

DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL A LA PLACA ATEROMATOSA DETECCIÓN DE LA PLACA DE ALTO RIESGO

Dr. Ricardo J. Esper

RESUMEN

La aterosclerosis es un fenómeno patológico caracterizado por el engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales debido a la acumulación de lípidos, carbohidratos, productos sanguíneos y depósitos de calcio dentro del espacio subendotelial. Los factores de riesgo de enfermedad arterial impactan en las arterias de toda la economía. Hoy es claro que la composición de la placa es el mayor determinante del riesgo de ruptura de la misma y la trombosis sobreimpuesta. Siguiendo a la ruptura, el core lipídico y su alto contenido de factor tisular, provee un poderoso sustrato para la activación de la cascada de la coagulación. Se han efectuado avances significativos en la comprensión de los mecanismos que enmarcan esta enfermedad, y existe considerable evidencia que la composición de la placa es un determinante mayor para el comienzo y la severidad de los síndromes coronarios agudos. En consecuencia, la capacidad para identificar dicha composición y monitorizar su progresión, constituyen informaciones de incalculable valor respecto al desarrollo de síndromes coronarios agudos. La cineangiocoronariografía convencional falla en predecir episodios agudos, de manera que pierde el valor como de *preferencia* en este tema, y ha impulsado

a los investigadores a desarrollar nuevos métodos, invasivos y no invasivos, para reconocer la placa aterosclerótica de alto riesgo y las áreas comprometidas para intervenciones oportunas.

Palabras claves: poder oxidativo - placas de ateroma - contenido o composición determinante de riesgo - cascada de coagulación - nuevos métodos diagnósticos.

ABSTRACT

The atherosclerosis is a pathologic phenomena which is characterized by the stiffnes and enlargement of the arterial walls due to the deposit of lipid carbohydrates, blood products and calcium into the subendothelial space. The risk factors of arterial diseases makes their impact in all arteries of the human body. It is clear to day that the composition of the plaque, is the major determinant for its risk of rupture and for its logic consequence: thrombosis. Following plaque rupture, lipidic core and its high content of factors, gives a powerful substrate for the activation of the coagulation cascade. It has been significant advances in the comprehension of the mechanism involved in the development of this disease and there is a large number of evidences that the composition of the plaque is a major determinant factor in

the begining and in the severity of the acute coronary syndrome. In consequence, the capacity to identify the above mentioned composition, monitoring its progression, are valuable information for the development of acute coronary syndrome. The conventional angiocoronariography fails to predict acute episodes, in such a way that it has lost the value as a gold standard for the detection of this syndrome and this failing promotes researchers to develop new methods, invasive and non-invasive to recognize the highly risk atherosclerotic plaque and the sick areas for ideal and rapid interventions.

Key words: oxidative power - atheroma plaques - risk - determining content or composition - coagulation cascade - new diagnostic methods

"Post tenebras lux"

Calvino

Hasta hace algunas décadas, la aterosclerosis era considerada como una enfermedad caracterizada por el engrosamiento y rigidez de las paredes arteriales debido al depósito de lípidos, tejido fibroso y calcio, con grados diversos de obstrucción que podían llegar a la oclusión de la luz arterial. Sin embargo, desde las observaciones pioneras de Ross (1), se admite que las placas ateroscleróticas son lesiones francamente inflamatorias provocadas por "respuesta a la injuria", con migración y posterior infiltración de gran cantidad de células con actividad inmunológica y producción de múltiples proteínas con actividad proinflamatoria. Estas placas no solamente reducen la luz del vaso sino que son activas, y algunas pueden llegar a romperse, fisurarse o simplemente despulir su superficie permitiendo el contacto de su contenido lípido con la sangre, desatando la cascada hemostática que conduce a la formación de coágulos que ocluyen las arterias, generando los síndromes isquémicos agudos.

FORMACION DE LA PLACA ATEROESCLEROSA

La combustión química del metabolismo aeróbico normal produce sustancias oxidantes altamente reactivas como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. Para prevenir el daño oxidativo, habitualmente el organismo las neutraliza con enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión

peroxidasa y otras de menor cuantía que degradan los reactivos oxidantes en oxígeno y agua. Otros sistemas antioxidantes agregados incluyen sustancias liposolubles como vitamina E y E-carotenos, e hidrosolubles como vitamina C, la cual además protege los lípidos plasmáticos de la peroxidación, neutraliza radicales libres e interviene en el reciclaje de la vitamina E. Cuando la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada, se instala un estado de estrés oxidativo.

Los factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, etc., generan un estado de estrés oxidativo que provoca disfunción endotelial y replica el factor nuclear κ B (NF κ B) que induce la expresión de una serie de proteínas proinflamatorias. La célula endotelial produce en su superficie glicoproteínas adhesivas del grupo de las selectinas (selectinas E y P) y de las super familias de las inmunoglobulinas como moléculas de adhesión de plaquetas y endotelio (PECAM-1), de adhesión intercelular (ICAM) y de adhesión de células vasculares (VCAM-1), las cuales son reconocidas por las integrinas de la superficie de los monocitos y linfocitos-T, y cuya integración favorece el rodamiento de las células sanguíneas sobre la superficie endotelial y su posterior adhesión. Una vez fijadas migran al subendotelio a través de los espacios intercelulares, proceso influido por las moléculas reguladoras del crecimiento y las moléculas quimioatrayentes, liberadas tanto por las células endoteliales disfuncionantes como por los leucocitos.

A su vez, el estado de estrés oxidativo facilita la oxidación de las moléculas de colesterol LDL, especialmente las pequeñas y densas. Las LDL nativas son inocuas, no provocan reacción inflamatoria, y su fagocitosis por los macrófagos no produce células espumosas. Las LDL oxidadas (LDL-ox) son altamente inmunogénicas, se encuentran en todas las lesiones ateroscleróticas y generan anticuerpos plasmáticos capaces de neutralizarlas. La LDL-ox induce la producción de moléculas de adhesión endotelial, de atracción y adhesión monocitaria, tiene funciones citotóxicas para el endotelio, incrementa la actividad de los genes pro inflamatorios y los factores de crecimiento celular, provoca disfunción endotelial, agregación plaquetaria, estimula la expresión de metaloproteinasas y favorece la trombogénesis. Las LDL-ox se ubican en el espacio subendotelial y contribuyen a la activación de los monocitos que se transforman en macrófagos, hiperregulan sus receptores carroñeros (*scavengers*) y las fagocitan e internalizan. Con la acumulación progresiva de LDL-ox los macrófagos se modulan fenotípicamente convirtiéndose en células espumosas (*foam cells*). Cuando la fagocitosis supera el almacenamiento, la célula muere liberando en el medio su contenido lipídico que será fagocitado por otros macrófagos o permanecerá en el medio, por lo general en forma cristalina (cristales de colesterol). Las células espumosas son el principal componente de las estrías grasas, primer paso en la formación de la placa aterosclerosa y, además, desatan reacción antigénica en los linfocitos-T que inician o incrementan la respuesta inmunológica.

Los macrófagos producen citoquinas proinflamatorias como el factor tumoral de necrosis- V (TNF-V), las interleuquinas (IL) IL-1, IL-6, IL-12 E IL-18. Esas últimas inducen la producción de Interferón- γ (I- γ) por el linfocito-T. El I- γ genera un mecanismo de retroalimentación inflamatoria e inhibe la migración y proliferación de las células del músculo liso de la pared arterial y su modulación fenotípica de contráctil a secretora,

anulando la producción de colágenos y proteoglicanos que forman la capa que cubre el núcleo lipídico dando fisonomía a la placa aterosclerosa. Por otra parte, estimula al macrófago a producir metaloproteinasas, moléculas proteolíticas que degradan el colágeno que protege la placa conduciendo a su fisura o ruptura provocando el cuadro isquémico agudo.

Existe una clara relación entre inflamación y trombosis, influyéndose mutuamente. Las citoquinas inflamatorias inducen en las células endoteliales la producción de moléculas procoagulantes como el factor de von Willerbrand, factor tisular y los inhibidores del activador tisular del plasminógeno-1 y -2 (PAI-1 Y PAI-2). Además, las células inflamatorias activadas sintetizan moléculas de la cascada trombotica, como factor tisular y trombina, lo cual genera un intenso estímulo mitógeno y de activación plaquetaria. La IL-6 estimula en el hígado no solo la síntesis de Proteína C Reactiva (PCR) sino de fibrinógeno y substancia amiloide A. La IL-1 provoca la síntesis de PAI-1 en las células endoteliales mientras que la IL-4 induce la activación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) por los monocitos. Como se observa, es un proceso de retroalimentación donde la inflamación favorece la trombosis y viceversa.

LA PLACA DE ALTO RIESGO

De acuerdo a diversos factores como dependencias genéticas, persistencia del factor de riesgo, equilibrio entre los mecanismos inflamatorios y antiinflamatorios, existencia de otros factores de riesgo que potencialicen la respuesta inmunológica, variables reológicas, infecciones agregadas, etc., la placa aterosclerosa quedará constituida con diferentes estructuras anatomohistológicas.

Algunas tendrán un pequeño núcleo lipídico central con escasas células y sin actividad inflamatoria protegido por una gruesa capa fibrosa, y están ubicadas en áreas donde las variables reológicas no son de magnitud. Estas placas tienen muy

pocas posibilidades de generar un fenómeno trombótico que provoque un síndrome isquémico agudo y se pueden considerar "estables" o de bajo riesgo, aunque pueden llegar a obstruir parcialmente la luz del vaso y comprometer substancialmente el flujo generando angina crónica estable. Otras placas terminarán con un gran núcleo lipídico excéntrico, pleno de células con signos de gran actividad inflamatoria, cubierto por una delgada capa fibrosa más afinada en los hombros de la placa, áreas de mayor compromiso reológico. Además, la mayoría de la población de macrófagos y linfocitos-T se encuentran debajo de esos hombros, degradando la capa protectora en las zonas más débiles. Por lo general, están situadas en áreas circulatorias sometidas a oscilaciones de presiones de magnitud (bifurcaciones arteriales) y generalmente no comprometen el flujo significativamente. Estas placas son proclives al accidente agudo y se consideran "vulnerables" o "de alto riesgo". Entre estos dos extremos, se pueden encontrar en el árbol arterial todas las formas intermedias posibles. (Tabla 1).

Otro hecho destacable es que las placas no siempre crecen hacia la luz del vaso. Por el contrario, lo hacen desplazando y deformando la elástica interna, la túnica muscular lisa y la adventicia en sentido centrífugo, pero manteniendo la luz interior. Incluso, pueden cubrir toda la circunferencia de la pared arterial sin crear obstrucciones significativas. Por lo general, recién cuando comprometen más del 40% de la circunferencia del vaso comienzan a obstruir la luz arterial. Este concepto, descrito por Glagov como "remodelado" arterial, explica el por qué de accidentes agudos en áreas aparentemente no obstructivas o de estrechamiento no significativo, pero donde la placa a veces recubre toda la circunferencia y con características de alto riesgo, y también explica por qué no es detectable por la angiografía.

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLEROSA.

La aterosclerosis comienza a temprana edad y progresa a través de los años. En el estudio del Corazón de Bogalusa, se observó en autopsias de jóvenes muertos por causas traumáticas, que el 50% de los niños de 2 a 15 años presentaban estrías grasas en las arterias coronarias, y que esa cifra se elevaba al 85% en los jóvenes de 21 a 39 años. Napoli y col, encontraron estrías grasa y francas lesiones ateroscleróticas en las aortas de fetos y de niños de corta edad de madres normocolesterolémicas, y de mayor magnitud cuando las madres eran hipercolesterolémicas.

Este hecho tiene significativa relevancia por el largo tiempo que requiere la aterosclerosis para hacerse manifiesta clínicamente, por lo general en la cuarta o quinta década de la vida, y obliga al planteamiento ético de si no es demasiado el tiempo que dispone el médico para intentar prevenir los accidentes isquémicos agudos.

La aterosclerosis es una enfermedad difusa del organismo. Un paciente con enfermedad coronaria tiene un tercio de posibilidades de tener vasculopatía periférica o encefálica y viceversa. Es decir, la enfermedad compromete todo el organismo y por razones genéticas, ambientales, sexo, predominio especial de alguno de los factores de riesgo, y otros, se manifiesta con mayor intensidad en uno de los territorios arteriales.

La aterosclerosis es una enfermedad heterogénea y multiforme. Es posible encontrar placas de diversas edades, distintas constituciones y morfologías no sólo en todo el organismo, sino hasta en una misma área y entre placas vecinas. Esto indica que los factores genéticos, ambientales, la característica de los factores de riesgo y otros, hacen que las placas no se generen al mismo tiempo ni tengan la misma evolución. Se puede tener una estría grasa en una arteria y una placa cicatrizada después de un accidente agudo en otra vecina, con un fenómeno

trombótico reciente por accidente de placa agudo en las mismas inmediaciones.

Es más importante la calidad de la placa que su magnitud obstructiva. El 85% de los accidentes de placa se producen sobre placas que no presentan obstrucciones significativas y que generalmente tienen las características de las vulnerables o de alto riesgo. La estrechez que producen puede comprometer el flujo y generar isquemia en el territorio que irrigan con diversos grados de incapacidad funcional, pero lo habitual es que se manifiesten con un accidente isquémico agudo que siempre es de alto riesgo. Por el contrario, las placas estables suelen generar cuadros crónicos, estables, mejor tolerados por los enfermos.

La aterosclerosis en una enfermedad poligenética y multifactorial. En esta enfermedad se encuentran involucrados múltiples factores que contribuyen a su instalación: genéticos, ambientales, factores de riesgo clásicos y otros de reciente reconocimiento, infecciones (*chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus, *helicobacter pylori*), mecanismos inflamatorios, trombogénicos, etc. Es decir, cada caso es el producto de múltiples factores que contribuyen a su instalación, evolución y producción de accidentes agudos.

Estas características, propias de la enfermedad aterosclerosa, privilegian la necesidad de reconocer las placas de alto riesgo o vulnerables para prevenir el accidente isquémico agudo, ya que son las principales responsables de estos accidentes. Hasta muy recientemente, se suponía que la coronariografía era suficiente argumento avalado en múltiples investigaciones que se basaban en el porcentaje de obstrucción o las modalidades de las lesiones, pero hoy se sabe que es insuficiente y otras investigaciones le otorgan muy pobre valor predictivo. Por esta razón, y en base al advenimiento de nuevas posibilidades terapéuticas que permiten no sólo la prevención sino la regresión de la aterosclerosis, se han intentado otras modalidades para el diagnóstico precoz de la lesión riesgosa con miras a la

institución de energías terapias que posibiliten su control. A continuación, se hará breve referencia a las principales técnicas diagnósticas que se disponen en la actualidad.

TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE LA PLACA ATEROESCLEROSA.

Angiografía coronaria.

Es el método más utilizado y difundido para la detección de la enfermedad coronaria, y por muchos años fue el metro patrón con que se evaluaron las otras técnicas. Es sólo una "lumengrafía" de las arterias y es muy poca la información que puede dar respecto de las características de los componentes de la placa. De acuerdo al concepto del remodelado arterial de Glagov, es posible que muchas placas se extiendan en forma difusa, sin dejar segmentos libres, preservando la luz del vaso a pesar del volumen de la placa. Por esta razón, la angiografía subestima la extensión de la enfermedad y sólo muestra el grado y tamaño de la estenosis, y cuando detecta cambios en la luz arterial, el proceso ateroscleroso está muy avanzado. Ambrose y col., observaron que los pacientes con accidentes agudos tenían lesiones menos extensas que los que padecían síndromes crónicos. Posteriormente, fueron comunicados diversos signos o marcadores de evolución rápida de la placa. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos realizados tiene escasa sensibilidad para predecir el síndrome isquémico agudo.

Ultrasonido intravascular (IVUS)

Un cabezal ultrasónico ubicado en el extremo de un catéter rota 360° dentro de la luz arterial reflejando los ecos de las paredes. Otros dispositivos tienen un cabezal con múltiples cristales que abarcan los 360° sin necesidad de rotar. Ambos dispositivos obtienen imágenes de las paredes arteriales en tiempo real informando sobre magnitud, extensión y características de las placas, y con la posibilidad de su reconstrucción tridimensional. Estas posibilidades permitieron imágenes considerablemente

mas detalladas de las lesiones y reconocer mecanismos fisiopatológicos de su evolución y los procesos adaptativos conocidos como remodelación arterial. Además, es de inestimable utilidad para guiar la colocación de los *stent* y el diagnóstico de disección.

Son fácilmente detectables los grandes núcleos lipídicos de las placas vulnerables así como las características de las cubiertas fibrosas, y es un procedimiento único para el estudio de la progresión o regresión de las mismas. Sin embargo, esta técnica tiene sus limitaciones, como la incapacidad de diferenciar trombos del contenido lipídico de la placa. Es una metodología que depende de la experiencia del operador y no es fácil encontrar imágenes falso positivas. Por otra parte, sólo permite la exploración de un vaso por vez y requiere de más tiempo que la angiografía.

Angioscopia coronaria

Un angioscopo se introduce con un catéter con fibras ópticas, se fija por medio de un balón inflable en un segmento arterial y permite la transmisión de imágenes con luz óptica visible de un pequeño campo del segmento distal del vaso, pero nada del proximal. Las imágenes se ven coloreadas, y así se puede distinguir por el amarillo intenso el *cuore* lipídico de las placas de riesgo que están cubiertas por una membrana demasiado delgada. Cuando la membrana es más gruesa, el amarillo es menos intenso y brillante, y cuando la placa es estable predomina el color blanco de la capa fibrosa y no transparenta el núcleo lipídico. Pueden detectarse trombos, colgajos intinales, disecciones y evaluar los resultados de las intervenciones coronarias. Su principal limitación es su incapacidad de valorar la profundidad y características de las lesiones, el tiempo necesario para su realización y la isquemia que se produce durante el tiempo en el territorio explorado.

Termografía intravascular

Esta técnica está basada en el aumento de temperatura que producen las combustiones metabólicas de la inflamación. Existen dos técnicas: una

utiliza un termómetro en forma de canasta que contacta la superficie endotelial y transmite un verdadero mapa de temperaturas con sensibilidad de hasta 0.002^a centígrados, otra emplea un mapeo de los rayos infrarrojos que refleja la superficie endotelial de la arteria y distingue las diferencias térmicas entre las diversas áreas. Esta técnica fue introducida por Casscells, y recientemente Stefanadis y col. describieron que las placas estables tienen menos temperatura que las correspondientes a los síndromes inestables, y éstos menos que las de los infartos de miocardio. Se ha observado una excelente correlación entre temperatura de las placas y niveles de proteína C reactiva cuantitativa.

Resonancia Magnética Nuclear

Utilizando diversos filtros de las imágenes, diferentes secuencias de pulsos, imágenes multispectrales, T1 y T2, densidad protónica y otras técnicas, se pueden individualizar las distintas características de los tejidos que integran la placa ateromatosa. De esta manera, en forma no invasiva y sin exponer al enfermo a radiaciones ionizantes, se obtiene información acerca del lumen del vaso y posibles obstrucciones de su luz, las paredes del vaso y el tipo de placa que lo compromete. Además, es una técnica que permite el seguimiento de la evolución de las lesiones y las intervenciones terapéuticas. Lamentablemente, no se tiene adecuado acceso a todo el árbol coronario, y la resolución de las lesiones pequeñas no siempre es de la calidad deseada. Sin embargo, se vislumbra un gran futuro cuando los equipos y las técnicas de examen se optimicen.

Tomografía Computarizada Ultrarrápida (Electronic beam computed tomography)

Basada en la capacidad de detectar calcificaciones coronarias, se lograron diversos *scores* que indican la existencia subclínica de enfermedad coronaria aterosclerótica y hasta permiten predecir la proximidad de un síndrome isquémico agudo. No obstante, si se considera que la placa calcificada es por lo general estable

y no lleva implícito riesgo, es difícil asumir su capacidad predictiva y, más bien, es fruto de la aleatoriedad. Su gran importancia reside en ser no invasiva, fácil de realizar en sólo segundos sin necesidad que el paciente se quite siquiera la ropa, y lo que tiene de indiscutible es que permite deslindar enfermedad coronaria por la ausencia de calcificaciones.

Ultrasonido carotídeo

Las arterias carótidas son relativamente superficiales y fáciles de explorar en casi toda su extensión por ultrasonografía, tanto las imágenes ecográficas como el análisis del flujo por efecto Doppler. De esta manera, se pueden diagnosticar obstrucciones carótidas morfológicamente y funcionalmente categorizando la señal Doppler, y determinar las características de las placas que comprometen la arteria. Es posible diferenciar el núcleo lipídico y la capa que lo cubre, la existencia de trombos, colgajos, disecciones, etc. Además, permite la medición del espesor de la íntima-media arterial y, de esta manera, considerar pequeñas lesiones no siempre visibles. El estudio es incruento, repetible, de bajo costo y accesible para su realización, lo que lo convierte en una técnica eficaz para el estudio de la evolución y/o regresión de las lesiones y las intervenciones terapéuticas.

Evaluación de la disfunción endotelial

El endotelio funciona como un órgano receptor-efector que reacciona ante los estímulos con la liberación de las sustancias adecuadas para mantener la homeostasis del medio. Dispone de la capacidad de producir moléculas con funciones agónicas y antagónicas, como en el caso de la regulación de la motilidad vascular. Produce óxido nítrico (ON) que es esencialmente vasodilatador, pero además inhibe la producción de moléculas de adhesión, de factores de crecimiento y de migración celular, de proteínas inflamatorias, de sustancias protrombógenas y profibrinolíticas, conformando la molécula "antiateroesclerosa" por excelencia. Por el contrario, también es capaz de sintetizar

angiotensina II, vasoconstrictora, estimuladora de síntesis de moléculas de adhesión, factores de crecimiento, proteínas inflamatorias, es protrombogénica y antifibrinolítica. Del equilibrio en la producción de ambas sustancias, el compromiso endotelial será pro o antiaterogénico.

Estas características se pueden evaluar por medio de la mayor o menor posibilidad de generar ON que se considera a través de la vasodilatación que produce. De esta manera, se han utilizado diversas técnicas para liberar ON, como por ejemplo la administración de acetilcolina, metacolina, papaverina, substancia P y otras, y la medición de la vasodilatación coronaria por angiografía o la vasodilatación de la arteria humeral por pletismografía. Uno de los estímulos que produce ON es el "shear stress" (presión de rozamiento) provocado por el aumento del flujo circulatorio, y se lo induce con isquemia del antebrazo por compresión del brazo a una presión mayor que la sistólica por el término de 5 minutos. Una vez liberada la compresión, el aumento del flujo post isquemia genera un intenso *shear stress* que induce la liberación de ON. El grado de vasodilatación de la arteria medido por ultrasonografía de alta resolución, está en relación a la cantidad de ON liberado. Recientemente, utilizando la misma técnica, se midió la función endotelial por Laser-Doppler, que considera no sólo la vasodilatación de los vasos de resistencia sino también el aumento del flujo, midiendo en realidad la perfusión tisular.

Con esta técnica, conocida como de evaluación de la vasodilatación endotelio dependiente mediada por aumento del flujo, se ha descrito reducción gradual de la respuesta en relación a la edad, por pérdida progresiva de la capacidad de producción de ON de las células endoteliales a través de los años. También en los que presentan aterosclerosis de cierta magnitud sintomáticos o asintomáticos. De igual manera, en las mujeres menopáusicas por el déficit estrogénico, y en presencia de factores de riesgo cardiovascular como hipercolesterolemia, hipertensión arterial,

tabaquismo activo o pasivo, obesidad, diabetes, sedentarismo, hiperhomocisteinemia, y la mejora de la respuesta luego de la supresión o el control del defecto. Así, la disminución de la hipercolesterolemia, el control de la hipertensión arterial, la eliminación del tabaco, la adecuación del peso corporal, el control de la glucemia en el diabético, y el ejercicio físico, incrementan la respuesta vasodilatadora endotelio dependiente, indicando una mayor producción de ON o, lo que es más apropiado, una mejor función endotelial. Además, la administración de L arginina, precursor del ON, en pacientes hipercolesterolémicos, coronarios y en insuficiencia cardíaca, mejora la vasodilatación. Como se explicó anteriormente, todos los factores de riesgo actúan con un mecanismo común, el aumento de la oxidación tisular y celular, con una mayor producción de aniones oxidrilos y radicales peróxidos y superóxidos, habiéndose observado mejoría con la administración de las vitaminas antioxidantes C y E, incluso administradas antes de una comida grasa copiosa para evitar la acción oxidante de los ácidos grasos y triglicéridos posprandiales, y antes del acto de fumar. Recientemente, se comunicó la capacidad de generar efectos aditivos por el agregado de una estatina y un inhibidor de la ECA en pacientes coronarios e hipercolesterolémicos. Igualmente se han comprobado efectos protectores de los antagonistas del calcio. Por otra parte, continuamente surgen nuevas posibilidades para la mejora de la función endotelial e, indirectamente, para prevenir las consecuencias de la aterosclerosis.

En cuanto a su valor pronóstico, por ser una técnica reciente no ha habido tiempo suficiente para su evaluación. Sin embargo, se ha observado que guarda una excelente relación con la severidad de las lesiones vasculares, aún siendo asintomáticas y no detectables por los medios clínicos habituales. Comunicaciones recientes de Schachinger y col, Neunteufl y col, Al Suwaidi y col, y Schoeder y col, establecen un alto grado de confiabilidad pronóstica.

Esper y col, observaron que la vasodilatación endotelio-dependiente en la angina inestable es prácticamente nula, creando el interrogante de "si la disfunción endotelial es producto del accidente de placa o existía previamente y facilitó el accidente en una placa vulnerable". En base a este estudio y remedando lo que sucede en el miocardio isquémico, crearon el concepto de endotelio "atontado" para explicar la baja respuesta vasodilatadora en los cuadros agudos y de endotelio "hibernado", cuando la baja respuesta vasodilatadora es consecuencia de un padecimiento crónico, como se observa en la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo.

Otras técnicas diagnósticas.

Múltiples técnicas diagnósticas se han intentado y muchas otras más están en franco desarrollo. Escaparía a las finalidades de esta actualización su consideración en detalle. En la tabla 2 se enumeran las más importantes que se encuentran en este momento en investigación. (Tabla 2).

Caben destacar los marcadores serológicos de inflamación, como la Proteína C Reactiva, la neopterina, el fibrinógeno, etc., que son formas indirectas de conocer la existencia de actividad inflamatoria inespecífica, pero que unida al cuadro general del enfermo son de indudable valor pronóstico.

COROLARIO

La aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas, son las responsables de la mayor morbilidad y mortalidad de la población adulta del mundo occidental. La aterosclerosis es un proceso difuso que comienza a muy temprana edad y progresa asintomática hasta la adultez, que es cuando se expresa con los síndromes isquémicos agudos. La aterosclerosis es un fenómeno patológico caracterizado por el engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales debido al depósito en el subendotelio de lípidos, carbohidratos, células y productos de la sangre, tejido fibroso y depósito de calcio. Los factores

de riesgo cardiovascular afectan a todo el árbol arterial, causa por la cual la visión que debe tenerse de la aterosclerosis es que no es sólo una enfermedad que afecta a las arterias coronarias y al corazón, sino al encéfalo y arterias periféricas. Está perfectamente establecido que la composición de la placa aterosclerosa es la causa principal que determina el riesgo de su accidente y la trombosis consecuente. Luego de la ruptura, el núcleo lipídico y el alto contenido de factor tisular de la placa proveen el substrato que activará la cascada de la coagulación intravascular. Se han realizado significativos progresos en el conocimiento de la enfermedad aterosclerosa y existen significativas evidencias que la composición de la placa es la principal responsable no sólo del accidente isquémico agudo sino de su severidad. Por estas razones, la posibilidad de identificar

las características de la placa y el monitoreo de su evolución provee de invaluable información al desarrollo del síndrome isquémico agudo. La coronariografía solo es una lumengrafía de las arterias y su pobre capacidad para predecir los accidentes de placa arroja sombras sobre su capacidad de considerarse como "metro patrón" diagnóstico, y condujo a que los investigadores desarrollaran otras técnicas más promisorias. En este trabajo se revisan las técnicas desarrolladas hasta el presente para el diagnóstico de la placa aterosclerótica, tanto invasivas como no invasivas, con el intento de lograr un reconocimiento precoz del riesgo para poder prevenir y combatir los accidentes isquémicos agudos y reducir su tremendo impacto socio-económico.

Tabla 1. Características más destacables entre las 'placas ateroscleróticas "estables" y las de alto riesgo o "vulnerables".

ESTABLES	VULNERABLES
Cuore lipídico pequeño o ausente	Cuore lipídico de magnitud
Cuore lipídico por lo general central	Cuore lipídico por lo general excéntrico
Cuore lipídico denso y/o cristalizado	Cuore lipídico blando y/o semilíquido
Cubierta fibrosa gruesa y densa	Cubierta fibrosa delgada y friable
Cubierta fibrosa con alto contenido de colágeno	Cubierta fibrosa con bajo contenido de colágeno
Poca o ninguna angiogénesis	Extensa y activa angiogénesis
Prácticamente no eritrocitos intraplaca	Frecuentes hemorragias intraplaca
Generalmente concéntrica	Generalmente excéntrica
Generalmente obstructiva	Habitualmente no obstructiva
Capa fibrosa intacta	Capa fibrosa con fisuras, rupturas, colgajos
No trombos sobrepuestos	Suelen haber trombos sobrepuestos
Endotelio generalmente intacto	Endotelio despolido o ausente
Puede contener proteiglicanos, pero no expuestos	Frecuentemente proteiglicanos expuestos (versican, hylauronan)
Suele tener calcificaciones extensas	Raramente tiene calcificaciones
Más estenótica (> 75% del lumen)	Menos estenótica (< 50% - 60%)
Remodelado generalmente negativo	Remodelado habitualmente positivo
Bajo contenido de células inflamatorias (macrófagos, linfocitos T)	Alto contenido de células inflamatorias, especialmente en los hombros de la placa.
Mejor tolerancia a los cambios de presión	Mala tolerancia a los cambios de presión
Marcadores serológicos negativos	Marcadores serológicos positivos
Poca o ninguna expresión de moléculas de adhesión (I-CAM, VCAM)	Excesiva expresión de moléculas de adhesión
Temperatura normal y homogénea	Alta temperatura y heterogénea
Bajo stress oxidativo	Alto stress oxidativo
Bajo contenido de LDL oxidadas	Alto contenido de LDL oxidadas
Baja apoptosis	Alta apoptosis
Baja o ninguna producción de citoquinas	Alta producción citoquinas inflamatorias
Baja producción de metaloproteinasas	Alta producción de metaloproteinasas
Raramente infectada (chlamydias y otros)	Frecuentemente infectada
BAJO RIESGO	ALTO RIESGO

Tabla 2. Técnicas diagnósticas de la placa aterosclerosa**A. INVASIVAS**

Angiografía

Angioscopia

Ultrasonografía intravascular (IVUS)

Termografía intravascular

Tomografía de coherencia óptica

Imágenes de impedancia eléctrica intravascular

Espectroscopia de fotones

Espectroscopia Raman

Espectroscopia de reflejos difusos cercanos al infrarrojo

Espectroscopia cercana al infrarrojo: NIR (medición de LDL-ox, colágeno, pH, lactato)

Espectroscopia de emisión de fluorescencia

Espectroscopia con material de contraste

Elastografía

Resonancia Magnética intravascular e intraesofágica

B. NO INVASIVAS

Resonancia Magnética Nuclear

Resonancia Magnética Nuclear con medios de contraste (gadolinio, DPA)

Resonancia Magnética Nuclear de la inflamación (Oxido de hierro paramagnético)

Resonancia Magnética Nuclear de la trombosis

Tomografía computarizada Ultrarrápida (Electrón beam computed tomography)

Tomografía Computarizada espiral/helicoidal con cortes múltiples

Cardiología nuclear

Marcadores serológicos de inflamación (inespecíficos)

Modificaciones de los análisis de sangre (inespecíficos)

Medición de la función endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of the atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-377

2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126

3. Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility. Illuminating the "dark side" of E-adrenergic receptor activation. *Circulation* 2001;103:782-783

4. Kaski JC, García Moll X. Marcadores serológicos de inflamación y placas ateroscleróticas vulnerables. In: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication;2000:65-73

5. Tsimikas S, Witztum JL. Measuring circulating oxidized low-density

lipoprotein to evaluate coronary risk. *Circulation* 2001;103:1930-1932

6. Esper RJ, Vilariño JO. Disfunción endotelial. *Temas Cardiol. Clín* 1999; nº 3,1-12

7. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850

8. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis. The clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-1720

9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671

10. Badimon JJ, Osende J, Zaman A, Rauch U, Shimbo D, Fuster V. Ruptura de la placa y trombosis en la enfermedad aterosclerótica coronaria. En: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication; 2000:1-10

11. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375
12. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62
13. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656
14. Napoli C, D'Armiento FP, Manzini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerosis lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690
15. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood. Fate of Early Lesions in Childrens (FELIC) study. *Lancet* 1999;354:1234-1241
16. Kannel WB. Prevalence, incidence, and mortality of coronary heart disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (Eds): *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven;1996:13-21
17. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and arterothrombotic brain infarction in men and women >62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-65
18. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerosis plaque. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:S9-S12
19. Little WC, Downes TR, Applegate RJ. The underline coronary lesion in myocardial infarction: implications of coronary angiography. *Clin. Cardiol* 1991; 14:868-874
20. Esper RJ. Regresión de la aterosclerosis- *Rev Argent Cardiol* 1997; 65:241-250
21. Esper RJ. The Role of Lipid-Lowering Therapy in Multiple Risk Factor Management. *Drugs* 1998; 56(suppl 1):1-7
22. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiography evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472-478
23. Yokoka K, Takatsu H, Susuki T, et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild to moderate stenosis to moderate or severe stenosis : a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999; 100: 903-909
24. Vaseghi MF, Hassan K, Siadaty S, et al. Angiographic predictors of plaque progression in mildly to moderately diseased coronary arteries. *Am J Cardiol* 1999; 84: 96P
25. Inglessis I, Palacios IF. Técnicas de imágenes de placas vulnerables y síndromes isquémicos agudos en arterias coronarias. In: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication; 2000: 45-54
26. Pandian Ng. Intravascular and intracardiac ultrasound imaging. An old concept now on the road to reality. *Circulation* 1989; 80: 1091-1094
27. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 106-111
28. Zouridakis EG. Evaluación local de la vulnerabilidad de la placa aterosclerosa. In: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication; 2000: 40-44
29. Uchida Y, Nakamura E, Tomaru T, et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J* 1995; 130: 195-203
30. Strumpf RK, Euser RR, Eagan JT. Angioscopy: a valuable tool in the deployment and evaluation of

- intracoronary stents. *Am Heart J* 1993; 126: 1204-1210
31. Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implication for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447-1451
32. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99: 1965-1971
33. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 43-52
34. Fayad ZA, Fuster V. Evaluación de la placa aterosclerótica vulnerable por resonancia magnética. In: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication; 2000: 34-39
35. Hatsukami TS, Ross S, Poliossar NT, et al. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 959-964
36. Viamonte M Jr, Woodhouse C, Agatston A, Bugnone A, King D. Diagnóstico precoz de la aterosclerosis coronaria por tomografía computarizada ultrarrápida. In: Esper RJ, Vilariño Jo (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication; 2000: 25-33
37. El Sharnouby KA. Evaluación de la aterosclerosis carotídea por ultrasonido. In: Esper RJ, Vilariño Jo (Eds): *La placa aterosclerótica vulnerable*. Buenos Aires, American Marketing & Communication; 2000: 55-64
38. Esper RJ. Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 429-439
39. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suarez DH, Kura M, Machado R, Bolaño AL, Esper RJ. Evaluación de la función endotelial por eco-Doppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 523-532
40. Sèller AM, Drexler H, Saurier B, y col. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effect of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-662
41. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, y col. Ageing is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in womwn. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476
42. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, y col. Atherosclerosis and endothelial function influence the coronary vasomotor response to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-1952
43. Nabel Eg, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fail in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 349-356
44. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-2687
45. Lieberman EH, Gerhard MD, Ueata A, y col. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936-941
46. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, y col. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Cil Invest* 1990; 86: 228-234
47. Panza JA, Cannon III RO (Eds): *Endothelium, nitrid oxide, and atherosclerosis*. New York, Futura Publishing Inc, 1999
48. CelermajerDS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, y col: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88 (part 1): 2149-2155
49. Zeiher A, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary

vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-1100

50. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, y col. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150-154

51. Mark AL, Correia M, Morgan DA, y col. Obesity-induced hypertension. New concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33(part II): 537-541

52. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, y col. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516

53. Snell PG, Mitchell JH. Physical inactivity. An easily modified risk factor?. *Circulation* 1999; 100: 2-4

54. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, y col. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 854-858

55. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sigimachi M, y col. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524

56. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, y col. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487

57. Waters D. Cholesterol lowering. Should it continue to be the last thing we do. *Circulation* 1999; 99: 3215-3217

58. Webb D, Vallance P (Eds). *Endothelial function in hypertension*. Berling, Springer-Verlag, 1997

59. Horning B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214

60. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, y col. L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-1253

61. Drexler H, Zeiher AM, Meinertz T, y col. Correcting endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-1550

62. Clarkson D, Adams MR, Powe A, y col. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989-1994

63. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265

64. Ridke PM, Cushman M, Stampfer MJ, y col. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979

65. Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence? *Circulation* 1998; 96: 1671-1674

66. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, y col. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107-1113

67. Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, y col. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 3234-3240

68. Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, y col. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1997; 96: 1513-1519

69. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelial-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 1997; 278: 1682-1686

70. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6-9

71. Esper RJ, Machado R, Vilarino J, y col. Endothelium-dependent response in hypercholesterolemic coronary artery disease patients under the effects of simvastatin and enalapril, either separately

o combined. Am heart J 2000; 140: 684-689

72. Esper RJ. Efectos "pleiotrópicos" de los antagonistas del calcio. Rev Argent Cardiol 2001; 69: 225-232

73. Esper RJ, Vilariño JO. Tratamiento de la disfunción endotelial. In: Esper RJ, Vilariño JO (eds): La placa aterosclerosa vulnerable. Buenos Aires, American Marketing & communication ; 2000: 113-128

74. Yatacco R, Corretti M, Garder A, y col. Endotelial Reactivity an cardiac risk factors in older patients with periferal arterial disease. Am J Cardiol 1999; 83: 754-758

75. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM, y col. Impaired epicardial coronary vasoreactivity predicts for adverse cardiovascular events during long-term follow-up. Circulation 1999; 100 (Suppl I): I-54 (abstract)

76. Neunteufl T, Heher S, Katzenchlager R, Wolf G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000; 86: 207-210

77. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, y col. Long-term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000; 101: 948-954

78. Schoeder SC, Enderle M, Ossen R, y col. Influence of vessel size on the flow mediated dilation (FMD%) of the brachial artery. Circulation 1999; 100 (suppl I): I-102 (Abstract)

79. Esper RJ, Vilariño JO, Cacharron JL, y col. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assesment by noninvasive braquial artery ultrasonography. Clin. Cardiol 1999; 22: 699-703