

Inflamación y placa inestable

Félix Malpartida,* Ricardo Vivancos,* Cristóbal Urbano,* Javier Mora*

Resumen

Los mecanismos que regulan la estabilidad de la placa de ateroma son un nuevo foco de interés para comprender la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos (SCA) y aplicar los tratamientos adecuados. Los SCA son, en más del 75%, las manifestaciones clínicas de una rotura de placa inestable, por lo que es interesante identificar las placas inestables o vulnerables (PV), que son probablemente las responsables de futuros acontecimientos. 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. La inflamación juega un rol importante en cada estado de la aterosclerosis, siendo la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) uno de los marcadores más utilizados. En 104 pacientes se determinó la hs-PCR, observándose una elevación de 5.85 mg/L en la angina estable, de 19.92 mg/L en el SCA sin elevación del ST y de 50.41 mg/L con elevación del ST ($p < 0.01$). La gran mayoría de las oclusiones coronarias se producen en estenosis arteriográficas inferiores al 70% antes del acontecimiento agudo, por lo que actualmente el reto es identificar y tratar las PV por métodos invasivos y no invasivos, aprehendiendo el concepto del "paciente vulnerable", al que se deben aplicar estas nuevas técnicas diagnósticas que junto con nuevos ensayos clínicos terapéuticos en desarrollo, puedan prevenir eventos coronarios agudos.

Palabras clave: Síndromes coronarios agudos. Placa vulnerable. Inflamación.

Key words: Acute coronary syndromes. Vulnerable plaque. Inflammation.

Los mecanismos que regulan la estabilidad de la placa de ateroma son un nuevo foco de interés para comprender la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos (SCA) y aplicar los tratamientos adecuados.¹

Summary

INFLAMMATION AND PLAQUE INSTABILITY

The mechanisms that regulate the stability of the atheroma plaque are a new focus of interest to understand the pathophysiology of acute coronary syndromes (ACS) and its therapy. Up to 75% of ACS are clinical expression of an unstable plaque rupture. The identification of unstable or so called vulnerable plaque (VP) became an interesting target, since they are the substrate of eventual future events. The VP determinant factors are: the size and consistence of lipid core, thickness of fibrous cap around this core, and the balance inflammation- reparation inside this cap. Inflammation plays a starring role in every single atherosclerosis stage. High sensitivity C - reactive protein (hs-CRP) is one of the most used markers of inflammation. We determined hs-CRP in 104 patients. The elevation of this marker was 5.85 mg/L in stable angina, 19.92 in non ST elevation ACS, and 50.41 mg/L in whom that presented ACS with ST elevation. ($p < 0.01$). The majority of coronary occlusion occurs in previously non-significant (< 70%) angiographic stenosis. Therefore, the current challenge is to identify and treat VP using whether invasive or non-invasive methods. This lead to a new concept: the "vulnerable patient". Using these new diagnostic techniques, along with the information obtained from clinical trials in course, we should be able to prevent future coronary events. (Arch Cardiol Mex 2007; 77, S4, 16-22)

La típica placa de ateroma tiene un centro rico en lípidos cubierto por una capa fibrosa. El núcleo lipídico tiene factor tisular en abundancia, un potente procoagulante. Si se rompe la cobertura fibrosa, los factores de la coagula-

* Servicio de Cardiología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga (España).

Correspondencia: Dr. Félix Malpartida. Paseo de Sancha, 20 Ático C. 29016 Málaga (España). Tfno: +34952223664

ción del torrente sanguíneo pueden tener acceso al centro lipídico trombogénico. Este contacto puede desencadenar la formación de un trombo que puede causar SCA. El trombo si se mantiene y resulta oclusivo, puede causar un infarto agudo del miocardio. Si el trombo se propaga mal y es lisado rápidamente, puede pasar clínicamente desapercibido o producir isquemia transitoria, manifestándose como una angina inestable. Por lo tanto, la comprensión de los SCA requiere conocimiento acerca de los mecanismos de rotura de la placa, los determinantes de la formación y propagación del coágulo y la fibrinólisis endógena.²

Los SCA son, en más del 75%, las manifestaciones clínicas de una rotura de placa inestable, por lo que es interesante identificar las placas inestables o vulnerables (PV), que son probablemente las responsables de futuros acontecimientos. Uno de los retos con la identificación de las PV es que hay una variabilidad significativa en la morfología y composición de la placa. Estos estudios patológicos han sido inicialmente realizados en necropsias de víctimas de muerte súbita. Otro de los retos es que la aterosclerosis es una enfermedad multifocal.

Los datos recientes apuntan a la inflamación como el principal contribuyente en los mecanismos que debilitan la cobertura fibrosa de la placa. La inflamación también puede regular la trombogenicidad de las lesiones ateroscleróticas.³ Esta comprensión de la fisiopatología ha

conducido a nuevos objetivos terapéuticos para prevenir los SCA. Además de revascularizaciones percutáneas o quirúrgicas, debemos buscar la estabilización de las placas, para disminuir la probabilidad de que causen trombosis aguda. Dado que la presencia de una PV es un requisito previo para la rotura de la misma, la vulnerabilidad es probablemente el factor más importante a la hora de determinar el riesgo de un futuro episodio de SCA. Si no hay PV en las arterias coronarias, no hay un sustrato propenso a la rotura sobre el que pueda actuar un posible desencadenante.

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 (Fig. 1). 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 metaloproteasas, 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.

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 (Fig. 2). 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.⁴ 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: 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

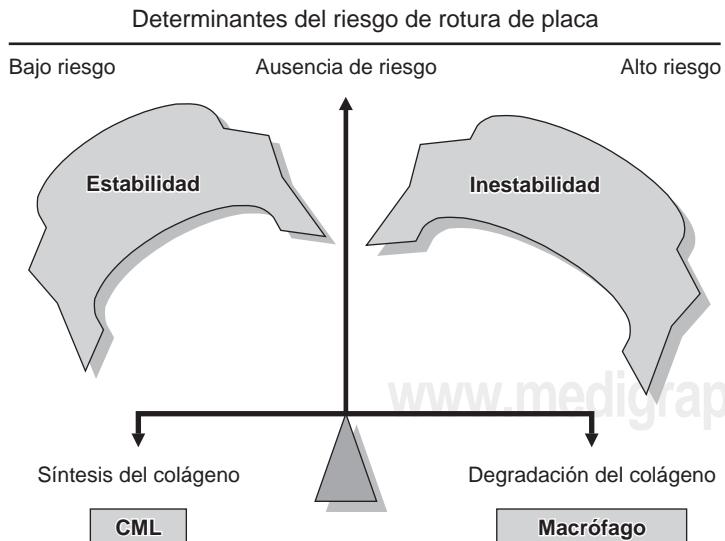


Fig. 1. El riesgo de rotura de una placa depende del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido conectivo. CML = Células musculares lisas.

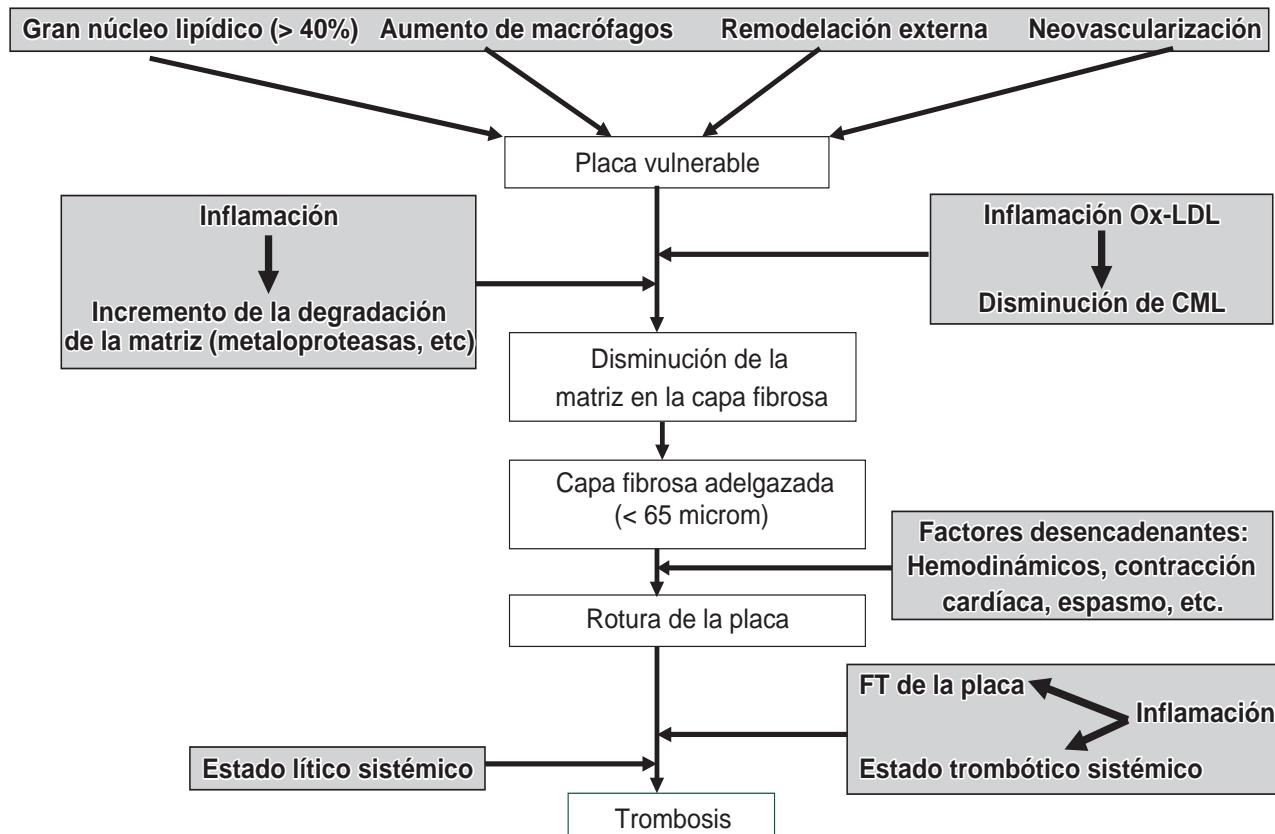


Fig. 2. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos de la vulnerabilidad de la placa, rotura y trombosis, en el que intervienen la composición de la placa, la inflamación y los factores desencadenantes, tales como la presión en el interior de la placa, la presión del pulso, la contracción cardíaca, el espasmo y la hemorragia capilar en la placa.
CML = Células musculares lisas. FT = Factor tisular. Ox-LDL = Lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

sufrido una rotura previa o que están intactas, cuando la tendencia trombótica sistémica es alta debido a la activación plaquetar, la hipercoagulabilidad y/o el deterioro de la fibrinólisis. 3. Vasoconstricción, generalizada o de carácter local alrededor de una placa coronaria.⁵ 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.⁶ 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 inflama-

torio 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 metaloproteinasas (colagenasas, gelatinasas y estromeolisin), que ayudan a digerir la placa y contribuir así a la rotura de la placa.⁷ 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.⁷ Un área de interés envuelve a los mediadores inflamatorios u otros marcadores 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. Nosotros⁸ hemos determinado la hs-PCR de alta sensibilidad en 104 pacientes con angina estable y SCA con y sin elevación del ST, observando que había una elevación significativa proporcionalmente a la gravedad del paciente (Fig. 3). Están siendo 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.⁹ Recientes estudios epidemiológicos han evaluado un nuevo marcador de riesgo, la Lp-PLA₂ (lipoproteína-asociada a

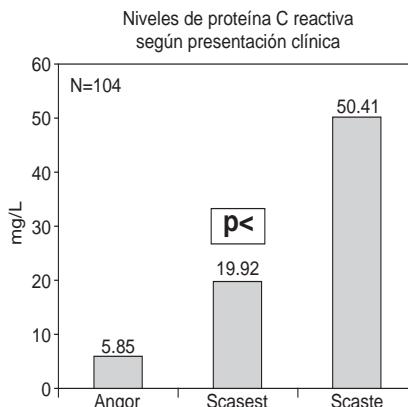


Fig. 3. En 104 pacientes se determinó la PCR, observándose una elevación de 5.85 mg/L en la angina estable, de 19.92 mg/L en el SCA sin elevación del ST y de 50.41 mg/L con elevación del ST, siendo estadísticamente significativo para los 3 grupos ($p < 0.01$).

A los marcadores de inflamación conocidos tales como: Amiloide A, fibrinógeno, homocisteína y las interleuquinas -1 y -6, han aparecido nuevos marcadores que se están investigando en la actualidad.

SCASEST = Síndrome coronario agudo sin elevación del ST.
SCASTE = Síndrome coronario agudo con elevación del ST.

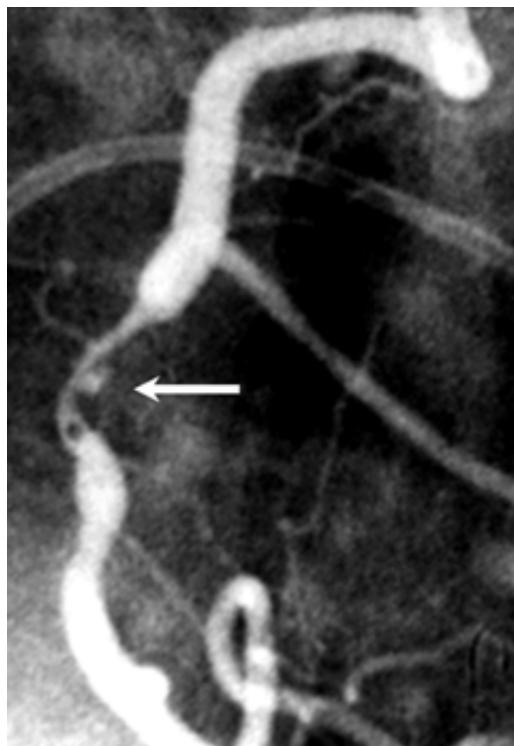


Fig. 4. En la figura se observa que en la estenosis crítica de la coronaria derecha la placa se ha roto apareciendo una imagen de trombo en su interior, datos evidentes de una placa inestable.

la fosfolipasa A₂) como predictor independiente de eventos cardiovasculares en diversas poblaciones con diverso grado de riesgo (Fig. 3). 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.¹⁰

El riesgo de rotura depende en mayor medida de la vulnerabilidad y trombogenicidad de la placa, que del tamaño de ésta o de la gravedad de la estenosis. El infarto de miocardio y la muerte dependen más de las múltiples PV no sintomáticas que de las lesiones estenóticas causantes de angina.¹¹ Aunque el riesgo de oclusión, o de convertirse en una causa de infarto de miocardio, aumenta con la gravedad de la estenosis, la gran mayoría de oclusiones coronarias, entre el 70 y 80%, se originan en lesiones que producen estenosis arteriográficas inferiores al 70% antes del acontecimiento agudo (Fig. 4).¹²⁻¹⁵ Esta aparente paradoja se explica porque las lesiones leves son mucho más numerosas que las graves y éstas son menos probables que produzcan infarto

de miocardio cuando se ocluyen, en comparación con las estenosis leves.¹⁶ Estas observaciones son muy importantes, puesto que rechazan la creencia clínica de que la revascularización coronaria reduce el riesgo de infarto de miocardio. El objetivo de tratar solamente las lesiones estenóticas causantes de angina no es suficiente. Las intervenciones basadas en la lesión causal eliminan sólo el dolor anginoso, pero no producen una mejoría de los resultados a largo plazo, de ahí el reto de identificar y tratar las PV. La detección de las PV por métodos invasivos y no invasivos junto con nuevos agentes terapéuticos, pueden crear una nueva oportunidad para la prevención primaria y secundaria.

Actualmente no hay métodos ampliamente aceptados para identificar prospectivamente las PV, sin embargo nuevas técnicas están actualmente comenzando a evaluarse. Dentro de los métodos no invasivos la tomografía axial computerizada (TAC multicorte-64) puede valorar la anatomía de los vasos y la morfología y composición de la placa aterosclerótica con especial valoración del grado de calcificación de las placas.¹⁷ La resonancia nuclear magnética (RNM) permite diferenciar las lesiones con una cubierta fibrosa gruesa de aquellas que tienen un núcleo lipídico y una cubierta fibrosa fina.¹⁸ Las técnicas con isótopos radiactivos (SPECT y PET), por el pequeño tamaño de las placas ateroscleróticas, la proximidad anatómica con otras estructuras y la movilidad cardíaca, han impedido que se obtengan imágenes fiables y que se cuantifique la inflamación de las PV.

Dentro de los métodos invasivos, la coronariografía sólo en contadas ocasiones es capaz de detectar placas inestables, no pudiendo dar información de la composición de la placa. La angioscopía es capaz de detectar que las lesiones culpables, pero no rotas, son amarillas y están histológicamente asociadas con las características de las PV.¹⁹ El ultrasonido intravascular (IVUS) ha sido el primero en detectar y diferenciar las placas calcificadas de las fibrograsas, siendo capaz de detectar en los SCA una prevalencia del 25% de múltiples PV rotas en lugares distintos a la lesión culpable,²⁰ sin embargo, la capacidad de identificar PV está limitada a una minoría de pacientes con angina estable y la capacidad de caracterización de los tejidos, más allá de la calcificación, también es limitada.

Recientemente otras modalidades de imágenes basadas en el IVUS han emergido con fuerza, tales como la histología virtual,²¹ el análisis ondulado de la señal del IVUS con radiofrecuencia, que es un modelo matemático para valorar las diferencias focales dentro de la pared arterial²² y sobre todo el tridimensional (IVUS-3D) codificado en color que proporciona una óptima caracterización de la placa, permitiendo incluso monitorizar la respuesta de las placas ricas en lípidos al tratamiento hipolipemiante.²³ La termografía, basada en que las placas escleróticas están calientes²⁴ y la palpografía²⁵ que muestra una alta diferencia de presión entre el tejido fibroso y graso, precisan todavía de más investigación. La RNM intravascular, que consiste en conectar a una unidad portátil de RNM un catéter de radiofrecuencia electromagnética está siendo actualmente evaluado en ensayos clínicos en las lesiones intermedias durante la evaluación angiográfica o concomitantemente con la angioplastía percutánea.²⁶ Por último, destacar que nuevos catéteres están siendo investigados en la actualidad, tales como los detectores de radiación intravascular²⁷ que pueden identificar la inflamación en el ateroma o la espectroscopía próxima a infrarrojos²⁸ que caracteriza la composición química de la placa, identificando las ricas en lípidos.

Todas estas investigaciones encaminadas a detectar las PV vienen dadas porque en una gran proporción de individuos previamente asintomáticos, la primera manifestación de enfermedad coronaria es un infarto de miocardio o una muerte súbita. Identificar a los pacientes de alto riesgo, según la estratificación de riesgo de Framingham,²⁹ es en la actualidad prioritario para reducir intensamente el riesgo global e identificar las PV por métodos no invasivos.³⁰ Recientemente más que identificar las PV, lo que hay que identificar es al “paciente vulnerable”, incluyendo en la categoría de muy alto riesgo al individuo con enfermedad coronaria, cerebral o periférica conocida o que sufre de diabetes o enfermedad renal, que presenta biomarcadores de riesgo, a los que se debe aplicar alguna de las nuevas técnicas invasivas de detección de PV incorporada a la coronariografía convencional. En base a estos conocimientos, se están desarrollando nuevos ensayos clínicos terapéuticos en orden a prevenir eventos coronarios agudos.

Referencias

1. FUSTER V, FAYAD ZA, BADIMON JJ: Acute coronary syndromes: Biology. Lancet 1999; 353 Suppl. 2: S115-S119.
2. DAVIES MJ: *The pathophysiology of acute coronary syndromes*. Heart 2000; 83: 361-366.
3. MORENO PR, FALK E, PALACIOS IF, NEWELL JB, FUSTER V, FALLON JT: *Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture*. Circulation 1994; 90: 775-778.
4. FALK E, SHAH PK, FUSTER V: *Coronary plaque disruption*. Circulation 1995; 92: 657-671.
5. MULLER JE, ABELA GS, NESTO RW, TOFLER GH: *Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier*. JACC 1994; 23: 809-813.
6. VIRMANI R, BURKE AP, FARB A: Plaque rupture and plaque erosion. Thromb Haemost 1999; 82 Suppl. 1: 1-3.
7. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)*. NEJM 1992; 326: 310-318.
8. URBANO C, ARIAS A, ESTEBAN A, ET AL: *Comparación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con angina estable e inestable*. Rev Esp Cardiol 2004; 57 Supl 2: 70.
9. HAMM CW: *Developing role of biomarkers*. World Congress of Cardiology 2006. Barcelona, 2-6 Septiembre.
10. KOENIG W: *Lipoprotein-associated phospholipase A2: an overview of a novel cardiovascular risk marker*. World Congress of Cardiology 2006. Barcelona, 2-6 Septiembre.
11. LUPI E, CHUQUIURE E, GASPAR J, FÉREZ 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 Supl.1: S6-S34.
12. AMBROSE JA, TANNENBAUM MA, APPLEGATE RJ, ET AL: *Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction*. JACC 1988; 12: 56-62.
13. LITTLE WC, CONSTANTINESCU M, APPLEGATE RJ, ET AL: *Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?* Circulation 1988; 78: 1157-1166.
14. NOBUYOSI M, TANAKA M, NOSAKA H, ET AL: *Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression?* JACC 1991; 18: 904-910.
15. GIROUD D, LI JM, URBAN P, ET AL: *Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography*. Am J Cardiol 1992; 69: 729-732.
16. WATERS D, LESPERÁNCE J, FRANCETICH M, ET AL: *A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis*. Circulation 1990; 82: 1940-1953.
17. LEBER AW, KNEZ A, VON ZIEGLER F, ET AL: *Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound*. JACC 2005; 46: 147-154.
18. BLANK A, ALEXANDROVICZ G, MUCHNIK L, ET AL: *Miniature self-contained NMR probe for clinical applications*. Magn Reson Med 2005; 54: 105-112.
19. OHTANI T, UEDA Y, MIZOTE I, ET AL: *Number of yellow plaques detected in a coronary artery is associated with future risk of acute coronary syndrome. Detection of vulnerable patients by angioscopy*. JACC 2006; 47: 2194-2200.
20. LIBBY P, ET AL: *Act local, act global: inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques*. JACC 2005; 45: 1600-1602.
21. NAIR A, KUBAN BD, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P, NISSEN SE, VINCE DG: *Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis*. Circulation 2002; 106: 2200-2206.
22. MURAHIGE A, HIRO T, FUJII T, ET AL: *Detection of lipid-laden atherosclerotic plaque by wavelet analysis of radiofrequency intravascular ultrasound signals: in vitro validation and preliminary in vivo application*. JACC 2005; 45: 1954-1960.
23. KAWASAKI M, SANO K, OKUBO M, ET AL: *Volumeetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound*. JACC 2005; 45: 1946-1953.
24. VERHEYE S, VAN LANGENHOVE G, VAN ES GA, SERRUYS P: *The percutaneous assessment of regional and acute coronary hot unstable plaques by thermographic evaluation (PARACHUTE) study: a prospective reproducibility and prognostic clinical study using thermography to predict future ischemic cardiac events*. Int J Cardiovasc Intervent 2004; 6: 69-75.
25. SCHAAR JA, REGAR E, MASTIK F, ET AL: *Incidence of high-strain patterns in human coronary arteries: assessment with three-dimensional intravascular palpography and correlation with clinical presentation*. Circulation 2004; 109: 2716-2719.
26. WILENSKY RL, SONG HK, FERRARI VA: *Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques*. JACC 2006; 47 Suppl C: C48-C56.

27. MUKAI T, NOHARA R, OGAWA M, ET AL: *A catheter-based radiation detector for endovascular detection of atherosomatous plaques.* Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31: 1299-1303.
28. CAPLAN JD, WAXMAN S, NESTO RW, MULLER JE: *Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques.* JACC 2006; 47 Suppl C: C92-C96.
29. WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D, ET AL: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation 1998; 97: 1837-1847.
30. BRAUNWALD E: *Epilogue: what do clinicians expect from imagers?* JACC 2006; 47 Suppl C: C101-103.