

Placa vulnerable: nuevos horizontes en su diagnóstico y tratamiento

Vulnerable plaque: new horizons in its diagnosis and treatment

Dr. Kiopper Tartabull Poutriel ^I; Lic. Elizabeth Nicolau Pestana ^{II}; Dr. Rene Báez Medina ^{III}; Dr. Alexis Cullay Pérez ^{IV}

I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas Profesor Asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba kiopper@finlay.cmw.sld.cu

II Licenciada en Biología. Máster en Microbiología. Profesor asistente. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba

III Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba

IV Especialista de II Grado en Medicina intensiva. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba

RESUMEN

Fundamento: las enfermedades cardiovasculares provocan la mitad de las muertes en los países desarrollados y un 25 % en los que están en vías de desarrollo, se prevé que para el 2020 ocasionaran 25 millones de muertes anualmente. **Objetivo:** profundizar en el conocimiento de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la placa vulnerable.

Desarrollo: se realizó una revisión bibliográfica acerca del tema en las que se utilizaron las bases de datos de EBSCO e HINARI además de los artículos de la revista Archivos de Cardiología de México. Investigaciones llevadas a cabo en el campo de la biología celular y molecular permiten profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de los eventos vasculares y abren nuevas perspectivas en cuanto a su tratamiento. Dichos estudios juegan un papel fundamental a la disfunción endotelial y a la inflamación como procesos responsables del inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica. En los últimos años con el avance de la tecnología en los medios diagnósticos se pueden realizar estudios los cuales detectan placas vulnerables con actividad inflamatoria y alto riesgo para el desarrollo de enfermedades vasculares agudas.

DeSC: PLACA ATEROSCLERÓTICA; ENFERMEDADES VASCULARES/diagnóstico; BIOLOGÍA CELULAR; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: cardiovascular diseases cause half of all deaths in developed countries and 25 % in those who are developing, it is expected for 2020 they will cause 25 million deaths annually. **Objective:** to deepen knowledge on advances in diagnosis and treatment of vulnerable plaque. **Development:** a bibliographic review on the subject was performed. EBSCO and HINARI databases were used, also, the articles from the journal Archivos de Cardiología de México. Researches carried out in the field of cell

and molecular biology may deepen knowledge on physiopathology of vascular events and open up new prospects with regard to their treatment. These studies play a fundamental role to endothelial dysfunction and inflammation as responsible for the onset and progression of atherosclerotic disease processes. In recent years with the advancement of technology in diagnostic means, studies which detected vulnerable plaques with high risk for the development of acute vascular diseases and inflammatory activity may be performed.

DeSC: PLAQUE, ATHEROSCLEROTIC; VASCULAR DISEASES/diagnosis; CELL BIOLOGY; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

A comienzos del siglo XX las enfermedades cardiovasculares se encontraban al menos del 10 % de las muertes en el mundo, ya en los inicios de la actual centuria provocan la mitad de las muertes en los países desarrollados y un 25 % en los que están en vías de desarrollo, se prevé que para el 2020 ocasionaran 25 millones de muertes anualmente.¹

Es indiscutible el papel que desempeña la aterosclerosis en el desarrollo de las mismas. Aterosclerosis significa literalmente endurecimiento de la pared de las arterias, ya desde los tiempos antiguos se evidencia esta enfermedad demostrándose la existencia de placas de ateroma en las momias egipcias. Hasta hace no mucho tiempo se consideraba dicha enfermedad como un proceso degenerativo de la pared arterial, fundamentalmente ligado al envejecimiento y, por tanto, irreversible. Posteriormente se estableció la hipótesis lipídica, que asignaba un papel central a la hiperlipidemia, al identificar el depósito de grasa en la placa de ateroma. Hoy en día se considera a la aterosclerosis como un proceso inmunoinflamatorio en el que intervienen diversos tipos celulares de forma activa.

Las investigaciones llevadas a cabo en el campo de la biología celular y molecular permiten profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de los eventos vasculares y abren nuevas perspectivas en cuanto a su tratamiento. Dichos estudios han asignado un papel fundamental a la disfunción endotelial y a la inflamación como procesos responsables del inicio y progresión de la enfermedad aterosclerótica.² Asimismo, los procesos aterosclerótico y trombótico parecen estar íntimamente relacionados, lo que nos permite establecer el término de aterotrombosis. Por otra parte, debemos considerar a la aterotrombosis como una enfermedad sistémica que afecta a la íntima, media y adventicia de las arterias de grueso y mediano calibre de todo el organismo, y que da lugar a manifestaciones clínicas en diversos territorios vasculares (arterias coronarias, carótidas, aorta y arterias periféricas). El paciente que ha sufrido un evento cardiovascular agudo presenta un riesgo elevado de sufrir procesos similares en otros territorios vasculares, por lo que debe ser tratado de forma intensiva y sometido a una vigilancia estrecha.

DESARROLLO

Fisiopatología de la formación de la placa de ateroma

El proceso de formación de la lesión ateromatosa ha sido ampliamente estudiado. En la actualidad se conoce el papel fundamental del endotelio en esta primera fase.³ Los clásicos factores de riesgo cardiovascular (tabaco, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia) inducen disfunción endotelial, reduciendo la disponibilidad de óxido nítrico, aumentando los niveles tisulares de endotelina-1 y activando vías proinflamatorias, la que da lugar a la síntesis de factor nuclear κ B,^{4,5} este último es esencial en la transcripción de numerosos genes proinflamatorios, que conducen a la síntesis de diversas citoquinas, enzimas y moléculas de adhesión celular y vascular (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina). Así, por ejemplo, en la hipercolesterolemia, la relajación dependiente de endotelio se encuentra alterada; como consecuencia, se potencia la vasoconstricción y la adhesión de monocitos y plaquetas al mismo. Además, diversos estudios demuestran que la corrección farmacológica de la hiperlipemia con estatinas mejora o normaliza la función endotelial y reduce el crecimiento del trombo en aproximadamente un 20 %. La disfunción endotelial y la pérdida de integridad del endotelio desencadenan una serie de reacciones moleculares y bioquímicas: vasoconstricción, adhesión plaquetar y formación de fibrina son los primeros pasos de dicho proceso y conducen a la formación de un coágulo. La agregación plaquetar está mediada por varios agentes, entre los que destacan tromboxano A₂ y

diversas metaloproteinasas.⁶ Asimismo, la interacción entre el factor tisular expuesto por las células endoteliales y la sangre circulante activa la vía extrínseca de la coagulación, conduciendo a la formación de trombina. Ésta, a su vez, potencia la activación plaquetaria y la formación de fibrina. Las moléculas de trombina, al interactuar con las plaquetas activadas, permiten la formación de un trombo mural estable. Por otra parte, las células endoteliales activadas expresan moléculas de adhesión que permiten que leucocitos y monocitos circulantes se adhieran al endotelio y pasen al espacio subendotelial, al producirse un incremento de la permeabilidad vascular. En el espacio subendotelial, los monocitos se transforman en macrófagos que internalizan partículas de LDL oxidadas, dando lugar a la formación de células espumosas.⁷ Éstas constituyen el componente principal del núcleo lipídico, parte especialmente dañina de la placa aterosclerótica. El endotelio disfuncionante genera, por tanto, un entorno protrombótico y proinflamatorio favorable para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas y complicaciones trombóticas. Los macrófagos activados liberan sustancias quimiotácticas y mitogénicas que perpetúan el proceso reclutando nuevos macrófagos y células musculares lisas desde la capa media. Este proceso contribuye al crecimiento de la placa y produce estenosis progresiva de la luz vascular. Los macrófagos elaboran metaloproteinasas, enzimas líticas que pueden contribuir a la desestabilización de la placa. Son también conocidos los mecanismos que contribuyen al crecimiento rápido de la placa aterosclerótica. La apoptosis de las células macrófágicas presentes en la placa, permite la exposición de fosfatidilserina de la superficie celular; esta molécula presenta una potente actividad procoagulante, y desencadena la cascada de la coagulación mediada por factor tisular. Existe por tanto una importante cantidad de factor tisular en el núcleo lipídico. Al producirse la rotura o fisura de la placa, el factor tisular queda expuesto al torrente sanguíneo, precipitando la formación de un trombo sobre la lesión.^{8,9} Éste es uno de los mecanismos más importantes que conducen a la desestabilización de la placa y que da lugar a eventos agudos.

La aterotrombosis es la primera causa de muerte en el mundo occidental, la aterogénesis comienza en etapas tempranas de la vida, se ha demostrado que la presencia de placas ateromatosas en el 50 % de la población entre 15–19 años en las arterias coronarias (AC). La ruptura de la placa en las AC y posteriormente la trombosis, es el componente patogénico más reconocido de las placas inestables, la cual caracteriza la transición de la enfermedad arterial coronaria (EAC) estable al síndrome

isquémico coronario agudo (SICA). Sin embargo en una placa inestable, o inclusive de una placa estable, la presencia de un estado trombogénico o sangre de alto riesgo, puede contribuir al desarrollo del SICA.¹⁰

¿Qué es una placa vulnerable?

Podemos definir placa vulnerable (PV) como la placa ateromatosa, susceptible de romperse, es decir es una placa de alto riesgo para trombosis y rápida progresión a la estenosis, en otras palabras la podríamos definir como una placa de alto riesgo de ruptura, y susceptible de complicaciones. Estudios retrospectivos patológicos en placas rotas con trombosis, sugieren que existen tres tipos de PV:

1. Fibroateroma de capa delgada que se caracteriza por tener un núcleo rico en lípidos, capa fibrosa delgada con infiltrado de macrófagos y linfocitos (proceso inflamatorio), disminución de la cantidad de células musculares lisas, actividad de MMPs (metaloproteasas) y remodelación expansiva.
2. Placa erosionada, rica en proteoglicano.
3. Placa con nódulo de calcio.

Características estructurales

El núcleo ateromatoso de una placa es avascular e hipocelular, rico en lípidos y totalmente carente de colágeno de sostén.¹¹ Se trata de una estructura altamente trombogénica, a expensas sobre todo del alto contenido del factor tisular de origen macrófágico. La apoptosis de los macrófagos presentes en placa de ateroma genera gran cantidad de partículas ricas en fosfatidilserina,¹² un fosfolípido de membrana que genera la casi totalidad de factor tisular presente en el núcleo lipídico. El factor tisular es uno de los más potentes estimuladores de la coagulación conocido, y el principal responsable del inicio del proceso trombotico. El núcleo ateromatoso reblandece la placa, lo que le confiere inestabilidad. Por tanto, resulta lógico pensar que el tamaño y la consistencia del núcleo ateromatoso es un factor determinante de inestabilidad de la placa. La cubierta fibrosa es la estructura que separa el núcleo necrótico de la sangre circulante que contiene los elementos que formarán el trombo (plaquetas y factores de la coagulación). Está constituida por proteínas de la matriz sobre todo colágeno I y III, elastina y proteoglicanos, todos ellos sintetizados por las células del músculo liso (CML) vascular. Se trata de una estructura que proporciona estabilidad y consistencia mecánica a la placa; cuanto mayor sea su grosor y contenido en colágeno menor será el riesgo de rotura de la placa.¹³

Características celulares

En la placa aterosclerótica están presentes diversos tipos celulares, principalmente de tipo inflamatorio. El colágeno es sintetizado por las CML vascular, por lo que una disminución de la cantidad de éstas en la cubierta fibrosa puede suponer un debilitamiento de

la misma, incrementándose de este modo el riesgo de rotura de la placa.¹⁴ Recientemente se ha observado que las CML pueden ser destruidas por factores de origen macrófágico, y que las citoquinas liberadas por éstos y por linfocitos T provocan apoptosis de las mismas.¹⁵

Citoquinas y enzimas proteolíticas inhiben la secreción de proteínas de la matriz y aumentan la degradación de la misma. Asimismo, en la zona de rotura de la placa se han identificado mastocitos activados,¹⁰ que pueden activar las prometaloproteinasas de la matriz y contribuir a la angiogénesis. Contiene también gránulos secretores de Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), que estimula la síntesis de metaloproteinasas de matriz (MMP) en los macrófagos. En la zona de la placa con mayor propensión a la rotura (el llamado "hombro de la lesión") se ha identificado un aumento de la presencia de macrófagos activados.¹⁵

Características moleculares

En la matriz extracelular de la placa aterosclerótica se han identificado diversas enzimas proteolíticas capaces de degradar la matriz y que son responsables por tanto de la desestabilización de la placa. Estas enzimas son segregadas por macrófagos y otras células presentes en la placa, y son de diversos tipos: MMP, catepsinas, urokinasa, plasmina. De todas ellas, parece que las MMP desempeñan un papel clave. Son segregadas en forma de zimógeno latente y requieren activación extracelular para desempeñar su actividad proteolítica. Dicha activación está mediada por plasmina, triptasa y quimasa (producidos por mastocitos activados), el daño oxidativo y la exposición a partículas de LDL oxidadas. Varias citoquinas intervienen en la regulación de la expresión génica de las MMP. La inhibición de la síntesis de matriz por Interferón- α (IFN- α), secretado por los linfocitos T, puede contribuir asimismo a la desestabilización de la placa. Esta citoquina reduce la expresión de genes de colágeno en las CML, a la vez que inhibe la proliferación de las mismas. En el hombro de la lesión se han identificado gran cantidad de tromboxano A₂, molécula implicada en procesos inflamatorios. Investigaciones recientes han permitido averiguar que el LRP1 (proteína relacionada con el receptor de la lipoproteína de alta densidad) interviene en la supresión de la migración de las CML vascular inducido por el PDGF (factor de crecimiento derivados de las plaquetas).¹⁶

Placa vulnerable-placa de alto riesgo

Durante muchos años se pensó que el responsable de los síndromes coronarios agudos era la lesión intensamente estenótica. Sin embargo, se ha podido averiguar que a menudo son estenosis más moderadas las que constituyen el sustrato real de

los episodios agudos. Numerosos estudios han demostrado que la mayoría de los infartos de miocardio tienen su origen en lesiones ateroscleróticas que antes de los episodios sólo causaban estenosis leves o moderadas. Se considera que son tres los rasgos que caracterizan a las denominadas "placas vulnerables": capa fibrosa fina, amplio núcleo lipídico y gran contenido en células inflamatorias.¹² Además, se considera que una placa es tanto más estable cuanto mayor sea su contenido en células musculares lisas y en tejido conectivo. Los avances realizados en biología celular han permitido conocer que no es sólo la composición de la placa la que determina su propensión a la rotura. Al introducir el concepto de inflamación como fundamental en el desarrollo de eventos agudos, el papel de diversos tipos celulares en el desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica pasa a un primer plano. Por ello, hoy se prefiere emplear el término de "placa de alto riesgo" en lugar de "placa vulnerable". Las enzimas líticas liberadas por las células inflamatorias producen la rotura de la placa, provocando fenómenos trombóticos al quedar expuesto el contenido de la misma, que es altamente trombogénico. Las consecuencias de dicho proceso pueden ser varias. En primer lugar, se puede desarrollar patología aguda con sintomatología clínica (angina inestable, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia arterial periférica. En otros casos se produce la progresión de la lesión aterosclerótica, tras la organización y estabilización del trombo formado.¹⁷

Patogenia del síndrome coronario agudo

En el desarrollo de la ruptura de la placa inestable se distinguen dos mecanismos: un proceso pasivo, relativo a variables físicas, estructurales de la pared vascular y el flujo sanguíneo, y un proceso activo, mediado por metaloproteinasas y factor tisular. Este último es considerado como el principal regulador de la coagulación, hemostasia y trombosis.

Trombogenicidad sanguínea

En un tercio de los SCA no se produce la rotura de una placa aterosclerótica, sino únicamente una erosión superficial de una placa altamente estenótica y fibrótica.¹² En estos casos juegan un papel fundamental en la formación del trombo diversos factores sistémicos. Así como son: tabaco, hiperlipemia, hiperglucemia y alteraciones de la hemostasia son condiciones que generan un estado hipertrombogénico. Todos estos factores actúan por un mecanismo similar: la activación de las interacciones leucocitos-plaquetas con liberación de factor tisular y activación de trombina.

Numerosos estudios han encontrado una relación entre proteína C reactiva (PCR) y riesgo de enfermedad cardiovascular.¹⁴ La PCR es un reactante de fase aguda relativamente inespecífico,

puesto que se encuentra elevado en numerosos procesos inflamatorios, infecciosos o tumorales sistémicos. No obstante, su relación con las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones trombóticas parece clara. Ello confirma la concepción de aterosclerosis como enfermedad sistémica y proceso inflamatorio.

La rotura de una placa depende del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido conectivo, pudiendo estar en una zona de bajo o alto riesgo dependiendo de donde esté el equilibrio dentro de este espectro. La actividad inflamatoria de la placa, especialmente los macrófagos, reducen la población de células musculares lisas (CML), reduciendo la síntesis de colágeno y estimulando la degradación del tejido conectivo. Las CML sintetizan el colágeno y mantienen la cobertura colágena, pero el macrófago, cuando está estimulado por la interleuquina-1 o por el factor de necrosis tumoral alfa, produce metaloproteinasas, que degradan el tejido conectivo y lo convierten en fragmentos de bajo peso molecular. De esta forma, la célula monocitaria es capaz de destruir la matriz de forma activa, reduciendo la cantidad de colágeno que las CML producen.¹⁸

Los factores determinantes de una PV son: el tamaño y consistencia del núcleo lipídico, el grosor de la capa fibrosa que recubre al núcleo y la inflamación y reparación en el interior de la capa. Estas zonas más débiles se producen en las acodaduras de la capa fibrosa donde también son puntos donde se concentran las fuerzas biomecánicas y hemodinámicas que actúan sobre las placas.¹¹ Así pues, el riesgo de rotura de la placa está relacionado con las características intrínsecas de la propia placa (vulnerabilidad real) y con las tensiones extrínsecas que sufre (desencadenantes de rotura). Aunque no se conocen los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la aparición de un SCA, muy probablemente estén relacionados con:¹⁹

1. Rotura de la placa, debida probablemente al aumento de la actividad simpática con una elevación brusca de la presión, la frecuencia del pulso, la contracción cardíaca y el flujo sanguíneo coronario.
2. Trombosis, que se produce en placas que han sufrido una rotura previa o que están intactas, cuando la tendencia trombótica sistémica es alta debido a la activación plaqueta, la hipercoagulabilidad y/o el deterioro de la fibrinólisis.
3. Vasoconstricción, generalizada o de carácter local alrededor de una placa coronaria.

La erosión superficial de la capa endotelial sin fractura de la capa fibrosa causa 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, aumentando la degradación local de los constituyentes de la matriz extracelular y la muerte celular.²⁰

La inflamación está implicada en la rotura de la placa, no sólo en las paredes de los vasos, sino también en los efectos proinflamatorios de la sangre circulante. La evidencia del proceso inflamatorio en la PV viene dado 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 metaloproteiniasas (colagenasas, gelatinasas y estromolisinas), que ayudan a digerir la placa y contribuir así a la rotura de la placa.

En la disminución de las CML también juega un papel importante la inflamación. La apoptosis o muerte celular se estimula por las citoquinas proinflamatorias, incluidas el interferón alfa, la interleuquina-1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa. Aunque la vulnerabilidad de la placa viene dada por las características intrínsecas de su contenido, la inflamación 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 puede que la inflamación en la sangre circulante forme un coágulo sin que se haya roto la placa.²¹

Diagnóstico de la placa vulnerable

Sería un desmérito cuando de diagnóstico se trata no mencionar el método clínico como método científico de la medicina, pero llegar a la conclusión en un paciente de si es o no portador de placas de ateroma vulnerables no sólo se debe enmarcar en los antecedentes de episodios de angina inestable o incluso haber sufrido infarto agudo del miocardio, debemos a través de un minucioso interrogatorio profundizar en los factores de riesgo vascular con el objetivo de encontrar al paciente vulnerable, el cual puede encontrarse asintomático hasta ese entonces, y es cuando el mejor conocimiento de la patogenia de la aterosclerosis nos proporciona los métodos tecnológicos alcanzados en los últimos diez años, refiriéndose a biomarcadores de inflamación así como a procedimientos de imagenología con intervencionismo coronario o sin el.

Biomarcadores de inflamación

La investigación en biología vascular indica que la inflamación juega un rol importante en cada estado de la aterosclerosis, desde la formación de la lesión inicial hasta la rotura de la placa. Un ejemplo de marcadores de riesgo inflamatorio asociada con

futuros eventos cardiovasculares es la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR, que es un reactante inespecífico, de vida media larga, que se eleva durante una respuesta inflamatoria. Las determinaciones de hs-PCR se han utilizado como predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con coronariopatía.¹⁸⁻²²

Es de considerable interés la investigación de nuevos biomarcadores inflamatorios tales como la mieloperoxidasa (MPO) y otros que muestran una fuerte asociación con la inflamación vascular y parece estar relacionado con el riesgo a corto plazo de los SCA. Recientes estudios epidemiológicos han evaluado un nuevo marcador de riesgo, la Lp-PLA2 (lipoproteína-asociada a la fosfolipasa A2) como predictor independiente de eventos cardiovasculares en diversas poblaciones con diverso grado de riesgo. Esta enzima es producida y segregada por células inflamatorias y tiene una alta afinidad por las lipoproteínas de baja densidad, es proaterogénica y juega un importante papel en la progresión de la aterosclerosis y en la PV.²³⁻²⁵

Técnicas de imagen

En los últimos años se ha desarrollado un considerable avance en las técnicas de diagnóstico utilizando las imágenes, lo cual se puede realizar a través de métodos invasivos y no invasivos, esto ha permitido estudiar la evolución de la placa de ateroma así como predecir su vulnerabilidad, e incluso con las nuevas técnicas aplicadas como la imagen molecular se puede determinar la actividad inflamatoria a nivel de la placa, multiplicando la importancia a la hora de evaluar el tratamiento, siendo útil en la definición de la reestenosis de arterias coronarias después de un intervencionismo mediante bypass o sten coronario.

EBCT tomografía de haz ultrarrápido

Este método es capaz de detectar la cantidad de calcio en la placa, se sabe que la calcificación coronaria es un fenómeno frecuente que no necesariamente indica enfermedad obstructiva significativa, esto se relaciona más con una placa crónica (remodelación compensatoria o cicatrización) que con una placa vulnerable. También se sabe que la gran cantidad de calcio se asocia con incremento del número de PV y mayor incidencia de eventos coronarios. Por lo tanto el puntaje de calcio es un indicador de riesgo para SICAS, lo que no se ha determinado aún, es que si este método es superior a los métodos ampliamente usados para estratificar el riesgo coronario como son los factores de riesgo mayores usados por el estudio Framingham.¹⁰

Tomografía axial multicorte

Al igual que el EBCT se puede determinar el score de calcio a nivel de las placas de ateromas coronaria, es una técnica menos costosa, aunque el nivel de radiaciones es mayor pero como otra

ventaja es de mayor disponibilidad en los centros asistenciales.

Con la determinación del calcio score se puede precisar la carga aterosclerótica en las arterias coronarias y se informa en dependencias de los resultados obtenidos:

Mínimo Score calcio 0 – 10

Leve: Score calcio 11 – 100

Moderada: Score calcio 101 – 400

Severa Score calcio >400

Aunque en los estudios realizados no se ha demostrado que este método sea un predictor independiente de eventos coronarios si se ha conseguido mejor estimación del riesgo cuando se combina con los factores de riesgo vascular convencionales.^{26,27}

Ecografía carotídea

La ecografía carotídea es un método el cual puede resultar útil para estimar el riesgo vascular, aunque no estudia directamente el árbol arterial coronario, puede determinar el grosor íntimo medial carotídeo en pacientes con riesgo intermedio según escala utilizadas y reclasificarlo como de alto riesgo si se obtiene un valor mayor de 1mm ya que esa cifra es predictora de síndrome coronario agudo.²⁸

Estudios invasivos

Ultrasonido intravascular. Es la técnica para estudiar la placa aterosclerótica más difundida, estudiada la mayor información en vivo ha dado en la caracterización de la placa vulnerable en cuanto a su distribución extensión, se utiliza un catéter con un transductor de ultrasonido en la punta que mediante el uso de radiofrecuencia permite evaluar las características de la placa al identificar zonas de fibrosis, calcio y núcleo lipídico, se requiere depurar la técnica para que la resolución actual de 150-300mm pueda mejorar debido a que el capuchón fibroso de la PV es de 50-75mm. Otras de las limitaciones incluyen sólo la evaluación anatómica sin identificar actividad de placa como el calor e inflamación.²⁹ En pacientes que han presentado un síndrome coronario agudo (SICA) y cuyas arterias se han evaluado mediante ultrasonido intracoronario se ha observado placas rotas múltiples además de la que ocasionó el SICA.³⁰

Histología virtual. Se realiza mediante un catéter de ultrasonido intracoronario donde mediante un análisis espectral de las señales de radiofrecuencia se establece una evaluación de la morfología de la placa la cual es mostrada en mapas de colores siendo el blanco para la calcificaciones, el verde para la capa fibrosa, verde amarillo en la zona fibrolipídica y roja cuando existe necrosis.³¹

Ultrasonido intracoronario tridimensional. Permite al igual que la técnica anterior realizar un mapeo de colores de la placa de ateroma y así obtener una imagen tridimensional este proceder se

ha empleado para evaluar la respuesta al tratamiento con estatinas.³²

Angioscopía intracoronaria. Mediante la introducción de un catéter a las arterias coronarias, la angioscopía permite evaluar la intensidad del color amarillo en las placas ateroscleróticas, los diferentes tonos de color amarillo están determinados por el grosor del capuchón fibroso y éste a su vez se correlaciona con la vulnerabilidad de la placa, el elemento predictivo se relaciona con el número de placas y vasos afectados. La desventaja radica en sólo ofrecer información sobre la superficie de la placa sin evaluar otros componentes de la misma.³³

Resonancia magnética intravascular. Se introduce un catéter con un transductor en la punta que permite evaluar áreas del capuchón fibroso y de la placa con una resolución radial menor 250mm su efectividad aumenta cuando se usan contraste especiales con características moleculares como contraste paramagnético de óxido de hierro.³¹

Tomografía por coherencia óptica. Esta técnica es un análogo al USG intravascular pero mide la deflexión de luz infrarroja en lugar de ondas de ultrasonido, permite visualizar y caracterizar la placa de ateroma con mayor resolución.³⁴

Palpografía intravascular (elastografía). Para la detección de la placa vulnerable es importante identificar no sólo la composición y la geometría de la misma sino también la respuesta de los tejidos a la fuerza pulsátil aplicada por la presión de la sangre, éste método permite identificar lesiones no significativas pero con sitios de tensión aumentados susceptibles de ruptura.³⁵

Termografía intracoronaria. Esta técnica se basa en el principio de que las placas ateroscleróticas sufren de inflamación y que son capaces de producir más calor, siendo más susceptibles a la ruptura, se realiza mediante catéteres que tienen la capacidad de mapear la heterogeneidad de la placa en cuanto a la temperatura.³⁶

Catéter intravascular detector radiación. Mediante este catéter se detecta inflamación en la placa aterosclerótica. La inflamación en el ateroma se ha asociado con un gran número de macrófagos que tienen un metabolismo acelerado, una expresión aumentada de los receptores quimiotácticos y una frecuencia alta de apoptosis asociada a expresión de fosfatidilserina, cada una de estas situaciones se pueden estudiar en vivo a través de radiomarcadores específicos: el metabolismo puede ser identificado con 18F fluorodesoxiglucosa (FDG), la expresión de receptores con péptido-1 quimioattractor de monocitos y la apoptosis con annexinaV TC 99 m.³⁷

Todas las pruebas mencionadas anteriormente son útiles en demostrar la existencia de placas vulnerables, superan a la coronariografía que

durante mucho tiempo se consideró la prueba de oro para demostrar estenosis u obstrucción arterial, pero con la desventaja de los conocimientos actuales de no poder detectar la actividad inflamatoria, así como tampoco vulnerabilidad, además de tener en ocasiones resultados equívocos en personas con lesiones obstructivas importantes al tener un resultado coronariográfico normal debido al conocido efecto glagov, además es una prueba que no tiene indicación de rutina en pacientes asintomáticos, por lo que actualmente se utiliza en la localización de lesiones esténóticas en pacientes que ha sufrido SICA con el objetivo de evaluar las posibilidades terapéuticas en cuanto a intervencionismo coronario con balón, el uso de sten, o la cirugía con bypass aortocoronario.

Actualmente se están desarrollando técnicas novedales con el fin de disminuir la invasividad en el diagnóstico imagenológico y con la posibilidad de realizar el tratamiento en el momento de identificación de la placa vulnerable.

Tratamiento de la placa vulnerable

Es un hecho que para el desarrollo de la aterosclerosis, influyen significativamente las prácticas alimentarias que se basan en el consumo excesivo de calorías a través de la llamada comida chatarra, lo cual origina una transformación del exceso de carbohidratos en triglicéridos y también el acumulo de grasa abdominal que influye en el desarrollo de la aterosclerosis como se ha podido describir en el síndrome metabólico o de insulino resistencia, además no se puede olvidar que más de tratarse de una placa vulnerable es en paciente vulnerable, donde se identifican todas aquellas personas con alto riesgo vascular según las escalas empleadas, donde la primera medida terapéutica es la prevención, esta debe constituir la base de las estrategias de salud de cualquier país con el objetivo de garantizar una mejor calidad de vida. El desarrollo de la misma se realiza mediante programas de salud y de educación, los cuales parten desde edades tempranas de la vida y tienen una activa participación en los centros educacionales, donde se inculcan hábitos alimentarios sanos y prácticas regulares de ejercicios físicos.

En cuanto al tratamiento de la placa ya establecida, se realizan tratamientos farmacológicos, los cuales tienen como objetivo lograr reducir el tamaño de la placa como es el uso de las estatinas. Estos demuestran la capacidad de disminuir la morbilidad por enfermedades vasculares, ya que no sólo tienen acción hipolipemiente, también se han descrito en ellas un efecto Pleiotrópico. A los efectos no mediados directamente por la reducción de colesterol se les dio el nombre de efectos pleiotrópicos, nombre compuesto de las palabras griegas pleio (muchas) y trepein (influencias). Aún no existe demostración clínica de impacto de los

efectos pleiotrópicos en desenlaces clínicos vasculares, existe suficiente evidencia de su existencia en múltiples niveles del proceso aterosclerótico. La acción de las estatinas logra la reducción en la producción de colesterol y la reducción en la producción de isoprenoides, que a su vez limita la activación de las proteínas señalizadoras, lo cual se traduce en efectos indirectos antitrombóticos y protrombolíticos, antiinflamatorios, antimigratorios y antiproliferativos. Estos efectos no sólo tienen representación en la estabilización de la placa sino que potencialmente tienen impacto en la regresión de la placa.³⁸

Supresión de la activación endotelial

La activación endotelial es el proceso que inicia la formación de la placa aterosclerótica. De los resultados del estudio HOPE,³⁹ el efecto beneficioso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo no se explica sólo por su acción como antihipertensivos. Diversos estudios han demostrado que los IECAs reducen la expresión de moléculas de adhesión y la infiltración de macrófagos en modelos animales de aterosclerosis. Investigaciones surgidas del estudio LIFE⁴⁰ demuestran asimismo el efecto antiaterosclerótico de losartán. Este fármaco pertenece a la familia de los Antagonistas de los Receptores de Angiotensina-II (ARA-II). Además de su eficacia como antihipertensivo y preventor del ictus se ha demostrado su capacidad para disminuir la disfunción endotelial, reduciendo los niveles de ICAM-1. Presenta asimismo propiedades antiinflamatorias, como manifiesta el descenso de los niveles de moléculas de adhesión, TNF- α y radicales libres de oxígeno.⁴¹

Intervencionismo coronario

El mismo tiene su indicación específica como tratamiento de la placa accidentada que ha originado un síndrome coronario agudo, actualmente con la revolución tecnológica en el campo de la cirugía cardiovascular, se dispone de novedosas técnicas, la más empleada es el sten intraarterial el cual se ha perfeccionado hasta el punto de que se utilizan aleaciones de cromo cobalto que le dan más flexibilidad, también se utiliza el magnesio, el cual después de implantarse, en unos meses es reabsorbido en la sangre por completo, sin quedar rastro de él. Los ensayos a nivel periférico han sido buenos y en la actualidad se realiza el primer estudio en arterias coronarias en humanos, los resultados se conocerán en breve, uno de los sten más revolucionarios son los liberadores de fármacos con drogas inmunosupresoras, como las derivadas de la ciclosporina actualmente, se disponen del sten con tracolimus cuya acción es inhibir las células T y disminuir la proliferación íntimal después de la angioplastia y así prevenir la reestenosis.⁴²

La APO MILANO

Entre los habitantes de una pequeña localidad del norte de Italia, Limone sul Garda, viven alrededor de 40 portadores de una variante de la apolipoproteína A-I conocida como Apo A-I Milano. Estos individuos se caracterizan por sus bajos niveles plasmáticos de HDL-colesterol y una paradójica baja incidencia de ACV y longevidad. Su mecanismo de acción no se conoce bien, aunque podría relacionarse con una mayor capacidad de dimerización como consecuencia de la sustitución de cisteína por arginina en la posición 173. Se han utilizado complejos de fosfolípidos y Apo A-I Milano recombinante en modelos animales que han demostrado su capacidad para movilizar el colesterol de la pared y reducir así el espesor de la placa. Recientes estudios en humanos con dichos complejos (ETC-216), administrados de forma endovenosa cinco veces en intervalos semanales, demostraron una reducción significativa de la aterosclerosis coronaria medida con ecografía intravascular (IVUS).^{43, 44}

Todavía queda campo en la investigación y experimentación cardiovascular, nos encontramos en los inicios de la actual centuria y existe un amplio desarrollo de la genómica humana, el conocimiento de aquellos genes los cuales influyan en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis nos dará el camino a seguir en el tratamiento genético de esta enfermedad en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World health report reducing risk-promoting healing life. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91:11-9.
3. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/ Secondary Prevention Programs: 2007 Update A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2007; 115:2675-82.
4. Wiersma JJ, Meuwese MC, van Miert JN, Kastelein A, Tijssen JG, Piek JJ, et al. Diabetes mellitus type 2 is associated with higher levels of myeloperoxidase. *Med Sci Monit.* 2008; 14:406-10.
5. Lupi E, Chuquiure E, Gaspar J, Férrez SM. 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 (S1):S6-S34.
6. Tavora FV, Ripple M, Ling L, Allen PB. Monocytes and neutrophils expressing myeloperoxidase occur in fibrous caps and thrombi in unstable coronary plaques. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2009; 9:27-34.
7. Hartvigsen K, Chou MY, Hansen LF, Shaw PX, Tsimikas S, Binder CJ, et al. The role of innate immunity in atherogenesis. *J Lipid Res.* 2009; 50:388-93.
8. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2107-16.
9. Shaw SY. Molecular imaging in cardiovascular disease: targets and opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6:569-79.
10. Arias M A. Placa vulnerable: Métodos de identificación actual y futuro. *Arch Cardiol Mex.* 2006; 76:S2:229-32.
11. Nahrendorf M, Keliher E, Panizzi P, Zhang H, Hembrador S, Figueiredo JL, et al. 18F-4V for PER-CT imaging of VCAM-1 expression in atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2:1213-22.
12. Alexanderson E, Soto ME, Ricalde A, Meave A, Reyes P. Inflammatory activity in Takayasuarteritis detection through positron emission tomography. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75(1):82-5.
13. Behm CZ, Kaufmann BA, Carr C, Lankford M, Sanders JM, Rose CE, et al. Molecular imaging of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression and inflammatory cell recruitment during vasculogenesis and ischemia mediated arteriogenesis. *Circulation.* 2008; 117:2902-11.
14. Morteza N. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part II. *Circulation.* 2003; 108:1772-8.
15. Morteza N. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation.* 2003; 108:1664-72.
16. Nahrendorf M, Sosnovik D, French B, Bengel F, Sadeghi MM, Lindner JR, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, part II. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2:56-70.

17. Aikawa E, Aikawa M, Libby P, Figueiredo JL, Rusanescu G, Iwamoto Y, et al. Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease. *Circulation*. 2009; 119:1785–94.
18. Jaffer FA, Vinegoni C, John MC, Aikawa E, Gold HK, Finn AV, et al. Real-time catheter molecular sensing of inflammation in proteolytically active atherosclerosis. *Circulation*. 2008; 118:1802–9.
19. Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, Parker JA, Palmer MR, Varkey S, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a lowcarbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med*. 2009; 50:563–8.
20. Alexánder E, Mendoza G R, Adame G, Talayero J, Sierra C, Cruz P, et al. Detección de inflamación en placa aterosclerosa: rol de la tomografía por emisión de positrones y de la proteína C reactiva. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77(4):288-94.
21. McAteer MA, Schneider JE, Ali ZA, Warrick N, Bursill CA, von zur Muhlen C, et al. Magnetic resonance imaging of endothelial adhesion molecules in mouse atherosclerosis using dualtargetedmicroparticles of iron oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:77–83.
22. Nahrendorf M, Zhang H, Hembrador S, Panizzi P, Sosnovik DE, Aikawa E, et al. Nanoparticle PET–CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation*. 2008; 117:379–87.
23. Makowski MR, Ebersberger U, Nekolla S, Schwaiger M. In vivo molecular imaging of angiogenesis, targeting alphavbeta3 integrin expression, in a patient after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008; 29:2201.
24. Saam T, Underhill HR, Chu B, Takaya N, Cai J, Polissar NL, et al. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesion identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1014–21.
25. Ibrahim T, Makowski MR, Jankauskas A, Maintz D, Karch M, Schachoff S, et al. Serial contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging demonstrates regression of hyperenhancement within the coronary artery wall in patients after acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2:580–8.
26. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Pinto CA, Tong C, et al. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med*. 2008; 49:871–8.
27. Waxman S, Ishibashi F, Caplan JD. Rationale and use of near-infrared spectroscopy for detection of lipid-rich and vulnerable plaques. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14:719–28.
28. Briley-Saebo KC, Shaw PX, Mulder WJ, Choi SH, Vucic E, Aguinaldo JG, et al. Targeted molecular probes for imaging atherosclerotic lesions with magnetic resonance using antibodies that recognize oxidation-specific epitopes. *Circulation*. 2008; 117:3206–15.
29. Fayad ZA. Cardiovascular molecular imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29:981–2.
30. Libby P. Act local, act global Inflammation the multiplicity of vulnerable coronary plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1600-02.
31. García HM, Gonzalo N, Granada JF, Regar E. Diagnosis and treatment of coronary vulnerable plaque. *Expert Rev Cardiovasc*. 2008; (1):209-22.
32. Kawasaki M, Sano K, Okubo M. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaque after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1946-53.
33. Ohtani T, Ueda Y, Mizote I, Oyabu J, Okada K, Hiramaya A, et al. Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:2194-200.
34. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh VL, Takaya N, Xu D, Polissar NL, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by in vivo MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:234-9.
35. Aziz K, Berger K, Claycombe K, Huang R, Patel R, Abela GS. Noninvasive detection and localization of vulnerable plaque and arterial thrombosis with computed tomography angiography/positron emission tomography. *Circulation*. 2008; 117:2061–70.
36. Caplan JD, Waxman S, Nesto RW, Muller JE. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 92–6.
37. Strauss HW, Mari C, Patt BE, Ghazarossian V. Intravascular radiation detector for detection vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:97-100.
38. Ruiz MA. Aterosclerosis, Inflamación e Intervenciones Prevención, Estabilización y

- Regresión de Placa. Rev Peru de Cardio. 2007 Mayo-Ago; 23(2):90-1.
39. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. E Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000; 342:145-53.
40. LIFE Study investigators. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the LIFEstyle Intervention and Independence for Elderly Pilot (LIFE-P) Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006; 61:1157-65.
41. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Guías europeas sobre prevención cardiovascular en la práctica clínica: versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2008; 61:821-49.
42. Hasson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2005; 352:1685-95.
43. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290:2292-300.
44. Calcagno C, Cornily JC, Hyafil F, Rudd JH, Briley-Saebo KC, Mani V, et al. Detection of neovessels in atherosclerotic plaques of rabbits using dynamic contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28:1311-7.

Recibido: 18 de enero de 2011

Aprobado: 11 de julio de 2011