

Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos

Silvia Hernández Morales*

Resumen

En la actualidad y a partir de los años 90, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en adultos mayores de 40 años en nuestro país. La ruptura de la placa aterosclerótica y la consecuente trombosis, es el componente patogénico más estudiado en los síndromes isquémicos coronarios agudos; la biología de la placa ha cobrado relevancia ya que se sabe que la presencia de núcleo lipídico y casquete fibroso delgado y características inflamatorias como gran infiltrado de macrófagos y linfocitos son la piedra angular en la fisiopatología de los mismos, ya que según diversos autores la inflamación juega un papel relevante en la inestabilidad de la placa y la trombogenicidad está dada por la presencia de factor tisular. El profesional de enfermería debe contar con los conocimientos básicos acerca de la fisiopatología de los síndromes coronarios, de esta manera contará con las bases para implementar intervenciones que eviten o detecten tempranamente complicaciones y así mismo comprenderá el papel de la terapia farmacológica.

Summary

PHYSIOPATHOLOGY OF THE CORONARY SYNDROMES

At the present time and as of years 90, the ischemic Cardiopathy in the main cause of death in greater adults of 40 years in our country, the rupture of the atherosclerotic plate and the consequent thrombosis, is the component pathologic but studied in the acute coronary ischemic syndromes; the Biology of the plate has received relevance since it knows that to the presence of lipid nucleus and thin fibrous cap and infiltrated great inflammatory characteristics as of macrophages and lymphocytes are the angular stone in the physiopathology of such, since according to diverse authors the inflammation plays an excellent role in the instability of the plate and the thrombogenicity this given by the presence of tissue factor. The professional of Infirmary must count on the basic knowledge about the physiopathology of the coronary syndromes, this way she will count on the bases to implement interventions that avoid or detect complications early and also will include/understand the paper of the pharmacological therapy.
(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 219-224)

Palabras clave: Placa aterosclerosa. Inflamación. Factor tisular.

Key words: Atherosclerotic plate. Inflammation. Tissue factor.

Introducción

La vulnerabilidad de la placa y la trombogenicidad son factores que han adquirido más importancia que el tamaño de la placa o la severidad de la estenosis. Revisiones extensas o meta-análisis de la literatura han mostrado que el 68% de los infartos ocurren en lesiones con estenosis menores del 50%; 18% con lesiones entre 50 a 70% y solamente el 14% de los infartos con lesiones mayores del 70%.

La aterogénesis comienza en etapas tempranas de la vida, y se ha demostrado la presencia de placas ateromatosas hasta en el 50% de la población entre 15 y 19 años. La ruptura de la placa aterosclerótica y posteriormente la trombosis, es el componente patogénico más estudiado de las placas aterosclerosas inestables, actualmente se empieza a dar la relevancia que merece la biología de la placa, ya que es ésta la que se confiere el riesgo de producir síndrome corona-

* Enf. Jefe de Servicio. Unidad Coronaria. Turno nocturno.

Correspondencia: Enf. Card. Silvia Hernández Morales. Unidad Coronaria. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080, México, D.F.). Tel. 55 39 10 78 Ext. 1150. E-mail: silvia0609@aol.com.mx.

rio agudo, algunas características morfológicas como la presencia de núcleo lipídico y casquete fibroso delgado y otras inflamatorias con gran infiltrado de macrófagos y linfocitos están presentes en las placas inestables.¹

Inicialmente revisaremos las características biológicas de la placa aterosclerosa, seguida de los efectos bioquímicos que se presentan al romperse; toda vez que los fenómenos que dan inicio a la placa se relacionan con la penetración y acumulación subendotelial de colesterol, y una gran producción de moléculas que destruyen el citoesqueleto de la placa aterosclerótica.²

El conocimiento de los mecanismos moleculares en la enfermedad aterosclerosa ha sido de trascendencia para el desarrollo de terapias anti-trombóticas óptimas; la ruptura de la placa aterosclerótica y la subsecuente trombosis intracoronaria son los mecanismos responsables de la presencia de síndromes coronarios agudos, sin embargo diversos autores consideran que la inflamación juega un papel relevante en la inestabilidad de la placa y que la trombogenicidad está dada por la presencia de factor tisular. El factor tisular modula la generación de trombina, cuya participación no es sólo en la coagulación, sino también como promotor del proceso inflamatorio.³ Por tanto el objetivo terapéutico en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST es la estabilización de la placa, el tratamiento con inhibidores de la trombina como la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular son la piedra angular en el manejo de éstos.^{3,4}

Objetivos

Objetivo general: Dar a conocer las actualidades en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Objetivos específicos:* 1. Mostrar cuál es el papel de la inflamación en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. 2. Conocer el papel preponderante del factor tisular, en los síndromes coronarios agudos.

Marco conceptual

Efectos fisiopatológicos de la aterosclerosis coronaria

La aterogénesis es el resultado de una compleja interacción de factores de riesgo, células de la pared arterial, elementos hemostáticos y moleculares, existe evidencia para reconocer a la inflamación como componente fundamental en todos los estadios de la aterosclerosis, con par-

ticipación activa en las complicaciones locales, miocárdicas y sistémicas de este proceso fibroproliferativo; por tanto el Dr. Jerjes-Sánchez, define a la aterosclerosis como:

“Expresión inmuno-inflamatoria y fibroproliferativa secundaria a una disfunción endotelial sistémica y crónica mediada por polimorfismos, exposición a factores inflamatorios y mecanismos de reparación inadecuados”⁵

Efectos mecánicos

La limitación mecánica del flujo producida por la placa aterosclerosa, está relacionada con la severidad de la estrechez, longitud y distensibilidad y la eventual presencia de trombos en la superficie de la placa, todo lo cual produce aumento de la resistencia al flujo, compensado por disminución proporcional en la resistencia de las arterias intramiocárdicas; sin embargo esta compensación se traduce en disminución de la reserva coronaria. Lo anterior explica que estenosis coronarias del 70-80% del lumen no causen déficit de irrigación en condiciones de reposo, pero que aparezcan manifestaciones de riego insuficiente cuando hay aumento en el consumo de oxígeno miocárdico, por tanto a mayor grado de estenosis menor reserva coronaria.

La presión de perfusión coronaria está dada por la diferencia de presión en la arteria aorta y el ventrículo izquierdo, esta diferencia es función de la presión diastólica aórtica, del tiempo diastólico y de la presión diastólica del ventrículo izquierdo, razón por la cual en condiciones patológicas el flujo coronario se ve afectado por disminución de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca (disminuye tiempo diastólico) y aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo.

Efectos en la regulación del flujo coronario

La aterosclerosis condiciona alteraciones de los mecanismos endoteliales de regulación del flujo coronario; la disfunción endotelial favorece la vasoconstricción en respuesta a una variedad de estímulos, por ejemplo la estimulación simpática o la liberación de productos plaquetarios; en presencia de un endotelio normal la noradrenalina estimula la liberación del factor relajante del endotelio que neutraliza los efectos vasoconstrictores, predominando finalmente la vasodilatación, en cambio, si la función endotelial se encuentra alterada, el mismo estímulo desencadena vasoconstricción, por lo anterior

estímulos que determinan activación simpática como el ejercicio, el frío o el estrés emocional pueden desencadenar isquemia en presencia de estenosis coronarias moderadas. También se ha demostrado que factores de riesgo coronario como la hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes modifican las funciones endoteliales, aun en ausencia de estenosis coronaria.

Efectos de la isquemia sobre el miocardio

Metabólicos: Aumento del contenido de lactatos y disminución del pH, del ATP y de creatinfosfatos.

Mecánicos: Disminución de la contractilidad y de la distensibilidad en la zona isquémica, por lo que puede presentarse falla ventricular y disfunción de los músculos papilares.

Eléctricos: Cambios en los potenciales de reposo y acción, lo que se traduce en inestabilidad eléctrica y arritmias, de hecho la isquemia se identifica por los cambios en la onda T del electrocardiograma.⁴

Placa aterosclerosa

La ruptura de una placa aterosclerótica y posterior trombosis constituye el sustrato fisiopatológico de la mayoría de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio transmural y no transmural y muerte súbita). Existen diversas características que parecen definir la "vulnerabilidad de las placas": factores directamente relacionados con las características físicas de las placas y su composición tisular y factores sistémicos que promueven su ruptura y facilitan la trombosis.⁶

La presencia de los siguientes fenómenos: acumulación subintimal de macrófagos, infiltración y diferenciación de células musculares lisas, responsables del aumento del tejido conectivo y daño endotelial y formación de trombos plaquetarios, dan lugar a una placa aterosclerótica, que como ya se ha descrito disminuye las propiedades antitrombogénicas y vasodilatadoras del endotelio y produce estenosis luminal con disminución de la reserva

coronaria. Generalmente el grado de isquemia y la intensidad de los síntomas se relacionan con el grado de estenosis coronaria, pero esto no siempre es así ya que algunas placas poseen un alto contenido de elementos fibrosos e incluso calcificación, son placas "estables" cuya traducción clínica habitual es un cuadro de angina estable presente en situaciones de mayor demanda de oxígeno.

Otras placas en cambio poseen un alto contenido de grasa y de macrófagos, y su evolución suele caracterizarse por eventos agudos, con ruptura, hemorragias y trombosis sobre la placa y su traducción clínica son el infarto agudo y la angina inestable. Lo anterior tiene su explicación en que a medida que la placa se forma, el tamaño del lumen del vaso se mantiene intacto, debido a que la arteria crece hacia el interior de la pared, modificando el área de sección del vaso, de circunferencial a ovoidal, cuando la placa alcanza la mitad del área luminal, ésta crece hacia la luz, retomando el vaso su aspecto circunferencial (*Fig. 1*); en esta fase se trata de una placa madura en estructura y composición y la mayor o menor disfunción endotelial determina 2 tipos de placa, una placa estable que se caracteriza por el núcleo lipídico pequeño y casquete fibromuscular grueso, cubierto por una capa de células endoteliales que impiden el contacto de la sangre con la íntima arterial y otra placa complicada que está compuesta por un casquete fibroso delgado, núcleo lipídico rico en ésteres de colesterol, además de infiltración linfocitaria, que puede llevar a la ruptura de la placa, exponiendo al torrente sanguíneo el núcleo lipídico que es altamente trombogénico.²

Por ello a esta placa inestable también se le conoce como placa vulnerable y según estudios patológicos se sugiere que existen tres tipos:

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

Casi un 60% de las placas que ocasionan síndromes coronarios agudos son del tipo 1¹ (*Fig. 2*).



Fig. 1. Modificaciones del área luminal del vaso al evolucionar la placa aterosclerótica.

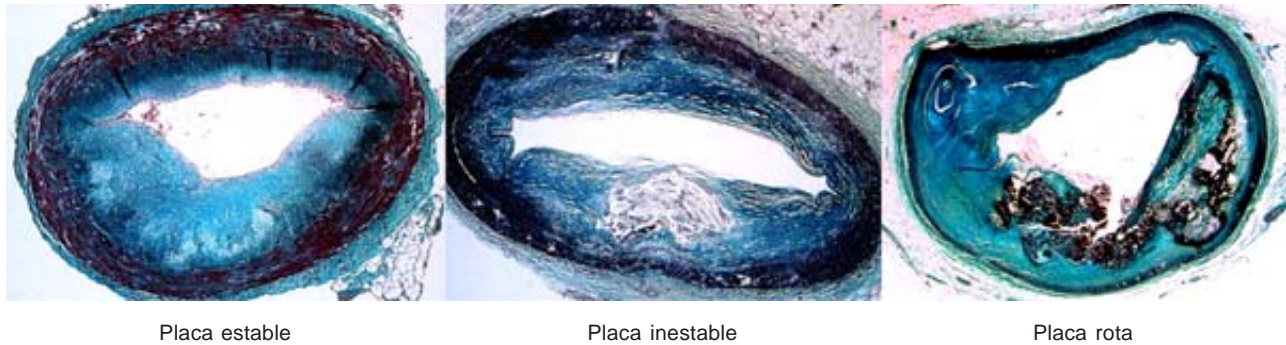


Fig. 2. Diferencias entre placa estable e inestable, obsérvese la placa fibrosa gruesa en la placa estable.

Trombosis e inflamación

La trombosis intracoronaria que se presenta posterior a la ruptura de una placa aterosclerótica es, por supuesto, el evento más relevante en el inicio de un síndrome coronario agudo; el evento inicial en los SICA es la ruptura de la placa en una arteria coronaria.

El núcleo lipídico de una placa está compuesto de colesterol LDL oxidado y de macrófagos y está separado del lumen vascular por una capa fibrosa. La combinación de la degradación enzimática y de las fuerzas mecánicas externas en la arteria conllevan a la ruptura de la capa fibrosa y exposición del material ateromatoso altamente pro-coagulable hacia el torrente sanguíneo. El depósito y la infiltración de macrófagos provoca una liberación enzimática que lleva a la digestión de elastina y colágeno de la capa fibrosa. El desgarro por estrés y las fuerzas mecánicas de la sístole actúan en los sitios inestables de la placa provocando mayor ruptura; contribuyendo a este proceso otros factores tales como hipertensión, tabaquismo, liberación de catecolaminas y espasmo coronario.⁶

El segundo evento es la *formación del trombo*. Se presentan cuatro estadios:

1. Adhesividad plaquetaria.
2. Activación del factor de coagulación.
3. Propagación del trombo.
4. Organización del trombo.

1. *Adhesividad plaquetaria*: Es el paso inicial en la trombosis arterial, ocurre cuando las plaquetas se adhieren al sitio de la lesión vascular. El endotelio normalmente presenta una superficie lisa que no permite la adherencia de los elementos celulares de la circulación.

La ruptura de la placa o el daño al endotelio expone varias proteínas de la pared endotelial que se unen a receptores específicos de las plaquetas provocando su adherencia, el receptor plaquetario principal es denominado glicoproteína Ib-IX y se une al factor Von Willebrand en la pared arterial, este último sufre cambios en su superficie, con lo cual promueve la adhesión. Una vez depositadas las plaquetas, éstas se extienden para cubrir la mayor parte de la lesión liberando contenido de los gránulos intracelulares, con lo cual contribuyen al inicio del proceso de la trombosis.

2. *Activación del factor de coagulación*: Las vías intrínseca y extrínseca convergen en un punto común, la activación del factor X y de la protrombina. La lesión arterial expone el factor VII al *factor tisular*, este último estimula la actividad enzimática del factor VIIa para la activación de factores IX y X. Al activar el factor X se generan pequeñas cantidades de trombina que activa los cofactores V y VIII, con lo cual se genera mayor cantidad de trombina; ésta a su vez es un agonista plaquetario muy potente que recluta más plaquetas al trombo.

3. *Propagación del trombo*: Se realiza cuando más plaquetas se incorporan a la masa creciente del trombo. A diferencia de la adhesión, la agregación de las plaquetas requiere de la activación de un segundo receptor denominado glicoproteína IIb/IIIa. Una vez que se activa une el fibrinógeno a la plaqueta manteniéndolos fuertemente unidos.

4. *Organización del trombo*: El desarrollo de un trombo es un balance entre dos fuerzas opuestas, una que promueve la propagación de éste y las fuerzas opuestas que lo roden y disminuyen su tamaño. El resultado final dependerá de la magnitud de cada una de estas fuer-

zas ya sea provocando la oclusión total de la arteria, un trombo mural o la disolución del coágulo. El inhibidor del activador del plasminógeno 1 (IAP -1) elimina la fibrinólisis endógena que combate la presencia y persistencia de trombosis ya que inhibe a los activadores naturales tales como el tisular del plasminógeno y uroquinasa.⁸

Factor tisular e inflamación

El factor tisular es el principal determinante de la trombogenicidad de la placa, ya que determina la generación de trombina, que no actúa únicamente sobre la cascada de la coagulación, sino también participa promoviendo la inflamación, con lo que se crea un círculo vicioso entre inflamación y coagulación; se han propuesto varios factores que contribuyen al inicio y evolución de la aterotrombosis, la inflamación y la apoptosis celular, incluyendo al factor tisular.^{2,3}

Generalmente la ruptura de la placa aterosclerosa se presenta en la unión de la capa fibrosa con el endotelio sano y las placas que se rompen son, como ya se ha descrito aquéllas con mayor contenido de lípidos libres, diferentes estudios involucran factores que debilitan la capa fibrosa, hay evidencia de que los linfocitos T, presentes en el ateroma vulnerable, deprimen la capacidad de las células musculares lisas para sintetizar el colágeno necesario en la formación de una placa fibrosa, así mismo existe aumento de las metaloproteinasas, que degradan elementos de la capa fibrosa, estas proteinasas pueden ser producidas por macrófagos presentes en las placas aterosclerosas.

Durante los años ochenta se observaron datos epidemiológicos en los que la serología positiva a *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter*

pylori tenía relación con la cardiopatía isquémica, sin embargo tras la realización de grandes estudios entre los cuales se encuentran ACES, AZACS, WIZARD, y otros, se ha demostrado que la erradicación de dichos gérmenes no mejora el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica, de tal forma que se considera que la infección no tiene un papel relevante en la génesis de los síndromes coronarios agudos, en cambio ha puesto de manifiesto la importancia de las células inflamatorias, los macrófagos y los linfocitos y la interacción entre ellas. Así tenemos que la trombosis está inducida por mecanismos como: actividad plaquetaria inducida por el contacto de la colágena con la matriz celular de la placa y activación de la cascada de coagulación producida por el factor tisular.

Los linfocitos actúan como mediadores en el fenómeno inflamatorio, respondiendo a las citocinas secretadas por los macrófagos, sintetizan a su vez citocinas circulantes que aumentan el acúmulo de más células inflamatorias.

Una vez que se produce la ruptura de la placa, el contenido lipídico de su interior, altamente trombogénico, por su elevado contenido de factor tisular, es expuesto al torrente sanguíneo produciendo la formación del trombo intracoronario; la generación de trombina inducida por la inflamación es modulada por el factor tisular, considerado como regulador de la hemostasia y la trombosis (Fig. 3). El bloqueo de la actividad del factor tisular detiene la activación de la coagulación inducida por la inflamación, en donde los anticuerpos que inhiben el sistema de contacto no afecta la formación de trombina, el factor tisular es una proteína transmembrana expresada en varias líneas celulares del organismo, el origen del factor tisular puede ser de diferentes fuentes en la inflamación, en las placas ateroscleróticas, es generado en gran parte por macrófagos y es activado al entrar en contacto con células apoptóticas de origen endotelial (Fig. 4).⁸

La apoptosis dentro del ateroma compromete a todos los niveles celulares, estas células apoptóticas están relacionadas con la inflamación al favorecer el reclutamiento de otras células inflamatorias. La generación de trombina se hace a partir de la actividad del factor tisular, se sabe que la trombina es determinante en la aterotrombosis por ser la proteasa efectora de la cascada de coagulación, considerando una reacción importante al hecho de la conversión de fibrinóge-

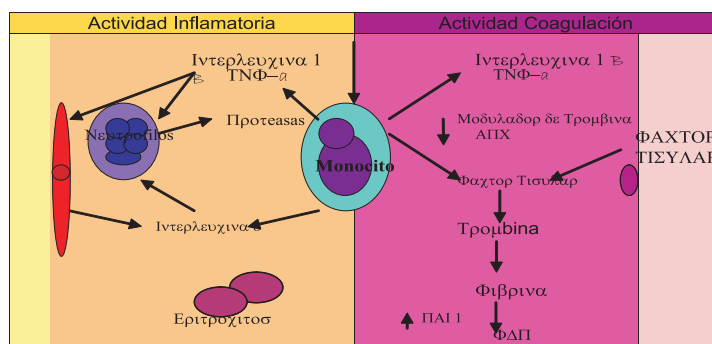


Fig. 3. Factor tisular en la trombosis e inflamación.

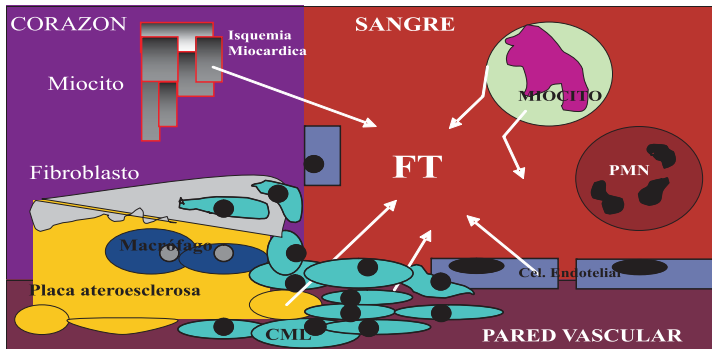


Fig. 4. Fuentes de origen del factor tisular.

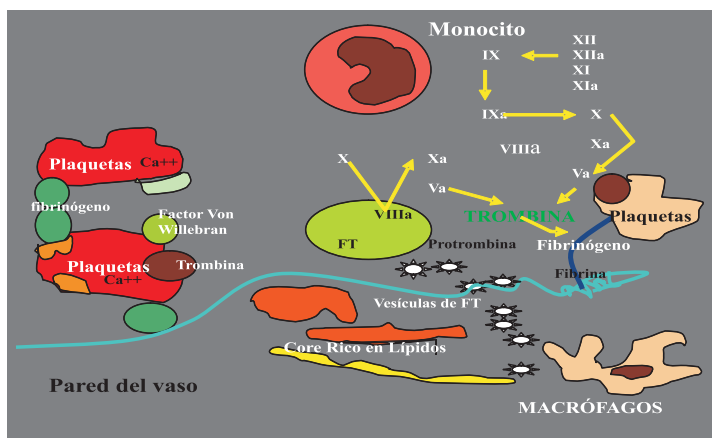


Fig. 5. Papel de la trombina y factor tisular en la cascada de coagulación.

no a fibrina, aunado a la activación de cofactores esenciales de coagulación, como V, VIII y XI, produciendo mayor cantidad de IXa y Xa, por otro lado, la trombina es agonista de la activación plaquetaria, también estimula al endotelio vascular que reacciona con cambios de forma y permeabilidad, moviliza partículas de adhesión a la superficie endotelial y estimula la producción de citoquinas, prostaglandinas y factor de activación plaquetaria (Fig.5). La trombina como otras proteínas anticoagulantes como la proteína C activada, pueden activar receptores específicos sobre células mononucleares y endoteliales, promoviendo la producción de citoquinas o apoptosis de células inflamatorias.³

Conclusiones

La fisiopatología de la aterosclerosis ha tenido una evolución vertiginosa, que ha pasado de ser una patología por depósito de colesterol a considerarse enfermedad inflamatoria en la cual el factor tisular y la trombina juegan un papel preponderante. Las manifestaciones clínicas que se presentan en los síndromes isquémicos coronarios dependen de la vulnerabilidad de la placa y del tamaño del trombo. Es así, que trombos que ocluyen completamente la luz arterial y con una pobre circulación colateral provocarán un infarto del miocardio y cuando el trombo no ocluye completamente la luz arterial se presenta como angina inestable o infarto no Q.

Referencias

1. Arias MA: *Placa vulnerable: Métodos de identificación actual y futuro*. Rev Archivos de Cardiología de México 2006; 76(Supl. 2): 229-232.
2. García MX: *Fisiopatología y marcadores del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST*. Rev Esp Cardiol 2005; 5: 8-14 ISSN 1579-2242.
3. González PH: *De la hipótesis de la trombina a la inflamación ¿es una realidad?* Rev Archivos de Cardiología de México 2006; 76(Supl. 2): 233-238.
4. Vizuete GF: *Síndrome coronario agudo con ascenso del segmento ST*. Protocolo de manejo en una unidad móvil de emergencias. Nure investigación, No. 10, noviembre 2004.(consultado en línea 20 sep. 2006). http://www.fuden.es/FICHEROS_ADMINISTRADOR/PROTOCOLO/protocolo%2010.pdf.
5. JERES SDC, COMPARAN NA, CANSECO LM, GARZA RA, GARCÍA SA, REYES CE: *Marcadores en la estratificación de los síndromes coronarios agudos*. Rev Archivos de Cardiología de México 2006; 76(Supl. 2): 241-248.
6. GONZÁLEZ JR. *Hipertensión arterial como desencadenante del episodio coronario agudo*. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Consultado en línea 20 sep 2006. <http://www.gtcv.org/noticia14.php>.
7. OBON AA: *Manejo actual del síndrome coronario agudo: segunda parte, angina inestable-infarto del miocardio no-Q*. Rev Costarric Cardiol 2001; 3(1): 49-65 ISSN 1409-4142.
8. Obon AA: *Manejo actual del síndrome coronario agudo, primera parte: infarto del miocardio con onda Q*. Rev Costarric Cardiol 2000; 2(3): 44-67 ISSN 1409-4142.