

Enfoque actual sobre la fisiopatología del síndrome coronario agudo

Current approach on acute coronary syndrome pathophysiology

Ginner Odorico Rizo Rivera^I; José Ignacio Ramírez Gómez^{II}; Yannelis del Carmen Gómez García^{III}

^IResidente de 3er Año de Cardiología. Hospital Clínicoquirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor. Hospital Clínicoquirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

^{III}Residente de 3er Año de Cardiología. Hospital "Celestino Hernández Robau". Poner provincia.

RESUMEN

El síndrome coronario agudo es un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general (pero no exclusivamente) a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario y que en dependencia del grado de obstrucción y del estado previo del miocardio se presentará clínicamente como una angina inestable, infarto agudo del miocardio sin elevación del ST, infarto agudo del miocardio con elevación del ST o muerte súbita de causa isquémica. La presente revisión pretende abordar los principales aspectos fisiopatológicos de dicho proceso: desde la aterogénesis hasta el daño por reperfusión.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, fisiopatología.

ABSTRACT

Acute coronary syndrome is a number of disease entities representing different stages of a unique pathophysiologic process: acute myocardial ischemia generally secondary (but not exclusively) to coronary atherosclerosis complicated with thrombotic phenomena provoking different degrees of coronary flow obstruction and that depending of the obstruction degree and the previous status of myocardium clinically will see as a unstable angina, myocardium acute infarction with rise of ST or sudden death of a ischemic cause. Present review tries to approach the main pathophysiologic features of such process: from the atherogenesis to reperfusion damage.

Key words: Acute coronary syndrome, pathophysiology.

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general (pero no exclusivamente) a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.

La base de este proceso es la complicación de una placa de ateroma previamente existente en un vaso coronario que desencadena los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria con activación de la cascada de la coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario^{1,2} y su forma de presentación está determinada por la severidad del daño de la placa, el estado de la sangre en ese momento (proinflamación-procoagulación), la asociación o no de vasospasmo y el estado previo del miocardio,^{3,4} puede presentarse, según su magnitud, como angina inestable (AI), infarto miocárdico agudo sin elevación del segmento ST (IMASEST), infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST (IMACEST) o como muerte súbita de causa isquémica (MSI).

Esta revisión sobre la fisiopatología del SCA se presenta en 2 artículos, en este abordaremos las generalidades de la aterogénesis, los conceptos actuales y las características de la placa vulnerable y su evolución hacia la placa complicada e iniciaremos la descripción de las consecuencias de la isquemia sobre el miocardio; en el segundo artículo, trataremos de forma más específica las repercusiones sobre la función diastólica, sistólica y eléctrica, el daño por reperfusión y los mecanismos del preconditionamiento isquémico, en un esfuerzo por abarcar los principales aspectos de dicho proceso.

La placa aterosclerótica: el primer eslabón de la cadena

La aterosclerosis humana es un proceso patológico de origen multifactorial, con participación multisistémica y de extraordinaria complejidad, se comporta como un desorden inflamatorio crónico que involucra al sistema vascular, inmunológico, endocrinometabólico y lleva a manifestaciones locales y sistémicas.^{4,5}

En esencia está compuesta de 2 fenómenos interrelacionados:⁵

1. La **aterosis** o acumulación focal de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y reacción inflamatoria.
2. La **esclerosis**, endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el aumento del número de miocitos, distrofia de la matriz extracelular y más tardíamente por calcificación, necrobiosis y mayor infiltración inflamatoria.

La lesión aterosclerosa es de muy lenta evolución pues los cambios prelesionales comienzan de hecho en la infancia; el desarrollo de la verdadera lesión (la placa fibrolípida) puede llevar décadas, de modo que el horizonte clínico de la enfermedad puede observarse a partir de la cuarta o quinta décadas de la vida.⁶

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que penetran en el espacio subendotelial se devuelven a la sangre circulante por un mecanismo de transporte inverso del colesterol, en el cual participan las HDL.^{5,7} Cuando se produce disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad de la pared de los vasos origina un aumento en la penetración de las LDL en la pared vascular, que excede la posibilidad del sistema de transporte inverso del colesterol para devolverlo al torrente sanguíneo. Unido a esto, algunos factores de riesgo como la diabetes y el hábito de fumar reducen la cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuyen aún más la eliminación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por último, el proceso puede exacerbarse en pacientes con diabetes, en quienes la glicosilación de las LDL reduce el reconocimiento de estas lipoproteínas por los receptores de LDL, disminuyendo su eliminación.^{5,8}

Todos estos hechos originan un aumento en el período en que permanecen las lipoproteínas dentro del espacio subendotelial, donde se someten a una oxidación leve, principalmente por las células endoteliales, lo que produce unas LDL mínimamente modificadas (MM-LDL) que junto al estrés oxidativo presente en el ambiente, la presencia de angiotensina II y la reducción de la fuerza de cizallamiento en las zonas con propensión a la aterosclerosis, son capaces de activar el factor nuclear kappa-B (NF-κ B), factor de transcripción que aumenta la expresión de moléculas que participan en los pasos de captación de monolitos,^{5,9} dichas moléculas se pueden dividir en 2 grupos:

1. Moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, selectina E): responsables del movimiento y de la adhesión de monocitos a la pared de los vasos.
2. Moléculas quimioafines (MCP-I, IL-8): que provocan la entrada de monocitos en la pared de los vasos.

Una vez en el espacio subíntimo, los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan a las MM-LDL y producen oxLDL. Este proceso se ve favorecido por la angiotensina II y por la glicosilación previa de las LDL. Los macrófagos captarán a estas ox-LDL, proceso mediado por el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) y estimulado por angiotensina II. Los macrófagos así activados pueden estimular la expresión celular de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la síntesis de angiotensina II, lo que lleva a un ciclo de retroalimentación positiva. Además, debido a que no existe ningún mecanismo de saturación en los macrófagos, seguirán captando lípidos y se someterán a una sobrecarga que producirá una degeneración en ellas hasta convertirse en las denominadas **células espumosas**,^{5,10} que finalmente morirán y liberarán los lípidos que formarán el

núcleo lipídico, junto con sustancias tóxicas, como enzimas, radicales libres y aniones superóxido.

Los productos tóxicos lesionan el endotelio, que en algunas zonas puede ser incluso destruido y desaparecer. Los macrófagos y algunas plaquetas activadas, segregan factores de crecimiento, como PDGF (*del inglés platelet-derived growth factor*), que estimulan la proliferación y migración de las células musculares lisas de la media.

Esta fase proliferativa aumenta con el descenso de la molécula antiproliferativa óxido nítrico (NO) y con el incremento de angiotensina II. Las células del músculo liso también secretan factores de crecimiento y, además, cubren el núcleo ateromatoso y producen proteínas de matriz (colágeno, elastina y proteoglicanos), que formarán la cubierta fibrosa.^{5,11}

Una vez formadas, las placas ateroscleróticas pueden crecer lentamente si se mantiene el proceso aterogénico o complicarse de forma brusca.

Stary^{7,8} clasificó las placas ateroscleróticas en 6 tipos, según su estadio de evolución, y estas se pueden dividir en 3 grupos:

1. Lesiones iniciales: placas tipos I, II y III.
2. Lesiones avanzadas: placas tipo IV y V.
3. Lesión complicada: placa tipo VI.

Lesiones iniciales

Tipo I o lesión inicial: consiste en depósitos de lípidos detectables sólo microscópicamente en la íntima junto a la presencia de macrófagos, algunos de los cuales presentan numerosas inclusiones de lípido en el citoplasma, lo que da lugar a la célula espumosa.

Tipo II o estría grasa: es la consecuencia de la progresión de la enfermedad, es detectable desde edades tempranas en individuos de la sociedad occidental. Consiste en estratos de *células espumosas* en mucho mayor número que en las lesiones anteriores, también son 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. Puede haber algunos pequeños acúmulos de lípidos extracelulares dispersos.

Tipo III o preateroma: presenta mayores depósitos *extracelulares de lípidos*, con más reclutamiento de células musculares lisas y linfocitos.

Lesiones avanzadas

Se denominan lesiones avanzadas a aquellas en las que se da una alteración estructural por la acumulación de células, lípidos y componentes de matriz y su importancia radica en su susceptibilidad a sufrir complicaciones,^{8,11} estas son las placas tipo IV, V de Stary.

Lesión tipo IV o ateroma: es una lesión más compleja en la que las células espumosas se disponen en múltiples capas junto con células musculares lisas, con abundante lípido extracelular (formando lo que se denomina *núcleo lipídico*) y tejido conjuntivo en una disposición progresivamente más compleja.

Lesión tipo V o fibroateroma: su característica es el *aumento de tejido colágeno*, alteración de la capa media de la pared vascular con las células musculares lisas de la túnica media 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 vasos vasorum).

Pueden ser de 3 tipos:

Va Aparecen como múltiples capas de núcleos lipídicos separados por haces de tejido conjuntivo denso y en disposición irregular.

Vb Presentan abundantes áreas de *calcificación* que posiblemente sustituyen núcleos de lípido extracelular y restos de células.

Vc La íntima es reemplazada por *tejido fibroso* y apenas quedan restos de lípidos por la reabsorción de los núcleos lipídicos.

Actualmente se consideran las lesiones tipo IV y V (antes sólo la Va) como las que presentan mayor probabilidad de complicarse.

Lesión tipo VI o placa complicada

Es aquella que presenta una disrupción de la superficie con trombo o sin él, que interrumpe de forma aguda el flujo sanguíneo al miocardio.

La placa vulnerable

Como se mencionó anteriormente, la presentación y evolución de un síndrome coronario agudo está determinada por 3 factores clave: la placa vulnerable, el estado de la sangre (sangre vulnerable) y el estado del miocardio (miocardio vulnerable).⁴

Los conceptos de placa vulnerable han evolucionado conforme a la adquisición de conocimientos, actualmente se define como aquella que por sus características está propensa a una rotura/fisura o a una rápida progresión que limite en forma parcial o que obstruya totalmente el flujo coronario y originar así un síndrome coronario agudo.^{4,11,12} La complicación de una placa vulnerable es, por tanto, el sustrato fisiopatológico común de los SCA.¹³ Una placa vulnerable no es necesariamente una placa blanda, no calcificada, no estenótica o una placa tipo IV de la AHA (*American Heart Association*),⁴ el término vulnerabilidad abarca todos aquellos aspectos que puedan provocar que una placa se complique, pero aunque se le ha dado nuevamente valor al tamaño de la placa, el principal determinante de su vulnerabilidad es su composición, lo cual ha sido demostrado por revisiones extensas y metaanálisis los cuales han señalado que aproximadamente el 68 % de

los infartos ocurren en lesiones con estenosis menores del 50 %; 18 % con lesiones entre 50 y 70 % y solamente el 14 % de los infartos con lesiones mayores del 70 %, ¹⁴ por lo que, en general, los SCA son más dependientes de trombo que de placa, y es el tamaño del trombo lo que determina el compromiso total del flujo al miocardio lo que explica el beneficio de los agentes trombolíticos. La superioridad de la angioplastia primaria cuando se realiza dentro del tiempo adecuado se debe a que puede restablecer con más efectividad un flujo de la clasificación del estudio TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) grado 3, independiente del predominio de trombo o de placa.

La aparente paradoja del predominio de lesiones no estenóticas se puede explicar esencialmente por 2 por aspectos:

1. Porque las lesiones no estenóticas son mucho más numerosas y menos estables que las estenóticas.

2. La teoría de Glagov. A diferencia de la teoría clásica del crecimiento de una lesión aterosclerótica, a finales de la década de los 80, *Glagov* propuso que el crecimiento de la lesión aterosclerótica se acompaña de remodelado adaptativo "positivo" de la arteria lesionada, de forma que inicialmente la lesión crece hacia el exterior. En esta fase, el análisis de la luz coronaria no permite identificar ninguna alteración, mientras que el análisis de la pared arterial sí, pues muestra su existencia. Únicamente se hará visible por "luminografía" cuando la arteria agote su capacidad de remodelado. En este estadio, la lesión ya tiene un diámetro > 50 % del lumen arterial. Por tanto, cuando en una coronariografía se observan arterias sin lesiones angiográficas significativas no debemos pensar necesariamente en arterias coronarias sanas. ^{14,15} Este fenómeno fue considerado inicialmente positivo porque no afectaba la luz del vaso, pero no es totalmente positivo como se creía. Muchos estudios han sugerido que el remodelado "positivo" puede ser un marcador de vulnerabilidad de la placa. ^{16,17}

Las observaciones mencionadas son muy importantes, puesto que rechazan la creencia clínica de que la revascularización coronaria percutánea reduce significativamente el riesgo de infarto miocárdico y que es el tratamiento ideal y curativo para todos los pacientes, sin tener en cuenta la mayor importancia de las lesiones "no significativas". ¹⁸⁻²⁰

Se ha propuesto la inflamación como el principal contribuyente en los mecanismos que debilitan la cobertura fibrosa de la placa y regula la trombogenicidad de las lesiones ateroscleróticas, ²¹⁻²³ la rotura de una placa depende del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido conectivo y puede estar en una zona de bajo riesgo o de alto riesgo, en dependencia de la inclinación hacia alguno de estos extremos.

La evidencia del proceso inflamatorio en la placa vulnerable viene dada por el alto contenido de linfocitos y macrófagos activados (células espumosas). Los linfocitos expresan una citoquina, el interferón gamma, que interfiere con la síntesis del colágeno en la capa o en la matriz de la capa, debilitando su estructura. A su vez, el interferón gamma activa los macrófagos, capaces de producir proteinasas, del tipo de las metaloproteinasas (colagenasas, gelatinasas y estromeolisinas), que ayudan a digerir la placa y contribuir así a la rotura de esta. ²¹

En la disminución de las células musculares lisas también desempeña un papel importante la inflamación. La apoptosis o muerte celular es estimulada por las

citoquinas proinflamatorias, incluidas el interferón alfa, la interleuquina-1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa.²²

Aunque la vulnerabilidad de la placa viene dada por sus características intrínsecas, la actividad proinflamatoria y procoagulante en la sangre circulante puede desempeñar un papel importante en este proceso, al hacer que la placa sea más vulnerable, con la presencia de más monocitos preparados para iniciar la apoptosis, o forme un coágulo sin que se haya roto la placa.²² *Naghavi, Libby* y otros⁴ lanzaron una propuesta a nuestro parecer acertada, tratando de llegar a un consenso y estandarización sobre la definición de placa vulnerable.

Ellos proponen los siguientes criterios de placa vulnerable:

Criterios mayores

La presencia de un criterio mayor define la placa como vulnerable.

1. Inflamación activa: identificada por una acumulación cuantiosa de macrófagos.
2. Cubierta fina con gran núcleo lipídico: con un grosor $< 100\mu\text{m}$ o un núcleo lipídico $> 40\%$ del volumen total de la placa.
3. Denudación endotelial con agregación plaquetaria superficial.
4. Placa fisurada /lesionada.
5. Estenosis severa ($> 90\%$): basado en que en la superficie de una placa con estenosis severa, el estrés impone un riesgo elevado de lesión y por tanto de trombosis, con mayor probabilidad de oclusión total por el significativo grado de estenosis,^{3,4} así también es menos susceptible a la trombolisis (depende más de placa que de trombo), además, una placa estenótica puede indicar la presencia de muchas lesiones no estenóticas.

Criterios menores

1. Nódulos superficiales calcificados.
2. Color amarillo reluciente en la angioscopia.
3. Hemorragia intraplaca.
4. Disfunción endotelial.
5. Remodelado positivo de la placa.

Así, existen distintos tipos de placa vulnerable.

Aunque estos aspectos pueden ser evaluados de forma invasiva o no invasiva por métodos modernos (angiografía, resonancia magnética sola o con contraste,

tomografía axial computarizada de alta resolución -multicorte o *electron beam*-, tomografía con emisión de positrones con fluorodeoxyglucosa, inmunoescintigrafía, tomografía con coherencia óptica, ultrasonido intravascular, elastografía, espectroscopia con acercamiento infrarrojo, angioscopia con tinción, termografía, etc.), lamentablemente, dista mucho de ser una actividad de la práctica médica habitual y está limitado para algunos centros de atención terciaria.

Sin embargo, a pesar de poder clasificar una placa como vulnerable, aún no se conocen los mecanismos fisiopatológicos que expliquen el inicio de un SCA, pero muy probablemente esté relacionado con:

1. *Rotura de la placa*: desencadenada por elevación brusca de la presión intravascular, de la frecuencia del pulso, de la contracción cardíaca y del flujo sanguíneo coronario, aunque puede ser también espontánea.
2. *Trombosis*, que puede ser espontánea si existe tendencia trombótica sistémica ya sea por la activación plaquetaria, la hipercoagulabilidad y/o el deterioro de la fibrinólisis (sangre vulnerable)⁴ o secundaria a activación de la coagulación por una rotura previa de la placa.
3. *Vasoconstricción*, que representa un obstáculo funcional, generalizado o de carácter local alrededor de una placa coronaria, producto de disfunción endotelial.^{3,14}

La erosión superficial de la capa endotelial sin rotura de la capa fibrosa ocasiona hasta una cuarta parte de las trombosis coronarias agudas. Quizás los mismos procesos que causan la rotura de la capa fibrosa puedan contribuir también a la erosión superficial, o sea, la proteólisis y la muerte celular (apoptosis). De esta forma, la inflamación puede promover, tanto la erosión superficial como la trombosis y la rotura de la placa, lo cual aumenta la degradación local de los constituyentes de la matriz extracelular y la muerte celular.²³

La placa complicada

Al lesionarse una placa vulnerable se exponen componentes altamente trombogénicos. Se destacan el factor hístico y los activadores plaquetarios de los macrófagos, sin embargo, una hipercoagulabilidad sistémica puede incluso iniciar la trombogénesis sin lesión significativa de la placa o el extremo contrario, no formarse un trombo con presencia de una lesión de una placa por un sistema fibrinolítico muy activo.^{24,25}

A la sangre con características que favorecen el desarrollo de un SCA se le ha denominado sangre vulnerable^{4,25} y los 2 aspectos clave en esta son la tendencia procoagulante y proinflamatoria.

La sangre vulnerable es uno de los elementos que puede explicar los diferentes comportamientos evolutivos de pacientes con placas inicialmente de iguales características.

El sistema de coagulación es clave en la evolución de una placa complicada y ha sido resaltado nuevamente por *Karnicki* y otros²⁶ quienes demostraron el importante papel de los factores de la coagulación en la progresión del trombo. Esta

trombogenicidad de la sangre de algunos pacientes está dada por diversos factores como la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el hábito de fumar, los polimorfismos genéticos, las concentraciones y las características de los factores V y VII, niveles de fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C o S, factor V Leiden, síndrome antifosfolipídico, entre otros.^{4,25}

El otro aspecto es la proinflamación, cuya relación con el SCA ya ha sido demostrada mediante marcadores sanguíneos que pueden predecir el riesgo de un paciente a padecer de un SCA.

Marcadores serológicos de vulnerabilidad (sangre vulnerable)

1. Perfil lipoproteico anormal (Ej: elevación de LDL, disminución de HDL, LPa etc.).
2. Marcadores no específicos de inflamación (hsCRP, CD40L, ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, leucocitosis).
3. Marcadores de síndrome metabólico (diabetes, hipertrigliceridemia, etc.).
4. Marcadores específicos de activación inmune (ej: anticuerpos anti-LDL, anticuerpos anti HPS).
5. Marcadores de peroxidación lipídica (ej: ox-LDL, ox-HDL).
6. Homocisteína.
7. PAPP-A.
8. Marcadores de apoptosis (ej: ligando Fas/Fas).
9. ADMA/DDAH.
10. Ácidos grasos circulantes no esterificados.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad. HDL: Lipoproteínas de alta densidad. LPa: Lipoproteína a. hsCRP: PCR de alta sensibilidad. CD40L: Ligando CD40. ICAM: Moléculas de adhesión intracelular. VCAM: Moléculas celulares de adhesión vascular. HSP: *Heat shock protein*. ADMA: Dimetilarginina asimétrica. DDHA: Dimetilarginina dimetilaminohidrolasa. PAPP-A: Proteína A plasmática asociada al embarazo.

La interacción de la placa con la sangre (ya sea iniciada por la lesión de la placa o por trombofilia) da como resultado la formación de un trombo, proceso que podemos dividir en 3 estadios, con fines didácticos:

1. Adhesión, activación y agregación plaquetaria.
2. Activación de los factores de la coagulación.
3. Propagación y organización del trombo.

Adhesión, activación y agregación plaquetaria

El papel de las plaquetas es clave en la trombogénesis, tanto por la interacción entre ellas como con la trombina y los factores de la coagulación.

La rotura de la placa disminuye localmente las propiedades antiplaquetarias del endotelio y provoca una interacción entre las plaquetas y el endotelio expuesto (adhesión plaquetaria) que es mediada por la glicoproteína Ib-IX de la plaqueta y el factor de Von Willebrand (FvW) endotelial, lo cual da como resultado la adhesión de las plaquetas a la pared lesionada, con fortaleza suficiente para soportar las potentes fuerzas de cizallamiento que tienden a arrastrarlas con el flujo sanguíneo.²⁷⁻³⁰

Posteriormente, las plaquetas se activan, proceso que es el resultado del efecto combinado de diversos agonistas (adrenalina, trombina, adenosin difosfato (ADP), serotonina, tromboxano, colágeno, FvW) que se fijan a sus receptores plaquetarios. Las plaquetas activadas liberan gránulos previamente almacenados que contienen fibrinógeno, serotonina, ADP, FvW, trombospondina, fibronectina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante alfa y beta, factor 4 plaquetario y factor V, al mismo tiempo sintetizan de novo y liberan el potente activador plaquetario y vasoconstrictor tromboxano A₂.²⁷⁻³⁰

Estos productos liberados provocan el reclutamiento de nuevas plaquetas desde la circulación y la interacción plaqueta-plaqueta (*agregación*), esto causa la formación de un trombo plaquetario que es anclado y estabilizado por la red de fibrina que se forma simultáneamente gracias a la cascada de la coagulación. La agregación plaquetaria es mediada por la glucoproteína IIb/IIIa.²⁷⁻³⁰

Activación de los factores de coagulación

La rotura de la placa de aterosclerosis expone el factor tisular al factor VII y se forma el complejo factor tisular/factor VII activado que acelera la conversión de más factor VII y se acrecientan los complejos factor tisular/VIIa con el objetivo final de, a través de varias vías, activar el factor X que, utilizando como cofactor al factor V, calcio y fosfolípidos, convierte la protombina en **trombina**, proteasa fundamental y multifuncional del sistema de coagulación, su función principal es la conversión del fibrinógeno plasmático insoluble en una matriz de fibrina soluble.^{28,29}

Organización del trombo

La conversión de fibrinógeno en fibrina por la trombina provee un almacén proteínico ideal para la incorporación de elementos celulares al tapón plaquetario con la formación de un trombo maduro. El desarrollo de un trombo es un balance entre 2 fuerzas opuestas, una que promueve la propagación de éste y otras que disminuyen su tamaño. El resultado final dependerá de la magnitud de cada una de estas fuerzas ya sea provocando la oclusión total o parcial de la arteria, o la disolución del coágulo.^{28,29,31}

Consecuencias de una placa complicada en el miocardio

Los trabajos de *Reimer* y *Jennings*³² fueron trascendentales para comprender la evolución que hay desde la isquemia hasta la necrosis, lo que llamaron frente de onda del infarto.

Sus resultados revelaron que tras períodos de isquemia cortos se producía una necrosis del miocardio subendocárdico y el incremento del tiempo de isquemia daba lugar a una progresión de la necrosis, tanto desde el subendocardio hacia el epicardio como lateralmente, hasta alcanzar el área total de miocardio que depende del vaso ocluido.

El hecho de que el subendocardio sea mucho más susceptible a la isquemia y a la necrosis que otras regiones del miocardio, se explica por su fisiología distintiva:

Debido a las fuerzas desarrolladas durante el ciclo cardíaco, el flujo sistólico está más reducido en subendocardio que en subepicardio, la perfusión del endocardio es muy dependiente del flujo diastólico. Además, el mayor grado de acortamiento subendocárdico durante sístole supone mayor consumo de oxígeno en dicha zona. El subendocardio está irrigado por un plexo arterial paralelo al endocardio que se forma desde ramas que penetran en el espesor del miocardio y que tienden a colapsar en sístole, presentando además menos circulación colateral que los vasos epicárdicos. Cuando por una oclusión coronaria disminuye la perfusión, el subendocardio es la zona que primero se afecta por presentar una caída mayor en la presión de perfusión, tener mayor consumo de oxígeno y menor tensión de oxígeno, menor circulación colateral y ser más sensible a los factores que aumentan el consumo miocárdico de oxígeno.^{8,13,33}

Los subtipos de SCA (angina inestable, IMASEST, IMACEST, MSI) son la expresión de las distintas fases del frente de onda del infarto cardíaco, son etapas de un mismo proceso que varía en dependencia de la intensidad de la isquemia y de las características individuales del miocardio al momento de iniciarse esta.

La angina inestable es la consecuencia de una trombosis coronaria parcial en aproximadamente 60 a 70 % de los casos, el resto es la consecuencia de un incremento del consumo miocárdico de oxígeno por distintas causas.^{8,14,32,34}

El IMASEST tiene su base fisiopatológica en la fragmentación de un trombo inicial de gran tamaño en porciones relativamente grandes que producen embolizaciones distales y llevan a necrosis de áreas parcheadas dentro de un territorio concreto, sin repercusión electrocardiográfica de necrosis transmural. El mismo fenómeno ocurre cuando se reperfunde un vaso que permaneció totalmente ocluido por un período no muy corto, se circunscribe la necrosis al endocardio.^{8,13,34}

Una oclusión trombótica total, aguda y relativamente persistente, resultará en IMACEST o en una MSI, en dependencia de la magnitud y el estado cardíaco previo, sin embargo, la obstrucción coronaria total de lesiones tipo Vb y Vc sin trombosis aguda (que es un hecho frecuente) pocas veces va asociada a un infarto agudo de miocardio, posiblemente porque la presencia de isquemia previa ha ido desencadenando el desarrollo de circulación colateral.^{8,13}

Tras el proceso agudo, permanecen, dentro de la luz de la coronaria, remanentes del trombo que causó dicho episodio, lo que supone un elemento de alta trombogenicidad. Se cree que el trombo residual es el responsable de las oclusiones

tardías de la arteria responsable del infarto o de las recurrencias de la angina inestable.^{28,29}

Miocardio vulnerable

El tercer aspecto que determina la evolución y respuesta del miocardio a la isquemia es su estado previo. Denominamos miocardio vulnerable a aquel que por sus características está predispuesto a una evolución desfavorable al sufrir una complicación isquémica.

El advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas en la isquemiología ha llevado en las últimas décadas a una mayor supervivencia de los pacientes que sufren de un SCA y, consecuentemente, a un aumento en el número de pacientes con cardiopatía isquémica crónica en sus distintas formas, desde la isquemia miocárdica silente hasta su estadio más severo: la cardiopatía isquémica dilatada. Estos pacientes son susceptibles a padecer un nuevo suceso isquémico agudo que tendrá peor evolución (con mayor mortalidad y probabilidad de complicaciones) en dependencia de la severidad de su cardiopatía isquémica de base.

Asimismo existe un gran número de cardiopatías no isquémicas que llevan a un miocardio al estado de vulnerabilidad, dichas cardiopatías van desde las miocardiopatías primarias y secundarias hasta las valvulopatías severas.²⁵

La actividad del sistema nervioso autónomo también tiene un papel significativo en el desenlace, la hiperactividad simpática tiene un efecto favorecedor de la génesis de arritmias ventriculares malignas y por tanto de muerte súbita isquémica, mientras que la actividad vagal posee un efecto antifibrilación.³⁵⁻³⁷ Existe amplia variación interindividual en el tipo y la severidad de la reacción autonómica durante la fase inicial de un SCA que es influenciada por el género, los factores genéticos, la práctica de ejercicio físico de forma habitual, la severidad de la estenosis coronaria, la adaptación o preconditionamiento isquémico y el uso previo de β -bloqueadores.³⁸⁻⁴⁰

Características anatomopatológicas de la necrosis miocárdica

El término infarto del miocardio refleja muerte celular de los miocitos cardíacos por isquemia, la cual es resultado de un desequilibrio entre el suministro y la demanda.⁴¹

En seres humanos, la necrosis subendocárdica puede iniciarse desde unos 20-40 min después de la oclusión coronaria epicárdica y la necrosis de toda el área en riesgo se produce tras al *menos* unas 4 h de oclusión, dependiendo de factores como la circulación colateral, los episodios de isquemia previa, el nivel de actividad, el tratamiento farmacológico concomitante, la activación neurológica refleja y el consumo miocárdico de oxígeno, pero se pueden utilizar tinciones especiales como el cloruro de trifeniltetrazoilo o el nitroazul de tetrazoilo para identificar zonas de necrosis y zonas isquémicas, pero viables desde 2 h de iniciada la isquemia.^{13,42}

La restauración del flujo miocárdico antes de la necrosis de toda el área en riesgo, favorece una menor necrosis y una recuperación del miocardio en riesgo.^{2,3,8,13}

Existen distintos tipos de necrosis asociadas a la isquemia miocárdica que varían en dependencia de la intensidad de esta y del desarrollo de una reperfusión ya sea espontánea o terapéutica.^{13,41,42}

La *necrosis por coagulación* se debe a una isquemia grave y persistente y se caracteriza inicialmente por edema, hemorragia local e infiltración por neutrófilos, con posterior pérdida de núcleos y estriaciones que provocan la detención en estado relajado y el estiramiento pasivo de las células musculares isquémicas con posterior desintegración de las miofibrillas y fagocitosis por macrófagos, aparece entonces tejido de granulación con neovascularización y reacción fibrovascular, por lo general, en la zona central del infarto.^{19,29}

La *necrosis con bandas de contracción* es la necrosis característica del miocardio con isquemia avanzada sometido a reperfusión y de la periferia de infartos de gran tamaño. Se caracteriza por bandas de contracción rodeadas de áreas de necrosis miocárdica con hemorragia. Dichas bandas se deben al aumento del flujo de calcio Ca^{2+} al interior de las células agonizantes lo que produce parálisis de éstas en estado de contracción.^{19,29}

La *miocitolisis* es la vacuolización, edema y tumefacción de los miocitos acompañadas de degeneración hidrópica, vascular y grasa, en ausencia de neutrófilos, con posterior cicatrización. Se puede observar en los límites externos de los infartos y en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.^{19,29}

Existe una interrogante en la cardiología que es denominada "*el eslabón perdido de la isquemiología*" y es:

Si las placas con menor estenosis son las que con mayor frecuencia causan los procesos coronarios agudos (mayor dependencia de trombo que de placa), mientras las placas con estenosis significativas causan cuadros isquémicos crónicos estables:

¿Cómo es que algunas placas llegan a ser muy estenóticas sin causar un proceso coronario agudo cuando eran "blandas," "no estenóticas" e "inestables"?

Esto puede ser, principalmente por 2 factores:

1. Si bien el sustrato fisiopatológico común de las diferentes formas clínicas del síndrome coronario agudo es en general una placa complicada, dicha complicación no esta en dependencia sólo de la presencia de una placa vulnerable, sino también de un estado sanguíneo proinflamatorio-procoagulante (**sangre vulnerable**) y de un miocardio susceptible (**miocardio vulnerable**) y es la interrelación entre estos 3 factores placa-sangre-miocardio (variables en cada paciente) que determina la aparición y evolución de la complicación de la placa,^{4,25} provocan un estado de vulnerabilidad del paciente de forma generalizada y no solo local, evidenciada en la práctica diaria por la frecuencia de 2 o más placas complicadas responsables de un proceso coronario agudo en distintas localizaciones de las coronarias.

2. No siempre una placa complicada es evidente, ya ha sido demostrada la existencia de placas complicadas que evolucionan clínicamente silentes⁴³⁻⁴⁵ y progresan posteriormente a grados mayores de estenosis, pero con "estabilización".

Esta posible explicación toma una significativa importancia en el momento de evaluar a un paciente, lo que en estos momentos es el gran reto de los isquemiólogos, ya que a pesar de extensos estudios y el desarrollo de modelos predictores, no se ha logrado desarrollar un método predictor individual a corto

plazo. Muchos modelos de evaluación de riesgo basados en los factores de riesgo clásicos como el Framingham, Sheffield, New Zealand, Canadiense, Británico, Europeo, Munster, y MONICA (entre otros) se basan en la probabilidad de desarrollo de aterosclerosis y procesos a largo plazo, sin poder identificar pacientes de alto riesgo a corto plazo y con enfermedad altamente activa.²⁵

Posiblemente, las técnicas de imagen en desarrollo y los marcadores de inflamación y procoagulación sean la respuesta a nuestras necesidades y estén en el futuro a disposición no solo de unos cuantos institutos terciarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rioufol G, Finet G, André-Fouet X, Rossi K, Vialle E, Desjoyaux E. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three vessel-intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
2. Poveda JJ, Berrazueta JR. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Monocardio*. 2002;4(4):172-80.
3. Almeida Gómez J, Álvarez Toledo O. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Rev Cubana Med*. 2006;45(3). [Consultado 22/01/2009]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol45_3_06/med10306.htm
4. Naghavi M, Libby P, Falk E; Ward S, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
5. Tuñón J, Hernández-Presa M, Ortego M, Blanco-Colio L et al. Aterogénesis y complicación de la placa. *J Cardiovasc Risk Fact*. 2000;9:77-89.
6. Lupu F, Heim DA, Bachmann F, Hurni M, Kakkar VV, Kruithof EK. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1444-55.
7. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. 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;14:840-56.
8. Osende J. Fisiopatología de la cardiopatía isquémica. En: Delcán JL, editor. *Cardiopatía Isquémica [CD-ROM]*. Cardigam multimedia. Madrid; 1999. p. 97-151.
9. Li Z, Li L, Zielke HR, Cheng L, Xiao R, Crow MT, et al. Increased expression of 72-kd type IV collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1996;148:121-8.
10. Wood KM, Cadogan MD, Ramshaw AL, Parums DV. The distribution of adhesion molecules in human atherosclerosis. *Histopathology*. 1993;23:437-44.
11. Sary HC, Chandlr AB, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W et al. A definitioin of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the committe on vascular lesions of

- the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1.355-1.374.
12. Gaxiola E. Detección y tratamiento de la placa vulnerable. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(S4):178-84.
13. Antman E, Braunwald E. Infarto de miocardio con elevación del ST: anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editores. *Braunwald Tratado de Cardiología*. 7a ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1141-63.
14. Hernández S. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(S4):219-24.
15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
16. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:939-43.
17. Smits PC, Pasterkamp G, Quarles van Ufford MA et al. Coronary artery disease: arterial remodelling and clinical presentation. *Herat*. 1999;82:461-4.
18. García-Moll X. Fisiopatología y marcadores del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5:8C-14C.
19. Water D, Lesperangé J, Francetich M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1990;82:1940-53.
20. Lupi E, Chuquiure E, Gaspar J, Férez M. De la placa vulnerable solitaria, a la coronariopatía de múltiples vasos. De sus fundamentos, a las implicaciones terapéuticas modernas. Una realidad clínica en el espectro de los SICA. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76 Supl. 1:S6-S34.
21. Giroud D, Li JM, Urban P, et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69:729-32.
22. Moreno P, Falke E, Palacios I, Newell J, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-8.
23. Malpartida F, Vivancos R, Urbano C, Mora J. Inflamación y placa inestable. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77(S4):16-22.
24. Virmani R, Burke A, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost*. 1999;82 Suppl. 1:1-3.
25. Naghavi M, Libby P, Falk E, Ward S, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108:1772-8.

26. Karnicki K, Owen WG, Miller RS, et al. Factors contributing to individual propensity for arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1495-9.
27. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Philadelphia: Lippincott-Raeven Publishers; 1996.p. 441-60.
28. Konkle B, Schafer AI. Hemostasia, trombosis, fibrinólisis y enfermedades cardiovasculares. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editores. *Braunwald Tratado de Cardiología.* 7a ed. Madrid: Elsevier;2006. p. 2069-90.
29. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interactions: Is GpVI the central receptor? *Blood.* 2003;102:449.
30. Kroll MH, Resendiz JC. Mechanisms of platelet activation. En: Loscalzo, Schafer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage.* 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 187-205.
31. Jackson SP, Nesbit WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1602.
32. Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death: II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest.* 1979;40:633-44.
33. Kern M. Flujo sanguíneo coronario e isquemia miocárdica. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editores. *Braunwald Tratado de Cardiología.* 7a ed. Madrid: Elsevier; 2006. p.1103-26.
34. Cannon C, Braunwald E. Angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editores. *Braunwald Tratado de Cardiología.* 7a ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1243-73.
35. Schwartz PJ, Vanoli E, Zaza A, et al. The effect of antiarrhythmic drugs on life-threatening arrhythmias induced by the interaction between acute myocardial ischemia and sympathetic hyperactivity. *Am Heart J.* 1985;109:937-48.
36. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68:1471-81.
37. Airaksinen KE. Autonomic mechanisms and sudden death after abrupt coronary occlusion. *Ann Med.* 1999;31:240-5.
38. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation.* 1984;69:1182-9.
39. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R, et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA.* 1999;281:921-6.
40. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetière P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation.* 1999;99:1978-83.

41. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D, et al. Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;99:2251-4.
42. Thygesen K, Alpert J, Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2173-95.
43. Schoen FJ. The heart. In Cotran FS, Kumar V, Collins, editors. *Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders,2004.
44. Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med Bull*. 1994;50:789-802.
45. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934-40.

Recibido: 26 de marzo de 2009.

Aprobado: 28 de mayo de 2009.

Dr. *Ginner Odorico Rizo*. Rivera. Hospital Clínicoquirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.