y su funcionalidad pero ha mostrado grandes limitaciones a la hora del examen de las arterias coronarias, especialmente en lo referente a su reproducibilidad, ámbito de aplicación y concordancia con las técnicas invasivas. El TAC multicorte sigue pareciendo una alternativa a la coronariografía, si bien, todavía se encuentra en investigación su utilidad y aplicabilidad futura. Los aparatos actuales suministran al paciente una dosis de radiación muy superior al de una coronariografía convencional (incluso superior a la de un procedimiento intervencionista), y todavía es dependiente del tipo de paciente estudiado, de la localización de la lesión y de la experiencia del operador.

Futuros estudios y mejoras técnicas deberán, en un futuro, determinar si los deseables métodos no invasivos de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad atero-

R. LÓPEZ-PALOP y cols.



trombótica permiten evitar los riesgos para los pacientes que suponen las pruebas diagnósticas invasivas.

VALORACIÓN FUNCIONAL INVASIVA DE LESIONES CORONARIAS ATERTROMBÓTICAS

Todas las técnicas anteriormente expuestas, cuentan con un mismo denominador común: ofrecen únicamente datos morfológicos de la placa de ateroma. Los conclusiones funcionales que de ellos puedan obtenerse no son sino inferencias realizadas a partir de estudios de correlación, previamente realizados, con tests de isquemia no invasivos u otras pruebas funcionales.

En el laboratorio de hemodinámica, desde hace unos años, se cuenta también con dispositivos que permiten un estudio funcional de la enfermedad aterotrombótica coronaria. La medición de gradientes intracoronarios es tan antigua como el intervencionismo coronario. Esta medición estaba limitada por los dispositivos usados, ya que su tamaño afectaba a los valores obtenidos al provocar siempre un cierto grado de obstrucción en la arteria estudiada. La ingeniería ha permitido miniaturizar complejos sistemas electrónicos de registro de presión y flujo, ya no en catéteres de más de un 1 milímetro de diámetro, sino en guías intracoronarias de 0,36 milímetros de diámetro que no provocan obstrucción al flujo al introducirlas en arterias coronarias enfermas. La ventaja fundamental de la valoración funcional de la ateromatosis coronaria en el laboratorio de hemodinámica es su inmediatez. En la actualidad, en una época donde la mayoría de síndromes coronarios agudos son enviados al laboratorio de hemodinámica sin realizar técnicas de detección de isquemia no invasivas, estos dispositivos permiten resolver situaciones dudosas de forma inmediata. Su no utilización conllevaría aplazar la decisión condicionando una nueva exploración invasiva al resultado de un test de isquemia o al sobretratamiento de lesiones que no precisan ser revascularizadas.

De forma genérica se han utilizado dos técnicas de valoración funcional de lesiones aterotrombóticas en el laboratorio de hemodinámica: las guías intracoronarias doppler de flujo y las guías intracoronarias de presión.³⁷ Ambas técnicas se basan en la realización de mediciones (flujo o presión) en situación de hiperemia máxima. El estado de hiperemia máxima, obtenido en el laboratorio de hemodinámica farmacológicamente con vasodilatadores (papaverina, adenosina, dipiridamol...) permite remediar la situación de ejercicio máximo, cuando los requerimientos de perfusión miocárdica son máximos, las resistencias de la microcirculación coronaria mínimas, y el flujo coronario depende únicamente de las resistencias de los vasos epicárdicos debidas a lesiones coronarias.

Guía intracoronaria de flujo: salvo en investigación, su empleo nunca ha sido generalizado. En España

en los últimos 5 años se han realizado un número constante de aproximadamente 100 estudios y no parece que su empleo vaya a crecer⁴. El dispositivo se basa en el mismo principio que el utilizado en la ecocardiografía transtorácica, el efecto doppler de la sangre en movimiento al recibir los ultrasonidos emitidos por el transductor ubicado en la punta de la guía intracoronaria. La guía doppler ha demostrado su validez para decidir el tratamiento de estenosis coronarias de severidad angiográficamente intermedia^{38,39}, el estudio de la disfunción endotelial^{40,41}, el síndrome X, la enfermedad microvascular del trasplante y la reperfusión tras un infarto agudo de miocardio^{42,43}. Sus principales limitaciones (dificultad, en muchas ocasiones de conseguir una señal estable, necesidad de comparación con otro vaso coronario sano, dificultad en la interpretación de algunos resultados, afectación por la enfermedad de la microcirculación) han hecho que, salvo en investigación, sea un dispositivo de diagnóstico intracoronario muy poco usado en la práctica diaria.

Guía intracoronaria de presión: se trata de la técnica de valoración funcional invasiva de la aterotrombosis coronaria más usada. En España en el año 2004 se realizaron 1350 estudios con guía intracoronaria de presión. El dispositivo consiste en un transductor de presión localizado a 3 cm del extremo distal de una guía intracoronaria que puede usarse como cualquier otra guía de angioplastia. Tras sobrepasar con la guía la estenosis coronaria que quiere ser estudiada, se compara la presión observada distal a la estenosis con relación a la existente antes de la misma (en aorta) en situación de hiperemia máxima, obtenida farmacológicamente. Para valorar la repercusión funcional de una estenosis coronaria se emplea la reserva fraccional de flujo coronario (RFF). Asumiendo como constantes la presión venosa central y cercanas a cero las resistencias distales (en situación de hiperemia máxima), la reserva fraccional de flujo coronario es equivalente al cociente entre la presión media distal a la lesión (registrada por la guía de presión) y la presión media en aorta (fig. 7).

Para el empleo generalizado de la reserva fraccional de flujo coronario ha sido determinante marcar un valor de corte (0,75) con una excelente correlación con pruebas de detección de isquemia no invasivas⁴⁴⁻⁴⁷ y un valor pronóstico que permite evitar la revascularización de lesiones coronarias cuando la reserva fraccional de flujo es superior a 0,75^{45,48,49}. La simplicidad del cociente entre dos presiones y la existencia de un punto de corte hace del estudio con guía de presión una técnica fácil de determinar la importancia de estenosis coronarias dudosas en la angiografía.

La reserva fraccional de flujo ha sido, desde prácticamente su aparición, utilizada como patrón para estudios comparativos con otras técnicas, como la ecografía intracoronaria, en la valoración de la severidad de estenosis coronarias. Su principal limitación es no ofrecer ninguna información sobre la inestabilidad de las lesio-

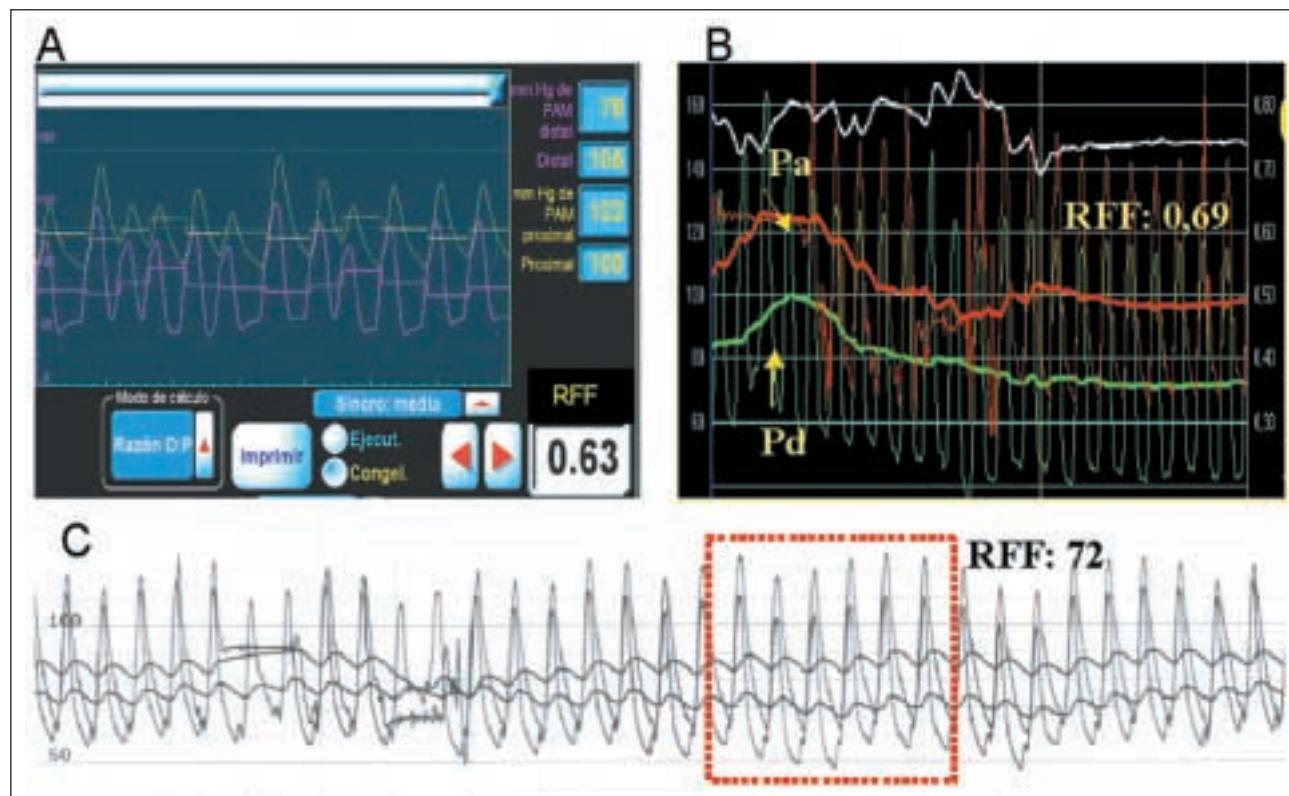


Fig. 7.—Paneles A, B y C: distintos registros de guía de presión con reserva fraccional de flujo (RFF) significativa. En todos ellos el registro se ha obtenido tras la obtención de hiperemia máxima con adenosina intracoronaria. Pa: presión en arteria aorta. Pd: presión distal a la lesión (registrada por el sensor de presión de la guía intracoronaria de presión).

nes estudiadas. La guía de presión determina la repercusión funcional en un momento dado de una estenosis coronaria, pero, en el caso de síndromes coronarios inestables no puede predecir la capacidad de progresión o trombosis de una determinada lesión. Su empleo está firmemente avalado en la enfermedad coronaria estable, pero el valor de reserva fraccional de flujo obtenido debe ser empleado con cautela en el síndrome coronario agudo.

CONCLUSIONES

Aunque la coronariografía sigue siendo la prueba patrón para el diagnóstico de la enfermedad aterotrombótica coronaria, sus limitaciones son importantes para evaluar, de forma precisa la extensión de esta enfermedad y, especialmente para determinar, en investigación los resultados de nuevos tratamientos o mecanismos fisiopatológicos. La ecografía intracoronaria permite una visualización de la pared arterial a diferencia de la coronariografía que sólo ofrece la silueta correspondiente a la luz arterial. La ecografía intracoronaria es, actualmen-

te, una técnica básica en la investigación de la aterotrombosis coronaria, tanto en la introducción de nuevos fármacos encaminados a controlar la enfermedad aterotrombótica como para evaluar el resultado de nuevos dispositivos de tratamiento intervencionista percutáneo.

Las nuevas técnicas en investigación para la tipificación de la placa de ateroma y la detección de placas vulnerables que pudieran predecir eventos coronarios agudos son prometedoras, pero se encuentran todavía en una fase inicial que no permite, por el momento, saber su utilidad clínica futura.

La reserva fraccional de flujo determinada mediante guía intracoronaria de presión permite tomar decisiones, en el propio laboratorio de hemodinámica, sobre la conveniencia o no de tratar estenosis coronarias angiográficamente dudosas. Su utilización evita repetir procedimientos invasivos y el tratamiento de lesiones que no se asocia a un beneficio clínico a largo plazo.

El deseable desarrollo de técnicas no invasivas de estudio de la enfermedad aterotrombótica no permite por el momento la sustitución de las pruebas invasivas que, por el momento, experimentan un continuo crecimiento en su realización en la práctica clínica. Mejoras

R. LÓPEZ-PALOP y cols.



técnicas en estas pruebas podrían evitar en un futuro exploraciones invasivas en determinados subgrupos de pacientes que precisan ahora se cateterizados.

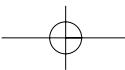
BIBLIOGRAFÍA

1. Radner S: Attemp at roentgenology: Visualization of coronary blood vessels in man. *Acta Radiol* 1945; 26: 497-502.
2. Meneses Hoyos J, Gómez del Camo C: Angiography of thoracic aorta and coronary vessels with direct injection of opaque solution into aorta. *Radiology* 1948; 50: 211-213.
3. Sones F: Coronary arteriography. Read before the 8th Annual Convention of the American College of Cardiology. Philadelphia. *Am J Cardiol* 1959; 3: 710.
4. Lopez-Palop R, Moreu J, Fernandez-Vazquez F, Hernandez R: Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe Oficial de la Sección de Hemodinamica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2004). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1318-1334.
5. Kern M: The cardiac catheterization handbook. St. Louis: Mosby, 1999.
6. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME: Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1133-1139.
7. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH y cols.: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.
8. The MAAS Study Group. Effect of simvastatin on coronary artery disease: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-638.
9. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS y cols.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-1592.
10. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
11. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
12. Davies MJ: Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020.
13. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR y cols.: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
14. Badimon JJ, Zaman A, Hefti G, Fayad Z, Fuster V: Acute coronary syndromes: pathophysiology and preventive priorities. *Thromb Haemost* 1999; 82: 997-1004.
15. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ: Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (Suppl. 2): SII5-SII9.
16. Topol EJ, Nissen SE: Our preoccupation with coronary lumino-logy. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-2342.
17. Grodin C, Dydra I, Pasternac A: Discrepancies between cineangiographic and pos-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49: 703-709.
18. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ y cols.: American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1478-1492.
19. Nissen SE: Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 24B-31B.
20. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
21. Nissen SE, Yock P: Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001; 103: 604-616.
22. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T: Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004; 110: 265-270.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA y cols.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
24. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Anderson TJ, Bertrand O, Reeves F y cols.: Effects of the acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2004; 110: 3372-3377.
25. Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J y cols.: Use of Intravascular Ultrasound to Compare Effects of Different Strategies of Lipid-Lowering Therapy on Plaque Volume and Composition in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2001; 104: 387-392.
26. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J y cols.: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA y cols.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-1080.
28. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J y cols.: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
29. Lopez-Palop R, Botas J, Elizaga J, Garcia E, Rey JR, Soriano J y cols.: Viabilidad y seguridad del empleo de la ecografía intracoronaria. Experiencia de un centro. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 415-421.
30. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boks W, Caraciolo E, Cohn JM y cols.: The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. *Circulation* 1995; 91: 623-630.
31. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Wijns W, Colombo A, Bosse D y cols.: Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1476-1483.
32. Rodríguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, De FP y cols.: In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2038-2042.
33. Rodríguez-Granillo GA, Serruys PW, García-García HM, Aoki J, Valgimigli M, Van Mieghem CA y cols.: Coronary artery remodeling is related to plaque composition. *Heart* 2005.
34. Valgimigli M, Rodríguez-Granillo GA, García-García HM, Malagutti P, Regar E, De JP y cols.: Distance from the ostium as an independent determinant of coronary plaque composition in vivo: an intravascular ultrasound study based radiofrequency data analysis in humans. *Eur Heart J* 2006.
35. Baldewings RA, de Korte CL, Schaaf JA, Mastik F, van der Steen AF: Finite element modeling and intravascular ultrasound



ATEROTROMBOSIS CORONARIA: FISIOPATOLOGÍA Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

- elastography of vulnerable plaques: parameter variation. *Ultrasound* 2004; 42: 723-729.
36. Gerckens U, Lim VY, Grube E: Optical Coherence Tomography Imaging in Coronary Drug-Eluting Stenting. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1469.
 37. Alfonso F, Botas J: Intracoronary diagnostic techniques. Madrid, España: McGraw-Hill. Interamericana, 2003.
 38. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Wolford T y cols.: Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178-187.
 39. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, Bonan R, Muramatsu T, Jain AC y cols.: Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint STenting INternational Investigation). *Circulation* 2000;102: 2938-2944.
 40. Hodgson JM, Marshall JJ: Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanisms of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. *Circulation* 1989; 79: 1043-1051.
 41. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.
 42. Furber AP, Prunier F, Nguyen HC, Boulet S, Delepine S, Geslin P: Coronary blood flow assessment after successful angioplasty for acute myocardial infarction predicts the risk of long-term cardiac events. *Circulation* 2004; 110: 3527-3533.
 43. Ruiz-Salmeron RJ, Goicolea J, Claro R, Mantilla R, Sanmartin M: Relationship Between Coronary Flow and Viability in Patients With Myocardial Infarction Submitted to Revascularization With Stent. Assessment by Doppler Guidewire. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1420-1427.
 44. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR: Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92:39-46.
 45. Pijs NH, De Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJ y cols.: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-1708.
 46. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, Vincent M, Van SE, Sys SU y cols.: Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1429-1436.
 47. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ y cols.: Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1013-4, A10.
 48. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K y cols.: Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-847.
 49. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M: Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 2040-2047.



Monocardio N.º 4 • 2005 • Vol. VII • 150-163

De la aterosclerosis asintomática al síndrome coronario agudo

J. Osende

Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Arteriosclerosis es un término genérico que define las lesiones arteriales en las que hay un engrosamiento de la pared vascular debido a la presencia de acúmulos celulares, neo-formación de tejido conectivo y colesterol extracelular. Las células que están presentes en estas lesiones son típicamente las que se encuentran en procesos crónicos inflamatorios y fibroproliferativos. Hoy en día se interpreta que la fisiopatología de la arteriosclerosis es el resultado de una sobrecompensación de un sistema de defensa, que en condiciones normales repara un daño producido en la pared arterial.

ESTADIOS INICIALES DE LA ARTERIOSCLEROSIS

Engrosamiento adaptativo intimal. La aorta y otros vasos como las arterias coronarias humanas y de algunas especies animales, presentan zonas donde la capa íntima es más gruesa que en el resto del árbol coronario. A esto se le denomina engrosamiento adaptativo intimal¹, es un proceso considerado normal en la fisiología vascular y está presente desde la infancia. Este engrosamiento se sitúa en las bifurcaciones o su proximidad y es un proceso que no progresá. Se le puede observar de forma excéntrica en la cara externa de una bifurcación y en forma de semi-luna. Histológicamente está formado por una capa interna más cercana a la luz bajo las células endoteliales, compuesta por una matriz de tejido conjuntivo rico en proteoglicanos (según su aspecto con microscopía electrónica), junto con algunas células musculares lisas de fenotipo contráctil y sintético, fibras de elastina y algunos macrófagos aislados. La capa más externa es más gruesa y la forman fibras elásticas, colágeno y células musculares lisas de tipo contráctil dispuestas en capas.

Se cree que este fenómeno se forma a consecuencia de las diferencias en las fuerzas mecánicas del fluido en las curvaturas del sistema arterial. Las zonas donde se da este engrosamiento son zonas en las que las fuerzas de cizallamiento son menores y donde hay turbulencias y un mayor tiempo de interacción entre los elementos del

torrente sanguíneo y la pared arterial, con consiguiente incremento de la difusión a través del endotelio. La permeabilidad endotelial es ésa área es mayor y permite la difusión pasiva de lipoproteínas a la zona subintimal. Como se comentará más adelante, el endotelio expresa determinados genes si el flujo al que se somete es lineal o turbulento. Así, cuando el flujo es turbulento, como ocurre en las bifurcaciones arteriales, la expresión de genes que se consideran protectores para el desarrollo de la arteriosclerosis, es menor. De hecho, la renovación de las células endoteliales y musculares lisas de esas zonas es mayor que en otras partes del territorio arterial, como lo es el contenido de lipoproteínas y otros componentes del plasma en la íntima. Este paso de componentes del plasma en la íntima que ocurre en los territorios mencionados es lo que provoca la entrada de monocitos que se encargan de retirar dichos componentes para mantener la homeostasis del vaso.

Este fenómeno es mucho más común en las arterias coronarias que en otros territorios, posiblemente por tener un flujo predominantemente diastólico y múltiples curvaturas. En individuos con hiperlipidemia, el contenido de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las zonas de engrosamiento adaptativo intimal es mayor que en otras partes. La aparente fisiología del engrosamiento adaptativo intimal es un ejemplo de como los mecanismos de defensa son capaces de mantener la estructura y función de los vasos bajo ciertas condiciones: no hay daño tisular ni acúmulo de lípidos. En un estudio experimental de arteriosclerosis en primates no humanos⁴ se demostró que, tras un estímulo aterogénico sostenido se puede observar una retracción de las células endoteliales que cubren lesiones incipientes, lo que se asocia a una salida de monocitos cargados de lípidos desde la íntima hacia el torrente sanguíneo, siendo posteriormente encontrados en los ganglios linfáticos y el bazo.

Aunque este fenómeno adaptativo no es un requisito para la arteriosclerosis, sí hay una relación entre la localización de este engrosamiento y la de las lesiones arterioscleróticas avanzadas, debido a que las zonas vulnerables son también las bifurcaciones y tratos de salida,



DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

en las que hay menor fuerza de cizallamiento, mayor turbulencia, flujo retrógrado y más contacto entre leucocitos, plaquetas y endotelio².

Primeras lesiones de la arteriosclerosis. Formando parte de lo que se considera una anormalidad, las lesiones más tempranas son las denominadas como lesiones de tipo I en la clasificación propuesta por Stary³. Consisten en depósitos de lípidos detectables solo microscópicamente en la íntima y junto con la presencia de macrófagos, algunos de los cuales presentan numerosas inclusiones de lípido en el citoplasma, dando lugar a la célula espumosa. Estas lesiones se consideran reversibles, ya que están presentes en niños, en individuos con escasas lesiones arterioscleróticas y en territorios que habitualmente son resistentes al desarrollo de esta enfermedad. Se distribuyen en las regiones que presentan el engrosamiento adaptativo intimal. Estudios histoquímicos demostraron que la presencia de macrófagos y células espumosas se asocia a acumulos patológicos de moléculas de LDL.

La lesión que parece ser la consecuencia de la progresión de la enfermedad es la denominada estría grasa o lesión tipo II, detectables en edades tempranas en individuos de la sociedad occidental³. Consisten en estratos de células espumosas en mucho mayor número que en las lesiones anteriores, también más numerosos los macrófagos; y aparecen células musculares lisas que comienzan a cargar su citoplasma de lípidos. Ocasionalmente hay linfocitos T, y mastocitos en menor número. Pueden haber algunos pequeños acúmulos de lípidos extracelulares dispersos. Los lípidos son fundamentalmente colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos. A partir de observaciones de estudios experimentales se cree que tanto los monocitos, las células musculares lisas como las células endoteliales tienen una mayor renovación.

El significado de estas lesiones ha sido puesto en duda debido a que no solo no se conoce la progresión desde estas lesiones hacia otras más avanzadas, sino que además están presentes en un gran porcentaje de niños estudiados en autopsia. No obstante, su localización es relativamente constante y aquellas que se localizan en las áreas donde se da el engrosamiento adaptativo intimal suelen ser las que contienen más lípidos y las que antes parecen progresar hacia lesiones claramente patológicas³.

La lesión tipo III o intermedia, presenta un mayor grosor de la íntima y un mayor número de células musculares lisas y depósitos extracelulares de lípidos³. No se discute el carácter patológico de estas lesiones, y su localización se correlaciona con la de las lesiones más avanzadas de la arteriosclerosis.

EVENTOS QUE CONDUCEN A LA FORMACION DE LESIONES INICIALES

La hipótesis actual es que la secuencia de hechos se desarrolla como una respuesta a un daño inicial de

modo que si se mantiene el estímulo nocivo de forma sostenida, se acaba dando una sobrecompensación⁵. La hipótesis de la respuesta al insulto endotelial se generó por la asociación de arteriosclerosis con los factores de riesgo más comunes: niveles plasmáticos altos de LDL, niveles plasmáticos bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, niveles plasmáticos elevados de lipoproteína a (Lp(a)) o modificaciones de las LDL que impiden su retirada por los receptores específicos como la oxidación o la glicosilación, entre otros. Estos factores conducen a una alteración del endotelio, generalmente en los sitios donde más tiempo de tránsito hay entre estos elementos y la superficie endotelial, como se ha comentado. Las LDL se acumulan como resultado de un transporte activo por parte del endotelio⁶, primero en su proximidad⁷ y después en la íntima. Durante este proceso, las moléculas de LDL sufren una oxidación de parte de su molécula⁸.

La presencia de LDL oxidado (ox-LDL) es decisiva para el desarrollo de la lesión. La ox-LDL es por sí misma un agente quimiotáctico para monocitos y linfocitos T y B⁸, pero no para granulocitos. Esto está en concordancia con el hecho de que en las lesiones arterioscleróticas están presentes estos dos tipos de células. Además, la ox-LDL, se comporta como citotóxica para las células endoteliales⁹ e induce la síntesis y liberación de factores que reclutan y activan monocitos (macrophage colony-stimulating factor M-CSF y monocyte chemoattractant protein-1 MCP-1) por parte del endotelio. El resultado final, es el reclutamiento de monocitos y en menor medida de linfocitos T desde el torrente sanguíneo, el daño del endotelio con incremento de la permeabilidad y mayor entrada de LDL, así como otras vías por las que la ox-LDL se comporta como potencialmente aterogénica (y que alcanzan hasta 20 vías distintas)⁸.

Los monocitos que penetran en la íntima sufren una conversión fenotípica hacia macrófagos, y son las primeras células que comienzan a fagocitar el exceso de lípidos presente en esas lesiones iniciales. Debido a las modificaciones que han sufrido las moléculas de LDL, los receptores que median la internalización de estas moléculas en el citoplasma del macrófago no son los receptores de LDL descritos por Goldstein y Brown¹⁰. Dichos receptores «clásicos» están acoplados a una contraregulación negativa, de modo que al entrar el complejo LDL-receptor la síntesis de colesterol endógeno y la expresión de receptores de LDL en la membrana diminuye, impidiendo que las células se carguen de lípidos. Ahora bien, dichos receptores no tienen afinidad por la ox-LDL. Los macrófagos y las células musculares lisas de las lesiones arterioscleróticas incorporan las moléculas de ox-LDL por vía de los denominados «scavenger receptors»¹⁰, término con el que se refería a receptores no específicos de retirada de restos u otras partículas. Se han identificado al menos tres de estos receptores en el macrófago (receptor de acetil-LDL,

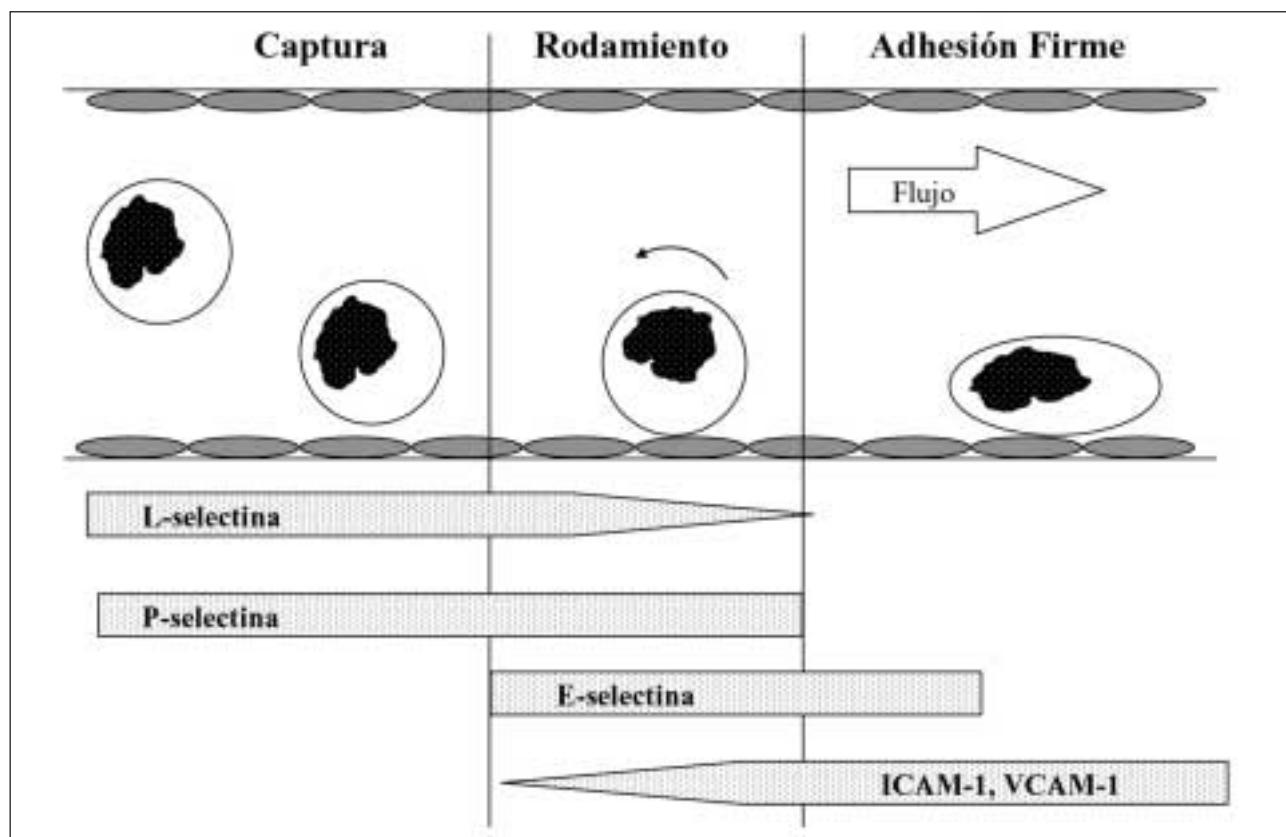


Fig. 1.—Esquema sobre el papel de las moléculas de adhesión en el reclutamiento de linfocitos y monocitos circulantes. Estas moléculas solo se expresan ante determinados estímulos como la presencia de ox-LDL o células inflamatorias en la íntima. La L-selectina y la P-selectina participan en la «captura» de las células circulantes que contactan el vaso. Posteriormente la E- y la P selectina interaccionan con las células que se han marginado y que «ruedan» por la superficie endotelial en mientras realizan un contacto más intenso entre sus receptores y las moléculas de adhesión. Finalmente, por acción de las denominadas integrinas (ICAM-1 y VCAM-1 fundamentalmente) la célula se adhiere firmemente, cambia de forma y penetra entre las células endoteliales hacia el subendotelio y otras regiones de la pared vascular.

CD36 y CD68) que tienen la particularidad de que no solo permiten incorporar la ox-LDL con mayor rapidez que vía los receptores clásicos, sino que no tienen contraregulación negativa, de modo que la cantidad de lípido que la célula incorpora depende de la cantidad de LDL-modificada disponible⁸, permitiendo que se acumule en el citoplasma hasta formar la denominada célula espumosa (macrófago o célula muscular lisa en cuyo citoplasma hay numerosas inclusiones de colesterol).

Otra de las consecuencias de la presencia de macrófagos en estas lesiones tempranas es la producción de citoquinas y factores de crecimiento. Entre estos se encuentran el M-CSF, MCP-1, así como factores que reclutan activamente linfocitos y células musculares lisas de capas más profundas del vaso, con lo que en las lesiones tipo III ya se pueden ver estas células cargadas de lípidos junto con los macrófagos.

Uno de los cambios más tempranos que se produce en el endotelio es la expresión de moléculas de adhesión que favorecen el reclutamiento activo de monocitos y lin-

focitos (fig. 1). Este fenómeno se cree que es muy precoz, parece preceder a la presencia de macrófagos en la íntima¹¹, y es influído por distintos factores. Así la presencia de flujo turbulento y/o flujo con baja fuerza de cizallamiento induce la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1)⁵, la hiperlipidemia puede inducir la expresión de VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), pero la LDL oxidada induce la expresión endotelial de ICAM-1 y VCAM-1^{12, 13}. Estas dos moléculas se consideran proinflamatorias y atraen a los linfocitos T y a los monocitos circulantes. Por otra parte, el endotelio disfuncionante, expresa en su luz P-selectina y E-selectina, moléculas de adhesión que participan en el reclutamiento de monocitos y linfocitos T⁵. Se cree que las selectinas (P-selectina y E-selectina) son las que favorecen que los monocitos y linfocitos T, tras contactar con la pared vascular permanezcan adheridos a ésta, y que rueden por la superficie endotelial (a este proceso se ha denominado «rolling») en la misma dirección de la corriente sanguínea. Esto favorece el contacto



de la superficie endotelial con las células implicadas y que realicen una adhesión firme, mecanismo en el que se implican las integrinas (ICAM-1 y VCAM-1). Son las integrinas junto con la denominada PECAM las implicadas en la migración hacia el espacio subendotelial¹⁴.

LESIONES ARTERIOSCLERÓTICAS AVANZADAS

Se consideran lesiones avanzadas aquellas en las que se da una alteración estructural secundaria a la acumulación de células, lípidos y componentes de matriz¹⁵. Se asocian a fenómenos de reparación y se acompañan de engrosamiento de la íntima y deformación de la pared vascular. Estos criterios son histológicos, de modo que dichas lesiones pueden no ser visibles mediante angiografía. Su importancia radica en que son susceptibles de producir complicaciones agudas.

La evolución de la denominada lesión tipo III, si persisten los factores de riesgo, es hacia una lesión más compleja en la que las células espumosas se disponen en múltiples capas junto con células musculares lisas, más abundante lípido extracelular (formando lo que se denomina nucleo lipídico) tejido conjuntivo en una disposición progresivamente más compleja¹⁵, dando la denominada lesión tipo IV. La lesión tipo IV son frecuentes a partir de la tercera década de la vida. Se cree que el nucleo lipídico se forma por la confluencia de los pequeños acúmulos de lípido extracelular descritos en la lesión tipo III. Cuando estas lesiones se desarrollan en gente joven, se disponen en la misma localización en la que se da el engrosamiento adaptativo intimal¹⁵. Característicamente, los nucleos lipídicos son fácilmente objetivables a simple vista en un corte transversal, pero no protuyen hacia la luz, por el remodelamiento del vaso que incrementa su tamaño y compensa el aumento de volumen de la íntima sin obstruir la luz significativamente¹⁶. Así, el vaso visto desde el exterior es irregular por las dilataciones asociadas a estas lesiones.

Entre el núcleo lipídico y la superficie endotelial, se encuentran células musculares lisas y macrófagos con y sin inclusiones de lípidos, linfocitos y mastocitos. Es frecuente que los macrófagos, linfocitos y células espumosas se vean en áreas de la periferia. Hay además, capilares en los límites del nucleo lipídico más cercanos a la superficie endotelial y a la zona lateral. No es raro encontrar algunas partículas de calcio entre el lípido extracelular.

Estas lesiones son clínicamente relevantes pues son susceptibles de fisurarse, probablemente debido a que entre la superficie endotelial y el nucleo lipídico hay escasas fibras de colágeno, abundantes proteoglicanos, macrofagos, linfocitos y escasas células musculares lisas.

La siguiente característica propia de la evolución de la enfermedad es el aumento de tejido colágeno que se ve en

estas lesiones y que caracteriza a la denominada lesión tipo V¹⁵. Se acompaña de una mayor protusión hacia la luz vascular y también son susceptibles de asociarse a hematomas, o fisuras con trombosis aguda sobreimpuesta que incrementa subitamente el grado de estenosis, lo que puede asociarse a síntomas agudos o no. En estas lesiones ya hay alteración de la capa media de la pared vascular: las células musculares lisas de la túnica media se ven en disposición irregular y junto a células espumosas, macrófagos y linfocitos. Es característico que, de forma muy similar a los procesos inflamatorios, los linfocitos T y B se acumulen en las zonas perivasculares de la placa, (adyacentes a los vasa vasorum), donde también se encuentran células plasmáticas¹⁷. La importancia del componente inflamatorio se ha puesto de manifiesto al comprobarse que marcadores sistémicos de inflamación tiene significado pronóstico en esta enfermedad⁶⁵ posiblemente indicando enfermedad activa y/o extensa.

La capa íntima presenta un incremento importante del contenido de colágeno y de células musculares lisas de fenotipo sintético. En algunos puntos, el acúmulo de tejido nuevo es el resultado de una reabsorción de un hematoma intramural. El origen de estos hematomas puede estar en relación con la mayor presencia de capilares y su mayor tamaño en estas lesiones¹⁵, apareciendo también estos vasos en el tejido conjuntivo nuevo.

Típicamente estas lesiones aparecen como múltiples capas de núcleos lipídicos separados por haces de tejido conjuntivo denso y en disposición irregular. Se cree que los nucleos lipídicos se van disponiendo según la estenosis asimétrica que induce la lesión, de manera que se va redistribuyendo la región de mayor tendencia a el depósito de lípidos¹⁸. Dado que no es raro encontrar hematomas en reabsorción en estas lesiones, se cree que la organización de trombos y hematomas hace que se den estos haces colágenos, y que la presencia de macrófagos en ese proceso supone la base para que se den distintos nucleos lipídicos entre los haces y la superficie endotelial¹⁵.

A la lesión anteriormente descrita se la denomina lesión tipo Va para distinguirla de otros subtipos de lesión tipo V más complejos y con fisiopatología más discutida. En algunos casos, se dan lesiones similares pero con abundantes áreas de calcificación que posiblemente sustituyen nucleos de lípido extracelular y restos de células. Esas lesiones se denominan tipo Vb¹⁵ o tipo VII^{19,20}. En otras ocasiones, y más frecuentemente en las arterias de las extremidades inferiores²¹, la íntima es reemplazada por tejido fibroso y apenas quedan restos de lípidos. Se cree que provienen de la organización de trombos que no han llegado a ser oclusivos, junto con la extensión de la fibrosis hacia zonas vecinas^{19,20}. El mayor estrés de pared al que están sometidas las arterias donde estas lesiones son más frecuentes puede ser un papel determinante en su aparición, junto con la reabsorción de los nucleos lipídicos. Esta lesión

J. OSENDE y cols.



se denomina tipo Vc¹⁵ o tipo VIII^{19,20} y al igual que la Vb, no es tan susceptible de producir clínica aguda como la Va, pero sí son más estenóticas que la tipo Va.

Las lesiones tipo IV y Va son las responsables de la mayoría de los síndromes coronarios agudos, al presentar una disrupción de la superficie, un hematoma, hemorragia o un trombo en su superficie. A estas lesiones asociadas a alguno de estos epifenómenos se denomina lesión complicada o lesión tipo VI¹⁵. En autopsias de individuos sanos, se ha visto que las lesiones fisuradas y con trombo son más frecuentes que las manifestaciones clínicas que pueden provocar²² por lo que se cree que la mayoría de estas fisuras se resuelven con un trombo mural no suficientemente oclusivo que posteriormente se organiza mediante reabsorción y formación de tejido fibroso. De esta forma, la enfermedad progresiona rápida y silente hacia las lesiones más estenóticas (tipo Vb y Vc), llamándose a esto progresión intermedia.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PROGRESIÓN HACIA LESIONES AVANZADAS

La progresión de la arteriosclerosis en humanos no es lineal ni predecible, encontrándose con frecuencia lesiones avanzadas en la proximidad de lesiones intermedias, posiblemente porque hay áreas donde el desarrollo de la enfermedad sea más rápido o favorable. La progresión es directamente proporcional a los factores de riesgo presentes en un individuo.

Los procesos que conducen hacia la progresión de la arteriosclerosis hasta formar las lesiones avanzadas se han estudiado en profundidad y comprenden múltiples interacciones celulares y sistemas redundantes de señales intercelulares. Aunque la descripción exhaustiva de este proceso va más allá del propósito de esta obra, se puede resumir centrándose en las acciones descritas de cada grupo celular.

Monocito/Macrófago. Los monocitos circulantes son reclutados desde el torrente sanguíneo de forma precoz en las áreas que después desarrollan lesiones. Ese reclutamiento requiere la presencia de las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 en el endotelio. La expresión de estas moléculas en la superficie endotelial es inducida fuertemente por la ox-LDL en la íntima y se ha demostrado, en un modelo experimental, que el bloqueo de ambas previene el acúmulo de monocitos en las lesiones²². Los monocitos circulantes, una vez que abandonan el vaso, se convierten en macrófagos, con un fenotipo específico que depende del tejido que ocupan³⁶. Una vez fuera del torrente circulatorio, los monocitos requieren la presencia del factor estimulante de colonias macrofágicas (M-CSF) para sobrevivir de forma prolongada y no activar el ciclo de muerte celular programada (apoptosis). La fuente de este factor, está en los propios macrófagos, endotelio y linfocitos, permitiendo a los

macrófagos sobrevivir de forma prolongada. Además, en la interacción entre las células endoteliales y los monocitos, se da un intercambio de señales que inducen la síntesis de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)²³, favoreciendo la entrada de este tipo de células. La misma interacción induce la síntesis y liberación de otras citoquinas como interleukina-8 (IL-8) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que estimula la proliferación y migración de las células musculares lisas y la activación de macrófagos. El concepto de «activación» de monocitos/macrófagos supone una serie de cambios que se dan en el metabolismo celular que le permite responder mediante degradación oxidativa a determinados estímulos y sintetizar enzimas que degradan la matriz (metaloproteinasas de matriz), factores quimiotácticos para macrófagos, células musculares lisas y linfocitos y factores que regulan la función y crecimiento de estas células³⁶. Una de las consecuencias de la activación es la síntesis y expresión de factor tisular en su membrana, siendo por tanto lesiones muy trombogénicas si se ponen en contacto con la luz vascular³⁶.

Los macrófagos son capaces de oxidar las moléculas de LDL por varias vías²⁷ y lo hacen en mayor medida que las células endoteliales. El exceso de ox-LDL es citotóxico²⁸, creándose un ambiente nocivo que favorece la muerte celular y la inflamación.

Aunque los macrófagos pueden ejercer una acción protectora en las lesiones iniciales, a medida que la lesión se complica acaban favoreciendo la progresión de la enfermedad. Se cree que la supervivencia de los macrófagos en la lesión es limitada y que se acaba produciendo la muerte celular, ya sea por apoptosis o por necrosis (por el efecto de la citotoxicidad de las ox-LDL, entre otros). Esto conlleva la liberación al medio del contenido citoplasmático, de lo que destaca el colesterol y los enzimas proteolíticos, de modo que se iría formando lo que posteriormente es el núcleo lipídico. Esta teoría se apoya por la presencia de unos valores altos de la proteína HSP-70 (heat shock protein-70) en las lesiones de arteriosclerosis, proteína que se expresa en situaciones de estrés metabólico, y es más abundante en las zonas donde hay nucleo lipídico²⁴. También se ha demostrado que en el nucleo lipídico no hay células pero sí quedan estructuras antigénicas específicas de macrófagos^{25,26}.

La distinción entre la muerte celular por apoptosis o por necrosis en las lesiones arterioscleróticas puede ser importante. La apoptosis es una muerte celular programada mediante un ciclo complejo y no se acompaña de inflamación (aunque si puede quedar en el medio el colesterol citoplasmático), mientras que la necrosis se acompaña de inflamación y liberación al medio sustancias con acción biológica (incluidas enzimas proteolíticas). El balance entre apoptosis y necrosis podría condicionar el desarrollo de la lesión y cabe la posibilidad de que algún factor de riesgo mueva la balanza en un sentido u otro. Los macrófagos juegan un papel importante



DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

en la inestabilidad de la placa de ateroma, como se comentará más adelante.

Linfocitos. La presencia de linfocitos B y T, mayor en las lesiones avanzadas²⁹, ha hecho plantearse la posibilidad de un componente inmune, además del inflamatorio, en el desarrollo de la arteriosclerosis. La expresión de VCAM-1 por las células endoteliales recluta linfocitos, además de monocitos, de modo que en las lesiones avanzadas, un 10-20% de las células expresan antígenos propios sobre todo de linfocitos T, y de ellas 2/3 son CD4+ y el resto CD8+. La ausencia de granulocitos podría explicarse por la falta de afinidad de la VCAM-1 para este grupo celular.

Tanto las células endoteliales, como los macrófagos y las células musculares lisas son capaces de presentar antígenos a los linfocitos T. Se cree que los linfocitos B son estimulados para producir anticuerpos en la lesión. Se ha identificado la presencia de anticuerpos anti ox-LDL en suero humano³⁰ y sus títulos se corresponden con la extensión de la arteriosclerosis³¹.

Los linfocitos son además importantes productores de citoquinas mediadoras de la inflamación. Entre ellas están la interleukina-1, el interferón-gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Estas citoquinas inducen activación de los macrófagos (fundamentalmente el IFN- γ) y la síntesis de moléculas de adhesión por el endotelio. Las células musculares lisas, así como los linfocitos expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II (HLA-DR) en las lesiones de arteriosclerosis, indicando una activación inmune³².

Estudios recientes usando modelos de ratones transgénicos, han ayudado a comprender qué papel juega el sistema inmune en la arteriosclerosis³²⁻³⁵. Se puede concluir que en ausencia de linfocitos T CD4+, se reduce la formación de estrías grasas, teniendo un efecto protector sobre el desarrollo de arteriosclerosis; y que la carencia de linfocitos B y T se acompaña de una menor arteriosclerosis ante un estado de hiperlipidemia moderado, pero ante cifras muy altas de colesterol, no observa ese beneficio. También se observó que ante la ausencia de respuesta al IFN- γ , las lesiones mostraban menor celularidad y más colágeno, ya que de hecho, el IFN- γ inhibe la producción de colágeno³⁷, lo que puede estar implicado en la debilidad de la cubierta fibrosa de la placa, que favorezca la rotura o fisura de la misma.

Célula Muscular Lisa. Las células musculares lisas de la capa media arterial son componentes esenciales para la formación de la placa de arteriosclerosis, y son las principales productoras de tejido conectivo en la lesión⁵. Las células musculares lisas tienen una respuesta distinta ante un mismo estímulo, que depende del órgano en el que se encuentren. El hecho de que su origen embrionario no sea común a todas, sino que provengan de las células parenquimatosas del órgano en el que se encuentran, podría explicar esa heterogeneidad en la respuesta. Se cree que en las lesiones ateromatosas, algunas células musculares lisas son capa-

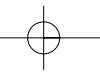
ces de replicarse de forma intensa, mientras que otras apenas lo hacen³⁷. Se distinguen dos fenotipos, contráctil y sintético. El fenotipo contráctil, representado por una célula con numerosos miofilamentos en el citoplasma y aparato contráctil, que responde a agentes vasoactivos, es el que se encuentra normalmente en la pared de los vasos. El fenotipo sintético apenas tiene miofilamentos, y presenta un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso desarrollado, propio de células encargadas de síntesis y secreción de proteínas. El fenotipo sintético responde a mitógenos y factores presentes en la placa, y se da sobre todo en las lesiones tipo IV y V. Con frecuencia se las ve en la íntima rodeada de una membrana basal engrosada, lo que se ha considerado como un intento de formar una matriz de anclaje celular para restaurar la arquitectura tisular³⁸.

Las células musculares lisas, estimuladas por factores sintetizados por los macrófagos y los linfocitos, así como por factores segregados por las plaquetas, migran desde la capa media y participan en la incorporación de colesterol en forma de ox-LDL a través de receptores inespecíficos (scavenger receptor)⁵ hasta formar células espumosas. Otra acción resultante de la interacción con las citoquinas es la de la síntesis de colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, fundamentales en la formación de las lesiones arterioscleróticas⁵. Además se las considera capaces de sintetizar factores de crecimiento y citoquinas que modulan la acción de linfocitos y macrófagos.

En la transición desde estría grasa hacia lesiones intermedias se dan regiones focales y difusas de muerte celular. Se ha puesto en evidencia que las células musculares lisas de las estrías grasas muestran un incremento de la susceptibilidad a la apoptosis, sobre todo las que se encuentran en las capas más profundas de dichas estrías³⁹ que es donde se ven más restos compatibles con pérdida celular. La muerte de células musculares lisas cargadas de lípidos contribuye a la formación del nuclo lipídico y también está implicada en la inestabilidad de la placa.

Las células musculares lisas de fenotipo contráctil de la proximidad de las lesiones arterioscleróticas tienen además una alteración de su función y de su regulación que las hace más tendientes a producir vasoconstricción anómala. De hecho, la presencia de vasospasmo coronario se produce con frecuencia cuando la lesión no ha producido clínica aguda⁴⁰.

Plaquetas. La importancia de las plaquetas en la progresión de la arteriosclerosis viene dada no solo por su participación en la formación del trombo cuando la superficie luminal de la placa se altera, sino por los factores que producen. La pérdida de la continuidad endotelial debido al mayor estrés y el efecto citotóxico de los componentes de la lesión expone el colágeno de la membrana basal, al cual se adhieren plaquetas circulantes, formando una capa que sirve para activar la coagulación y formar trombina que estimulará la agregación



J. OSENDE y cols.

**Tabla I Funciones del endotelio**

- Barrera selectiva de componentes de macromoléculas y solutos.
- Superficie no trombogénica mediante la producción de:
 - Prostaciclina (PGI2)
 - Heparan-sulfato
 - ecto-ADPasa
- Mantenimiento del tono vascular
 - Vasodilatadores: Oxido nítrico, PGI2
 - Vasoconstrictores: Endotelina y angiotensina II
- Formación y secreción de citoquinas y factores reguladores del crecimiento celular.
- Síntesis y secreción de componentes de la matriz intercelular: membrana basal, proteoglicanos, proteínas de matriz.
- Regulación de la interacción con los leucocitos.

plaquetaria y la formación de un trombo mayor⁴¹. Este proceso, que es común y con frecuencia asintomático, se acompaña de liberación de factores de crecimiento como el PDGF, FGF (fibroblast growth factor), EGF (endothelial growth factor) y TGF-alfa y TGF-beta (transforming growth factor). Estos factores están presentes en los gránulos alfa plaquetarios, también son sintetizados por los macrófagos y ejercen una acción mitogénica quimiotáctica sobre las células musculares lisas fundamentalmente. Posiblemente es el PDGF uno de los más importantes, induciendo un aumento de la fagocitosis, de la incorporación de LDL, cambios en el fenotipo celular, proliferación; y tiene un potente efecto vasoactivo. Sus múltiples acciones se explican por ser un dímero con distintas isoformas, influyendo además los distintos receptores de PDGF de cada grupo celular⁴¹.

ENDOTELIO. Las funciones del endotelio se resumen en la tabla I. En condiciones normales, el endotelio arterial se ve sometido a una serie de fuerzas mecánicas derivadas del flujo pulsátil, fuerza de cizallamientos del fluido, estiramientos cíclicos y presiones oscilantes⁴². Numerosas observaciones *in vivo* sugieren que esas fuerzas hemodinámicas alteran la estructura y función del endotelio. Esas alteraciones incluyen una incrementada permeabilidad a macromoléculas (entre ellas a las LDL), daño y reparación de células endoteliales, expresión de moléculas de adhesión y reclutamiento de células monocíticas, en áreas de ramificaciones y bifurcaciones⁴². También la disposición de las células endoteliales varía respecto a la normal, con alineamiento axial en regiones de flujo laminar y aparición de células con morfología elipsoidal en regiones de flujo turbulento. Numerosas evidencias sugieren que las fuerzas biomecánicas influyen en la expresión de genes con importancia en la fisiopatología de la arteriosclerosis, lo que está siendo motivo de investigación con modelos de ratones transgénicos⁴². Estos

procesos que se dan en condiciones normales son los que determinan las áreas vulnerables al desarrollo de arteriosclerosis.

La hiperlipidemia y la presencia de ox-LDL somete al endotelio a cambios independientes en su función, con un incremento de la permeabilidad a macromoléculas y adhesión activa de leucocitos^{43,44} lo cual se relaciona con una menor disponibilidad de óxido nítrico (NO)⁴⁴. Posiblemente debido al efecto citotóxico de la ox-LDL y los mediadores celulares, junto con la reología, las células endoteliales presentan un recambio acelerado sobre las lesiones que se acompaña funcionalmente de disfunción endotelial, y ocasional pérdida de células que permiten que las plaquetas se adhieran y liberen mediadores.

El endotelio de las lesiones ateromatosas pierde parte de su acción anti-trombogénica. Por un lado la adhesión de monocitos a las células endoteliales y los productos derivados de los macrófagos producen una contraregulación de la producción de NO de las células endoteliales²³. Además, la misma interacción con los monocitos reduce el potencial anticoagulante del endotelio²³.

Otro de los procesos en los que se involucra el endotelio es en la formación de vasos en las lesiones avanzadas desde la luz, junto otra neovascularización proveniente de la adventicia⁵. Los microvasos de esas lesiones son fuente de hemorragia intraplaca que pueden contribuir a la aparición de síntomas por mecanismos de trombo-embolia.

Trombosis. El papel de la trombosis en la progresión de las lesiones de arteriosclerosis es uno de los más importantes. Se sabe que en la cuarta década de la vida, es frecuente la presencia de lesiones avanzadas que contienen trombos¹⁵. El análisis de estos trombos demuestra que son con frecuencia de distinta evolución temporal y tamaño, no siendo raro ver capas de trombos de distintas edades^{15,43}. La mayoría de los trombos provienen de fisuras que no llegan a exponer el núcleo lipídico y sobre las que se forman trombos murales que si no son lisados por el sistema fibrinolítico, ponen en marcha mecanismos que favorecen el crecimiento de la placa. Por un lado, las células endoteliales tienden a cubrir el trombo, y además citoquinas liberadas por las plaquetas, leucocitos, células endoteliales⁴⁴ y la trombina ejercen una acción sobre las células musculares lisas que hacen que migren, proliferen, sinteticen colágeno y organicen el trombo, quedando finalmente tejido conjuntivo (se iría pasando de una lesión tipo IV a una tipo V). Este proceso se repite de modo que se dan trombos de distintas edades que pueden formar capas. La incorporación de trombos en una lesión, permite el crecimiento más rápido de la placa, y va aumentando el grado de obstrucción al flujo.

También hay evidencia de que algunos hematomas se forman por hemorragias de los *vasa vasorum* de las placas⁴⁵ y hay ocasiones en las que la trombosis se pro-



DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

duce sin que se objetive una erosión o pérdida de continuidad, posiblemente por cambios en el flujo sanguíneo debido a la deformidad impuesta por una lesión o la presencia de una obstrucción más proximal, junto con la pérdida del efecto antitrombótico del endotelio¹⁵.

La consecuencia de la fisura o de la trombosis es muy variable. Un trombo pequeño es más común y produce progresión de la enfermedad. Cuando el trombo es grande, tanto por factores sistémicos que favorecen un mayor trombogenicidad como por factores locales, como la exposición del núcleo lipídico al torrente sanguíneo⁴⁶, produce obstrucción aguda al flujo y es la base de los síndromes coronarios agudos.

ARTERIOSCLEROSIS SIN FACTORES DE RIESGO

La teoría de la arteriosclerosis como respuesta a un insulto crónico contrasta con el hecho de que el 25% de las muertes por cardiopatía isquémica en varones y el 15% en mujeres, ocurran en personas en los que los factores de riesgo clásicos (tabaquismo, hipertensión arterial e hiperlipidemia) están comprendidos en los dos quintiles inferiores de la población general⁷⁴.

Además de los factores genéticos, que explicarían la mayor incidencia de enfermedad coronaria en miembros de una misma familia, hay otras variables que considerar. La presencia de enfermedades asociadas a desarrollo de arteriosclerosis precoz pero poco manifiestas siempre se debe tener en cuenta como ocurre en casos de pseudoxantoma elástico^{74b}.

Factores Nutricionales. Recientemente ha habido un renovado interés por el perfil lipoproteico que se da horas después de la ingesta, la llamada hiperlipidemia postprandial. Se ha visto que las estrías grasas tienen capacidad de incorporar remanentes de quilomicrones y que en individuos normolipémicos con enfermedad coronaria, hay una reducción del aclaramiento de quilomicrones que puede ir asociada a un menor aclaramiento de la apoproteína B⁷⁵. La composición de los quilomicrones y su cinética dependen en parte del contenido en lípidos de los enterocitos, lo que depende de la dieta. Ante una dieta con alto contenido en colesterol, los quilomicrones incorporan menos colesterol y la colesterolemia se incrementa durante las siguientes horas (hasta 7 horas después de la ingesta)⁷⁶.

Algunos constituyentes de la dieta tienen la potencialidad de alterar favorablemente la fisiopatología de la arteriosclerosis. Las frutas y los vegetales son fuentes de vitaminas antioxidantes, si bien sus efectos cardio-protectores van más allá del aporte de estas vitaminas. Los flavonoides, un grupo de antioxidantes polifenólicos presentes en los vegetales, frutas y vino tinto, pueden explicar parte de la diferencia en enfermedad cardiovascular que hay entre individuos y entre países según dos estudios recientes^{77,78}. Algunos micronutrientes que

contienen azufre han sido también considerados como beneficiosos desde el punto de vista cardiovascular. El ajo, un componente típico de dietas de países con baja incidencia de cardiopatía isquémica, tiene la capacidad de favorecer una reducción de los niveles de colesterol de hasta un 9%, tiene un efecto antiagregante y disminuye la tensión arterial⁷⁹. En un modelo experimental de arteriosclerosis se vio que la incorporación de extractos de ajo reducía significativamente el desarrollo de arteriosclerosis y la proliferación de células musculares lisas⁷⁹. La incorporación de nueces a la dieta, manteniendo el aporte de calorías, también tiene efectos positivos sobre la colesterolemia⁸⁰.

Depósitos de hierro y arteriosclerosis. Se ha puesto en relación altos niveles de depósitos de hierro y el desarrollo de arteriosclerosis, hipótesis que se explica por la participación de iones de hierro en la oxidación de las LDL⁸¹. Sin embargo, los resultados dispares de estudios clínicos publicados no permiten establecer una relación causal entre niveles altos de ferritina sérica y arteriosclerosis⁷⁴. La inflamación crónica presente en la arteriosclerosis extensa puede explicar dichos niveles de ferritina sérica⁷⁹.

Modificaciones oxidativas de las LDL. Se cree que la oxidación de las LDL en la placa de ateroma tiene una gran variabilidad entre individuos, pudiendo influir en que pacientes con los mismos niveles de lípidos tengan muy distinta evolución clínica o que pacientes con el mismo grado de lesiones coronarias tengan niveles de LDL muy diferentes⁸.

Papel de los agentes infecciosos en la arteriosclerosis. En los últimos años ha habido gran interés en la participación de ciertos agentes infecciosos en la arteriosclerosis. Este hecho viene dado porque más de 20 estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre serología positiva a *Chlamydia pneumoniae* y arteriosclerosis y además se ha objetivado la existencia de este microorganismo en las lesiones ateromatosas mediante múltiples técnicas, junto con su ausencia en vasos normales. Otros patógenos como el citomegalovirus, el virus herpes simple tipo I y II, también han sido relacionados con la arteriosclerosis. El hecho de que los grandes ensayos clínicos como el Wizard o el ACADEMIC⁸² dieran resultados negativos quitaron interés al tema. No obstante, este hecho no descarta que los microorganismos jueguen un papel en la arteriosclerosis, si bien el mecanismo puede ser distinto.

En general, todos estos microorganismos tienen una serie de características comunes: son patógenos intracelulares obligados, inducen la producción de anticuerpos que persisten durante toda la vida y pueden dar una infección latente que persiste de por vida. Este hecho unido a otros datos disponibles ha dado lugar a hipótesis alternativas⁸³ a la de la infección directa del vaso como mecanismo que explique la relación entre estos agentes y la arteriosclerosis. Estas son: 1) teoría de la carga patógena. Basada en estudios epidemiológicos

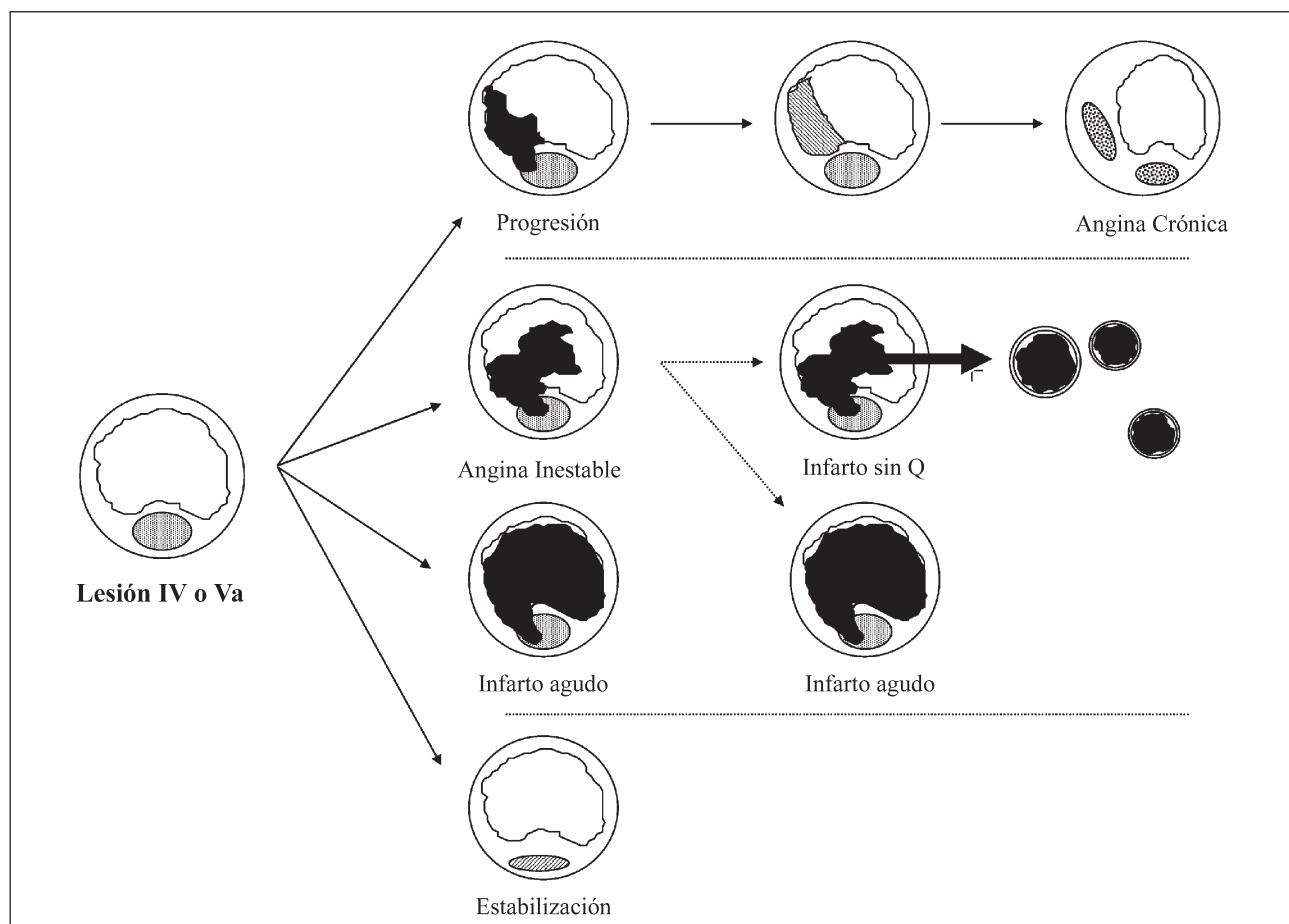


Fig. 2.—Esquema sobre las posibles evoluciones de una lesión vulnerable (tipo IV o Va). (Véase texto). La reabsorción de un trombo mural no oclusivo conlleva un crecimiento de la placa, que progresivamente se hace más estenótica, cambiando la lesión hacia un tipo más fibrótico, con o sin calcificación, que puede condicionar un cuadro de angina de esfuerzo o eventualmente ocluir completamente el vaso con la posibilidad de producir un infarto. Si el trombo es suficientemente grande produce un SCA. El cuadro de angina inestable puede dar lugar a un infarto agudo si aumenta el crecimiento del trombo, o bien producir una embolización distal a un vaso más pequeño (una de las bases fisiopatológicas del infarto sin ascenso del segmento ST). La estabilización, típicamente conseguida tras un periodo de normalización de la lipemia, se asocia a una reducción del contenido de lípido que suele formar cristales, la capa fibrosa se hace más gruesa etc, reduciendo factores que hacen a la placa vulnerable.

tanto transversales como prospectivos, consideran que el conjunto de infecciones por microorganismos intracelulares que ejerzan una infección prolongada o latente (carga patógena) modifica desfavorablemente la historia natural de la arteriosclerosis^{84,85}. 2) El denominado mimetismo, un fenómeno frecuente en la respuesta inmune por el que anticuerpos frente a proteínas bacterianas muy conservadas en la evolución (con homología de secuencias alta entre especies) pueden interaccionar con proteínas humanas. Se ha visto que existe una reacción cruzada entre la HSP60 humana y la HSP65 de las micobacterias, y que la respuesta inmune a HSP65/60 puede mediar citotoxicidad vascular en células endoteliales sometidas a estrés⁸⁶. En la misma línea se ha comprobado que niveles altos de anticuerpos anti

HSP65 mycobacteriana se asocia a arteriosclerosis^{87,88} y mortalidad cardiovascular⁸⁹.

LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Las placas tipo IV y Va son las que con mayor frecuencia se asocian a la aparición de síndromes coronarios agudos (SCA)¹⁵, estando aceptado que en la mayoría de los casos son defectos en la continuidad de las placas los que determinan la formación de un trombo que produce reducción del flujo sanguíneo (fig. 2). Estas placas antes de producir clínica no suelen ser significativamente estenosantes, como se vió en estudios prospectivos angiográficos⁴⁷ y de anatomía patológica^{48,49}.



DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los estudios de patología demostraron que la mayor parte de las fisuras son longitudinales⁴⁸ y que hay una relación entre el tamaño de la fisura y el del trombo.

VULNERABILIDAD DE LA PLACA

¿Que factores hacen a esas placas vulnerables ? Estudios de autopsias⁵⁰⁻⁵³ han demostrado que las placas que producen roturas importantes suelen tener una capa fibrosa fina, con grandes acumulos de lípidos y células espumosas. Las zonas de rotura tienen con frecuencia una infiltración de células inflamatorias (linfocitos T y macrófagos) con marcadores de activación inflamatoria y un escaso número de células musculares lisas.

El tamaño del nucleo lipídico confiere vulnerabilidad a la placa, de manera que cuando ocupa el 40% o más del total del área de la lesión, se le considera de alto riesgo de rotura⁵³. La mayoría de los trombos (83%) parecen formarse desde el nucleo lipídico⁴⁸, que es el componente más trombogénico de la placa⁴⁶, el resto de los casos sobre tejido de colágeno expuesto tras la rotura. Los ésteres de colesterol presentes en las placas vulnerables son de consistencia líquida a temperatura corporal, condicionando que la lesión sea blanda. La cristalización del colesterol tiene el efecto contrario y este cambio en la composición es algo que se produce tras reducir cronicamente los niveles de lípidos, estabilizarse la placa y disminuir los eventos.

La capa fibrosa que cubre el nucleo lipídico está compuesta en su inicio por numerosas células musculares lisas²⁰ que a medida que la lesión progresas van reduciéndose en número⁵³, lo cual puede ser debido a apoptosis³⁹ o necrosis. Además la zona de la capa fibrosa más fina es precisamente en la unión a la base, el sitio que más tensión soporta debido a las fuerzas biofísicas a las que se somete la arteria. Dichas fuerzas comprenden compresión, flexión, estiramiento y expansión, y son las coronarias las arterias que probablemente sufran más este factor mecánico que contribuye a la rotura de la placa por un mecanismo de fatiga⁵⁴.

El progresivo menor número de células musculares lisas puede alterar la reparación o la composición de la capa fibrosa y hacerla más vulnerable. Además, hay un incremento de la degradación del colágeno, inducido por la secreción al medio de enzimas que rompen y digieren secuencialmente tanto el colágeno como otros componentes de matriz⁵⁵. Los macrófagos activados son los productores de las metaloproteinasas de matriz (MMP), de las cuales, la denominada MMP-1 cataliza la rotura inicial de la triple hélice del colágeno, permitiendo que las denominadas gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) sigan el catabolismo. La estromlesina o MMP-3 degrada la elastina y componentes de los proteoglicanos.

Por tanto hay bases para creer que en las placas inestables la formación de colágeno es menor por estar inhi-

bida, haber un menor número de las células que lo producen, y producirse un aumento de la degradación, condicionando una debilidad de la capa fibrosa que hace que se rompa generalmente en el punto más frágil, la base⁵⁵. Aunque no se sabe cuales son los estímulos para la síntesis de estas citoquinas en la aterosclerosis, las moléculas de ox-LDL podrían perfectamente realizar ese papel. Ello explicaría otro medio por el cual la reducción de colesterol se asocia con una reducción de los eventos, al disminuir el ox-LDL de la placa.

FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMACIÓN DE TROMBOS CORONARIA AGUDA

Factores locales. El grado de rotura de la placa (erosión, fisura o ulceración) y el grado de estenosis que causan la rotura y el trombo, son factores que influyen en la evolución inmediata. La ulceración profunda expone al torrente circulatorio elementos de alto poder trombogénico como el núcleo lipídico. Este induce la formación de trombos hasta 6 veces mayores que otros elementos de la placa⁴⁶. Se cree que la alta trombogenicidad puede deberse al factor tisular y los activadores plaquetarios de los macrófagos⁵. El cambio geométrico brusco secundario a la rotura de la placa somete a la sangre arterial a un incremento de las fuerzas de cizallamiento, que produce una intensa activación de las plaquetas, que se depositan inicialmente en el apex de la placa⁵⁷.

Factores sistémicos. La trombosis focal sobre la placa complicada puede estar influida por un estado de hipercoagulabilidad sistémico. La diabetes mellitus por ejemplo supone un estado hipercoagulable, como la hiperlipidemia. Cuando hay niveles altos de LDL, las plaquetas presentan una mayor adhesión, agregación y secreción⁵⁸. Los pacientes con niveles de fibrinógeno por encima de lo normal tienen más complicaciones de aterosclerosis que lo esperado, constituyendo un factor de riesgo por sí mismo⁵⁹. El tabaquismo además de alterar la función endotelial, se asocia a unos niveles mayores de fibrinógeno⁶⁰. La lipoproteína a, con una estructura similar a la del plasminógeno, es un factor de riesgo coronario y se cree que posiblemente inhibía la fibrinolisis reduciendo la capacidad de formar plasmina⁶¹. Unos niveles altos de catecolaminas pueden producir activación plaquetaria junto con vasospasmo y puede ser el nexo de unión entre el ritmo circadiano de presentación de eventos cardiovasculares, el estrés emocional, el estrés físico en individuos sedentarios y el tabaquismo.

Estos factores pueden influir sobre el tamaño del trombo que se forma ante una circunstancia relativamente frecuente como la rotura de una placa⁶². La presencia de oclusiones coronarias agudas sobre lesiones ateroscleróticas ligeras-moderadas que no presentan

J. OSENDE y cols.



fisuras¹⁵, sino únicamente pérdida de endotelio, posiblemente están relacionadas con un estado sistémico de hipercoagulabilidad.

FACTORES DESENCADENANTES DE LOS SCA

La distribución temporal no aleatoria de los eventos agudos cardiovasculares y la presencia frecuente de factores desencadenantes no tiene una fisiopatología establecida pero se cree que algunos factores pueden influir. La rotura de la placa puede ocurrir como consecuencia de un incremento de la actividad simpática (estrés físico o psíquico) que eleve la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la circulación coronaria⁶³ de modo que aumenten las fuerzas sobre la placa vulnerable. El efecto beneficioso que tienen los betabloqueantes en la prevención secundaria del infarto de miocardio puede estar relacionado con la capacidad que tienen estos fármacos para modular la actividad simpática y reducir las fuerzas mecánicas y hemodinámicas que pueden desencadenar una crisis⁶³. De hecho estos fármacos reducen la incidencia de infarto de miocardio en un 25% sin producir ningún cambio favorable en la evolución de la aterosclerosis.

La trombosis puede formarse sobre un trombo previo que cubría una placa que recientemente se ha fisurado. Ese fenómeno de crecimiento súbito de un trombo sobre placas previamente fisuradas, quizás influido por una hiperagregabilidad y/o hipercoagulabilidad transitoria, es un mecanismo importante en la génesis de los SCA⁶⁴. La presencia de capas de trombos sobre lesiones complicadas que llegan a ocluir el vaso, se ha descrito al analizar coronarias de pacientes con infarto agudo de miocardio y muerte súbita⁶⁴.

El grado de vasoconstricción que se da sobre una lesión aterosclerótica se debe de tener en cuenta como componente en los SCA. La clínica puede ser indistinguible, y no se conoce si la vasoconstricción puede desencadenar la rotura de una placa vulnerable. La vasoconstricción sobre la lesión aguda acompaña con frecuencia a la rotura de la placa y favorece una mayor reducción del flujo ante un trombo no oclusivo⁶³. No es raro encontrar en la práctica clínica episodios de isquemia prolongada que remiten con la administración de nitratos.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA TROMBOSIS CORONARIA

Los SCA no son siempre consecuencia de una trombosis coronaria asociada a una placa de ateroma. La angina inestable definida clínicamente, es la consecuencia de una trombosis coronaria en aproximadamente un 60-70% de los casos, siendo el resto la con-

secuencia de un incremento del consumo miocárdico de oxígeno por distintas causas. Un infarto de miocardio se puede producir tanto por una embolia coronaria, una disección espontánea coronaria, una vasculitis o un eposodio de isquemia prolongada. No obstante, la patogénsis fundamental de la enfermedad coronaria inestable es la formación de un trombo sobre una placa avanzada, que produce una reducción aguda de flujo sanguíneo (fig. 2).

El grado de estenosis que produzca el trombo y su resistencia a ser lisado o fragmentado (factores locales y trombogénicos) va a condicionar una oclusión de distinto grado de severidad y duración. Generalmente los casos en los que se da una rotura profunda de la placa con ulceración y exposición al torrente sanguíneo del núcleo lipídico, colágeno, factor tisular y otros elementos de la placa, condiciona una oclusión trombótica total y relativamente persistente que resultará en un infarto de miocardio típico^{15, 63}. Fracturas menos profundas de la placa y/o factores sistémicos y locales más favorables, condicionarían que el trombo ocasionara una estenosis severa capaz de comprometer subitamente el aporte de oxígeno al miocardio, pero que no llegaría a dar necrosis, es decir, un episodio de angina inestable. Una lisis parcial o fragmentación de este trombo puede contribuir a que el cuadro se circunscriba a un episodio de angina inestable y la embolización de fragmentos pequeños de este trombo daría lugar a una elevación de los niveles de troponinas (infarto de miocardio sin ascenso del segmento ST). Los casos en los que el trombo inicial se fragmenta en porciones relativamente grandes y producen embolizaciones distales pueden producir necrosis de áreas parcheadas dentro de un territorio concreto, sin repercusión electrocardiográfica de necrosis transmural, esto es, un infarto de miocardio mayor.

Estudios angiográficos tienden a confirmar esta secuencia de eventos. Casi el 70% de las lesiones responsables de la angina inestable producían previamente una estenosis menor del 50%⁶⁶. La angiografía coronaria realizada dentro de las primeras horas de evolución de los SCA revela imágenes compatibles con esta fisiopatología descrita en la anatomía patológica⁶⁷. Son frecuentes en la angina inestable, las lesiones excéntricas, estenosantes o en ocasiones obstrucciones abruptas con bordes muy irregulares, frecuentemente con imágenes sugestivas de trombo⁶⁸. En casos de infarto agudo de miocardio se han descrito frecuentemente ulceraciones visibles tras fibrinólisis, imagen que sugiere una rotura profunda de la placa y que tiene significado pronóstico⁶⁹.

En ocasiones el infarto se produce por la obstrucción total de un vaso sobre una lesión crónica severa. Aunque la obstrucción total de lesiones tipo Vb y Vc es un hecho frecuente, pocas veces va asociado a un infarto agudo de miocardio, posiblemente porque la presencia de isquemia previa ha ido desencadenando el desarrollo de circulación colateral⁷¹.



DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

RECURRENCIA, REOCLUSIÓN Y EXCESO PRECOZ DE MORTALIDAD TRAS UN SCA

Tras el evento agudo, permanece dentro de la luz de la coronaria remanentes del trombo que causó dicho episodio, lo que supone un elemento que puede generar nuevos trombos. Se cree que este trombo residual es el responsable de los reinfartos o de las recurrencias o progresión de la angina inestable. Un estudio con angiografía ha demostrado que hasta 30 días tras un infarto sigue existiendo trombo intracoronario⁷⁰. Esto supone que aunque se haya superado el episodio agudo, permanece un estímulo trombogénico en la lesión que puede facilitar la retrombosis, de la misma forma que se ha visto oclusión coronaria por un trombo formado sobre otros trombo más antiguo⁶⁴. Se especula que este trombo residual puede ayudar a explicar el porqué tras un SCA hay una mayor probabilidad de muerte en los siguientes 6 meses que precisamente se estabiliza tras las primeras 3-4 semanas⁷⁰, y se reduce cuando se administra un tratamiento antiagregante más potente que el proporcionado por el ácido acetil-salicílico⁹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Circulation* 1992; 85:391-405.
2. Davies PF, Robotewskyj A, Griem ML, Dull RO, Polacek DC: Hemodynamic forces and vascular cell communication in arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1301-1306.
3. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer A, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 840-856.
4. Masuda J, Ross R: Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the nonhuman primate: II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 178.
5. Ross R, Fuster V: The pathogenesis of atherosclerosis. En *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Fuster V, Ross R, Topol EJ Eds. Lippincott-Raeven Publishers. Philadelphia, pp. 441-460, 1996.
6. Simionescu N, Vasile E, Lupu F, Popescu G, Simionescu M: Prelesional events in atherogenesis. Accumulation of extracellular cholesterol-rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol* 1986; 123: 109-125.
7. Mora R, Simionescu N: Prelesional events in atherogenesis. Co-localization of apolipoprotein B, unesterified cholesterol and extracellular phospholipid liposomes in the aorta of hyperlipidemic rabbit. *Atherosclerosis* 1987; 67: 143-154.
8. Steinberg D: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-1071.
9. Hessler JR, Morel DW, Lewis LJ, Chisolm GM: Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 215-222.
10. Brown MS, Goldstein JL: Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 223-261.
11. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P: An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytoquine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 197-204.
12. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788-791.
13. Faruqui RM, DiCorleto PE: Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993; 69 (Suppl. S): S9-S29.
14. Frenette PS, Wagner DD: Adhesion molecules. *N Eng J Med* 1996; 334: 1526-1529 y *N Eng J Med* 1996; 335: 43-45.
15. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
16. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
17. Mitchell JRA, Schwartz CJ: Arterial Disease. Philadelphia, Pa: FA Davis Co; 1965.
18. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN: Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018-1031.
19. Stary HC: Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421: 277-290.
20. Stary HC: Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 (Suppl. 1): 17-32.
21. Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele B: Human atherosclerosis, I: cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *Am J Pathol* 1984; 114: 79-93.
22. Kling D, Fingerle J, Harlan JM, Lobb RR, Lang F: Mononuclear leukocytes invade rabbit arterial intima during thickening formation via CD18-and VLA-4-dependent mechanisms and stimulate smooth muscle migration. *Circ Res* 1995; 77: 1121-8.
23. Ikeda U, Takahashi M, Shimada K: Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 1998; 21: 11-14.
24. Berberian PA, Jenison MW, Roddick V: Arterial prostaglandins and lysosomal function during atherogenesis. II. Isolated cells of diet-induced atherosclerotic aortas of rabbit. *Exp Mol Pathol* 1985; 43: 36-55.
25. Tsukada T, Rosenfeld M, Ross R, Gown AM: Immunocytochemical analysis of cellular components in atherosclerotic lesions. Use of monoclonal antibodies with the Watanabe and fat-fed rabbit. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 601-13.
26. Gown AM, Tsukada T, Ross R: Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1986; 125: 191-207.
27. Parthasarathy S, Printz DJ, Boyd JL, Steinberg D: Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 505-510.
28. Cathcart MK, Morel DW, Chisolm GM: Monocytes and neutrophils oxidize low density lipoproteins making it cytotoxic. *J Leuk Biol* 1985; 38: 341-350.
29. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK: Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-138.
30. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witz-

J. OSENDE y cols.

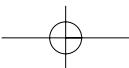


- tum JL: Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1372-1376.
31. Salonen JT, Yla-Herttula S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyssonnen K, Palinski W, Witztum JL: Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-887.
 32. Dansky HM, Charlton SA, Harper MM, Smith JD: T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4642-4646.
 33. Daugherty A, Puré E, Delfel-Butteige D, Leferovich J, Roselaar SE: The effects of total lymphocyte deficiency on the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 1997; 100: 1575-1580.
 34. Emerson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A: Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell ablated and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol* 1996; 149: 675-685.
 35. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C: IFN- γ potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752-2761.
 36. Faller DV, Mentzer SJ: Monocyte and macrophage development and function. En *Hematology, Basic principles and practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al Eds. 2 Edición. Churchill-Livingstone New York, 1995.
 37. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW: Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 1177-1209.
 38. Timpl R, Dziadek M: Structure, development, and molecular pathology of basement membranes. *Int Rev Exp Pathol* 1986; 29: 1-112.
 39. Kockx MM, DeMeyer RYR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG: Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97: 2307-2315.
 40. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K: Progression of coronary atherosclerosis: Is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904-910.
 41. Brass LF: Molecular basis for platelet activation. En *Hematology, Basic principles and practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ y cols. Eds. 2 Edición. Churchill-Livingstone New York, 1995.
 42. Gimbrone MA Jr, Resnick N, Nagel T, Khachigian LM, Collins T, Topper JN: Hemodynamics, endothelial gene expression, and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 1-10.
 43. Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL: Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis: use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 109-121.
 44. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
 45. Barger AC, Beeuwkes R III, Lainey LL, Silverman KJ: Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries—a possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 175-177.
 46. Fernandez-Ortiz A, Badimon J, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1526-1569.
 47. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D y cols.: Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
 48. Richardson PD, Davies MJ, Born GV: Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-944.
 49. Falk E: Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E.
 50. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
 51. Steinberg D, Witztum JL: Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA* 1990; 264: 3047-3052.
 52. Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, Foster K, Hembry R, Murphy G, Humphries S: Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by *in situ* hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8154-8158.
 53. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.
 54. Falk E: Why do plaques rupture? *Circulation* 1992; 86 (Suppl. III): III30-III42.
 55. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
 56. Galis Z, Sukhova G, Libby P: Microscopic localization of active proteases by *in situ* zymography. Detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue. *FASEB J* 1995; 9: 974-980.
 57. Badimon L, Badimon JJ: Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow at the apex of stenotic severely injured vessel wall: experimental study in the pig model. *J Clin Invest* 1989; 84: 1134-1144.
 58. Brook JG, Aviram M: Platelet lipoprotein interactions. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 258-265.
 59. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC: Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836-844.
 60. Miller GJ: Hemostasis and cardiovascular risk: the British and European experience. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1318-1321.
 61. Loscalzo J: Lipoprotein(a): a unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 672-679.
 62. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC: Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-208.
 63. Falk E, Shah PK, Fuster V: Pathogenesis of plaque disruption. En *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Fuster V, Ross R, Topol EJ Eds. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, pp. 491-503, 1996.
 64. Falk E: Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death—autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
 65. Crea F, Biasucci LM, Buffon A, Liuzzo G, Monaco G, CaliGiuri G, Kol, Sperti G, Cianflone D, Maseri A: Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10E-16E.
 66. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V: Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 472-478.
 67. Levin DC, Fallon JT: Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation* 1982; 66: 316-320.
 68. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V: Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 609-616.
 69. Davies SW, Marchant B, Lyons JP, Timmis AD, Rothman MT, Layton CA, Balcon R: Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 669-674.
 70. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Chaitlin MD, Cannon CA y cols.: Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 613-622.



DE LA ATROSCLEROSIS ASINTOMÁTICA AL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

71. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, Mankin HT: The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979; 59: 1137-1144.
72. Stern S, Tzivoni D: Dynamic changes in ST-T segment during sleep in ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 17-20.
73. Figueras J, Singh B, Ganz W, Swan HJC: Hemodynamic and electrocardiographic accompaniments of resting postprandial angina. *Br Heart J* 1979; 42: 402-429.
74. Gillum RF: Body iron stores and atherosclerosis. *Circulation* 1997; 96: 3261-3263.
- 74b. Lebwohl M, Halperin J, Phelps RG: Brief report: occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1237-9.
75. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, Miller H, Charach G, Rotmensch HH, Liron M, Rubinstein A, Iaina A: Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *BMJ* 1996; 312: 936-9.
76. Dubois C, Armand M, Ferezou J, Beaumier G, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Becue T, Lafont H, Lairon D: Postprandial appearance of dietary deuterated cholesterol in the chylomicron fraction and whole plasma in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 47-52.
77. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
78. de Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef AF: Red wine consumption does not affect oxidizability of low-density lipoproteins in volunteers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 329-34.
79. Williams CM: Nutrition and therapeutics. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 165-167.
80. Sabate J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD: Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med* 1993; 328: 603-7.
81. Sempson CT, Looker AC, Gillum RF: Iron and heart disease: the epidemiologic data. *Nutr Rev* 1996; 54: 73-84.
82. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, Salunkhe K, Horne BD, Pearson RR, Bunch TJ, Allen A, Trehan S, Nielson C: Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000; 102: 1755.
83. Epstein SE: The multiple mechanisms by which infection may contribute to atherosclerosis development and course. *Circ Res* 2002; 90: 2-4.
84. Zhu J, Nieto FJ, Horne BD, Anderson JL, Muhlestein JB, Epstein SE: Prospective study of pathogen burden and risk of myocardial infarction or death. *Circulation* 2001; 103: 45-51.
85. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, Victor A, Hafner G, Schlumberger W, Meyer J; AtheroGene Investigators: Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15-21.
86. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q: Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833-9.
87. Xu Q, Willeit J, Marosi M, Kleindienst R, Oberhollenzer F, Kiechl S, Stulnig T, Luef G, Wick G: Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993; 341: 255-9.
88. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS: Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998; 19: 387.
89. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, Metzler B, Egger G, Oberhollenzer F, Willeit J, Wick G: Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 1999; 100: 1169.
90. Mehta SR, Yusuf S: Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (4 Suppl. S): 79S-88S.



Monocardio N.º 4 • 2005 • Vol. VII • 164-175

Trombofilias y aterotrombosis coronaria

R. Prieto Arévalo y M. Martínez-Sellés

Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Virchow definió hace años la tríada de factores que predisponen a episodios trombóticos: en primer lugar, anomalías de la pared vascular, como alteraciones endoteliales, que favorecen la agregabilidad plaquetaria, siendo la causa más frecuente la aterosclerosis; en segundo lugar, modificaciones en el flujo sanguíneo que lo hagan más lento, lo que disminuye la solubilidad de las proteínas plasmáticas, produciendo su activación y la formación de fibrina; y, finalmente, alteración de los componentes de la sangre. En los últimos años ha surgido la inquietud de investigar la presencia de nuevos factores de riesgo cardiovascular, ya que no es infrecuente encontrar pacientes con eventos coronarios y sin factores de riesgo cardiovascular clásicos conocidos, muchos de los cuales no presentan enfermedad significativa en las arterias coronarias. De hecho, los factores de riesgo tradicionales no permiten predecir el desarrollo de eventos coronarios en un 25-50% de los casos¹. Puesto que la ruptura de una placa inestable con la formación de un trombo oclusivo es un componente importante en la patogénesis del síndrome coronario agudo, además de las causas conocidas que favorecen la aterogénesis, se han estudiado posibles estados de hipercoagulabilidad que faciliten la formación de un trombo una vez se ha producido la disrupción de la placa de ateroma.

Al igual que para la tendencia hemorrágica se acuñó el término hemofilia, el término de trombofilia fue usado por primera vez en 1965 por Egeberg para designar la tendencia trombótica de enfermedades asociadas con trombosis². Este vocablo incluye hoy varias entidades que se han descrito como situaciones de hipercoagulabilidad o estados protrombóticos. Se define la trombofilia como una condición caracterizada por defectos o anomalías, congénitas o adquiridas, de diversos componentes del mecanismo hemostático que van a favorecer la formación, aparición o persistencia de fenómenos trombóticos. En estas situaciones la sangre requiere un estímulo menor del habitual para la aparición de trombosis. Aunque clásicamente se ha asociado la trombofilia con enfermedades tromboembólicas con inicio en edad temprana, recurrencia frecuente, resistencia al tratamiento con heparina y a localizaciones insólitas de las trombosis, cada vez es más frecuente comprobar que estos estadios también se aso-

cian a eventos cardiovasculares estándar por lo que su detección, diagnóstico y tratamiento constituyen un importante desafío para el clínico. En la tabla I se describen las manifestaciones clínicas típicas de las trombofilias.

No está claro en qué casos de pacientes con eventos coronarios se debe realizar un screening diagnóstico. En el trabajo de Mohanty y cols.³, se recomiendan varias mediciones escalonadas para pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, como se muestra en la tabla II. En pacientes sin un factor precipitante identificado es posible reconocer algún defecto en cerca del 50% de los casos. Las investigaciones de las actividades antígenica y procoagulante de las proteínas C, S y antitrombina III, permiten esclarecer la causa de la trombofilia familiar en 60-70% de los casos. Sin embargo, la evaluación de laboratorio es bastante costosa y, si exceptuamos el síndrome antifosfolípido, raramente tiene implicaciones terapéuticas. Se han investigado diferentes causas de hiperreactividad plaquetaria o desbalance entre los factores procoagulantes y la fibrinolisis endógena, de forma genéticamente determinada o bien adquirida (tabla III). De todos modos, no debemos olvidar que en los eventos que conducen a la formación de las placas de ateroma y a la formación de trombo son fenómenos de gran complejidad fisiopatológica en los que se entremezclan la inflamación, el metabolismo lipídico y la coagulación-fibrinolisis. Un desorden hematológico es raramente la única causa de trombosis coronaria, de modo que la inflamación favorece la trombosis y viceversa. Además, dada la interrelación que existe entre distintos elementos, en muchas alteraciones o déficits de

Tabla I Manifestaciones de la trombofilia

- Tromboembolismos venosos a edad joven.
- Trombosis en diferentes territorios (por ejemplo, en los senos cerebrales, trombosis portal).
- Abortos de repetición.
- Pre-eclampsia.
- Aterosclerosis prematura.
- Infarto de miocardio a edad temprana sin factores de riesgo conocidos e historia familiar de tromboembolismo venoso.



Tabla II «Screening» propuesto por Mohanty y cols., en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio

1. A todos los pacientes:

Grupo ABO; Coagulación normal; Proteína C reactiva de alta sensibilidad; Fibrinógeno; Antígeno del factor von Willebrand; Factor VII; Resistencia a proteína C activada; Homocisteína; Ácido fólico; Vitamina B12; Dímero-D; Lipoproteína (a); Anticuerpos anticardiolipina;• Anticoagulante lúpico.

A los pacientes menores de cuarenta años, con antecedentes familiares importantes y mujeres en edad fértil.

Proteína C; Proteína S; Antitrombina III; Factor V Leiden; Tiempo de lisis del coágulo de euglobina.

Otros

Agregación plaquetaria espontánea; Fenotipo antígeno plaquetario; Estudios detallados de fibrinólisis.

factores que inicialmente se asociaron a estadios de hipercoagulabilidad o a eventos cardiovasculares, no se ha podido comprobar un efecto independiente. Una dificultad añadida es que muchas veces el efecto de un determinado factor es distinto, o incluso contrario *in vitro* e *in vivo*, lo que dificulta aún más el estudio de estas situaciones. A continuación vamos a detallar aquellas situaciones en las que existe una asociación con eventos cardiovasculares o en las que se sospecha que pueda existir.

ESTADOS FAVORECEDORES DE TROMBOSIS GENÉTICAMENTE DEFINIDOS

Aumento de marcadores de hipercoagulabilidad sanguínea

Fibrinógeno

Possiblemente, la evidencia más fuerte de relación de una alteración en el sistema de la coagulación-fibrinólisis y la enfermedad coronaria se ha encontrado con el fibrinógeno. Se trata de un reactante de fase aguda que aumenta la viscosidad plasmática, promueve la agregación plaquetaria y estimula la proliferación del músculo liso⁴. El fibrinógeno es un predictor independiente de riesgo de trombosis y también de arteriosclerosis, tan potente como los niveles de colesterol y es el principal factor hemostático implicado en el engrosamiento de la arteria carótida. Se ha comprobado de forma prospectiva que niveles elevados de fibrinógeno se relacionan con el desarrollo de infarto de miocardio, ictus y enfermedad vascular periférica⁵⁻⁷. Sus niveles plasmáticos

Tabla III Causas de trombofilia

Genéticamente definidos

Aumento de marcadores de hipercoagulabilidad sanguínea
Fibrinógeno; Dímero D; Mutación de la protrombina: G20210A

Aumento de la agregabilidad y activación plaquetaria
GP IIb/IIIa; Polimorfismo Kozac; GPIb/IX/V; FvW

Disminución o resistencia a factores anticoagulantes

Proteína C; Factor V Leiden; Proteína S; Antitrombina III; Trombomodulina

Disminución de la actividad fibrinolítica endógena

Disminución del TPA; Aumento del PAI-1; Polimorfismos del PAI-1

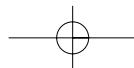
Situaciones adquiridas

Anticuerpos antifosfolípido; Hiperhomocisteinemia; Trombocitosis; Policitemia; Anemia depanocítica; Diabetes mellitus; Hipercolesterolemia; Hiperviscosidad; Hipercoagulabilidad transitoria: tabaquismo, deshidratación, infección, adrenalina, cocaína, estrógenos, estado postprandial, etc.; Cáncer.

pueden aumentar como parte de la reacción inflamatoria, además de que pueden modificarse por factores externos tales como el alcohol, el estrés, el tabaco, edad, la inactividad física, la hipertensión y en el síndrome de resistencia a la insulina. Sin embargo, parecen existir también factores hereditarios, con variaciones genéticas asociadas a polimorfismos de las cadenas alfa y beta. El genotipo h1h2 produce niveles de fibrinógeno más elevados que el h1h1 y el genotipo-455AA de la cadena β de la molécula del fibrinógeno se relaciona con niveles un 10% más altos de fibrinógeno que los individuos con el genotipo GG. Sin embargo, no está claro si los polimorfismos en esta posición se relacionan con el riesgo cardiovascular, ya que los estudios son contradictorios⁸. También se han estudiado la variante de la cadena α Thr312Ala, que parece producir cambios en la estructura del coágulo, aunque hoy por hoy, no disponemos de datos a nivel clínico.

Dímero D, Protrombina, Factores VIII, VII y XIII

En el caso del dímero-D, se ha sugerido que cifras moderadamente elevadas reflejan ligeros aumentos de la coagulación sanguínea, que podrían asociarse a cardiopatía isquémica^{9,10}. Danesh y cols.⁹ en un análisis prospectivo mostraron una fuerte asociación del díme-



R. PRIETO ARÉVALO y cols.

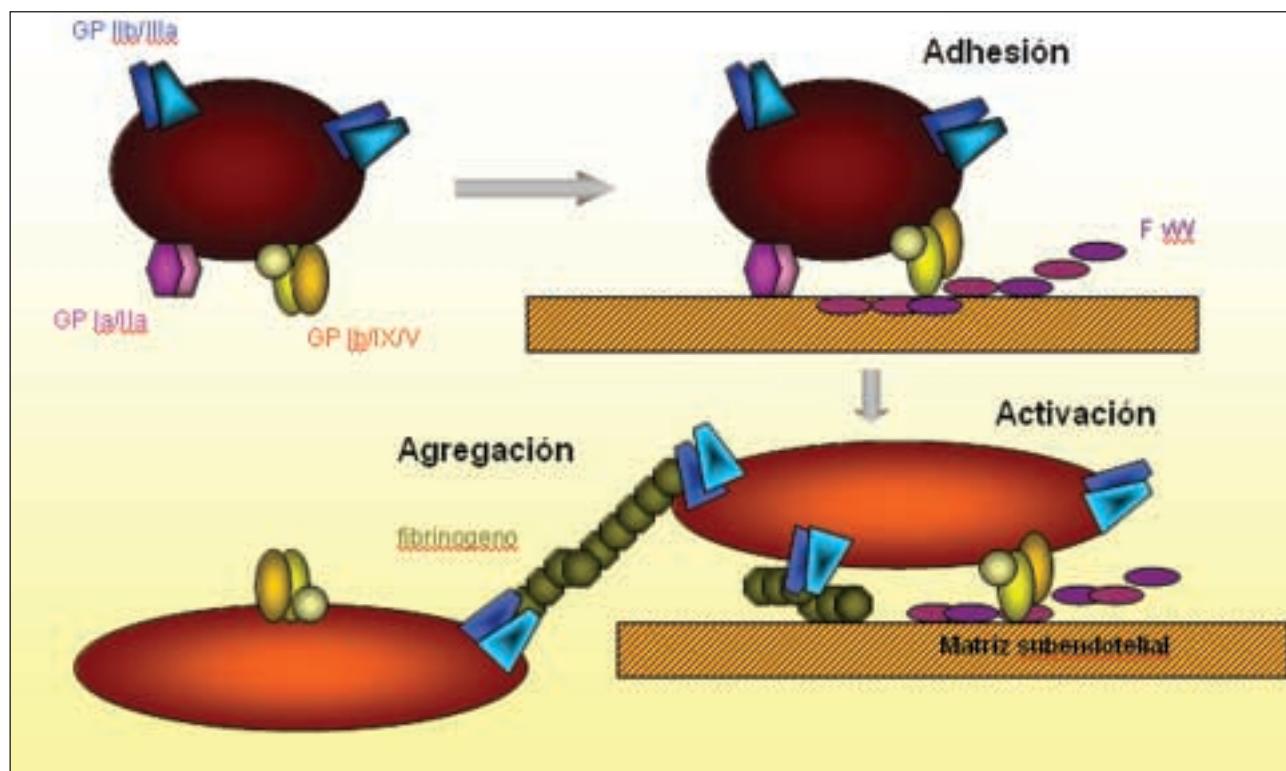


Fig. 1.—Adhesión, activación y agregación plaquetaria.

ro-D con la enfermedad cardiovascular independiente-
mente de los factores de riesgo cardiovascular clásicos.
En este trabajo, además, se realizó un metaanálisis de 6
estudios prospectivos más pequeños que confirmaban
esos hallazgos. Sin embargo, no se ajustaron los datos
a la concentración de fibrinógeno por lo que el valor
independiente del dímero-D todavía no está aclarado.

La protrombina humana es una proteína de cadena
simple Vitamina K dependiente que mediante el com-
plejo protrombinasa es convertido a la trombina en el
proceso de la coagulación. La mutación de la protrom-
bina G20210A en una zona en posición 3' no traducida
condiciona aumento de los niveles de la protrombina¹¹,
los portadores de este alelo parecen tener más riesgo
de sufrir un infarto de miocardio, sobre todo si ademá-
son fumadores¹². También en el caso de la trombina,
existen trabajos que no demuestran una relación con la
enfermedad arterial¹³.

Una concentración elevada de Factor VIII aumenta el
riesgo trombótico, aunque parece más claro para la trom-
bosis venosa que la arterial¹⁴. Por el contrario, los pacien-
tes con hemofilia A o B (déficit de los Factor VIII o Factor IX
respectivamente) y las mujeres portadoras de un único
alelo defectuoso, en las que existe una disminución de un
50% de la actividad de estos factores, tienen una menor
incidencia de eventos cardiovasculares^{15, 16}.

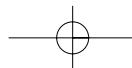
Los niveles elevados de Factor VII, perteneciente a la
vía extrínseca de la coagulación, se podrían asociar a
infarto de miocardio. Aunque esto es lo que el estudio
prospectivo *Northwick Park Heart Study* pareció
demostrar¹⁴, estudios posteriores no han encontrado
esta asociación, sobre todo al ajustarse por otros facto-
res de riesgo cardiovascular, ya que la actividad del FVII
se correlaciona con los triglicéridos plasmáticos¹⁷.

El Factor XIII actúa estabilizando el coágulo de fibrina
al unirse a los monómeros de fibrina. Aunque, teórica-
mente la sustitución de una valina por leucina en la posi-
ción 34 de la subunidad catalítica A aumentaría la activi-
dad de la misma, paradójicamente los portadores de
este alelo tienen un menor riesgo de desarrollar un infar-
to de miocardio^{18, 19}.

Aumento de la agregabilidad y activación plaquetaria

*Proteínas de superficie plaquetaria
y Factor von Willebrand*

La glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) o aloantígeno pla-
quetario humano 1 (HPA-1) es el receptor de fibrinógeno
de la superficie plaquetaria (fig. 1). El alelo Leu33Pro,



conocido como PLA2 (HPA-1b), parece aumentar la agregabilidad plaquetaria y podría asociarse con cardiopatía isquémica²⁰. Otros polimorfismos estudiados con posible asociación con la cardiopatía isquémica son la sustitución de C/T en posición 807 en el gen del péptido α de la GPIa/IIa y el alelo Thr145Met en la subunidad GPIb del complejo GPIb/IX/V (aloantígeno plaquetario humano 2 o HPA-2)^{21,22} y el polimorfismo Kozac²³. Sin embargo, en todos estos casos, además de los estudios anteriormente mencionados, que apoyan una relación con los eventos cardiovasculares, existen otros que no la confirman²⁴⁻²⁶, por lo que el valor independiente de estos factores como marcadores de susceptibilidad de eventos trombóticos todavía no está claro.

El factor von Willebrand (FvW) potencia la trombosis, actuando como cofactor en la adhesión plaquetaria y la agregación, actuando además como portador plasmático del FVIII, con el que circula formando un complejo.

También puede elevarse en estados de inflamación, relacionándose con los niveles de proteína C reactiva. Los pacientes con déficit en este factor pueden sufrir problemas de sangrado, mientras que niveles elevados parecen relacionarse con la cardiopatía isquémica, después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular²⁷.

Disminución de factores anticoagulantes

La coagulación es la consecuencia final de la activación secuencial de diferentes serin-proteasas que, en última instancia determinan la formación del trombo (fig. 2). En el plasma circulante existe un fino equilibrio entre factores prócoagulantes y anticoagulantes como la antitrombina III; la proteína S, que es una cofactor necesario para la actividad de la proteína C; la trombomodulina, una proteína de la superficie endotelial que se une a la

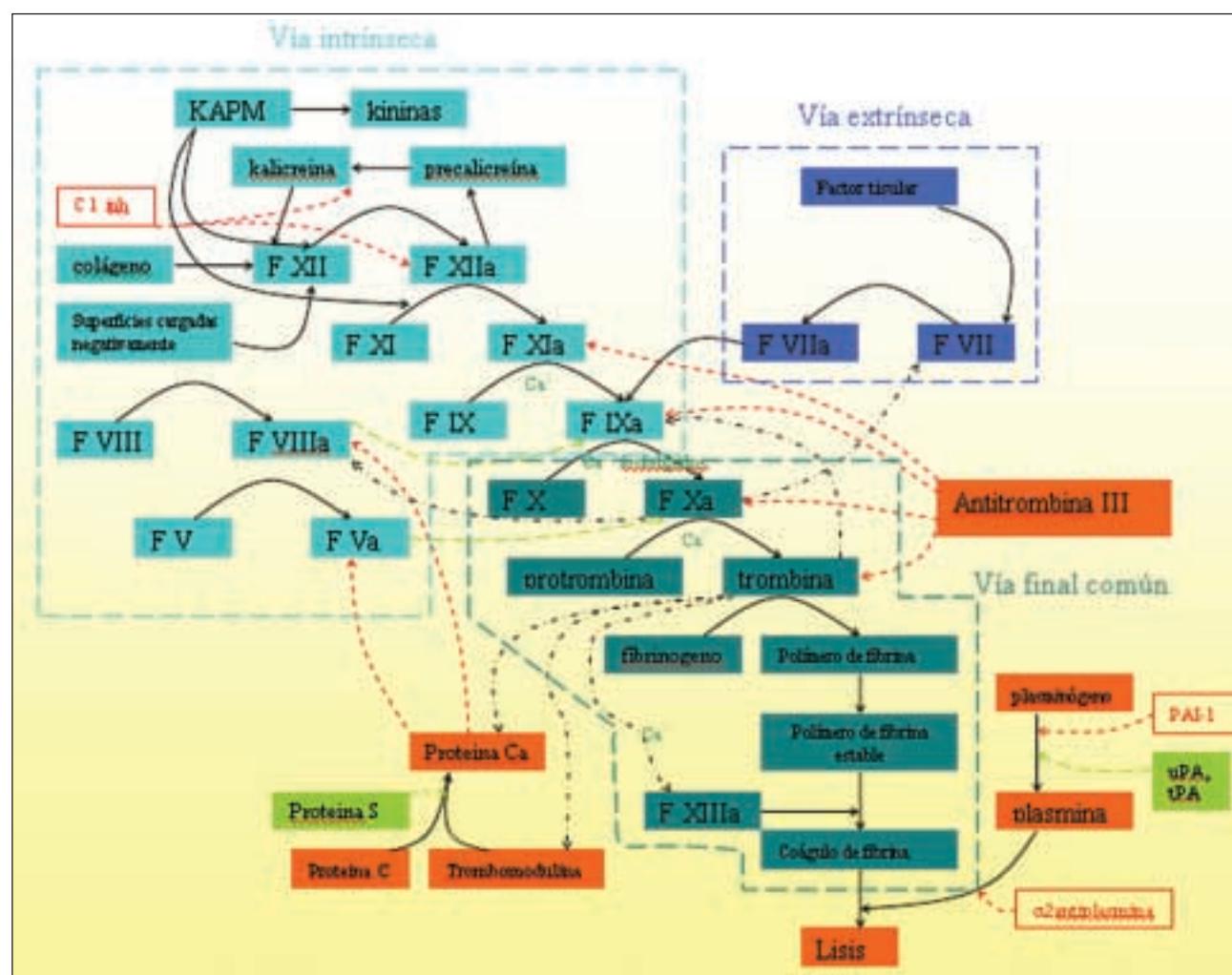
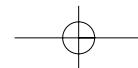


Fig. 2.—Cascada clásica de la coagulación



R. PRIETO ARÉVALO y cols.



trombina para activar a la proteína C y el factor activador del plasminógeno que activa al plasminógeno. Teóricamente, el déficit de cualquier de estos factores podría generar un balance a favor de la trombosis, pero lo frecuente es que estas trombofilias se deban a déficits de antitrombina, proteína C ó S. Una carencia del inhibidor del factor tisular podría esperarse un efecto similar, pero éste no ha sido descrito en humanos. Una vez formado el coágulo de fibrina, se activa simultáneamente el sistema fibrinolítico y éste actúa de una manera anticoagulante degradando la fibrina. Al igual que en la cascada de la coagulación, también existe un sistema profibrinolítico y antifibrinolítico (plasmina – activador plasminógeno y antiplasmina – inhibidor activador plasminógeno respectivamente). Aunque una deficiencia de la actividad fibrinolítica se esperaría una actividad protrombótica, ésta no ha podido ser consistentemente probada, excepto en la disfibrinogenemia, que es una entidad bien reconocida de estado trombofílico, pero rara. Por ello, en la actualidad no se considera de rutina el estudio del sistema fibrinolítico como parte del estudio del estado de hipercoagulabilidad.

Antitrombina III y Proteína C

La antitrombina III es una α_2 globulina que inactiva *in vitro* a la trombina y a los factores VIIa, IXa, Xa, XIa y XIIa. Es el inhibidor fisiológico más importante de los factores de la coagulación, se sintetiza en el hígado y su mecanismo de acción transita por la formación de un complejo ternario sustrato-antitrombina III-heparina, por lo que la molécula posee dos sitios activos bien separados. Uno de ellos es para la unión con la heparina, la cual induce un cambio conformacional en la molécula de antitrombina III que hace más accesible el segundo centro activo para el sustrato. Cuando se une a la heparina, la afinidad por la trombina se incrementa 10.000 veces. Su déficit se hereda de forma autonómica dominante, presenta una prevalencia 0,2-0,4% y es característica la dificultad para alcanzar niveles adecuados de anticoagulación con heparina, algo que puede permitir sospechar la existencia de este déficit. Sin embargo, aunque en casos aislados se ha descrito una posible relación de estos factores con la trombosis arterial²⁸, el papel de la proteína C, la proteína S y la antitrombina III en relación con un aumento del riesgo de síndromes coronarios agudos está poco claro.

La proteína C es un zimógeno que se activa *in vivo* en la superficie de las células endoteliales por la trombina y la trombomodulina. Al unirse a la trombomodulina, la trombina sufre un cambio conformacional que le permite activar a la proteína C 20.000 veces más rápidamente. La proteína C ejerce su acción anticoagulante mediante la inactivación de las formas activas de los factores V y VIII. También estimula la fibrinólisis, neutralizando los inhibidores de los activadores del plasminógeno 1 y 3.

Su déficit se transmite de forma autosómica dominante ligado al sexo. Su actividad aumenta en presencia de la proteína S, ya que esta potencia la acción de la proteína C facilitando la adhesión de la proteína C a superficies ricas en fosfolípidos, como el endotelio y las plaquetas. Para su síntesis hepática depende de la vitamina K. En caso de encontrarse niveles reducidos de proteína C y S es importante descartar el uso concomitante de dicumarínicos o la presencia de un déficit de vitamina K.

Factor V Leiden y Trombomodulina

La sustitución de arginina en posición 506 por glicina en la molécula del factor V condiciona que se produzca resistencia a la acción catalítica de la proteína C activada²⁹. Esta mutación (mutación R-506-Q) se denomina factor V Leiden, por la ciudad en la que se describió por primera vez y explica del 90 al 95% de los casos de resistencia a la proteína C activada. Este factor se hereda de forma autonómica dominante y es el defecto trombofílico aislado más frecuente, afectando a un 2-5% de la población europea y a un 20-25% de los pacientes con trombosis y hasta a un 50% de las mujeres que presentan trombosis durante el embarazo. Ocurre de forma particularmente frecuente en poblaciones nórdicas, donde llega a ser el defecto genético relacionado con enfermedad más frecuente (con una frecuencia de hasta el 15%). El fenotipo de la resistencia a la proteína C activada puede presentarse en pacientes con el genotipo de la resistencia a la proteína C activada o ser secundario a enfermedades autoinmunes, hepatopatías, empleo de anovulatorios, embarazo, etc. El riesgo relativo de trombosis en los heterocigotos es de siete veces y en los homocigotos hasta 80 veces. Aunque inicialmente también se propuso una asociación del factor V de Leiden en pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio³⁰, los últimos datos no parecen demostrarlo³¹⁻³³.

La trombomodulina es un receptor de superficie endotelial para la trombina que produce en ésta un cambio conformacional de modo que aumenta su afinidad para activar a la proteína C. Se han sugerido asociación de niveles disminuidos de trombomodulina³⁴ y la sustitución Ala25Thr en su molécula con la cardiopatía isquémica³⁵.

Disminución de la actividad fibrinolítica endógena y Déficits genéticos combinados

El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es un activador del sistema fibrinolítico producido por el endotelio. Su principal inhibidor es el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Aunque se ha encontrado que el incremento de los niveles de PAI-1 aumenta el riesgo de arteriosclerosis^{36,37}, existen polimorfismos en el pro-



motor del gen del PAI-1 que hacen que se sobreexpresen, sin embargo, su asociación con el infarto agudo de miocardio no está aclarada^{38,39}. Sin embargo, los niveles de tPA sí parecen relacionarse con la enfermedad cardiovascular⁴⁰.

Las frecuencias con que se presentan déficits combinados varían según la ubicación geográfica pero son particularmente frecuentes las combinaciones del Factor V-Leiden con otros déficits. En familias con historias de trombosis y déficit de proteínas S, C o antitrombina III tienen además con frecuencias del 10 al 30% el Factor V-Leiden, siendo esta combinación muy peligrosa ya que los sujetos que la padecen sufren trombosis arteriales o venosas en hasta un 80% de los casos. Alrededor del 10 % de portadores de Factor V-Leiden presentan el alelo para la protrombina G20210A y también la hiperhomocisteinemia es factor de riesgo trombótico sobre todo cuando está asociada a la presencia del Factor V-Leiden. Algunos estudios de caso-control proponen un interacción entre estos dos factores^{41,42}. En general podemos hablar siempre de un incremento en la predisposición a presentar episodios trombóticos en aquellos casos donde hay manifiesto más de una deficiencia, que en los individuos con una sola. Estos datos apoyarían la idea de que la trombosis familiar es frecuentemente un trastorno multigénico.

ESTADOS FAVORECEDORES DE TROMBOSIS ADQUIRIDOS

Anticuerpos antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune no inflamatoria en la que existen una serie de anticuerpos que interfieren con la cascada de la coagulación. El origen de los anticuerpos es desconocido. Algunos surgen como respuesta a infecciones tales como la sífilis, la hepatitis C o el VIH; otros como consecuencia de lesiones celulares o apoptosis en el curso de enfermedades autoinmunes o cánceres; y en ocasiones, sin patología demostrable. En la tabla IV se describen los criterios diagnósticos clásicos de este síndrome. Se han descrito eventos trombóticos en prácticamente todos los lechos vasculares, aunque lo más frecuente es la trombosis venosa profunda de miembros inferiores, el tromboembolismo pulmonar y los ictus isquémicos. También se ha relacionado con trombocitopenia leve, livedo reticularis, anomalías de las válvulas cardíacas, trastornos del movimiento de tipo corea, mielitis transversa y nefropatía microangiopática. Inicialmente se pensaba que estos anticuerpos se dirigían contra fosfolípidos aniónicos, pero hoy en día se sabe que interactúan con proteínas plasmáticas con afinidad por estos. Los anticuerpos antifosfolípido son un término genérico bajo el cual se engloban varios tipos de anticuerpos: con actividad anticoagulante lúpico, anticardiolipina y antiβ2glicopro-

Tabla IV Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido (1 ó 2 criterios clínicos y 1 criterio de laboratorio)

Trombosis vascular

- 1 ó más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier localización, y
- trombosis confirmada por estudios de imagen o doppler o anatomía patológica, con la excepción de trombosis superficiales, y
- para confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación de la pared vascular.

Mortalidad durante el embarazo

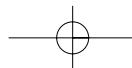
- Una o más muertes fetales inexplicadas con un feto morfológicamente normal o más allá de la décima semana de gestación con morfología fetal normal documentada por ultrasonidos o examen directo del feto, o
- 1 ó más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes o durante la semana 34^a de gestación por preeclampsia severa o insuficiencia placentaria severa, o > 3 abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10^a de gestación con causas maternas anatómicas, hormonales y patrones cromosómicos excluidos.

Criterios de laboratorio

- anticuerpos anticardiolipina de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presente en título medio o alto en al menos 2 ocasiones separadas al menos 6 semanas, medidos por ELISA para anticuerpos anticardiolipina dependientes de antiβ2GPI.
- anticoagulante lúpico presente en plasma en 2 ó más ocasiones separados al menos 6 semanas, detectados de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

teína I. Aparecen en un 12-34% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico¹⁹, aunque también en otras enfermedades inmunológicas, infecciosas o neoplásicas, bajo determinados tratamientos farmacológicos como la fenotiazina o incluso en individuos sanos en hasta un 1-5%⁴³. Por todo ello, se denomina *primario* cuando se presenta de forma aislada y *secundario* cuando existe una causa subyacente.

El anticoagulante lúpico es un anticuerpo dirigido contra el complejo protrombina-fosfolípido que impide que el proceso de anticoagulación in vitro, de modo que, paradójicamente, en la analítica aparece el tiempo de tromboplastina parcial y el de Quick prolongados, pudiendo corregirse los valores con adición de fosfolípidos. Estos valores elevados pueden ser muy útiles a la hora de sospechar la presencia de este síndrome. Los anticuerpos con actividad anticoagulante lúpico se correlacionan bien con las complicaciones tromboem-



R. PRIETO ARÉVALO y cols.



bólicas⁴⁴. La β 2GPI es una proteína plasmática que tiene basalmente poca afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente. Sin embargo, cuando se le une el anticuerpo formando un dímero, aumenta su afinidad, pudiendo interaccionar con los factores coagulantes y también con algunas proteínas de la superficie de algunas células como plaquetas, monocitos o células endoteliales, de modo que se favorecen los fenómenos trombóticos, ya que se activan las plaquetas⁴⁵ y las células endoteliales cambian a un tipo procoagulante. Se ha sugerido que la presencia de anticuerpos antifosfolípido se asocia a una mayor progresión de la aterosclerosis^{46,47}. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre el engrosamiento de la íntima carotídea, severidad de la placa carotídea o el calcio coronario y los anticuerpos, pese a que sí aumentan el riesgo de infarto probablemente por aumentar la trombogenicidad sanguínea sobre la placa subyacente⁴⁸. La presencia de anticuerpos antifosfolípido en el plasma de los pacientes puede ser detectada por la prolongación de los test de coagulación o por enzimoinmunoanálisis. Se han propuesto algoritmos diagnósticos como el de Harris y cols.⁴⁹ en el que ante la sospecha de síndrome antifosfolípido se mediría primero la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Si una de ellas o ambas fueran negativas, se debería hacer una más específica para detectar el anticuerpo anti- β 2GPI. La probabilidad de trombosis aumenta con la positividad de los diferentes anticuerpos, de modo que un factor se asocia a una probabilidad en un 27,6%, dos factores a un 38,8% y tres a un 66,7%⁵⁰. No está indicado el tratamiento para individuos con anticuerpo antifosfolípido asintomáticos. En pacientes con antecedentes de trombosis está indicada la anticoagulación oral plena para alcanzar niveles de anticoagulación medio-altos.

Trombocitosis

La trombocitemia o trombocitosis esencial consiste en una expansión clonal de elementos megacariocíticos de la médula ósea que condiciona una elevación de la cifra de plaquetas. Se asocia a trombosis, hemorragia y síntomas vasomotores. Entre las manifestaciones trombóticas pueden producirse infartos de miocardio, aunque sólo se han publicado casos aislados⁵¹⁻⁵⁴. En un estudio que hemos realizado recientemente, revisando los pacientes ingresados en los últimos siete años en nuestro servicio con un síndrome coronario agudo pudimos comprobar que 11 pacientes habían sido diagnosticados previamente de trombocitemia esencial⁵⁵. Sin embargo pudimos comprobar que en estos pacientes que el perfil de factores de riesgo cardiovascular era muy similar al clásico, con una edad media de 67 años, un 36% de mujeres y una frecuencia tanto de hipertensión arterial como de tabaquismo del 67%. También un 22% presentaban dislipemias, mientras que la diabetes

y la obesidad se vieron en el 11%. En la mayoría de los pacientes (56%) se demostró enfermedad coronaria significativa, siendo sometidos a revascularización percutánea en todos los casos. Como característica peculiar de estos pacientes cabe destacar la frecuente coincidencia de distintos episodios tromboembólicos. En nuestra serie un paciente (11%) presentó un tromboembolismo pulmonar durante el ingreso y una trombosis venosa profunda durante el seguimiento.

Cáncer

Se sabe desde hace mucho tiempo que existe una asociación entre las neoplasias y los eventos tromboembólicos, sobre todo venosos, especialmente en cánceres de páncreas, ovario, hígado y cerebro⁵⁶. La patogénesis de esta hipercoagulabilidad en el cáncer es compleja y probablemente multifactorial, como el aumento del factor tisular⁵⁷ o de citoquinas inflamatorias, la interacción entre las células tumorales y las células sanguíneas y endoteliales; otros mecanismos propuestos son una disminución de los inhibidores de la coagulación (aumento del PAI-1 y disminución de las proteínas C y S), así como alteraciones en la fibrinólisis. También podrían contribuir los tratamientos quimioterápicos y hormonales, aunque las evidencias halladas podrían ser subyacentes a la propia enfermedad neoplásica⁵⁸.

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido, intermediario del metabolismo de la metionina (fig. 3). La hiperhomocisteinemia se diferencia de otras trombofilias heredadas en que no se asocia a un defecto genético de las proteínas de la cascada de la coagulación. La homocisteína se metaboliza por trasulfuración a cistationina o por remetilación a metionina (fig. 4). Déficits de enzimas que catabolizan la homocisteína o en los enzimas que catali-

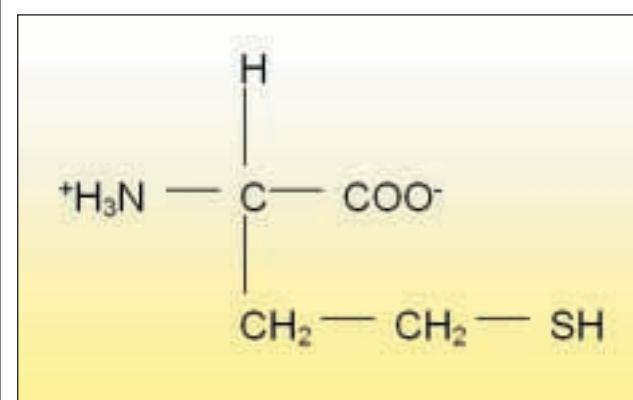


Fig. 3.—Molécula de la homocisteína.

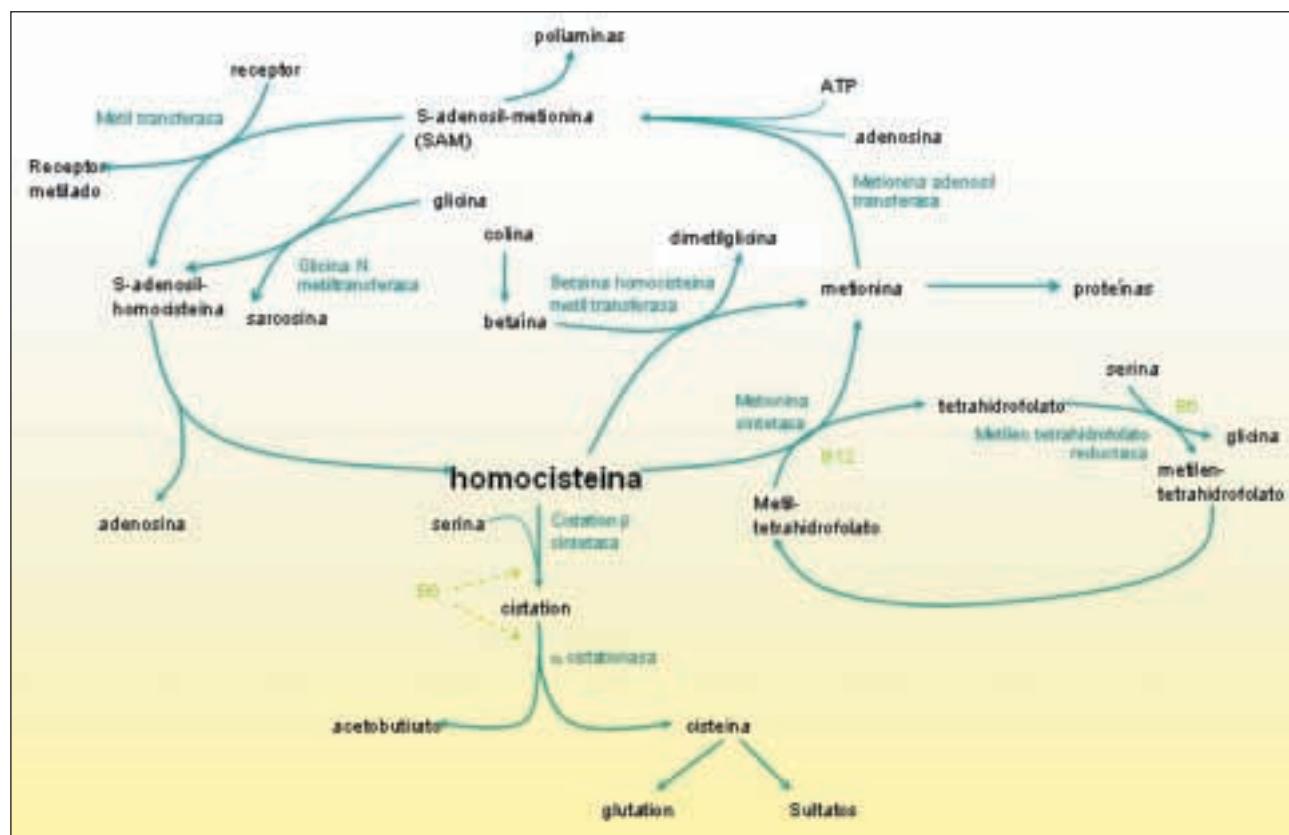
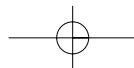


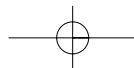
Fig. 4.—Metabolismo de la homocisteína.

zan la trasulfatación y la remetilación producen una acumulación de homocisteína. En esta vía de la remetilación juega un papel clave el enzima metilen tetrahidrofolato reductasa que requiere la vitamina B12 como cofactor. En la vía de la transulfatación es clave la cistationina-β-sintetasa. La causa más frecuente de una hiperhomocisteinemia severa, con niveles totales de homocisteína superiores a 100 mmol/L, es la deficiencia homocigótica de este último enzima. Las moderadas o ligeras son típicas de individuos heterocigotos o, más frecuentemente, de la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato-reductasa. Los defectos genéticos en el metabolismo de la metionina se reportan entre 1,4 al 15% de la población.

Se sabe que sus niveles se asocian con múltiples factores además de la edad y el sexo (el nivel de homocisteína en ayunas en mujeres es un 21% menor que en varones, probablemente por una mayor eficacia de la vía de la remetilación). En la tabla V se enumeran diferentes causas de hiperhomocisteinemia. La menopausia, déficits nutricionales de vitaminas B12, B6 y ácido fólico, en enfermedades sistémicas, como la insuficiencia renal, la diabetes mellitus o el hipotiroidismo⁵⁹, con la inactividad física, el

abuso de café o tabaco, con algunas medicaciones, como los anticonceptivos orales, el metotrexate, la sulfasalicina, la fenitoína y carbamazepina, la metformina, el colestipol o la niacina, entre otros, producen un incremento en los niveles de homocisteína. En algunos casos puede ser un aumento genéticamente determinado por alteraciones en las enzimas implicadas en su metabolismo, como una mutación 677TT en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa que condiciona el cambio de una valina por una alanina, afectando al lugar de unión del folato y a la termolabilidad de la enzima o la mutación A1298C; también modificaciones en la metionina sintetasa y la cistationina-β-sintetasa tienen este efecto.

La homocisteína podría favorecer la enfermedad cardiovascular por favorecer tanto la aterosclerosis como por aumentar la trombogenicidad sanguínea. La hiperhomocistinemia se asoció por primera vez a la enfermedad arterioesclerótica en 1970 cuando McCully reconoció la relación entre niveles elevados de homocisteína en pacientes con homocistinuria y la enfermedad vascular prematura⁶⁰. Sin embargo, el mecanismo por el que la homocisteína podría favorecer la aterosclerosis es especulativo, en base sobre todo a modelos animales.



R. PRIETO ARÉVALO y cols.

**Tabla V Causas de hiperhomocisteinemia⁶⁸****Fisiológicas**

Edad; Sexo; Origen étnico; Menopausia.

Genéticos: anomalías enzimáticas

Metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR); Metioninsintetasa (MS); Cistation-β-sintetasa (CBS).

AdquiridosDéficit de vitamina B (folato, B₆, B₁₂); Tabaco; Abuso de alcohol; Abuso de café; Inactividad física.**Patológicos**

Insuficiencia renal; Trasplante renal y hepático; Diabetes mellitus tipo 2; Psoriasis; Cáncer.

Fármacos

Anticonceptivos orales; Metotrexate; Sulfasalazina; Fenitoína, carbamezepina; Óxido nítrico; Metformina; Colestipol y niacina.

Parece que puede interaccionar con el metabolismo lipídico; de hecho, en humanos la hiperhomocisteinemia produce esteatosis hepática. Podría producir también disfunción endotelial mediante una inactivación del óxido nítrico (NO) por estrés oxidativo (disminuye la hemooxygenasa-1 y la glutation peroxidasa) y quizás un desacoplamiento de la eNOS, de modo que ésta produciría superóxido en vez de NO. También se ha propuesto que se aumentaría la dimetilarginina asimétrica por aumento de la metilación dependiente del SAM, disminución de su excreción o disminución de la actividad de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa. A nivel del retículo endoplásmico, disminuiría la translocación de proteínas y se degradarían las proteínas no plegadas, modificando la producción de proteínas y pudiendo conducir a la apoptosis celular. También favorecería el estado inflamatorio por aumento de la proteína quimioatractante de los monocitos (MCP-1) y de la interleuquina 8⁶¹.

Además, la hiperhomocisteinemia produce un estadio procoagulante por mecanismos poco conocidos. Se han sugerido varios mecanismos como disminución de la activación de la proteína C⁶², disminución de la actividad de la antitrombina III en más de un 75%⁶³, disminución del heparán sulfato mediante reducción del potencial redox⁶⁴, supresión de la trombomodulina e inactivación de su cofactor⁶⁵, disminución de la actividad del tPA en su unión a las células endoteliales⁶⁶, aumento de la unión de la lipoproteína (a) a la fibrina⁶⁷, aumento de la actividad de los factores XII, V o von Willebrand o alteración del metabolismo del ácido araquidónico con aumento de la producción de tromboxano A₂⁶⁸.

Los niveles normales de homocisteína plasmática se encuentran entre 5 y 15 mmol/l⁶⁹. Como niveles arbitrarios, se ha dividido la hiperhomocisteinemia en leve (15-30 mmol/l), moderada (30-100 mmol/l) y severa (> 100 mmol/l)⁶⁸. Pero estos niveles todavía no están estandarizados y tampoco está claro si es mejor determinarlos en ayunas o no. También se ha sugerido la necesidad de determinar los niveles de homocisteína 4 horas postingerida de una comida rica en metionina, ya que los niveles basales de homocisteína pueden resultar normales en pacientes heterocigotos. Un amplio número de estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para ictus, enfermedad coronaria y tromboembolismo venoso, de modo que en más del 40% de estos pacientes se encuentran niveles elevados de la homocisteína⁶¹. Sin embargo, estos resultados provienen sobre todo de estudios retrospectivos²⁰. De hecho, en la mayoría de los estudios prospectivos, la mayoría mostró una relación débil o ninguna relación con la trombosis arterial, como mostró el metaanálisis de Christen y cols.⁷⁰. Puesto que se sabe que la homocisteína aumenta en relación con el daño tisular, en los estudios retrospectivos lo que se podría estar evidenciando es una consecuencia de la enfermedad vascular más que una causa. La homocisteína no añade valor predictivo positivo en el screening de la población general, pero sí pueden ser útiles en la enfermedad vascular prematura o avanzada, donde se ha visto que sí se relaciona con mayor mortalidad en estudios prospectivos^{71,72}. Además, otro estudio prospectivo ha relacionado la homocisteína en pacientes sanos con el futuro desarrollo de insuficiencia cardíaca⁷³.

Algunos trabajos mostraban asociación de la mutación de la MTHFR 677TT con un aumento del riesgo cardiovascular, pero otros no encontraron esta relación^{74,75}. De hecho, parece que los niveles de homocisteína sólo están elevados en estos pacientes cuando existe déficit del folato plasmático⁷⁶.

Se estima que una ingesta inadecuada de vitaminas produce dos tercios de los casos de hiperhomocisteinemia. Los suplementos vitamínicos producen una normalización de los niveles de homocisteína en la mayoría de los pacientes, a excepción de los sujetos con deficiencias severas de la MS o la mutación termoestable de la THFR, en cuyo caso el tratamiento sería betaina o metionina en combinación con ácido fólico o 5MHF.

La dosis óptima de vitaminas aún no está clara. Lo más utilizado son 5-10 mg/d de ácido fólico, aunque se ha visto que dosis de 500 µgr pueden resultar eficientes⁷⁷. Sin embargo, la efectividad de la normalización de los niveles de homocisteína a nivel cardiovascular no parece clara. Se realizaron estudios en los que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia se relacionó con una menor reestenosis en pacientes sometidos a una angioplastia coronaria percutánea, disminuyendo también el endpoint combinado de mortalidad, infarto no fatal y necesidad de nueva revascularización^{78,79}. Pero, al usar



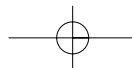
stents no se observaron estos beneficios, observándose un aumento de la reestenosis en pacientes tratados, excepto en mujeres, diabéticos y pacientes con niveles basales de homocisteína > 15 mmol/l⁸⁰. En el estudio VISP tampoco se encontraron reducciones de los eventos cardiovasculares en pacientes que habían sufrido un infarto cerebral cuando se trataron con una combinación vitamínica⁸¹.

CONCLUSIÓN

La trombosis arterial es una enfermedad de etiología múltiple, desencadenada por la asociación de factores genéticos, factores adquiridos y la influencia del medio ambiente. A parte de los clásicos factores de aterosclerosis como precipitantes de esta trombosis, las causas de aumento de trombogenicidad sanguínea también parecen jugar un papel. La presencia de las alteraciones hemostáticas relacionadas con la aparición de fenómenos trombóticos supone un riesgo relativo, que con frecuencia necesita de la asociación de factores ambientales o la conjunción de varios defectos genéticos combinados para manifestarse. Los déficits de antitrombina III, proteína C y proteína S se asocian a trombosis venosa y sólo mínima y dudosamente con la arterial. El fibrinógeno y las alteraciones del sistema fibrinolítico están más relacionadas con cardiopatía isquémica. La hiperhomocistinemia y el síndrome antifosfolipídico son marcadores asociados con la aterotrombosis coronaria aunque, sobre todo en el caso de la hiperhomocisteína la relación causal no está clara. En el caso de las alteraciones de la agregabilidad plaquetaria los resultados contradictorios y no concluyentes. Con todos estos datos aún no está claro en qué pacientes con un evento coronario agudo se debería realizar un screening de factores etiológicos de trombofilias, aunque cada vez parece más evidente su implicación, sobre todo en ausencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

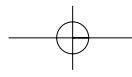
- Naghavi M, Libby P, Falk E y cols.: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-8.
- Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-30.
- Mohanty D, Ghosh K, Khare A, Kulkarni B: Thrombophilia in coronary artery disease: a double jeopardy. *Indian J Med Res* 2004; 120: 12-23.
- Folsom AR: Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001; 86: 366-73.
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M y cols.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de LJ: Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-9.
- Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P y cols.: Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis* 2003; 166: 103-9.
- Endler G, Mannhalter C: Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta* 2003; 330: 31-55.
- Danesh J, Whincup P, Walker M y cols.: Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001; 103: 2323-7.
- Lowe GD, Rumley A: Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost* 1999; 82: 667-72.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
- Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL: A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 90: 1747-50.
- Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R, Taylor RR, van Bockxmeer FM: No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 80: 878-80.
- Meade TW, Mellows S, Brozovic M y cols.: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
- Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E: Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995; 123: 823-7.
- Sramek A, Krik M, Rosendaal FR: Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet* 2003; 362: 351-4.
- Lane DA, Grant PJ: Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517-32.
- Ariens RA, Lai TS, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ: Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood* 2002; 100: 743-54.
- Levine SR: Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr* 2005; 10: 567-78.
- Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ: Association of the platelet PI(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bbeta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 1424-31.
- Santoso S, Amrhein J, Hofmann HA y cols.: A point mutation Thr(799)Met on the alpha(2) integrin leads to the formation of new human platelet alloantigen Sit(a) and affects collagen-induced aggregation. *Blood* 1999; 94: 4103-11.
- Gonzalez-Conejero R, Lozano ML, Rivera J y cols.: Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998; 92: 2771-6.
- Frank MB, Reiner AP, Schwartz SM y cols.: The Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Ibalpha and risk of non-fatal myocardial infarction and nonfatal stroke in young women. *Blood* 2001; 97: 875-9.
- Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K: PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 385-8.
- Herrmann SM, Poirier O, Marques-Vidal P y cols.: The Leu33/Pro polymorphism (PIA1/PIA2) of the glycoprotein IIIa (GP IIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. Etude Cas-Témoins de l'Infarctus du Myocarde. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1179-81.



R. PRIETO ARÉVALO y cols.



26. Croft SA, Hampton KK, Sorrell JA y cols.: The GPIa C807T dimorphism associated with platelet collagen receptor density is not a risk factor for myocardial infarction. *Br J Haematol* 1999; 106: 771-6.
27. Whincup PH, Danesh J, Walker M y cols.: von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1764-70.
28. Coller BS, Owen J, Jesty J y cols.: Deficiency of plasma protein S, protein C, or antithrombin III and arterial thrombosis. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 456-62.
29. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T y cols.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
30. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM y cols.: Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89: 2817-21.
31. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR: Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 2001; 85: 584-95.
32. Kim RJ, Becker RC: Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146: 948-57.
33. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM y cols.: Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 912-5.
34. Salomaa V, Wu KK: Soluble thrombomodulin as predictor of incident coronary heart disease. *Lancet* 1999; 354: 1646-7.
35. Norlund L, Holm J, Zoller B, Ohlin AK: A common thrombomodulin amino acid dimorphism is associated with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1997; 77: 248-51.
36. Sawa H, Fujii S, Sobel BE: Augmented arterial wall expression of type-1 plasminogen activator inhibitor induced by thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1507-15.
37. Schneideman J, Sawdey MS, Keeton MR y cols.: Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6998-7002.
38. Eriksson P, Kalllin B, 't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A: Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1851-5.
39. Anderson JL, Muhlestein JB, Habashi J y cols.: Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1778-83.
40. Lowe GD, Danesh J, Lewington S y cols.: Tissue plasminogen activator antigen and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J* 2004; 25: 252-9.
41. Inbal A, Freimark D, Modan B y cols.: Synergistic effects of prothrombotic polymorphisms and atherogenic factors on the risk of myocardial infarction in young males. *Blood* 1999; 93: 2186-90.
42. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR: Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97: 1037-41.
43. Petri M: Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 145-51.
44. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827-32.
45. de Groot PG, Derkx RH: Pathophysiology of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004; 62: 267-72.
46. Nicolo D, Monestier M: Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2004; 112: 183-9.
47. Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V: Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 315-7.
48. Petri M: The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort. *Thromb Res* 2004; 114: 593-5.
49. Harris EN, Pierangeli SS: «Equivocal» antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 81-5.
50. Lee EY, Lee CK, Lee TH y cols.: Does the anti-beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? *Thromb Res* 2003; 111: 29-32.
51. Daya SK, Gowda RM, Landis WA, Khan IA: Essential thrombocythemia-related acute ST-segment elevation myocardial infarction. A case report and literature review. *Angiology* 2004; 55: 319-23.
52. Ghoteckar LH, Dutta TK, Kumarasamy V: Essential thrombocythemia—a cause of myocardial infarction in a young male. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 473-4.
53. Kaya H, Gundogdu M, Tekin SB, Akarsu E, Bozkurt E: Essential thrombocythemia and recurrent myocardial infarction. *Clin Lab Haemato* 2000; 22: 161-2.
54. Haddad M, Veinot JP, Masters RG, Hendry PJ: Essential thrombocytosis causing a massive myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 216-8.
55. Prieto R, Martínez-Sellés M: Essential thrombocytemia and acute coronary syndromes: clinical profile and association with other thromboembolic events. *International Angiology* 2006 (in press).
56. Sorensen HT, Baron JA: Hypercoagulability preceding cancer. Venous thromboembolism and subsequent cancer risk. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 583-4.
57. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM: Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest* 2003; 124: 58S-68S.
58. De Cicco M: The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 187-96.
59. Hankey GJ, Eikelboom JW: Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-13.
60. McCully KS, Ragsdale BD: Production of arteriosclerosis by homocystinemia. *Am J Pathol* 1970; 61: 1-11.
61. Austin RC, Lertz SR, Werstuck GH: Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11 (Suppl. 1): S56-S64.
62. Ling Q, Hajjar KA: Inhibition of endothelial cell thromboresistance by homocysteine. *J Nutr* 2000; 130: 373S-6S.
63. Harper AE: Dietary guidelines in perspective. *J Nutr* 1996; 126: 1042S-8S.
64. Ikeda U, Ikeda M, Minota S, Shimada K: Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99: 1230-5.
65. Al Obaidi MK, Philippou H, Stubbs PJ y cols.: Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 372-7.
66. Krumdieck CL, Prince CW: Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *J Nutr* 2000; 130: 365S-8S.
67. Aronow WS: Homocysteine. The association with atherosclerotic vascular disease in older persons. *Geriatrics* 2003; 58: 22-8.
68. Aguilar B, Rojas JC, Collados MT: Metabolism of homocysteine and its relationship with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 18: 75-87.
69. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
70. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-34.
71. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.



TROMBOFILIAS Y ATEROTROMBOSIS CORONARIA

72. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD y cols.: Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1227-32.
73. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB y cols.: Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003; 289: 1251-7.
74. Fletcher O, Kessling AM: MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum Genet* 1998; 103: 11-21.
75. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L: Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998; 98: 2520-6.
76. Jacques PF, Boston AG, Williams RR y cols.: Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
77. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *BMJ* 1998; 316: 894-8.
78. Schnyder G, Roffi M, Pin R y cols.: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-600.
79. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM: Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 973-9.
80. Lange H, Suryapranata H, De Luca G y cols.: Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673-81.
81. Toole JF, Malinow MR, Chambliss LE y cols.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-75.



Aterotrombosis e insuficiencia cardíaca

E. Martínez y M. Martínez-Sellés

Servicio de Cardiología.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INSUFICIENCIA CARDÍACA Y ATROSCLEROSIS

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome frecuente y grave que genera una elevada morbilidad y un alto coste¹, siendo la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años en los países desarrollados^{2,3}. Aunque la IC es frecuentemente multifactorial interviniendo en su origen varias etiologías y múltiples factores desencadenantes, su relación con la aterosclerosis deriva de que sus dos principales causas son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial. Simplemente por ser hipertenso la probabilidad de desarrollar IC se multiplica de dos a tres veces y de cinco a diez en el caso de pacientes con infarto de miocardio^{4,5,6}. El aumento de supervivencia de los pacientes con cardiopatía e hipertensión arterial, unidos al envejecimiento progresivo de la población⁷ y al incremento exponencial de este síndrome con la edad⁸ (fig. 1), están provocando un incremento de la prevalencia de IC que se ha constituido ya como la epidemia del siglo XXI⁹. Además, pese a que los nuevos tratamientos farmacológicos (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la aldosterona) han logrado disminuir la mortalidad de los pacientes con IC sistólica, el pronóstico de este síndrome sigue siendo similar, o incluso peor, que el de cánceres tan malignos como el colorrectal^{10,11}. Además, hoy por hoy, todavía no disponemos de ningún fármaco que mejore la supervivencia de los pacientes con IC y fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal, que son casi la mitad de los enfermos que padecen este síndrome¹². Por ello, nuestros esfuerzos deben concentrarse en primer lugar en la prevención, ya que un buen control de los factores de riesgo clásicos (hipertensión, dislipemia y tabaco y diabetes) es suficiente para evitar muchos casos de IC futura y en segundo lugar en el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas que permitan mejorar el, aún ominoso, pronóstico de estos pacientes.

En los últimos años, debido al menos en parte al mejor diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial^{13,14}, la cardiopatía isquémica podría estar convirtiéndose en la etiología más frecuente de la IC, estimándose que está presente en al menos el 60%-65%

de los pacientes^{14,15}. Además, la enfermedad coronaria se relacionaría más frecuentemente con la IC si se usaran de forma sistemática las pruebas de imagen con estrés o la coronariografía como herramientas de diagnóstico¹⁴. Por otro lado, la enfermedad coronaria también puede tener relevancia pronóstica ya que los pacientes con miocardiopatía de origen isquémico suelen tener peor pronóstico que los no isquémicos. En lo que respecta a la hipertensión, los mecanismos por los que la lleva al desarrollo de IC son fundamentalmente dos: la aterosclerosis coronaria acelerada y el aumento del estrés parietal del ventrículo izquierdo. Esto último conlleva una activación neurohormonal y, secundariamente, el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, la cual, es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. Esto se debe a que la presencia de hipertensión arterial genera un aumento de la postcarga y una sobrecarga crónica de presión que evoluciona hacia la hipertrofia ventricular como mecanismo compensador y en fases más avanzadas hacia la dilatación y disfunción ventricular. Una vez establecido este daño miocárdico, se ponen en marcha mecanismos neurohormonales de compensación (secreción de renina, angiotensina y aldosterona, activación del sistema simpático, secreción de endotelina, vasopresina...), que a la larga serán deletéreos y perpetuarán la situación.

También la diabetes aumenta de forma notable la probabilidad de desarrollar IC. La presencia de diabetes aumenta la incidencia de IC unas 4 veces en hombres y 8 en mujeres¹⁶. La hemoglobina glicosilada es un predictor independiente para el desarrollo de IC, ya que cada incremento de un 1% en las cifras de hemoglobina glicosilada se asocia a un incremento del 8% en el riesgo de muerte u hospitalización por IC¹⁷. Aunque la diabetes actúa fundamentalmente a través de mecanismos indirectos —entre ellos, la asociación con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemias— también tiene efectos directos sobre el corazón, ya que puede producir miocardiopatía diabética, en relación con microangiopatía miocárdica¹⁸. En el estudio Framingham la diabetes aumentó el riesgo de padecer IC entre dos y siete veces, lo que sugiere un aumento independiente de la enfermedad corona-

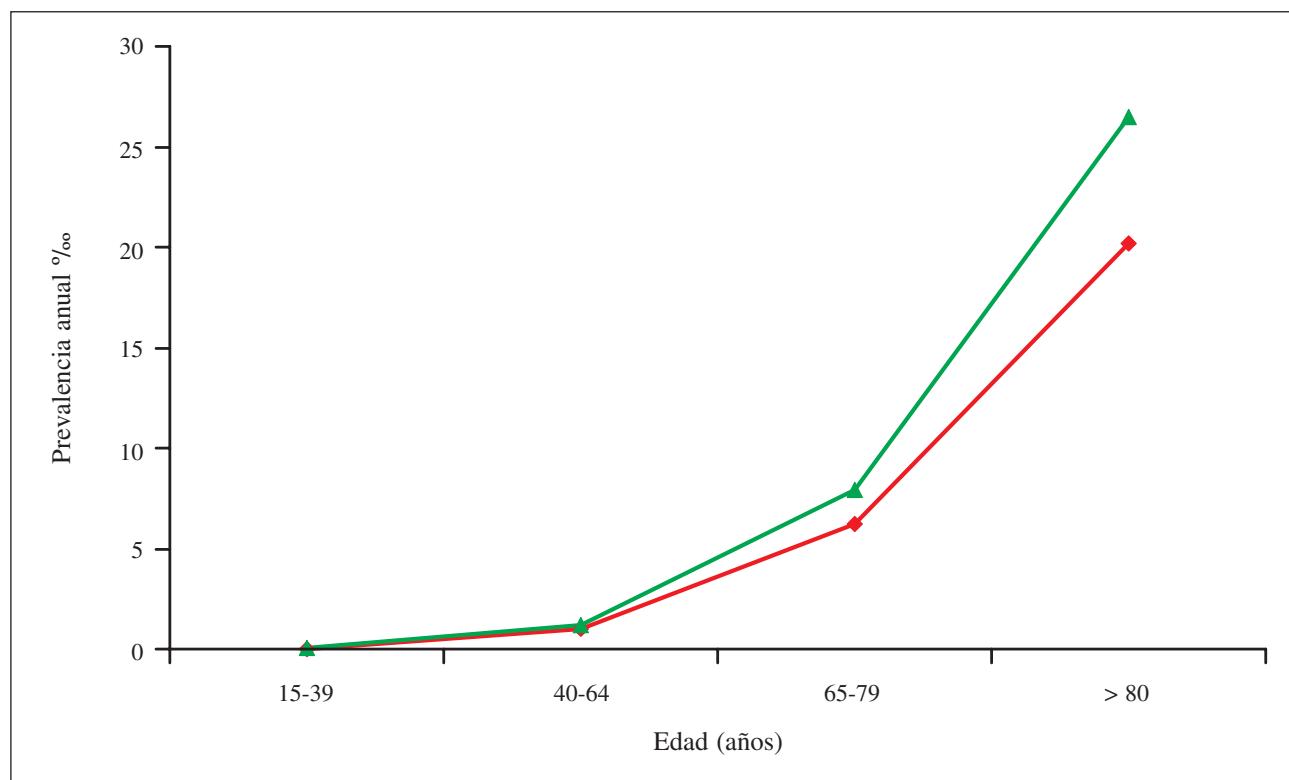


Fig. 1.—Prevalencia anual de pacientes ingresados (línea roja) y de ingresos (línea verde) por insuficiencia cardíaca en el registro HOLA (Heart failure Observation of Local Admissions). Los ancianos además de tener mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca tienen mayor número de reingresos por lo que el aumento de prevalencia con la edad es más marcado en el número de ingresos.

ria¹⁹. Además los pacientes con IC que tienen diabetes (entorno al 30-35%⁸) tienen una mayor morbilidad.

ESTATINAS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las estatinas son fármacos de utilidad demostrada en la prevención de eventos cardiovasculares y muerte en pacientes con enfermedad coronaria²⁰ estos fármacos reducen también la incidencia de IC en dichos pacientes y constituyen, por lo tanto, un pilar fundamental en el tratamiento de prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, su efecto en pacientes con IC no es bien conocido, ya que, por un lado los ensayos clínicos de estatinas tanto en prevención primaria como secundaria han excluido sistemáticamente a los pacientes con IC²¹⁻²³ y, por otro lado, la evidencia experimental derivada de la investigación básica apunta tanto a posibles efectos beneficiosos como a una posible acción deletérea de estos fármacos en pacientes con IC.

Los pacientes con IC de origen isquémico son los que, al menos en teoría, más se beneficiarían del tratamiento con estatinas, pero el papel de estos fármacos en estos pacientes todavía no está suficientemente evidenciado. Menos información aún existe de la posible utilidad de las estatinas en la miocardiopatía no isquémica ya que los estudios clínicos aleatorizados con estatinas en pacientes con miocardiopatía no isquémica están limitados por el escaso número de pacientes incluidos y la falta de información respecto a la dosis adecuada ni la seguridad de estos fármacos en este tipo de pacientes²⁴.

Argumentos a Favor

Las estatinas tienen efectos pleiotrópicos, algunos más y otros menos conocidos, que, potencialmente podrían ser deseables en los pacientes con IC (tabla I)²⁵. Este complejo síndrome no se limita solo a alteraciones hemodinámicas sino que incluye trastornos metabólicos y neurohormonales y la activación de neurohormonas y de citoquinas inflamatorias pueden ser determinantes en

E. MARTÍNEZ y cols.



Tabla I Efectos pleiotrópicos de las estatinas, potencialmente beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca

- Mejora de perfusión miocárdica mediante corrección de la disfunción endotelial y potenciación de la síntesis de óxido nítrico por el endotelio.
- Atenuación del remodelado ventricular, disminuyendo la hipertrofia y la fibrosis.
- Estabilización de placas de ateroma mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria de los macrófagos, depleción del núcleo lipídico de la placa y el engrosamiento de la cápsula fibrosa.
- Corrección del desequilibrio del sistema autonómico.
- Reducción de la inflamación mediante la inhibición de la proliferación y migración celulares y del estrés oxidativo.
- Acción antiarrítmica.

la progresión de IC. Estudios recientes sugieren que las estatinas pueden inhibir la formación vascular de radicales libres de oxígeno y a través de esta acción mejorar la disfunción endotelial existente en la IC^{24,25}. La inflamación también juega un importante papel en la progresión de la IC. Así, sabemos que niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, se relacionan con la apoptosis celular, con una disminución de la perfusión periférica y con una menor masa muscular esquelética. También aquí actúan las estatinas a través de sus cada vez más conocidos efectos antiinflamatorios²⁵. Además el tratamiento con estatinas parece disminuir los niveles séricos de proteína C reactiva^{25,26,27} y de péptido natriurético cerebral²⁶, ambos marcadores pronósticos negativos en pacientes con IC.

Hay también otros mecanismos independientes de la reducción de los niveles séricos de colesterol por los que las estatinas pueden mejorar la supervivencia de pacientes con IC como son la atenuación del remodelado ventricular²⁷ y la reducción en la frecuencia de aparición de arritmias^{28,29,30}. En cuanto al remodelado, estudios experimentales, en modelos animales de isquemia miocárdica/daño de reperfusión, muestran de forma consistente que las estatinas reducen la extensión de necrosis miocárdica, preservan la viabilidad del músculo cardíaco y mejoran la función miocárdica favoreciendo el remodelado inverso³¹. En otros modelos animales se ha podido observar una reducción de la fibrosis e hipertrofia ventricular mediada por angiotensina II, asociada al tratamiento con estatinas. También se ha visto que las estatinas regulan la transcripción de proteínas-G, como Rac1 y RhoA, que intervienen en el desarrollo de hipertrofia de fibras miocárdicas y están sobreexpresadas en la IC³². En cuan-

to a las arritmias, estudios recientes muestran que el tratamiento con estatinas reduce la recurrencia de fibrilación auricular tras una cardioversión exitosa y que pacientes con IC crónica tratados con estatinas parecen estar protegidos frente al desarrollo de fibrilación auricular^{28,29}. No debemos olvidar que esta arritmia es muy frecuente, afectando a casi la mitad de los pacientes con IC⁸, y conlleva un importante incremento de morbilidad. Estos fármacos también parecen tener otros efectos antiarrítmicos, como lo demuestran hallazgos del estudio de Horwitz y cols.³⁰ en pacientes que sobrevivieron a una arritmia ventricular, con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda sistólica subyacente, a los que se implantó desfibrilador automático implantable. Estos autores demostraron una disminución del riesgo de recurrencia de arritmias ventriculares del 60% con el tratamiento con estatinas³⁰. Estos hallazgos sugieren un potencial antiarrítmico, directo o indirecto, de estos fármacos, concordante con hallazgos de otros estudios en los que se ha asociado la terapia con estatinas con un menor riesgo de muerte súbita³³. No hay que olvidar que entre el 30-50% del total de las muertes en pacientes con IC son súbitas, presumiblemente debidas a arritmias ventriculares, como lo demuestran los grandes ensayos clínicos randomizados sobre tratamientos farmacológicos en IC^{34,35}.

Argumentos en Contra

Sin embargo, también existen muchos argumentos contra el uso de estatinas en pacientes con IC (tabla II). Las estatinas son fármacos caros y no exentos de efectos adversos, especialmente hepato y miotoxicidad y además varios estudios han demostrado que los niveles séricos de lípidos bajos se asocian a peor pro-

Tabla II Efectos de las estatinas potencialmente prejudiciales en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y razones para su no uso sistemático

- Efectos adversos, especialmente hepato y miotoxicidad.
- Asociación niveles séricos de lípidos bajos con mal pronóstico en IC.
- Incremento de la complejidad de un tratamiento ya muy complejo.
- Relación coste efectividad no conocida.
- Ausencia de datos en IC con fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal.
- Escasez de datos en IC sistólica, particularmente en pacientes sin cardiopatía isquémica asociada.



nóstico en pacientes con IC^{30,33,36}. La razón podría ser la incapacidad para neutralizar citotoxinas y endotoxinas inflamatorias por el colesterol LDL. Este argumento está soportado por datos experimentales en los cuales las lipoproteínas de baja densidad y los quilomicrones pueden proteger a animales de experimentación de la muerte durante una endotoxemia así como hallazgos de que las HDL, lipoproteína a, quilomicrones, VLDL y triglicéridos de la dieta pueden proteger del factor de necrosis tumoral alfa y del shock endotóxico³². Estos hallazgos ponen de manifiesto la idea de que los niveles excesivamente bajos de LDL-colesterol podrían ser perjudiciales en la IC, lo cual añadido al desconocimiento actual del papel de las estatinas en esta enfermedad, apoya el no uso de las mismas de forma sistemática³².

Otro factor a tener en cuenta es que la adición de las estatinas al arsenal farmacológico de los pacientes con IC va a complicar, aún más, una terapia ya demasiado compleja para pacientes con una edad media de 75 años. Hoy por hoy, el tratamiento basado en la evidencia de la IC, al menos con disfunción sistólica, implica un número cada vez mayor de fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores de angiotensina II y, frecuentemente inhibidores de la aldosterona, diuréticos y, en algunos casos, digoxina. Si además existe enfermedad coronaria se usa frecuentemente la aspirina. Todo ello contribuye a que tres cuartas partes de los pacientes tomen 6 ó más pastillas al día y un tercio 11 ó más³⁷. Además, nuevos fármacos se están probando para el tratamiento de la IC añadidos a los tratamientos ya mencionados y el uso de tantos preparados puede contribuir al incumplimiento terapéutico, que es ya la primera causa de descompensación de IC crónica.

Respecto a la IC con fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal o ligeramente deprimida, que es una entidad que está adquiriendo cada vez más importancia ya que supone cerca del 50% de los casos⁸ y tiene un pronóstico similar^{38,39} o sólo ligeramente mejor que el de la IC sistólica⁸, no hay datos en la bibliografía sobre el papel de las estatinas. Se podría pensar en una posible acción beneficiosa también a este nivel por los efectos pleiotrópicos de las mismas descritos previamente, no obstante, todos los inconvenientes potenciales de las estatinas anteriormente mencionados también están presentes en estos pacientes, por lo que nuestra opinión es que su uso no está justificado salvo que existan otros motivos para prescribir estos fármacos.

Estudios Clínicos

Lo primero que tenemos que comentar es la sorprendente ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que

permitan dar una respuesta definitiva a la pregunta de si son o no beneficiosas las estatinas en los pacientes con IC. Recientemente, Sola y cols.²⁷, han evidenciado efectos beneficiosos de 20 mg de atorvastatina frente a placebo en 108 pacientes con IC y disfunción ventricular sistólica izquierda, no isquémica (diagnosticada por ausencia de IAM previo y coronariografía sin estenosis coronaria > 50%, realizada un año antes del inicio del estudio) observando a los 12 meses de seguimiento una mejoría de los parámetros ecocardiográficos, con disminución diámetros telesistólico y telediastólico de ventrículo izquierdo y una ligera mejoría de su fracción de eyección. A nivel analítico los pacientes con estatinas experimentaron incremento de la actividad de la superóxido dismutasa eritrocitaria (marcador de actividad antioxidante) y disminución de parámetros inflamatorios (PCR, TNF α , IL6...) que juegan un papel importante en la evolución la IC.

También estudios observacionales recientes han encontrado una asociación beneficiosa de la terapia con estatinas y el pronóstico de pacientes con IC^{33,40} y han sugerido que este tratamiento podría estar relacionado con una mejoría en la supervivencia independientemente de la etiología de la IC, isquémica o no^{33,40}. Horwitz y cols.⁴⁰ realizaron un estudio observacional retrospectivo en el que incluyeron 551 pacientes con disfunción sistólica y fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, de etiología isquémica (45%) y no isquémica (55%, de los cuales 25% fueron idiopáticas y el resto valvulares, alcohólicas y periparto). El 45% de la cohorte tomaba estatinas (73% vs 22% según etiología isquémica o no). El periodo de seguimiento fue de 1 año y el tratamiento con estatinas se asoció con un aumento de supervivencia en ambos grupos de pacientes⁴⁰. Mozaffarian y cols.³³ usando datos del estudio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) evaluaron la asociación del tratamiento con estatinas con la mortalidad total, en un grupo de 1153 pacientes con IC severa y FEVI < 30% en clase funcional de la NYHA III o IV de etiología isquémica o no. El seguimiento fue de 1,3 años y sólo el 12% recibió estatinas, con un riesgo de muerte un 50-60% menor en pacientes que recibieron estatinas, cuando la etiología era isquémica³³. En los pacientes de etiología no isquémica no se pudo demostrar un efecto beneficioso de estos fármacos.

Nuestra Experiencia

Ningún estudio ha analizado previamente la relación de las estatinas con el resultado a largo plazo de su administración en pacientes con IC severa y avanzada. En esta línea nuestro grupo ha realizado un estudio retrospectivo, observacional con una muestra consecutiva de 385 pacientes con IC por disfunción ventricular sistólica izquierda severa y estudio hemo-

E. MARTÍNEZ y cols.

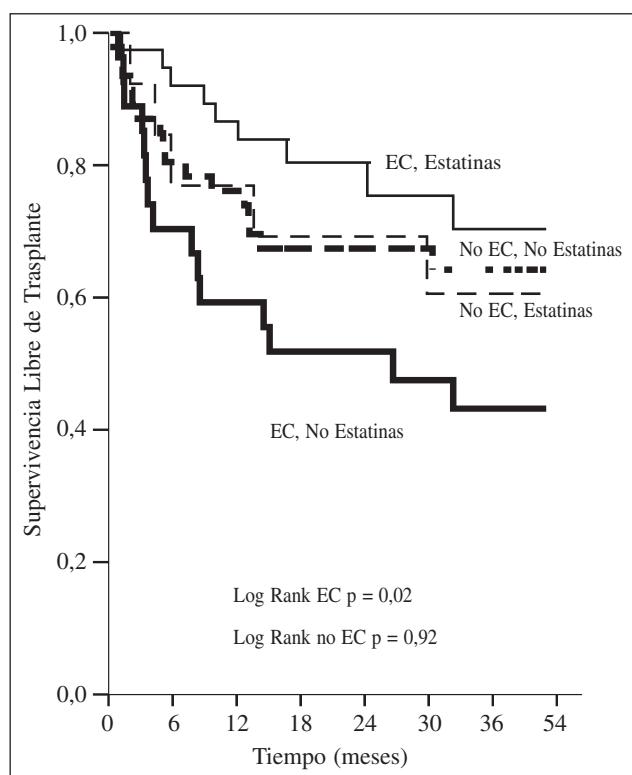


Fig. 2.—Curvas de supervivencia libre de transplante de acuerdo a uso de estatinas y la presencia de enfermedad coronaria (EC) en 126 pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\leq 20\%$.

dinámico invasivo mediante cateterismo derecho⁴¹. De esta muestra seleccionamos 126 pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\leq 20\%$ a los que se realizó coronariografía en el 98% de los casos. La mayoría de las características clínicas y hemodinámicas fueron similares en los 52 pacientes que recibieron estatinas al alta y los 74 que no. Las únicas características diferentes fueron que en el grupo tratado con estos fármacos fueron más frecuentes la enfermedad coronaria significativa y la dislipemia y recibieron con mayor frecuencia betabloqueantes y aspirina.

Al final del seguimiento (media de 2,5 años) se observó un mejor pronóstico en pacientes que recibieron estatinas pero sólo cuando existía enfermedad coronaria significativa subyacente (fig. 2)⁴². En los dos estudios observacionales previos con información respecto a la etiología de la IC, Mozaffarian y cols.³³ solo demostraron un menor riesgo de muerte en pacientes con miocardiopatía isquémica, mientras que Horwitz y cols.⁴⁰ encontraron una mejoría en la supervivencia tanto en pacientes con IC de origen isquémico como no. Respecto a estos dos estudios, nuestros pacien-

tes tenían IC más avanzada con menor fracción de eyección de ventrículo izquierdo media (18% frente a 22 y 25% respectivamente) y un seguimiento mayor (2,5 frente a 1 y 1,3 años respectivamente). Nuestro estudio nos hace reflexionar sobre la posibilidad de que estos fármacos tengan un efecto menos patente o inexistente cuando la miocardiopatía no es isquémica y está ya en fases tan avanzadas. En resumen, nuestros datos sugieren que el tratamiento con estatinas está asociado a mejor pronóstico en pacientes con IC sistólica avanzada pero sólo cuando es de origen isquémico.

Ensayos Clínicos en Marcha

Afortunadamente hay en marcha dos ensayos clínicos a gran escala y de largo seguimiento en el terreno de las estatinas y la IC: el CORONA⁴³ (COntrolled Rosuvastatin multiNAtional trial), GISSI-HF⁴⁴ (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca), que podrían responder algunas de las dudas actuales existentes en este campo. En el estudio CORONA⁴³ (rosuvastatina 10mg vs placebo) se incluirán cerca de 5000 pacientes con IC sistólica crónica, de etiología isquémica, sintomáticos, en clase funcional III o IV de la NYHA y con FEVI $\leq 40\%$ o en clase funcional II y FEVI $\leq 35\%$. La realización de este ensayo clínico nos da una idea de la poca información que tenemos incluso en pacientes con IC sistólica de etiología isquémica. Al excluirse del estudio IC no isquémicas quedará sin aclarar el papel de las estatinas sobre la morbi-mortalidad en dicho subgrupo. En el ensayo clínico GISSI-HF⁴⁴ se pretenden investigar los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 y la rosuvastatina sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes con IC de cualquier etiología, sintomáticos en clase funcional II-IV de la NYHA, con o sin disfunción ventricular sistólica.

Cuando dispongamos de los resultados de estos ensayos tendremos más información en el campo de las estatinas y la IC.

CONCLUSIÓN

La IC es ya la epidemia del siglo XXI y está intrínsecamente ligada a la aterotrombosis ya que sus principales etiologías son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial. Existen argumentos tanto a favor como en contra del uso de estatinas en pacientes con IC, con una ligera inclinación de la balanza hacia su uso, especialmente en el caso de enfermedad coronaria subyacente. Tampoco se sabe si todas las estatinas actúan de forma similar ni las dosis adecuadas en este síndrome o si son fármacos seguros de administrar en estos pacientes, por tanto son necesarios estu-



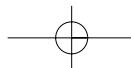
dios aleatorizados que aclaren la controversia existente en la actualidad relativa al papel de las estatinas en el campo de la IC. Mientras, el tratamiento con estatinas de los pacientes con IC deberá de realizarse de forma individualizada y no parece prudente recomendar rutinaria y sistemáticamente el uso de estatinas en los pacientes con IC, particularmente en ausencia de enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryden-Bergsten T, Andersson F: The health care cost of Heart failure in Sweden. *J Intern Med* 1999; 246: 275-284.
2. Rodríguez-Artarejo F, Banegas JR, Guayar-Castilón Epidemiología de la Insuficiencia Cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163-170.
3. Martínez-Sellés M: Valoración clínica del anciano con insuficiencia cardíaca. En: Insuficiencia cardíaca en las personas mayores. JM Ribera Casado. Sociedad Española de Geriatría, ed. Cardiología y envejecimiento. Barcelona, Glosa ediciones, 2002.
4. Cowie MR, Hosteres A, Word DA, Deckers JW y cols.: The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
5. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Peraira Moral R, Silva Melchor L: Etiología y evaluación diagnostica en la Insuficiencia Cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 250-259.
6. Levy D, Larson MG, Varsan RG, Kannel WB, Hokk: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275 (20):1557-1562.
7. Martínez-Sellés M, Bueno H: Manejo de la Insuficiencia Cardiaca del Anciano. ¿Quién y donde? *Revista Española de Geriatría y Gerontología* 2002; 37: 13-19.
8. Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L y cols.: Annual Rates of Admission and Seasonal Variations in Hospitalizations for Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 779-786.
9. Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L y cols.: Heart failure in the elderly: age related differences in clinical profile and mortality. *Int J Cardiol* 2005; 102: 55-60.
10. Martínez-Sellés M: Sex, lies and heart failure. Conceptual mistakes in classification and epidemiology. *Ital Heart J* 2005; 6: 66-72.
11. Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L y cols.: Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 2046-2053.
12. Martínez Sellés M, García Robles JA, Prieto L y cols.: Características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 579-86.
13. Remme WJ, Swedberg K: Comprehensive guidelines for the diagnosis and Treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and Treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 11-22.
14. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
15. Fox KF, Cavie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR y cols.: Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-236.
16. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
17. Iribarren C, Karlos AJ, Go AS, Ferrara A, Lin JY, Sydney S y cols.: Glycemic control and Heart failure among adult patients with diabetes *Circulation* 2001; 103: 2668-2673.
18. Kannel WB, Hjortland M Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
19. Kannel WB, Belanger AJ: Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-57.
20. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K: The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249-254.
21. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
22. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y cols.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. CARE Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
23. LIPID Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
24. Ramasubbu K, Mann DL y cols.: The emerging role of statins in the treatment of heart failure. *J Am Cardiol* 2006; 47: 342-4.
25. Haramaki N, Ikeda H: Statins for heart failure: a potential for new treatment. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 217-219.
26. Node K, Fujita M, KitaKze M y cols.: Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 839-43.
27. Sola S, Mir MQS, Lerakis S y cols.: Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Cardiol* 2006; 47: 332-7.
28. Siu CW, Lau CP, Tse HF: Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1343-5.
29. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R y cols.: Usefulness of statin drugs in protecting against fibrillation in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1379-83.
30. Horwitz TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC: Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 216-224.
31. Remme WJ: Overview of the relationship between ischemia and congestive Heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23 (Suppl. IV): IV4-8.
32. Böhm M, Hjalmarson A, Kjekshus J y cols.: Heart failure and statins- Why do we need a clinical trial? *Z Kardiol* 2005; 94: 223-230.
33. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC: Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1124-1129.
34. Packer M, Bristow MR, Cohn JN y cols.: US Carvedilol Heart Failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
35. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II(CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
36. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W y cols.: The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1933-1940.
37. Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Muñoz R y cols.: Pharmacological Treatment in Patients with Heart Failure: Patients Knowledge and Occurrence of Polypharmacy, Alternative Medicine and Immunizations. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 219-226.
38. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascaut P y cols.: Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 571-8.
39. Senni M, Redfield M: Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Cardiol* 2001; 38: 1277-82.
40. Horwitz TB, Maclellan WR, Fonarow GC: Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-648.
41. Martínez-Sellés M, Domínguez M, Martínez E, García Fernández MA, García E: The influence of sex on right ventricular dysfunction in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2006 (in press).

E. MARTÍNEZ y cols.

42. Martinez E, Martinez-Selles M, Dominguez M y cols.: Statin use and prognosis in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis* 2005, Abst.
43. Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, McMurray J, Waagstein F: Executive Comité of the CORONA trial. The statins wars (letter). *Lancet* 2003; 362: 1854.
44. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG y cols.: GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635-641.



Comunicaciones científicas en la LXXVIII Reunión de la Sociedad Castellana de Cardiología, celebrada en Cuenca, del 14 al 15 de octubre de 2005, Universidad Internacional Menéndez Pelayo

La revista Monocardio publica en este número los resúmenes de los trabajos presentados por los médicos residentes del ámbito de la SCC, en la LXXVIII Reunión Anual de la Sociedad Castellana de Cardiología celebrada en Cuenca.

Durante esta Reunión por primera vez, se incluye en el programa de la Reunión Anual trabajos presentados por residentes como casos clínicos o trabajos de investigación, lo que refleja el interés de los jóvenes futuros cardiólogos del área de influencia de nuestra Sociedad, en participar en eventos científicos destinados a aumentar nuestros conocimientos para el mejor cuidado de los pacientes con enfermedades cardiovasculares.

En total se presentaron 20 comunicaciones para ser evaluadas por la Comisión de Evaluación de la SCC, compuesta por cinco miembros de la actual Junta Directiva. Los evaluadores calificaron cada comunicación entre 0 y 10 puntos sin conocer los autores ni el centro de procedencia, siendo la pun-

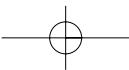
tación definitiva el resultado de la media aritmética de las evaluaciones individuales una vez descartadas la puntuación más alta y la más baja de las cinco evaluaciones. Finalmente fueron clasificadas de acuerdo con la puntuación final media en cada grupo temático. En función del tiempo y espacio disponible en la Reunión se seleccionaron aquellas con mejor puntuación para ser presentadas en sesión oral y póster. En esta ocasión han sido aceptadas 9 en sesión oral y 7 en sesión de póster.

Esta iniciativa ha sido posible gracias al esfuerzo de los miembros de la Junta Directiva de la SCC, del Comité Científico de la Reunión y de la Comisión de evaluación, que se han esmerado para conseguir que fuera una realidad. Por último, hay que reconocer que este proyecto ha podido realizarse porque hay residentes y cardiólogos en los hospitales de nuestra área de influencia, que están dispuestos a mejorar la calidad asistencial de la Cardiología y quieren compartir sus conocimientos y sus inquietudes científicas.

Venancio Palazuelos Bertó
Presidente SCC

Luis Jesús Jiménez Borreguero
Editor Jefe

Araceli Boraña Pérez
Editora Adjunta



Monocardio N.º 4 • 2005 • Vol. VII • 183-192

COMUNICACIONES

C1. Presíncope y plenitud abdominal con moderados esfuerzos

J. Chimeno García, J. J. Parra Fuertes y

T. Bastante Valiente

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Mujer de 45 años, con enfermedad reumática en la infancia, que en el año 2002 precisó recambio mitroaórtico, implantándose sendas prótesis mecánicas ON-X25 y ON-X19. Ecocardiograma al alta: doble sesión aórtica con predominio de estenosis (gradiente máximo de 76 y medio de 50), y doble lesión mitral moderada (gradiente medio de 13; área 1, 2). Insuficiencia tricúspide leve. Presión sistólica pulmonar (PSP) 35. Fracción de eyección del 70%. En febrero del 2005 y coincidiendo con desajustes en la anticoagulación con acenocumarol (INR bajo) presentó accidente isquémico transitorio.

La paciente evolucionó favorablemente, pero desde hace aproximadamente un año presenta, con la realización de moderados esfuerzos, sensación de presíncope y plenitud abdominal de predominio en hipogastrio derecho, que ceden con reposo.

En la exploración física la presión venosa es normal/baja, sin signo de Kussmaul. Pulso carotídeos normales. Los ruidos protésicos son normales. La exploración abdominal y de miembros inferiores sin hallazgos significativos. La bioquímica, hemograma y Rx tórax no mostraban hallazgos relevantes. El EKG: ritmo sinusal, con pobre crecimiento de R en precordiales y sin otros hallazgos. La ergometría: se detiene en el minuto 5 por mareo e hipotensión arterial, con descenso del ST de 1-1,5 mm en la cara inferior y V6 (positiva eléctricamente en estadio II con datos de mal pronóstico). El ecocardiograma transtorácico (ETT) basal es similar al postquirúrgico. Se realizó ecocardiograma transesofágico que mostró mínima disfunción intraprotésica mitral probablemente por pannus, con insuficiencia mitral I/IV y tricúspide II/IV. En el ETT de ejercicio dirigido a estudiar variaciones hemodinámicas significativas de los gradientes transprotésicos y PSP se observó el desarrollo de hipertensión pulmonar severa (hasta 72mm Hg) e insuficiencia tricúspide severa IV/IV, así como elevación de los gradientes transprotésicos (mitral hasta 15 mmHg). La coronariografía mostró un

árbol coronario normal. Tras la introducción de beta bloqueantes se repitió ETT de esfuerzo sobre tapiz, desarrollando los mismos síntomas y alteraciones electrocardiográficas en el minuto 7.

La paciente fue dada de alta bajo tratamiento con betabloqueo con el diagnóstico de hipertensión pulmonar severa e insuficiencia tricúspide severa con el esfuerzo.

C2. Disección espontánea de arteria coronaria como causa infrecuente de síndrome coronario agudo

S. Martínez Huertas, E. Montalvo Martín y
E. Prieto Moriche

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Mujer de 43 años, exfumadora leve como único factor de riesgo cardiovascular conocido, sin otros antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. Encontrándose previamente asintomática, acude al servicio de urgencias de nuestro hospital por dolor torácico de características típicas asociado a supradesnivelación del ST en cara anterolateral, quedando asintomática y normalizando el electrocardiograma tras la administración de nitroglicerina intravenosa. Con el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación transitoria del ST, ingresa en la Unidad de Cuidados Intermedios Cardíacos, realizándose coronariografía que muestra un patrón de descendente anterior (DA) doble con oclusión de la DA septal que no se trata por su localización distal y por tratarse de un vaso de escaso calibre, así como una fracción de eyección estimada en la ventriculografía del 55%. Evoluciona favorablemente siendo dada de alta doblemente antiagregada aunque sin tratamiento con IECA ni betabloqueantes por tendencia a la hipotensión arterial. A las 24 horas del alta, acude de nuevo a urgencias por un cuadro clínico similar al que motivó su primer ingreso, asociado a inversión de ondas T en precordiales y cara lateral alta junto con elevación de marcadores de necrosis miocárdica. Se realiza un segundo estudio coronario que objetiva disección espontánea de la obtusa marginal (no presente en la



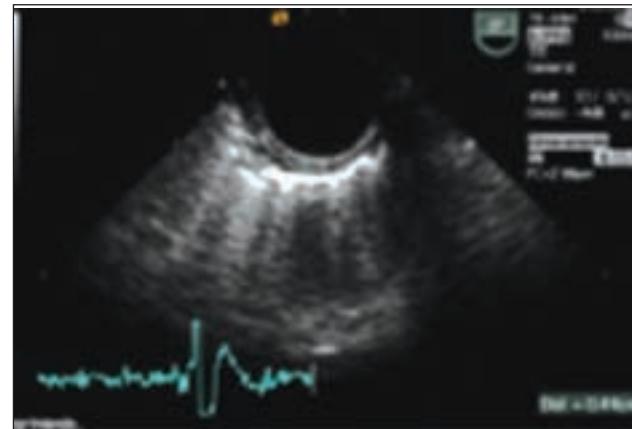
primera coronariografía) y recanalización de la DA distal, así como un franco empeoramiento de la función ventricular (FEVI 21%) con respecto al previo. Se optó por tratamiento médico aislado, consiguiendo la estabilización clínica de la paciente así como una mejoría progresiva de la fracción de eyeción ventricular. Actualmente se encuentra asintomática, pendiente de estudio reumatológico que descarte una posible vasculitis primaria y estudio de coagulación especial como posibles causas del proceso ocurrido. Como vemos, la disección espontánea de las arterias coronarias es una afección muy poco frecuente que puede ser causa de isquemia miocárdica grave, cuya actitud terapéutica y pronóstica no están bien establecidas, planteando dudas de cómo manejar correctamente a este tipo de pacientes.

C3. Ecocardiograma transesofágico en el diagnóstico del hematoma intramural aórtico: a propósito de un falso positivo

I. Gómez Blázquez, C. Jiménez López-Guasch, R. Martín Asenjo, L. Mora Yagüe, R. Tello de Meneses Becerra y F. Lombera
Servicio Cardiológía. Hospital Doce de Octubre.

Historia clínica: varón de 70 años con antecedentes de HTA, dislipemia y hernia diafragmática de Morgagni. Ingrsesa en situación de insuficiencia cardiaca izquierda, con clínica de disnea progresiva de dos semanas de evolución, hasta hacerse de reposo. Refiere dos semanas antes episodio de dolor centroráctico de varias horas de evolución. Se realizó un ecocardiograma transtorácico que objetivó un ventrículo izquierdo, con aquinesia inferior y posterior e hipoquinesia de cara lateral, una fracción de eyeción del 40%, con una insuficiencia mitral (IM) moderada, sin afectación orgánica de la válvula. La coronariografía posterior mostró lesión severa en descendente anterior proximal y lesiones críticas en circunfleja proximal y coronaria derecha media, con vasos distales de buen calibre y desarrollo.

Se decidió realizar cirugía de revascularización冠状动脉, indicándose el ecocardiograma transesofágico (ETE) para valorar de forma más precisa la etiología y severidad de la IM, ante una posible actuación sobre la válvula durante la cirugía. El ETE mostró una IM moderada III/IV, por disfunción del músculo papilar posteromedial. En aorta torácica descendente se observó una imagen de



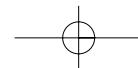
aumento de densidad de 5 mm, en la semicircunferencia anterior de la aorta, con una íntima intacta, estableciéndose como posibilidad diagnóstica la presencia de un hematoma intramural aórtico (fig. 1). Ese mismo día se realizó un TAC helicoidal sin y con contraste intravenoso que evidenció la presencia de una pequeña atelectasia pulmonar rodeando la aorta torácica descendente, descartándose la presencia de hematoma.

Discusión: El contexto clínico del paciente (edad, HTA, antecedente de coronariografía vía femoral) y sobre todo las características de la imagen hallada incidentalmente en el ETE, podrían sugerir como primera posibilidad diagnóstica un hematoma intramural. Sin embargo, parece necesario realizar una prueba de imagen complementaria (en este caso CT helicoidal) que permita establecer un diagnóstico definitivo, en una entidad infrecuente, que rara vez se aprecia de forma incidental.

C4. Insuficiencia cardíaca derecha como forma de debut clínico de carcinoma broncogénico: diagnóstico mediante ecocardiografía

I. Gómez Blázquez, C. Jiménez López-Guasch, R. Martín Asenjo, L. Mora Yagüe, R. Tello de Meneses Becerra y F. Lombera
Servicio Cardiológía. Hospital Doce de Octubre.

Historia clínica: Presentamos el caso de un varón de 45 años, con el único antecedente de fumador y bebe-



COMUNICACIONES



dor importante. Ingresa por clínica de disnea progresiva y edemas en miembros inferiores de 2 meses de evolución. En la exploración física se objetivó marcada elevación de la presión venosa yugular, hepatomegalia y edemas con fóvea en miembros inferiores. El ECG mostró fibrilación auricular, con eje derecho, sin otros hallazgos. En la radiografía de tórax se apreció gran ensanchamiento mediastínico con ligera pérdida de volumen del pulmón izquierdo.

Se realizó ecocardiograma transtorácico, que evidenció una gran masa adyacente a cavidades cardíacas izquierdas, con áreas hipoeocogénicas, que parecía infiltrar la pared lateral del ventrículo izquierdo, con extensión craneal al tronco de la arteria pulmonar (AP), que invadía la luz y creaba un gradiente severo de obstrucción supravalvular, con dilatación y disfunción sistólica severa del ventrículo derecho.

El TAC toracoabdominal confirmó la presencia de una gran masa a nivel mediastínico en lado izquierdo, de 12 x 9 cm, con desplazamiento e infiltración de estructuras vasculares centrales y cámaras cardíacas izquierdas, asociado a varios nódulos espiculados en pulmón izquierdo. La biopsia mediante broncoscopia estableció el diagnóstico de carcinoma no microcítico de pulmón.

Discusión: El caso descrito es una forma infrecuente de presentación de un carcinoma de pulmón, con clínica de disnea e insuficiencia cardiaca derecha, desencadenada por la invasión intraluminal del tronco de la arteria pulmonar. El diagnóstico diferencial de la imagen ecocardiográfica en tronco de arteria pulmonar debe realizarse con el sarcoma primario de AP, si bien este último no suele tener un crecimiento hacia mediastino, y es más frecuente la diseminación distal intravascular.

C5. Diagnóstico casual de coartación de aorta en dos pacientes con miocardiopatía dilatada

J. Vaqueriza Cubillo, R. Matía Francés,
V. Suberviola Sánchez-Caballero, L. Mora
Yagué, R. Martín Asenjo y I. Gómez Blázquez

Servicio Cardiología. Hospital Universitario Doce de Octubre.
Madrid.

Introducción: Presentamos dos pacientes seguidos en nuestro servicio por miocardiopatía dilatada (MCD), en los que se diagnosticó una coartación de aorta (CA) del adulto (distal al origen de la arteria subclavia izquier-

da) mediante ecografía-doppler de troncos supraaórticos (TSA). En ambos casos fue un hallazgo casual, ya que los enfermos no presentaban los signos clínicos clásicos de la CA.

Caso 1: Varón de 49 años, hipertenso desde la juventud y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada. Fue diagnosticado de MCD en 1997. El eco-cardiograma mostraba una severa dilatación del ventrículo izquierdo con hipoquinesia generalizada y disfunción sistólica severa con fracción de eyección (FE) del 19%. En 2001, presentó una taquicardia ventricular monomorfa sostenida sintomática, por lo que se le implantó un desfibrilador. Presentó un deterioro progresivo de la clase funcional pese a un tratamiento médico adecuado, hasta que en marzo de 2002, y estando en clase III, se decidió iniciar estudio pretrasplante cardiaco. En el eco-doppler de TSA realizado por protocolo se objetivaron signos sugerentes de CA. El diagnóstico fue confirmado mediante ecocardiograma transesofágico y aortografía, con un gradiente de presión de 31 mmHg. Se procedió a angioplastia e implantación de stent de 16 mm x 40 mm en la zona afectada, con éxito (reducción aguda del gradiente hasta 15 mmHg) y sin complicaciones. El paciente mejoró clínicamente y se mantuvo en clase II durante dos años. Actualmente, nuevamente ha deteriorado su clase funcional, ha tenido dos ingresos por insuficiencia cardíaca en los últimos tres meses, sin evidenciarse recoartación, por lo que se ha incluido en lista de espera electiva de receptores de trasplante cardíaco.

Caso 2: Mujer de 44 años, hipertensa desde la juventud, diagnosticada de MCD con disfunción sistólica severa a los 24 años, tras un parto. Historia de taquicardias paroxísticas por lo que se la había realizado un estudio electrofisiológico y ablación de la vía lenta nodal. En un ingreso por insuficiencia cardíaca, presentó un posible accidente isquémico transitorio vertebrobasilar, manifestado por diplopia y alteración de la marcha. Por esta razón, se solicitó un eco-doppler de TSA, con hallazgos compatibles con CA. La aortografía confirmó la sospecha y el gradiente era de 30 mmHg. La paciente actualmente está en clase funcional I y se está valorando la intervención sobre la coartación.

Discusión: La asociación de MCD con CA es excepcional¹. El tratamiento percutáneo de la CA puede mejorar la clase funcional de estos pacientes².

BIBLIOGRAFÍA

- Alcibar J, Peña N, Oñate A, Gochi R, Barrenechea JL: Stent Implantation in an Adult with Coarctation of the Aorta in the Presence of Advanced Secondary Heart Failure. *Texas Heart Inst J* 1999; 26: 143-7.
- Mullen MJ: Coarctation of the aorta in adults: do we need surgeons? *Heart* 2003; 89: 3-5.

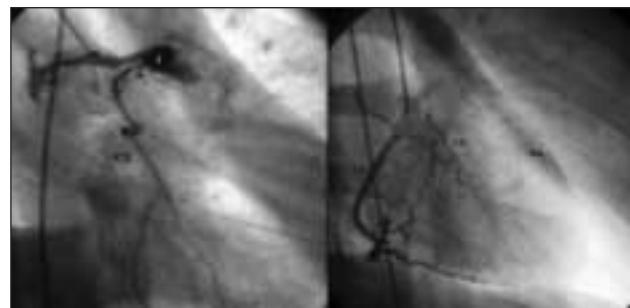


C6. Paciente joven con dolor torácico

B. Santos González, M. Pachón Iglesia, E. Refoyo Salicio, I. Valverde André y D. García-Cosío Carmena

Servicio Cardiología del Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Caso clínico: Varón de 25 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias por presentar en reposo, dolor torácico opresivo acompañado de disnea que mejoraba en sedestación. Refería los días previos cuadro catarral. En la exploración física solo destacaba la presencia de tercer ruido. La primera determinación de enzimas cardíacas fue normal. En el ECG existen ondas T picudas con mínima elevación del segmento ST en precordiales. Se realiza ecocardiograma que muestra disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo y alteraciones segmentarias en cara anterior y cateterismo donde se objetiva gran aneurisma de tronco común izquierdo, con oclusión completa de DA proximal y enfermedad de CX ostial. Dadas las características del árbol coronario se realizó revascularización quirúrgica con doble by pass. El paciente se encuentra asintomático con mejoría de la función sistólica. El diagnóstico de nuestro paciente fue trombosis aguda de aneurisma sacular en paciente con enfermedad de Kawasaki (EK).



Discusión: La EK es una vasculitis sistémica autolimitada de causa desconocida que se produce durante la infancia. El 15-25% de los niños que no han sido tratados desarrollan ectasias o aneurismas en arterias coronarias que pueden ser detectados por ecocardiografía o coronariografía. La miocarditis y la regurgitación valvular son otras manifestaciones cardíacas. El tratamiento de la fase aguda con gammaglobulina intravenosa ha demostrado disminuir la prevalencia de anomalías coronarias. El régimen terapéutico posterior depende de la severidad de la afectación coronaria, recomendándose antiagregación y anticoagulación oral si existen aneurismas gigantes. La trombosis aguda es la principal

causa de muerte en la EK y puede ser tratada con agentes trombolíticos. La angioplastia percutánea y la cirugía de revascularización deben ser consideradas como tratamiento de la patología coronaria, si no son posibles por la anatomía coronaria se debe plantear el trasplante cardiaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E: Acute myocardial infarction. En: Braunwald: Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. 6^a edición.
2. Guardia J, Martínez Vazquez J: Otras enfermedades inflamatorias de etiología.
1. Newburger JW, Takahashi M, Michael AG, Gewitz M, Lloyd Y: Tani. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.

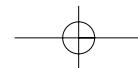
C7. Diagnóstico por imagen de la agenesia de pericardio

I. Valverde André, M. A. Granados Ruiz, C. Fernández Golfín, M.^a D. García-Cosío Carmena, B. Martín Sacristán y M. Céspedes Mas

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Presentamos el caso de un varón de 12 años remitido a consultas de cardiología pediátrica para valoración de silueta cardiaca anómala. A la exploración física destaca precordio hiperdinámico, con máximo impulso apical a nivel de línea axilar anterior. En la radiografía de tórax se objetivan los hallazgos patognomónicos de la agenesia de pericardio: cardiomegalia leve con silueta cardiaca desplazada hacia la izquierda y cono de arteria pulmonar prominente, con imagen de interposición de parénquima en la ventana aorta-pulmonar y entre borde cardíaco inferior y el hemidiaphragma izquierdo (fig. 1).

La RM (Resonancia Magnética) cardiaca es la técnica de elección para el diagnóstico de la agenesia de pericardio y de sus complicaciones, gracias a la mejor definición de los tejidos blandos mediante secuencias de spin-eco sincronizadas con el ciclo cardíaco. Cuando no se distingue el pericardio, habitualmente por escasez de tejido graso epicárdico y pericárdico, como en el caso que nos ocupa, se realiza el diagnóstico mediante signos indirectos. En la RM cardiaca realizada a nuestro paciente se observa un importante desplazamiento del corazón hacia la izquierda, con interposición de parénquima pulmonar entre la aorta ascendente y el origen de la arteria pulmonar, así como entre la cara inferior del corazón y el diafragma. Reviste especial importancia la detección de signos de herniación de cavidades a través de defectos parciales, como la constricción anular de miocardio apical, por las implicaciones pronósticas



COMUNICACIONES



que conllevan, que no se objetivaron en nuestro caso. La actitud terapéutica actual es conservadora, dado que el paciente permanece asintomático y no presenta criterios de riesgo de estrangulación en la RNM.

C8. Perfil de riesgo de la enfermedad coronaria precoz

E. Prieto Moriche, E. Montalvo Martín, S. Martínez Huertas, J. L. Gutiérrez Chico, C. Romero Tejero y L. Martínez Elbal

Hospital de la Princesa. Madrid.

Antecedentes/objetivos: La prevalencia y las implicaciones socio-económicas de la enfermedad coronaria toman aún más relevancia en los casos de debut precoz, que definimos como aquellos que se presentan antes de los 45 años. Para poder planificar un programa de prevención adecuado, trataremos de identificar cuáles son los factores de riesgo que tienen más peso en este subgrupo de pacientes.

Material y métodos: Se incluyeron 80 pacientes en un diseño de casos y controles. Se tomaron todos los pacientes con enfermedad coronaria precoz que ingresaron en la Unidad de cuidados Intermedios Cardíacos de nuestro Hospital durante el último año ($n = 56$), y se escogió aleatoriamente un grupo control ($n = 24$) tratando de controlar la distribución por sexo como único factor de confusión. Como factores de riesgo se analizaron las siguientes variables cualitativas: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, tabaco, alcohol, otros tóxicos (que en nuestra muestra fue exclusivamente cocaína) y antecedentes familiares, y las siguientes cuantitativas: cifras totales de colesterol, triglicéridos, LDL (determinado por el método Friedewald), HDL, VLDL.

Ráultados: Se muestran en la tabla a continuación:

	< 45 años	> 45 años	p	O. R.
Hipertrigliceridemia	27%	9%	0,05	4,1
Tabaco	76,3%	54,2%	0,046	2,73
Cocaína	12,5%	0%	0,073	
HTA	32,1%	58,3%	0,027	0,33
Colesterol total	196	163	0,006	
Triglicéridos	235	125	0,03	
LDL	122	92	0,002	

Conclusiones: La hipertrigliceridemia, niveles más elevados de colesterol total, triglicéridos, y LDL, así como un mayor tabaquismo y otros tóxicos-cocaína-aparecen ser los principales factores de riesgo para

enfermedad coronaria precoz. La hipertensión arterial, por el contrario, no parece ser tan importante como en la enfermedad tardía.

C9. La reversión de la fibrilación auricular disminuye precozmente los niveles de NTproBNP

P. Aguiar Souto, J. M. Escudier Villa, M. Cobo Marcos, V. Castro Urda, J. A. Fernández Díaz y J. Toquero Ramos

Servicio Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

La fibrilación auricular (FA) conlleva la pérdida de la fase activa del llenado ventricular, acortamiento e irregularidad de los períodos diastólicos, pudiendo llegar a ser un desencadenante de ICC. Los valores basales de NTproBNP podrían estar en relación con un aumento de la presión de llenado de VI por alteración en la diástole ventricular. **Material y Métodos:** Se recogieron de manera consecutiva 13 pacientes, entre 24 y 76 años de edad, que acudieron a nuestro centro para cardioversión eléctrica (CVE) por FA de más de 48 horas de evolución (rango 72h-96m). 77% de ellos eran varones. 15% de ellos presentaban patología tiroidea. 39% eran hipertensos. La fracción de eyección ventrículo izquierdo estaba conservada en 10 pacientes, y severamente deprimida en uno de ellos (30%). Se realizó electrocardiograma y determinación de niveles de NTproBNP antes de la CVE y a la semana, intentando correlacionar la modificación de los valores de NTproBNP con el mantenimiento del ritmo sinusal (RS). **Resultados:** De los 13 pacientes, se obtuvieron los datos pre y postcardioversión en 11 de ellos. A la semana se mantenían en RS 8 pacientes (66%). En ellos, los niveles de NTproBNP pre-cardioversión fueron $97,2 \pm 72,9$ pmol/l. A los 7 días post-cardioversión: $31,1 \pm 18,8$ pmol/l ($p = 0,02$). Los que a la semana se encontraban en FA presentaron un aumento significativo en sus niveles de NTproBNP (basal: $89,6 \pm 65,6$ pmol/l; postcardioversión: $138,4 \pm 79,9$ pmol/l; $p: 0,03$). **Conclusiones:** En los pacientes que se mantienen en RS a la semana tras un CVE los niveles de NTproBNP disminuyen precozmente de forma significativa respecto a los previos. A pesar del corto seguimiento se refleja la potencial mejoría hemodinámica al recuperar la contracción auricular, con un descenso en un parámetro como el NTproBNP, que podría traducir menores presiones de llenado en VI en los pacientes en RS. Estos hallazgos reafirman la idea del mantenimiento del ritmo sinusal como terapia más óptima en el manejo de la fibrilación auricular.



POSTERS

P1. Influencia de la técnica de infusión de contraste ecocardiográfico intraventricular para la delimitación de la superficie de un trombo mural

J. Álvarez Rubio, L. M. Hernando Romero, E. Prieto Moriche, E. Montalvo Martín, M. Ampuero y E. González Pérez

Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

En un paciente hipertenso y exfumador con antecedentes de infarto anterior extenso con función ventricular deprimida (FEVI 30%) y aneurisma anterolateral y apical, se objetivó en el ecocardiograma transtorácico una dudosa imagen compatible con trombo mural. Para la confirmación del diagnóstico se utilizó contraste ecocardiográfico para delimitar el borde endocárdico del ventrículo izquierdo y la superficie del trombo. La inyección de contraste en bolo demostró que no existía trombo en el borde endocárdico y que la imagen correspondía a un artefacto.

Se comprobó que la inyección de baja concentración de contraste puede ser la causa de errores diagnósticos ya que el alto índice mecánico utilizado para delimitar mejor las superficies provoca destrucción de burbujas, que al entrar en el ventrículo izquierdo no consiguen delimitar el trombo.

P2. Síndrome coronario agudo y masa mediastínica

E. Refoyo Salicio, B. Blanco Tirados, M. Jiménez Mena, C. Vaticón Herreros, L. Buzón y L. Rodríguez Radial

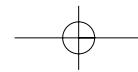
Hospital Virgen de la Salud. Toledo. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Caso clínico: Mujer de 46 años con hipertensión arterial (HTA), que acude por cuadro de dolor interescapular.

Salvo cifras de TA de 260/120 mmHg, la exploración física, los datos analíticos y el electrocardiograma (ECG) fueron normales. Ante la sospecha clínica de patología aórtica, se realizó angiotac, objetivándose una masa mediastínica muy vascularizada (3,5 cm), medial y caudal respecto al cayado aórtico y craneal y posterior a la arteria pulmonar. Tras ingreso en planta, la paciente presentó nuevo episodio de dolor, objetivándose TA 200/100 mmHg y en el ECG corriente de lesión subendocárdica de V2-V6. Con el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST se realizó cateterismo cardíaco que objetivó rama auricular muy desarrollada dando circulación colateral a masa mediastínica. El valor de noradrenalina estaba en el límite alto de la normalidad. El diagnóstico se confirmó con la realización de gammagrafía con I-metaiodo-bencilguanidina (MIBG) y más específicamente con Octreótido, que demostraron captación en mediastino medio, en ausencia de otros depósitos, confirmando la presencia de paraganglioma mediastínico.

Discusión: El feocromocitoma es un tumor secretor de CA, que se localiza en la médula suprarrenal. En un 10% de los casos tiene otra localización, denominándose entonces paraganglioma. En un 10% de los casos es maligno, y puede presentar asociación familiar. Clínicamente se describe una triada clásica consistente en cefalea, sudoración y taquicardia. La liberación paroxística de CA causante de la HTA (muy frecuente, ya sea





POSTERS



mantenida o esporádica) se produce en determinadas situaciones (anestesia, cirugía, fármacos, etc). También aparecen otros signos y síntomas derivados de la descarga catecolaminérgica o de la HTA, como el angor. El diagnóstico requiere determinación de niveles de CA y sus metabolito. Para la localización del tumor se emplean el TAC y RMN, y para mayor especificidad, la gammagrafía con MIBG marcada con ^{131}I o con ^{111}In pentetreótido. El tratamiento de elección es la exéresis del tumor, pero precisa preparación farmacológica (con α y β bloqueadores). En los casos irremediables se utilizan estos fármacos para controlar la HTA. La quimioterapia con MIBG o con análogos de la somatostatina marcados con isótopos consigue mejorar algo la supervivencia, aunque no es curativa. En el caso de la paciente, se decidió tratamiento conservador dado el altísimo riesgo de la cirugía. Se dejó tratamiento antihipertensivo con alfa y beta bloqueadores, y revisiones periódicas. En caso de progresión se plantearía la quimioterapia con MIBG.

P3. Trombosis protésica mitral en paciente ingresado para estudio de masa mediastínica

R. Martín Asenjo, I. T. Gómez Blázquez,
L. Mora Yagüe, A. Fontenla Cerezuela, R. Tello
de Meneses y S. Temprano¹

Servicio de Cardiología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.
¹Unidad Coronaria. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Varón de 75 años de edad, exfumador (abandono del hábito hace más de 30 años) y con hipertensión arterial. Fiebre reumática en la infancia, con valvulopatía mitral que requirió en 1990 sustitución valvular mitral por prótesis mecánica. Fibrilación auricular permanente de 30 años de evolución. Seguía tratamiento con acenocumarol y digoxina. El paciente ingresa en el hospital para el estudio diagnóstico de una masa mediastínica descubierta casualmente en una radiografía de tórax realizada de forma rutinaria. Se solicitó TAC torácica que mostró una gran masa paratraqueal derecha, con adenopatías mediastínicas en diversas localizaciones, sin hallazgos en los campos pulmonares. Se decidió realizar estudio fibrobroncoscópico, con toma de biopsias, que fueron normales. Ante la falta de diagnóstico se sometió al paciente a mediastinoscopia, con obtención de muestras de adenopatías, que fueron informadas como granulomas necrotizantes. Durante estos días, el paciente estuvo anticoagulado con heparina no fraccionada, siendo suspendida 24 horas antes de la mediastinoscopia. Dos días después de dicha prueba, el paciente comenzó con disnea de instauración en pocas horas,

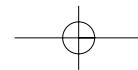
presentando desaturación y abundantes crepitantes húmedos pulmonares en la auscultación, que interferían con la auscultación cardíaca. Ante la ausencia de respuesta a diuréticos y nitratos, se decidió intubación orotraqueal y realización de ecocardiograma transtorácico, con mala imagen de la prótesis, que encontraba severamente estenótica, con gradiente medio de 26 mmHg y área por tiempo de hemipresión (THP) de 0,9 cm², así como una presión sistólica pulmonar estimada de 95 mmHg. Con el diagnóstico de disfunción protésica, se realizó estudio transesofágico, que mostraba una prótesis mitral mecánica monodisco, con apertura reducida y ocupación de todo el espacio intraprotésico por material ededenso que se extiende hasta los anclajes protésicos y tapiza el endocardio auricular. Por doppler color, se observaba un paso de flujo a través de un pequeño canalículo lateral, así como leve insuficiencia mitral. El gradiente medio y el área por THP fueron similares a los previos. Con la sospecha diagnóstica de edema agudo de pulmón secundario a trombosis protésica mitral, se procedió a cirugía de recambio valvular urgente, comprobándose la existencia de una prótesis monodisco con trombo fresco recubriendo la cara atrial medial y anular, con obliteración central y medial del espacio intraprotésico. Se procedió a sustitución valvular por nueva prótesis mecánica, presentando una buena evolución postoperatoria.

P4. Toxicidad por flecainida en paciente con insuficiencia mitral y fibrilación auricular

R. Martín Asenjo, L. Mora Yagüe, I. Tomás
Gómez Blázquez, J. Chimeno García,
D. Vaqueriza Cubillo y R. Salguero Bodes

Servicio de Cardiología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Mujer de 82 años sin antecedentes de interés. Ingresa por episodio de disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos, con disnea paroxística nocturna, edemas periféricos y oliguria de una semana de evolución, así como palpitaciones en los tres meses previos. En el electrocardiograma (ECG) presentaba fibrilación auricular (FA) con respuesta ventricular rápida (180 lpm). Se realizó ecocardiograma que mostró un ventrículo izquierdo con ligera hipertrofia concéntrica, no dilatado, con función sistólica global normal y relajación reducida, insuficiencia mitral moderada II/IV degenerativa e insuficiencia aórtica ligera, con presión sistólica pulmonar de 40 mmHg y dilatación moderada de aurícula izquierda. Fue diagnosticada de episodio de insuficiencia cardíaca leve secundaria a FA con respuesta ventricular rápida de



cronología incierta, siendo dada de alta bajo tratamiento con anticoagulantes orales, enalapril y digoxina. Tres meses después acude a Urgencias por un nuevo cuadro de insuficiencia cardíaca leve en el contexto de FA con respuesta ventricular rápida, iniciándose tratamiento con flecainida (100 mg/12 horas) y atenolol (50 mg diarios).

A los pocos días comienza intensa astenia, por lo que consulta de nuevo en Urgencias, apreciándose en la exploración física una tensión arterial 90/60 y una frecuencia cardíaca de 100 lpm. Se realiza ECG que mostró FA con respuesta ventricular a 100 lpm y QRS de 180 msec, con morfología de trastorno de conducción por rama izquierda, encontrándose una creatinina de 1,4 mg/dL. Se estableció la sospecha diagnóstica de toxicidad por flecainida, retirándose dicho fármaco y pautando hidratación intravenosa iv, disminuyendo en 24 horas la amplitud del QRS a 100 msec, mejorando la paciente y siendo dada de alta.



P5. Endocarditis por streptococo pneumoniae en el contexto de síndrome de Austrian

L. Mora Yagüe, R. Martín Asenjo, I. T. Gómez Blázquez, R. Matía Francés, R. Tello de Meneses y V. Sánchez Sánchez

Servicio de Cardiología. Hospital Doce de Octubre. Madrid.

Introducción: En la era preantibiótica el S. pneumoniae causaba el 10% del total de endocarditis infecciosas. Actualmente su incidencia se cifra en 3%. En la mayoría de los casos ocurre en personas con factores

de riesgo, sobre todo el alcoholismo, sin que la existencia de cardiopatía estructural se considere factor de riesgo. El curso de la enfermedad es fulminante. Afecta preferentemente a válvulas izquierdas, sobre todo la aórtica. Es frecuente el diagnóstico concomitante con meningitis, lo que se conoce como síndrome de Austrian.

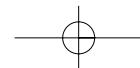
Caso clínico: varón de 70 años, diagnosticado un año antes de gammaglobulina monoclonal de significado incierto. Ingresó por fiebre y deterioro del nivel de conciencia. Se realizó punción lumbar y se obtuvieron hemocultivos, siendo diagnosticado de meningitis neumocócica. Se inició tratamiento con ceftriaxona, a pesar de lo cual persistió síndrome febril. A la exploración física destacaba la presencia de soplo sistodiastólico en borde esternal izquierdo, no descrito previamente, por lo que se solicitó estudio ecocardiográfico transesofágico que mostró válvula mitral con verruga endocárdica anclada en la cara auricular del anillo y válvula aórtica con desestructuración del velo coronario izquierdo, con prolapsio de este velo. El velo coronario derecho presentaba desestructuración más leve, generando en conjunto amplio defecto de coaptación con insuficiencia aórtica severa sin afectación perianular. Ante la persistencia del cuadro infecioso se decidió cirugía de recambio valvular.

Discusión: La combinación de meningitis y endocarditis no es desconocida. El síndrome de Austrian se describe como la triada de endocarditis, meningitis y neumonía por neumococo, pero la afectación respiratoria no siempre está presente. Era frecuente en la era preantibiótica pero su incidencia disminuyó con la introducción de la penicilina. Actualmente es más frecuente en pacientes alcohólicos y en pacientes con defectos inmunológicos, sin verse incrementada su aparición por la existencia de valvulopatía previa. Por tanto, a pesar de ser infrecuente, es necesario descartar endocarditis en infecciones sistémicas por neumococo que presenten signos de afectación valvular o no respondan adecuadamente a tratamiento antibiótico.

P6. Perfil angiográfico en enfermedad coronaria precoz

S. Martínez Huertas, E. prieto Moriche, E. Montalvo Martín, J. L. Gutiérrez Chico, C. Romero Tejero y L. Martínez Elbal
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Antecedentes/objetivos: La enfermedad coronaria precoz (definida como aquella que debutó antes de los 45 años) es una entidad que presenta un interés cre-



POSTERS



ciente, por sus connotaciones pronósticas y socio-económicas. Un mejor conocimiento de los factores que a ella se asocian resulta fundamental. Algunos trabajos comienzan a encontrar peculiaridades en el perfil de riesgo de estos pacientes. Hasta ahora no se ha descrito ninguna diferencia en el patrón angiográfico de afectación de este grupo de pacientes respecto al que debuta después de los 45 años.

	< 45 años	> 45 años	p	O. R.
Enf 3 vasos	3,8%	22,7%	0,02	0,13
Enf 2 vasos	18,8%	13,6%	ns	1,4
Enf 1 vaso	65,4%	54,5%	ns	1,1
DA	45,3%	72,7%	0,027	0,31
DA media	13,2%	36,4%	0,028	0,26
Resto localizaciones			ns	

Material y métodos: Se incluyeron 80 pacientes en un diseño de casos y controles. Se tomaron todos los pacientes con enfermedad coronaria precoz que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intermedios Cardiacos de nuestro Hospital durante el último año ($n = 56$), y se escogió aleatoriamente un grupo control ($n = 24$) tratando de controlar la distribución por sexo como único factor de confusión. Se analizaron: localización de las lesiones (considerando en cada arteria: segmento proximal, medio, distal y vaso secundario) y número de vasos principales afectos.

P7. Varón de 75 años con disnea rápidamente progresiva y fiebre

J. J. Parra Fuertes, J. Chimeno García, T. Bastante Valiente, R. Matía Francés, T. Mombiela Remírez de Ganuza y Á. Miracle Blanco

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Varón de 75 años de edad, que acude al servicio de urgencias de nuestro centro por presentar un cuadro, de aproximadamente 48 horas de evolución, de dete-

riorio del estado general y disnea rápidamente progresiva hasta hacerse de reposo desde una situación basal normal. Asimismo, refiere fiebre de hasta 39°C en las últimas horas, tos y ligera expectoración blanquecina. Como antecedentes de interés el paciente era exfumador de 20-30 cigarrillos al día, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y antecedente de infarto agudo de miocardio inferior 11 años atrás, aportando informe cardiológico fechado un año antes, con ecocardiograma con aquinesia inferior, fracción de eyeción conservada e insuficiencia mitral ligera. A la exploración física en urgencias destaca una tensión arterial de 90/60, frecuencia cardiaca de 140 lpm (latidos por minuto), temperatura de 38,5°C; saturación basal de oxígeno 86%; auscultación cardiaca rítmica, con soplo holosistólico II-III/VII en ápex irradiado a axila; auscultación pulmonar con estertores de burbuja gruesa bilaterales, más marcados en hemitorax derecho, roncus y sibilancias; resto normal. La analítica mostró leucocitosis de 21000 con 78% de neutrófilos, y creatinina de 2,1 mg/dl, resto normal; el ECG (electrocardiograma) mostró taquicardia sinusal a 140 lpm, bloqueo de rama derecha y onda Q en cara inferior sin otras alteraciones; la radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar perihiliar y periférico en hemitorax derecho. El paciente es intubado y conectado a ventilación mecánica, con el juicio diagnóstico inicial de neumonía comunitaria grave con insuficiencia respiratoria. Ante la mala evolución clínica del paciente, se realiza ETT (ecocardiograma transtorácico) que objetiva insuficiencia mitral severa, que se confirma en un posterior ETE (ecocardiograma transesofágico), visualizándose asimismo rotura del músculo papilar posteromedial, con prolapsio completo del velo anterior de la válvula mitral hacia la aurícula izquierda. Se establece así el diagnóstico de EAP (edema agudo de pulmón) secundario a insuficiencia mitral aguda por rotura de músculo papilar posteromedial, y el paciente es intervenido quirúrgicamente de forma urgente, previa implantación de balón de contrapulsación intra-aórtico. No se objetivó presencia de vegetaciones valvulares. El paciente tuvo una mala evolución postoperatoria con fracaso renal agudo y neumonía nosocomial grave produciéndose el éxito del paciente nueve días después de su ingreso. Enviamos este caso clínico ante la atipicidad en la presentación clínica (espontánea, sin evento isquémico coronario como desencadenante) y radiológica (imagen de EAP asimétrico) de la rotura de músculo papilar.