



MATERIA 3 LECCIÓN 1
ENFERMEDAD CORONARIA

Patofisiología de la enfermedad coronaria

Fernando Alfonso Manterola

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados^{1,2}. En nuestro país la cardiopatía isquémica y sus complicaciones siguen representando una de las mayores causas de morbi-mortalidad de la población^{3,4}. El conocimiento de los mecanismos patofisiológicos implicados en esta enfermedad ha avanzado de forma impresionante en las dos últimas décadas⁵⁻¹⁰. En este capítulo revisaremos la patofisiología de la enfermedad coronaria aterosclerótica prestando una especial atención a los aspectos morfológicos y fisiopatológicos implicados en la aparición y progresión de la placa de ateroma y a los que determinan sus complicaciones. Para ello revisaremos las teorías mas aceptadas actualmente y la información disponible en base a recientes datos experimentales, moleculares, anatomopatológicos, los generados por las diferentes técnicas diagnósticas y las evidencias clínicas.

INICIO Y DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS

Desde un punto de vista conceptual se acepta que el inicio de la aterosclerosis se debe a un complejo mecanismo de respuesta a una agresión vascular⁵⁻¹⁰. De esta forma, **la evolución de la enfermedad sería progresiva y consecuencia de un daño endotelial crónico**. Se ha propuesto que el daño vascular podría tener diferentes grados y que englobaría desde la **alteración funcional de un endotelio morfológicamente normal (tipo I)**, la **denuclación endotelial con daño intimal que favorecería la adhesión plaquetaria, pero con una lámina elástica interna preservada (tipo II)**, hasta llegar a una **denudación endotelial con daño vascular más profundo afectando a la íntima y media de la pared vascular (tipo III)**, que terminaría por desencadenar las complicaciones trombóticas^{5,6}.

Desde el punto de vista morfológico los trabajos de Stary et al¹¹ permitieron establecer las fases iniciales de la enfermedad. Estos investigadores realizaron análisis histopatológicos minuciosos en autopsias de niños para estudiar las fases más precoces de la aterosclerosis. En su clasificación, **las lesiones Tipo I consistían simplemente en la presencia de macrófagos o células espumosas a nivel subintimal**. La **lesión Tipo II** mostraba un **acumulo mayor de macrófagos**, generalmente **dispuestos en capas**, y de células espumosas con la aparición posterior de células musculares. En esta fase existe un **depósito progresivo de lípidos intracelulares** y ya **empiezan a aparecer los lípidos extracelulares**. Algunos autores han denominado a esta lesión la **“estría lipídica plana”**. Posteriormente, la acumulación de lípidos extracelulares es mucho mayor y se hace más dispersa (**lesiones Tipo III o estría lipídicas con volumen**) para alcanzar, en un estadio más avanzado, la **fase de placa de ateroma (lesión Tipo IV)** en la que ya existe un gran core de lípido extracelular. Aunque en los niños las lesiones Tipo III y IV de Stary no presentan cápsula fibrosa diferenciada, en la madurez **algunas de estas placas desarrollan una cápsula de colágeno y de células musculares lisas rodeando al core lipídico (lesión Tipo V de Stary)**. Este tipo de lesiones puede terminar por **calcificarse (Tipo Vb)** o por **acumular tejido conectivo (Tipo Vc)**. Finalmente, las placas de ateroma pueden **complicarse y presentar datos de rotura, hematoma intramural y un trombo intraluminal asociado (lesión Tipo VI)**^{8,11}.

Desde un punto de vista de la fisiopatología celular⁵⁻⁹, los monocitos del torrente sanguíneo entran al interior de la célula endotelial dañada y se transforman en macrófagos que incorporan las LDL oxidadas y finalmente se acumulan en la placa como células espumosas. Estos macrófagos liberan productos tóxicos que hacen progresar la lesión endotelial, con lo que se estimula la adhesión plaquetaria y la liberación de sus factores de crecimiento que, a su vez, estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas⁵⁻¹¹. En este momento ya existe una **lesión inicial**, identificable morfológicamente, denominada **lesión lipídica o fibrointimal**¹¹. Como hemos dicho, la **progresión** de estas lesiones precoces puede conducir a la aparición de **placas maduras con desarrollo de core lipídico y una cápsula fibrosa**. Esta cápsula fibrosa puede inflamarse, infiltrándose de macrófagos y linfocitos T, y adelgazarse progresivamente. Los macrófagos producen **metaloproteinasas que tienen actividad sobre los componentes de colágeno de la placa y debilitan la cápsula fibrosa**. Este sustrato anatómico es altamente susceptible a la rotura y trombosis asociada⁵⁻⁹. Se considera que en la aterosclerosis el componente de esclerosis (duro) de la placa es predominante y que está ligado a la estabilidad de la placa. A su vez, el **componente lipídico del ateroma es menos voluminoso pero le confiere el riesgo de inestabilización**. Este core ateroesclerótico es avascular, hipocelular y rico en lípidos extracelulares y, al carecer de soporte colágeno, presenta una consistencia blanda⁵⁻⁹.

INFLAMACIÓN Y OXIDACIÓN

En presencia de **estímulos adversos**, como los producidos por **todos los factores de riesgo clásicos**, el endotelio vascular **aumenta la expresión de moléculas de adhesión**, que facilitan la adherencia de leucocitos y de citoquinas que favorecen su trans migración hacia el interior de la pared vascular⁷⁻¹⁷ (figura 1). Las células musculares de la media también entran en la íntima donde proliferan y elaboran matriz extracelular. Los **proteoglicanos de la matriz extracelular se unen a las lipoproteínas y las hacen más susceptibles a la oxidación y glicación**⁷. Las LDL oxidadas y los productos terminales de la glicación avanzada mantienen la **respuesta inflamatoria**⁵⁻⁷. El lípido extracelular de la íntima se termina por agrupar para formar el core lipídico. Otras

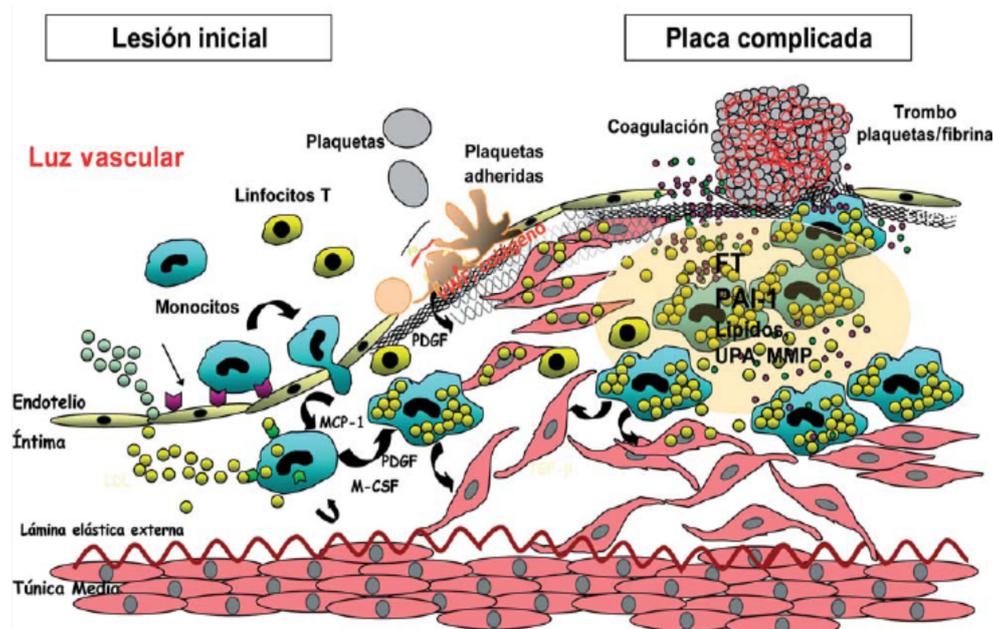


Figura 1. Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas. FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa. (Imagen tomada de Badimón et al, Rev Esp Cardiol 2009;62:1161-78, referencia 17, con permiso).

células inflamatorias como los linfocitos T también se acumulan en las placas de ateroma. Se ha identificado que el sistema CD40:CD42 representa una importante vía de señalización entre los linfocitos T y los macrófagos⁹⁻¹³. De esta forma, los macrófagos activados por las células T liberarán metaloproteinasas que degradan el colágeno intersticial y la capsula fibrosa. Cuando la lesión progresa se produce muerte celular (incluyendo la apoptosis) y calcificación. La muerte de los macrófagos cargados de lípidos también favorece la aparición de factor tisular extracelular.

Los factores de riesgo clásicos, como el tabaco, la hipercolesterolemia y la hipertensión, desempeñan un papel fundamental en el daño endotelial y en los procesos inflamatorios que favorecen la progresión de la enfermedad⁸⁻¹⁴. Los fumadores, por ejemplo, tienen una concentración mayor de LDL oxidadas en sus placas que los no fumadores¹⁵. En los fumadores destacan los fenómenos inflamatorios, con aumento de la permeabilidad endotelial y reclutamiento de monocitos, fenómenos de crecimiento celular, con proliferación y migración de células musculares lisas y síntesis de matriz extracelular, fenómenos degenerativos con acumulación de lípidos, necrosis y calcificación y, finalmente, fenómenos trombóticos^{8,15}. Similares vías patogenéticas completas, es decir, que afectan a todas las fases evolutivas de la enfermedad, se han demostrado para casi todos los demás factores de riesgo⁵⁻⁹. La hipercolesterolemia es otro factor de riesgo clásico y, aunque será tratada en un capítulo independiente, merece la pena destacar aquí algunos aspectos del metabolismo del colesterol. Como hemos mencionado, las LDL oxidadas desempeñan un papel fundamental en todo este proceso¹⁶. Sin embargo, también existen algunos mecanismos patofisiológicos, como el transporte reverso del colesterol, que son trascendentales para impedir el acúmulo de moléculas de LDL y extraer el colesterol de la pared vascular¹⁷⁻¹⁸. Así, el colesterol HDL pre- β , pobre en lípidos pero rico en apolipoproteína A-I, es sintetizado por el hígado y la mucosa intestinal y liberado a la circulación. Promueve el paso del exceso de colesterol libre de los macrófagos a la apolipoproteína A-I, interactuando con el casete transportador A 1 de unión al ATP en los macrófagos de la pared vascular. A su vez, la acetiltransferasa plasmática colesterol-lecitina convierte el colesterol libre del HDL pre- β en ésteres del colesterol, lo que condiciona la maduración de la partícula HDL pre- β a colesterol maduro HDL α . Este colesterol HDL α será posteriormente captado por el receptor de LDL hepático y, finalmente, excretado por el hígado como colesterol y sales biliares¹⁶⁻¹⁸.

En todo este proceso la inflamación desempeña un papel trascendental^{5-9,19}. Con la idea de conocer el estado inflamatorio tanto a nivel local como sistémico se han estudiado múltiples biomarcadores. Estos incluyen reactantes de fase aguda, citoquinas pro y antiinflamatorias, metaloproteinasas, moléculas de adhesión y marcadores de activación plaquetaria y leucocitaria, incluyendo el ligando soluble CD40 y la enzima leucocitaria mieloperoxidasa⁷. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que los biomarcadores de inflamación, fundamentalmente la proteína C reactiva, se asocian al riesgo de enfermedad coronaria clínica²⁰. De hecho, se ha sugerido que la proteína C reactiva podría ser un mediador directo de la arteriosclerosis y no solo un marcador inflamatorio, ya que también participa en muchos de los procesos antes descritos^{7,19,20}. Otros, parámetros interesantes son los propios leucocitos, la velocidad de sedimentación, el amiloide serico tipo A, la albúmina, el fibrinógeno, el factor VIII, el PAI-1, el activador del plasminógeno, el factor de von Willebrand y las interleukinas IL-1 e IL-6^{7,19,20}. Estos biomarcadores muestran una asociación modesta, pero en muchos casos independiente de otros factores de riesgo, con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no permiten mejorar la capacidad de predicción de eventos coronarios adversos que se obtiene con las escalas de riesgo clásicas y, por dicho motivo, de momento no tienen aplicación en la práctica clínica diaria^{14,21,22}. No obstante, el estudio de estos biomarcadores nos permite profundizar sobre algunos aspectos patofisiológicos de la enfermedad^{21,22}.

Otro tema interesante, y con claras implicaciones clínicas, es el estudio de la inflamación como proceso sistémico global. En este sentido, hay diferentes estudios que demuestran de forma consistente que en pacientes con síndromes coronarios agudos es relativamente frecuente la presencia de múltiples placas inestables o complicadas en diferentes localizaciones del árbol coronario²³⁻²⁵. Estas placas complicadas en sitios remotos de la lesión clínicamente culpable se han identificado por angiografía, ecografía intravascular y por coherencia óptica en estudios independientes²³⁻²⁵. Así, el concepto de placa vulnerable ha evolucionado al de sangre vulnerable y al de paciente vulnerable⁷. A su vez, el concepto de cardiología intervencionista debe incluir no solo la revascularización mecánica sino también las intervenciones de prevención cardiovascular⁷. Por otro lado,

en pacientes con cardiopatía isquémica estable, algunos marcadores inflamatorios sistémicos se han asociado con la progresión de la placa de ateroma⁷.

Dentro de la patofisiología inflamatoria también debemos recordar la **hipótesis infecciosa**²⁶⁻²⁷. Clásicamente diversos microorganismos infecciosos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Cytomegalovirus* y *H. pylori*) han sido imputados como posibles agentes implicados²⁶⁻²⁷. En realidad, aunque estos agentes infecciosos y sus productos derivados producen inflamación, afectan a la función endotelial en modelos animales y se logran identificar en placas de ateroma humanas, nunca se ha logrado demostrar -de forma definitiva- su relación causal con el proceso de aterosclerosis. De hecho, podrían considerarse simplemente como fenómenos intercurrentes pero no patogenéticos. Algunos estudios negativos sobre la efectividad de tratamientos antibióticos específicos han cuestionado recientemente la verosimilitud de esta hipótesis, que actualmente despierta menos interés entre los diferentes grupos de investigadores²⁶⁻²⁸.

El **estrés oxidativo** también ha sido considerado una pieza fundamental en la patogenia de la aterosclerosis^{12,13}. **Los factores de riesgo clásicos causan disfunción endotelial y promueven el estrés oxidativo**, que inicia una cadena de acontecimientos con activación de mediadores vasoactivos, respuesta inflamatoria y remodelado vascular. Todas estas situaciones causan un desequilibrio entre el delicado balance existente entre la actividad del óxido nítrico y el estrés oxidativo, con incremento en la producción de **especies reactivas de oxígeno como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno**^{12,13}. La generación de radicales libres se asocia a la peroxidación tanto de los fosfolípidos de membrana como de las LDL circulantes. En concreto, se ha demostrado que **las células espumosas producen radicales de oxígeno que activan a las metaloproteinasas**. A su vez, las LDL oxidadas incrementan el estrés oxidativo e incrementan la producción de moléculas de adhesión y proteínas quimioattractivas. Las partículas pequeñas y densas de LDL son especialmente aterogénicas, al ser especialmente susceptibles a la oxidación, y penetran más fácilmente en la pared vascular e interaccionan con el receptor de LDL^{12,13}. En este contexto también se produce una alteración del delicado balance existente entre el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 hacia el lado de la trombosis al inhibirse el sistema fibrinolítico endógeno¹³. Finalmente, la participación del sistema neurohormonal también es determinante en el daño vascular y, en particular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo B están implicados en la patofisiología del daño vascular producido por el proceso inflamatorio¹³.

ALGUNOS ASPECTOS MOLECULARES DE LA HIPÓTESIS DE ROSS

Repasaremos ahora brevemente algunos mediadores “moleculares” de la aterosclerosis entendida como **enfermedad inflamatoria según la hipótesis de Ross**⁹. Ya hemos indicado que los cambios más precoces que preceden a la formación de lesiones ateroscleróticas se sitúan en el endotelio. **La alteración endotelial condiciona un aumento de la permeabilidad a las lipoproteínas**. Este proceso es complejo y mediado por un número alto de sustancias: **óxido nítrico, prostaciclina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, angiotensina II y endotelina**. Además, se produce una **sobre-regulación de moléculas de adhesión leucocitarias** (L-selectina, integrinas) y **de moléculas de adhesión del endotelio** (selectinas E y P, moléculas de adhesión intercelular) y **migración de leucocitos dentro de la pared** (mediada por la LDL oxidada, proteína quimiotáctica para los leucocitos, interleuquina 8, factor derivado de las plaquetas y el factor estimulante de las colonias de macrófagos)⁹.

Las estrías lipídicas consisten en monocitos y macrófagos cargados de lípidos (células espumosas) y linfocitos T. Posteriormente también se incorporan las células musculares lisas. De nuevo hay varias fases en este proceso: **migración de las células musculares lisas** (estimulada por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de los fibroblastos y por el factor de crecimiento β); **activación de células T** (mediada por el factor de necrosis tumoral α , la interleuquina 2 y el factor estimulante de las colonias de macrófagos); **formación de células espumosas** (mediada por las LDL oxidadas, factor estimulante de las colonias de macrófagos, el factor de necrosis tumoral α y la interleuquina 1); y, finalmente la **adhesión y agregación plaquetaria** (estimulada por las integrinas, selectina P, fibrina, tromboxano A₂, factor tisular y los factores antes descritos responsables de la adherencia y migración de leucocitos)⁵⁻⁹.

A medida de que estas estrías lipídicas progresan hacia lesiones más avanzadas tienden a desarrollar una cápsula fibrosa que las separa de la luz. Se considera que esto representa una forma de cicatrización o de respuesta al daño vascular⁹. Esta cápsula fibrosa cubre un material heterogéneo que consiste en leucocitos, lípidos y sustancias de desecho que componen el core necrótico. Estas lesiones crecen por sus bordes (los hombros de la placa) estimuladas por los mismos factores ya descritos. Los principales factores que se asocian con la acumulación de macrófagos incluyen el factor estimulante de la colonia de macrófagos, la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 y las LDL oxidadas. El core necrótico representa el resultado de apoptosis y necrosis celular, con aumento de la actividad proteolítica y acumulación de lípidos. La cápsula fibrosa se produce por una actividad incrementada de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento β , interleuquina 1, factor de necrosis tumoral α , osteopontina y disminución de la degradación del tejido conectivo⁵⁻⁹. Finalmente, en las etapas más avanzadas de la enfermedad la rotura de la cápsula fibrosa puede precipitar la trombosis coronaria y esto generalmente se produce en áreas con adelgazamiento de la capsula fibrosa sobre lesiones avanzadas. A su vez, este adelgazamiento de la capsula fibrosa se debe a la inflamación y a la actuación de macrófagos activados, liberadores de metaloproteinasas y de otras enzimas proteolíticas. Estas enzimas causan la degradación de la matriz extracelular que puede ocasionar bien la hemorragia desde los *vasa vasorum* o bien rotura de la cápsula hacia la luz vascular con formación de trombo intracoronario que ocluirá la luz del vaso⁹.

FACTORES HEMODINÁMICOS LOCALES Y GENERALES

La aterosclerosis es un proceso resultante de una compleja interacción entre elementos sanguíneos, alteraciones del flujo y daño de la pared vascular⁵⁻⁹. Diversos factores locales alteran el flujo laminar y generan turbulencias en el flujo sanguíneo y zonas con mayor exposición a sustancias circulantes que, a su vez, determinarán la aparición de un daño endotelial focal. Esto favorece la acumulación localizada de lípidos y macrófagos subendoteliales y la aparición de las lesiones iniciales, relativamente circunscritas⁵⁻⁹. Los monocitos circulantes son atraídos a la pared vascular especialmente en las zonas de turbulencias donde actúan las sustancias quimiotácticas¹². De hecho, los factores mecánicos locales secundarios al componente pulsátil del flujo y al continuo movimiento y a la torsión cíclica de las arterias coronarias se han asociado a la predisposición de la enfermedad por iniciarse y progresar de forma preferente en segmentos determinados del árbol coronario⁸. En concreto, el flujo oscilatorio y turbulento genera zonas de bajo estrés que se asocian a disfunción endotelial facilitando el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Otros estudios han demostrado la predilección de las lesiones ateroscleróticas por localizarse en segmentos bien definidos de la anatomía coronaria y también la mayor frecuencia de complicaciones trombóticas de determinados segmentos coronarios (por ejemplo los más proximales)²⁹. La rotura de la placa suele producirse donde la cápsula fibrosa es más débil, es decir, en sitios donde es más fina, está más infiltrada de macrófagos y linfocitos T activados y está más expuesta a fenómenos mecánicos repetitivos que generan fatiga y eventualmente un fallo mecánico súbito⁸. La tensión parietal circunferencial (estrés parietal) causada por la sangre depende de la presión y del radio del vaso. Esto puede ocasionar la redistribución del stress desde los componentes blandos de la placa a la cápsula fibrosa adyacente, especialmente si ésta es muy fina⁵⁻⁸.

La aterosclerosis tiende a desarrollarse de una forma inicialmente excéntrica y comienza en zonas localizadas del árbol coronario como en los segmentos proximales de los vasos, las partes internas de los segmentos vasculares en curva y en las bifurcaciones³⁰⁻³⁵. Las placas excéntricas pueden ser más susceptibles de desarrollar cambios dinámicos de la luz en relación con procesos de vasoespasmo asociado¹⁰. Los fenómenos de cizallamiento (*shear stress*), la fuerza tangencial a la pared del vaso generada por la fricción que produce el flujo sanguíneo en la superficie endotelial, y el estrés parietal desempeñan un papel determinante en la generación de estímulos que favorecen la aparición y progresión de la placa de ateroma³⁰⁻³⁵. Ambos dependen de forma crítica del radio del vaso. Así, en zonas de bajo *shear stress* se produce disfunción endotelial, con captación aumentada de lipoproteínas, moléculas proinflamatorias y proliferación activa de células musculares lisas y, en definitiva, se favorece la aterosclerosis³⁰⁻³⁵.

Hoy en día se pueden realizar análisis computacionales tridimensionales virtuales muy complejos y también utilizar modelos de elementos finitos para caracterizar o predecir el comportamiento del flujo vascular, el perfil de las velocidades del flujo, el estrés parietal y, finalmente, sus consecuencias sobre el desarrollo de la hiperplasia neointimal, tanto de forma espontánea como tras la implantación de stents³⁰⁻³⁶. Las ecuaciones de Navier-Stokes (conservación de la masa, energía y momento) son utilizadas para estudiar tridimensionalmente el comportamiento no-lineal, incompresible del flujo y para estimar de forma más precisa el estrés parietal local³⁰. Diferentes aspectos de la pulsatilidad del flujo y la distensibilidad coronaria resultante parecen ser de interés. La distensibilidad coronaria puede estudiarse midiendo la deformación cíclica de la pared del vaso generada por los cambios de presión intracoronaria³⁷. Así, **la distensibilidad coronaria es mayor en los segmentos proximales con mayor componente de fibras elásticas, en los segmentos sin placa de ateroma y, dentro de los segmentos enfermos, en aquellos que no presentan placas calcificadas**³⁷. Estos fenómenos pueden estar implicados en la progresión de la enfermedad y en la aparición de complicaciones trombóticas en zonas muy determinadas. En el laboratorio de hemodinámica, tanto la **elastografía como la palpografía intravascular** permiten analizar de forma integrada los cambios de presión intracoronaria con la **deformación resultante (strain)** bien en toda la pared del vaso o específicamente en su superficie³⁸⁻³⁹. Se ha sugerido que **el strain es diferente según la composición de la placa (mayor en placas lipídicas)** y, como veremos más adelante, esta técnica se ha utilizado para intentar identificar placas vulnerables³⁸⁻³⁹.

Algunas zonas vasculares complejas como las bifurcaciones proporcionan excelentes modelos para analizar la importancia de los fenómenos hemodinámicos locales³⁵. En las **bifurcaciones las zonas opuestas al divisor del flujo (carina) tienen un menor estrés parietal y, sistemáticamente, se asocian a zonas de crecimiento de la placa**, mientras que **la propia carina prácticamente nunca desarrolla ateroma**³⁵. Además, las condiciones reológicas de las bifurcaciones están gobernadas por leyes hidrodinámicas bien establecidas. Así la ley de Murray, basada en el principio físico del trabajo mínimo, relaciona el cubo del radio luminal del vaso padre (antes de la bifurcación) con el cubo de los radios de los vasos hijos tras la bifurcación⁴⁰. Curiosamente, aunque está bien establecida la relación del *shear stress* con la aterogénesis existen muy pocos estudios que lo asocien con los diferentes componentes de la placa. En este sentido merece la pena destacar un reciente estudio anatomopatológico que analizaba no solo la presencia de placa, sino la relación entre sus diferentes componentes y su localización dentro de la bifurcación⁴¹. Nakazawa et al⁴¹ analizaron 26 bifurcaciones coronarias y demostraron que en la pared lateral de la bifurcación el grosor intimal y el espesor del core necrótico era mayor que en la carina. **El ateroma siempre se situaba en la pared opuesta al divisor del flujo**. En realidad el tamaño de la placa era mayor en la pared lateral de la rama hija principal, seguida de la pared lateral de la rama madre antes de su división. De forma interesante, el grosor de la íntima y del core lipídico también fue mayor en la pared lateral del vaso hijo principal que en la pared lateral de la rama hija de menor tamaño. Además, nunca se encontraba core necrótico en la carina⁴¹. Estos datos no hacen sino resaltar la importancia de **factores hemodinámicos "locales"** no solo en la génesis de la aterosclerosis sino en la aparición de distintos tipos de placas.

Los **fenómenos hemodinámicos "generales"** también son importantes. Aspectos como **cambios en el tono simpático, tono vascular, frecuencia cardíaca, tensión arterial y presión de pulso**, asociados a otros fenómenos generales como el **grado de activación plaquetaria o la activación de la fibrinólisis endógena** parecen explicar la acumulación de episodios de síndromes coronarios agudos en ciertos momentos puntuales como tras el despertar, en determinadas fases de los ritmos circadianos, en los picos estacionales y aquellos desencadenados con el estrés emocional o el ejercicio intenso⁸. Aunque el vasoespasmo severo local puede provocar una clínica muy florida, los cambios generales del tono vascular también parecen desempeñar un papel importante en las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹⁰. Sin embargo, tras décadas de estudio, la etiopatogenia del vasoespasmo en el desarrollo y progresión de la enfermedad sigue sin aclararse. **El estrés emocional y el sistema adrenérgico parecen estar implicados en la patofisiología de algunos casos del síndrome de discinesia apical transitoria (Síndrome de Tako-Tsubo)**, cuyo substrato a nivel del vaso epicárdico sigue siendo desconocido⁴². Algunos estudios recientes con tomografía de coherencia óptica demuestran que las arterias epicárdicas de estos pacientes pueden ser absolutamente normales incluso a nivel microestructural (resolución de la técnica 150 micras)^{42a}. Finalmente, otros estudios recientes sugieren que las placas rotas a raíz de ejercicio

intenso podrían tener unas características diferenciales específicas, por ejemplo unas cápsulas fibrosas mas gruesas que las placas que se rompen espontáneamente en situaciones de reposo⁴³.

IMPORTANCIA FISIOPATOLÓGICA DE LAS PLAQUETAS Y DEL SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

El endotelio produce factor de von Willebrand en respuesta al estímulo inflamatorio que permitirá la adherencia de las plaquetas a su superficie¹⁷ (figura 2). La unión inicial de las plaquetas a la zona de daño vascular se produce mediante la interacción del factor de von Willebrand con su receptor plaquetario, la glicoproteína Ib/V/IX.^{5-7,44-46} Durante esta fase de adhesión también se producen interacciones de proteínas adhesivas con sus receptores específicos plaquetarios como son el receptor de laminina ($\alpha_6\beta_1$), receptor de fibronectina ($\alpha_5\beta_1$) y receptor de colágeno ($\alpha_2\beta_1$)⁴⁴⁻⁴⁶. Otra glicoproteína de la superficie plaquetaria muy importante es la integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ o GP IIb/IIIa, que está implicada en el paso final de la activación plaquetaria y desempeña funciones relevantes en la adhesión y la agregación⁴⁴⁻⁴⁶.

El endotelio vascular controla la función plaquetaria por tres vías diferenciadas⁴⁴: 1) la vía del ácido araquidónico-prostaglandina (ciclooxigenasas 1 y 2): la prostaglandina inhibe la función plaquetaria al aumentar el AMP cíclico intracelular; 2) la vía L-arginina-óxido nítrico: el óxido nítrico estimula la producción de GMP y reduce el calcio intracelular, necesario para el cambio conformacional que precisa la glicoproteína IIb/IIIa para poder unirse al fibrinógeno; y 3) la vía ecto-ADPasa que reduce el nivel plasmático de nucleótidos (ADP, ATP) y abole el reclutamiento de plaquetas⁴⁴.

La activación plaquetaria facilita la formación de la placa de ateroma exponiendo ligandos en la superficie plaquetaria como la P-selectina, que favorecerá el reclutamiento de monocitos y macrófagos en la zona de lesión y estimulará la producción de factores de crecimiento. De hecho, la P-selectina se considera una pieza clave en el proceso de adhesión de los monocitos a la pared vascular y además representa una vía común por la que las alteraciones plaquetarias y la inflamación pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis y tam-

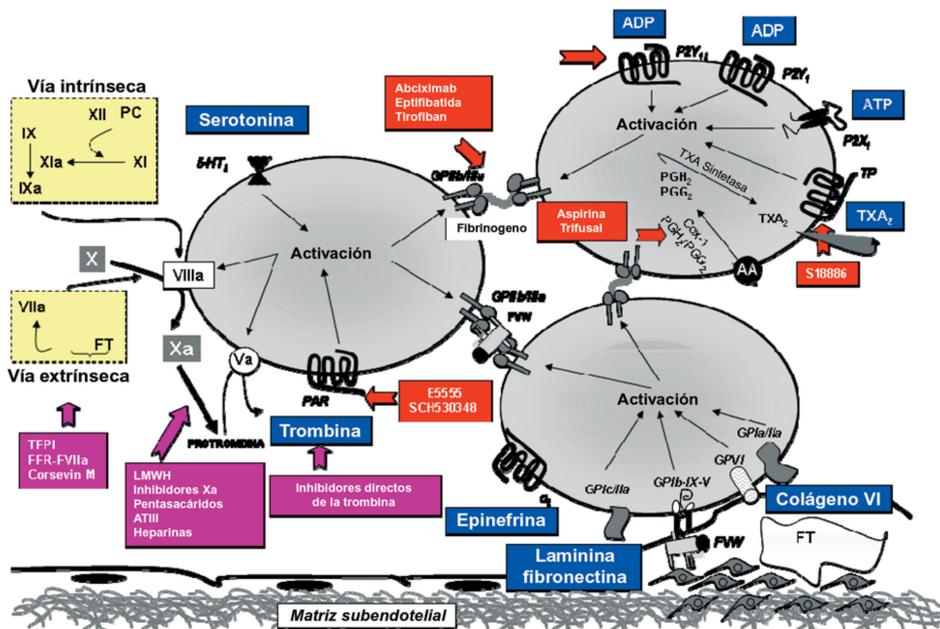


Figura 2. Representación esquemática de las principales vías de activación plaquetaria y dianas terapéuticas. AA: ácido araquidónico; ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosintrifosfato; FvW: factor de von Willebrand; PAR: receptor activado por proteasas; PG: prostaglandina; PKA: proteincinasa tipo A; TP: receptor del tromboxano; TXA2: tromboxano A2. (Imagen tomada de Badimón L et al, Rev Esp Cardiol 2009;62:1161-78, referencia 17, con permiso).

bién de necrosis miocárdica. Esta vía podría bloquearse con inhibidores selectivos de la P-selectina que ya se están ensayando en la clínica^{44a}. A su vez, las plaquetas activadas liberan mediadores inflamatorios (CD40, interleuquina 1beta, factor plaquetario 4 y metaloproteinasas de matriz extracelular) que facilitan la quimiotaxis y transmigración de monocitos al lugar de la inflamación a la vez que facilitan el desarrollo de la placa de ateroma⁴⁴. La interacción del ADP (almacenado y secretado desde los gránulos densos de las plaquetas) con el receptor plaquetario P2Y₁₂ es fundamental en la activación plaquetaria y su propagación sobre las plaquetas vecinas, amplificando de esta manera la señal de activación.

Las plaquetas que se adhieren al lugar del daño vascular contribuyen a la formación de **trombina**⁴⁴. La **trombina convierte el fibrinógeno en bandas de fibrina que capturarán plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar un trombo rojo oclusivo**. La **trombina**, que también se genera en los sitios de daño vascular, representa un potente **estímulo para la actividad plaquetaria**⁴⁴. Inicialmente, las plaquetas se unen a la fibrina y por eso el trombo plaquetario blanco se sitúa a nivel de la rotura de la placa. Posteriormente un trombo más rico en fibrina y eritrocitos pero pobre en plaquetas (trombo rojo) se extiende a las zonas adyacentes al trombo blanco favorecido por la estasis sanguínea. Además, la ruptura de la placa causa cambios en su morfología y puede ocasionar flujo turbulento y nuevas zonas de estasis con mayor progresión del trombo⁴⁴. En este contexto, la **vasoconstricción** asociada también puede desempeñar un papel determinante y contribuir a la oclusión vascular generando un círculo vicioso difícil de romper.

Se ha sugerido que, a nivel local, el **tromboxano A2 y la serotonina** favorecen la agregación plaquetaria y promueven la vasoconstricción y la respuesta proliferativa al daño vascular⁵⁻⁶. La activación plaquetaria es mayor en zonas con mayor estenosis, donde se generan altas fuerzas de cizallamiento⁵⁻⁶. A su vez, la exposición de los elementos más profundos de la pared arterial (colágeno y factor tisular) generan estímulos trombogénicos muy intensos. Además, tras un episodio de síndrome coronario agudo **la trombina presente en el trombo residual es un potente activador de las plaquetas y del propio proceso trombótico**. Las **catecolaminas no solo favorecen la vasoconstricción sino también la agregación plaquetaria y la formación de trombina**. Este parece ser uno de los mecanismos por los que el tabaco aumenta la agregación plaquetaria⁵⁻⁶. **El endotelio normofuncionante genera prostaciclina y óxido nítrico que previenen el vasoespasmo y la agregación plaquetaria**. En presencia de daño endotelial predominan los estímulos vasoconstrictores de la serotonina o el tromboxano A2. **La aparición de una respuesta aparentemente paradójica, es decir vasoconstrictora, a la infusión de acetilcolina es uno de los métodos más clásicos de estudio de la disfunción endotelial**. El endotelio también puede generar sus propias sustancias vasoconstrictoras como la **endotelina**⁵⁻⁶.

Los factores de riesgo clásicos no solo favorecen la aparición y progresión de la aterosclerosis sino que se encuentran íntimamente relacionados con las complicaciones trombóticas de esta enfermedad⁴⁷. Burke et al demostraron que en pacientes con enfermedad coronaria y muerte súbita **el colesterol elevado predispone a la ruptura en placas vulnerables, mientras que el consumo de cigarrillos favorece la aparición de trombosis, bien asociada a placas rotas o a placas con erosión superficial**⁴⁷.

Los determinantes de la complicación y trombosis de las placas no son bien conocidos, pero Libby los ha clasificado en **determinantes de la fase sólida (la placa) y de la fase líquida (la sangre)**⁷. Entre los determinantes de la fase sólida se encuentran los macrófagos, las células musculares lisas, el factor tisular y el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Entre los determinantes de la fase fluida se incluyen el factor tisular circulante, el fibrinógeno y el PAI-1 circulante. La rotura de la placa hace que se produzca un contacto del colágeno de la matriz extracelular con la sangre y promueve la activación plaquetaria⁷. Además, el factor tisular liberado por los macrófagos y células musculares lisas activará la cascada de la coagulación. La generación de trombina activará todavía más a las plaquetas y amplificará la señal de activación a las plaquetas vecinas. El paso de fibrinógeno a fibrina y la liberación del factor de von Willebrand de las plaquetas activadas genera las uniones moleculares que facilitan el entramado tridimensional de plaquetas atrapadas en la fibrina característico del trombo "blanco" arterial⁷. En esta fase fluida, el PAI-1 agota los mecanismos fibrinolíticos naturales del organismo. Finalmente, la embolización distal de parte del core lipídico, rico en factor tisular, promueve la trombosis en la microcirculación y los fenómenos de "no reflow" que luego veremos.

Herrick⁴⁸ propuso ya en 1912 que el infarto agudo de miocardio se debía a una oclusión coronaria de etiología trombótica. Aunque en la actualidad esto puede aparecer obvio, es interesante recordar que hasta hace relativamente poco tiempo patólogos muy prestigiosos^{7,49} cuestionaban el papel etiológico de la trombosis coronaria en el infarto agudo de miocardio (de hecho, muchos sostenían que la trombosis podía ser una consecuencia del infarto más que su causa). Sin embargo, fueron los estudios angiográficos de DeWood et al⁵⁰ en 1980 los que clarificaron, más allá de toda duda razonable, el papel de la trombosis coronaria en la patofisiología del infarto agudo de miocardio, inaugurando la era de la reperfusión miocárdica. Realizando angiografías coronarias muy precoces (a las 4 horas del inicio de los síntomas) DeWood encontró que la arteria relacionada con el infarto se encontraba ocluida en el 87% de los pacientes y que en el 13% restante mostraba estenosis severa⁵⁰. Curiosamente, los grandes estudios que confirmaron la eficacia del tratamiento trombolítico en esta patología no se realizaron hasta 70 años después de las observaciones iniciales de Herrick.

REMODELADO VASCULAR Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA

Nuestro conocimiento sobre la evolución de la aterosclerosis coronaria es todavía bastante limitado, ya que no existen adecuados estudios longitudinales a largo plazo que permitan analizar la evolución real de la placa de ateroma. Gran parte de la información actualmente disponible se deriva de estudios puntuales en el tiempo y de datos extrapolados de la observación de las distintas fases de la enfermedad⁵¹. Inicialmente, las placas de ateroma son pequeñas y tienen una distribución focal y excéntrica sin afectar a toda la circunferencia del vaso. La disposición excéntrica de la placa permite que la parte del vaso libre de enfermedad responda a estímulos vasoactivos y también se ha asociado a fenómenos de remodelado positivo con crecimiento abuminal de la placa. Se acepta que al progresar la placa tiende a hacerse más concéntrica (figura 3). De una forma similar se considera que las placas focales se extienden longitudinalmente por la pared del vaso y terminan por generar el patrón característico de afectación difusa típico de esta enfermedad. De hecho, frecuentemente no se detecta ningún segmento sano en los vasos que presentan alguna estenosis significativa de su luz. Se asume que el vaso tiene un mecanismo compensador que le permite ir creciendo y acomodar así el aumento progresivo de la placa. Sin embargo, esto no siempre ocurre así o bien este mecanismo puede ser insuficiente y, en cualquier fase se puede producir una reducción del calibre de la luz^{13,51}. Aunque podría pensarse que todo este proceso es progresivo y lineal veremos posteriormente como en realidad la progresión de la enfermedad no es un fenómeno uniforme y constante, sino que puede estar jalonada por episodios de crecimiento brusco.

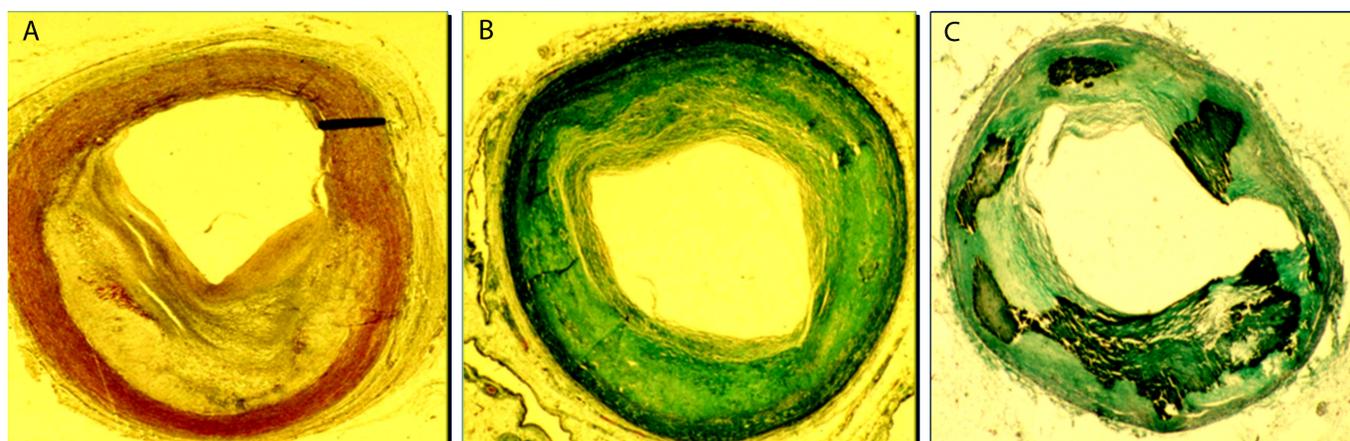


Figura 3. Detalles histológicos de diferentes tipos de placas de ateroma coronario. A) Placa de ateroma de distribución excéntrica y con abundante contenido lipídico. B) Placa concéntrica con una composición fundamentalmente fibrosa (verde). C) Placa concéntrica fibrosa y con un patrón inusual de calcificación parcheda (negro).

El remodelado vascular (entendido en su acepción amplia de cambio de morfología) se genera en respuesta a alteraciones crónicas de las condiciones hemodinámicas¹³. El remodelado negativo típicamente se produce en situaciones de bajo flujo y reduce el tamaño arterial. Algunas lesiones focales que causan compromiso luminal se deben fundamentalmente a un remodelado negativo localizado del vaso sin que exista un crecimiento de placa significativo. Sin embargo, esta situación es rara. El remodelado positivo se estimula por un aumento del flujo¹³. El estímulo hemodinámico producido por el estrés de cizallamiento y por la liberación de mediadores vasculares biológicamente activos a nivel local (óxido nítrico, metaloproteinasas y factores de crecimiento) estimula la migración, crecimiento celular y producción de matriz extracelular o, de forma alternativa, muerte celular y degradación de la matriz extracelular, y condiciona las mencionadas alteraciones estructurales (remodelado) en los vasos sanguíneos¹³.

En 1987 Glagov et al⁵² sentaron las bases anatómicas del remodelado arterial coronario analizando secciones histológicas del tronco coronario izquierdo de 136 corazones humanos. Trabajando en su laboratorio de Chicago, estos investigadores encontraron una correlación directa entre el área de la lámina elástica interna y el área de la placa de ateroma ($r=0.44$, $p<0.001$) lo que les hizo sugerir que las arterias se dilataban de forma compensadora a medida que crecía la placa de ateroma⁵². De forma interesante, el área de la luz no se reducía en relación con el crecimiento de la placa cuando esta ocupaba menos del 40% del área vascular total. Sin embargo, a partir de este umbral, cualquier crecimiento adicional de la placa de ateroma producía una drástica disminución de la luz vascular, de manera que existía una relación inversa clara ($r=-0.73$, $p<0.001$) entre el área de la placa y la luz residual⁵². En otro estudio anatomopatológico posterior realizado en pacientes que fallecieron de enfermedad coronaria severa⁵³, se estudiaron los determinantes del remodelado positivo del vaso. En este trabajo, el remodelado positivo se asoció con la presencia histológica de inflamación, calcificación y adelgazamiento de la capa media.

Para detectar fenómenos de remodelado vascular hace falta ser capaz de visualizar la lámina elástica externa y, en este sentido, sólo la introducción de técnicas tomográficas, como la ecografía intravascular, ha permitido confirmar en pacientes muchos de los datos anatomopatológicos clásicos. Sabemos que el crecimiento de la placa se asocia generalmente a remodelado positivo del vaso y que las estenosis detectadas por la angiografía en el luminograma sólo representan la "punta del iceberg" de la enfermedad subyacente⁵⁴. La enfermedad coronaria se caracteriza por una afectación difusa de largos segmentos coronarios aunque solo en algunos de ellos se produce un compromiso de la luz vascular y, eventualmente, síntomas por isquemia miocárdica. La falta de segmentos de referencia sanos y los fenómenos de remodelado explican que la angiografía sistemáticamente infraestime la severidad y la extensión de la enfermedad coronaria. Esto ya se demostró en los estudios clásicos que comparaban datos angiográficos con estudios necrópsicos. De hecho, los segmentos angiográficamente sanos que utilizamos como referencia para evaluar la severidad de las lesiones en la angiografía están siempre afectados por enfermedad aterosclerótica no obstructiva. Las actuales técnicas tomográficas, como la ecografía intravascular y la histología virtual, permiten visualizar la placa en la pared coronaria de segmentos angiográficamente sanos y analizar su morfología y composición⁵⁵. La angioscopia coronaria y la tomografía de coherencia óptica también detectan enfermedad de la pared en estos segmentos angiográficamente silentes⁵⁶. La ecografía intravascular permite comparar el área vascular total y el área de placa tanto en el segmento donde se encuentra la estenosis luminal como en el segmento de referencia⁵⁵. Sin embargo, este último segmento coronario suele estar afecto por la enfermedad y puede haber experimentado las adaptaciones propias del proceso de remodelado. Por consiguiente, siendo estrictos, el cambio de morfología que caracteriza al remodelado vascular sólo puede determinarse de forma segura realizando estudios seriados longitudinales de la pared del vaso durante un tiempo de seguimiento relativamente prolongado⁵⁵. Esto explica que la información actualmente disponible sobre este proceso todavía sea limitada.

En los últimos años se ha utilizado la ecografía intravascular para analizar la progresión de la enfermedad coronaria⁵⁷⁻⁵⁹. Estudios volumétricos muy precisos y con alta reproducibilidad han permitido analizar los cambios que se producen durante el seguimiento en el volumen total de placa de ateroma y en el porcentaje del volumen del vaso ocupado por placa. Estos cambios son indetectables por la angiografía. De esta forma, se han logrado analizar los efectos de diferentes intervenciones farmacológicas sobre la progresión real de la enfermedad coronaria. También se puede analizar con esta metodología la correlación entre la progresión

de la enfermedad y algunos parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva⁵⁷⁻⁵⁹. Actualmente existe suficiente información sobre la utilidad del control de los factores de riesgo y en particular las terapias hipolipemiantes agresivas para “frenar” la progresión de la enfermedad⁵⁷⁻⁵⁹.

En la clínica, nuestro entendimiento de la enfermedad coronaria se ha basado durante décadas en la angiografía y el enfoque era simplemente identificar las lesiones obstructivas y utilizar técnicas capaces de detectar isquemia para, posteriormente, proceder a la revascularización percutánea o quirúrgica. Más recientemente se ha producido un **cambio de paradigma que se centra en disminuir los factores de riesgo para evitar la progresión de la enfermedad y la complicación de placas no obstructivas**^{51,57-59}. En prevención secundaria **el tratamiento con estatinas reduce la aparición de eventos adversos cardiovasculares más de lo que cabría esperar por sus efectos sobre la luz coronaria en diferentes estudios angiográficos**. Aunque fenómenos de remodelado arterial podían explicar perfectamente esta aparente paradoja, **se ha sugerido que el mecanismo implicado en el beneficio clínico sería una “estabilización” de la placa de ateroma más que una reducción real de su tamaño**⁵¹. Aunque hay algunos estudios provocadores, tanto con caracterización tisular⁶⁰ como con angioscopia⁶¹, que sugieren que el tratamiento con hipolipemiantes podría cambiar la “composición” de las placas de ateroma (reducir su contenido lipídico y hacerlas más fibrosas) la información en este sentido todavía es muy limitada y en absoluto concluyente.

La **angiogénesis de la placa** también se ha asociado con la velocidad de progresión de la enfermedad aterosclerótica^{62,63}. **Los microvasos son frecuentes en arterias con lesiones ateromatosas, pero no se ven en arterias sanas. Además, la presencia de microvasos en la placa se ha relacionado con la hemorragia intraplaca y con su inestabilidad. Ya en 1938 Wartman et al⁶⁴ sugirieron que la hemorragia intraplaca es un determinante importante de la progresión de las lesiones coronarias. Como hemos descrito previamente, generalmente se acepta que el colesterol de las placas de ateroma proviene de las lipoproteínas de la pared y de la muerte de macrófagos y otras células. Sin embargo, las membranas eritrocitarias contienen una alta cantidad de lípidos (40%), muy superior al de otras células. De esta forma la hemorragia intraplaca podría ser una fuente importante de colesterol que favorecería el crecimiento del core lipídico**^{62,63}. A diferencia de lo que ocurre en otras localizaciones, en que los restos eritrocitarios liberados se reabsorben de manera espontánea, en el ateroma coronario **la hemorragia en el core lipídico atrae más macrófagos y hace que éste finalmente aumente de volumen**. También se ha demostrado que **la presencia de microvasos es mayor cerca de zonas de infiltración macrófaga, en los hombros de la placa, en las placas vulnerables y en las placas con rotura**^{62,63}. En modelos animales la terapia antiangiogénica se ha asociado con una franca reducción de la progresión de la enfermedad. De hecho, hay algunos esfuerzos terapéuticos que se dirigen a la microvasculatura de la pared con el objeto de reducir la progresión de la enfermedad y favorecer la estabilización de las placas^{62,63}.

El otro mecanismo que explica el **aumento súbito del tamaño de la placa de ateroma es la presencia de complicación con rotura de la placa y una trombosis intracoronaria no oclusiva**. La hemorragia intraplaca y la organización del trombo intracoronario producen un aumento de la placa y una reducción de la luz. Rokitsansky⁶⁵ ya sugirió en 1852 que la trombosis coronaria de tipo mural puede, mediante su organización fibrótica posterior, contribuir a la progresión de la placa de ateroma. En Londres Davies et al encontraron en estudios de pacientes con muerte “no cardíaca” que el 17% de las placas tenían datos de fisuras y, en algunos casos, trombo asociado⁶⁶. Posteriormente, estudios anatomopatológicos demostraron en las placas de pacientes con cardiopatía isquémica trombos en diferentes fases de organización o incluso con apariencia de capas concéntricas^{8,66,67}. Los factores plaquetarios y la trombina favorecen la síntesis de proteínas y de matriz extracelular^{5,6} y estos mecanismos explican la organización del trombo. Estos estudios demostraban que se podían producir roturas silentes (asintomáticas) de las placas y que este hecho era un factor importante en la progresión de la enfermedad⁶⁷.

SEVERIDAD DE LAS LESIONES: FISIOLOGÍA CORONARIA E ISQUEMIA MIOCÁRDICA

La severidad de las lesiones coronarias es un concepto que ha despertado siempre un gran interés⁵⁴. Por una parte **las lesiones severas ocasionan isquemia miocárdica** y por otra **la severidad de las lesiones también**

favorece su progresión y tiene implicaciones pronósticas. Debemos recordar que, asumiendo una morfología circular, una estenosis del área luminal del 75% (visualizable con ecografía intravascular o en estudios post-mortem) corresponde a una estenosis del 50% del diámetro luminal detectada por angiografía. **Estenosis con severidad superior suelen ocasionar isquemia miocárdica.** En estudios ya clásicos Gould et al⁶⁸ demostraron que el flujo coronario basal se mantiene inalterado hasta que la obstrucción de la arteria epicárdica alcanza un 85% de estenosis del diámetro luminal. Sin embargo, **el flujo en situaciones de máxima hiperemia se reduce cuando la estenosis del diámetro luminal supera el 50%.** Estos datos pusieron de relieve la importancia de la microcirculación en la regulación del flujo coronario.

La angiografía coronaria ha sido utilizada durante décadas para conocer la extensión y la severidad de la enfermedad coronaria y sigue siendo fundamental en el proceso de toma de decisiones en la práctica clínica^{54,69} (figura 4). La variabilidad intra e inter-observador en la valoración de la severidad visual de las lesiones se reduce con la **angiografía cuantitativa** y por eso esta técnica se utiliza habitualmente en los estudios de investigación. Sin embargo, como ya hemos destacado, la enfermedad coronaria es una enfermedad de la pared arterial y para su estudio existen una diversidad de técnicas, invasivas y no invasivas, que permiten analizar en detalle las características de la placa de ateroma. Estas técnicas también permiten estudiar con gran precisión el área luminal mínima y la longitud de la lesión, determinantes fundamentales de la repercusión hidrodinámica de las estenosis. Diferentes estudios confirman que **un área luminal <4 mm² en un segmento proximal o medio de una arteria epicárdica mayor (<6 mm² en el tronco coronario izquierdo) se correlaciona bien con: 1) datos objetivos de isquemia, 2) determinaciones fisiológicas de la repercusión funcional de la estenosis y 3) con el pronóstico de los pacientes**^{54,70,71}. Sin embargo, los factores que determinan la resistencia al flujo causada por una lesión epicárdica son muy variados. Según la ley de Ohm y de Hagen-Poiseuille dependen del **radio de la luz, la longitud del vaso y la viscosidad de la sangre**⁷². Además, el estado de la microcirculación y la potencial aportación de flujo por la circulación colateral no pueden determinarse analizando exclusivamente la anatomía de la lesión epicárdica.

En la clínica se utilizan múltiples técnicas no invasivas para identificar la presencia de datos objetivos de isquemia. Además, en el laboratorio de hemodinámica actualmente disponemos de técnicas invasivas que nos permiten estudiar la severidad funcional de las estenosis coronarias y también el estado de la microcirculación. Todo ello es importante, porque la correlación entre la anatomía y la función o las manifestaciones

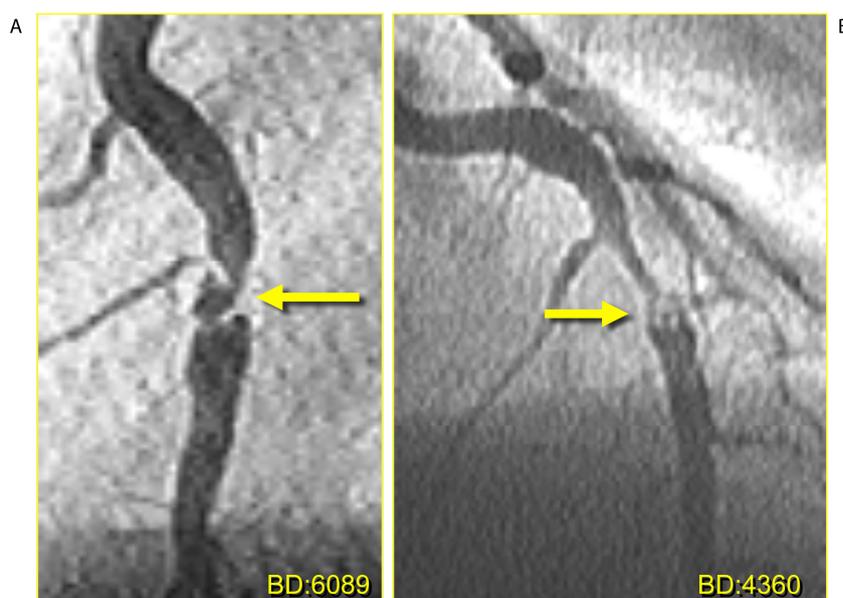


Figura 4. Hallazgos angiográficos en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente. **A)** Lesión angiográficamente compleja (clasificación de Ambrose) en el segmento medio de la coronaria derecha. **B)** Lesión severa y con imagen de defecto de repleción intraluminal (consistente con trombo coronario) en el segmento medio de la arteria descendente anterior.

Patofisiología de la enfermedad coronaria

Fernando Alfonso Manterola

clínicas está lejos de ser perfecta y en Cardiología, a diferencia de otras disciplinas, las decisiones clínicas basadas en la evidencia sobre necesidad de revascularización se sustentan en la presencia de angina o en datos objetivos de isquemia miocárdica. Utilizando guías de presión podemos medir la presión existente en diferentes segmentos coronarios y los gradientes generados por las estenosis. Además, **determinando la reserva fraccional del flujo (cociente entre la presión intracoronaria distal a la lesión y la presión aórtica, en situación de hiperemia máxima) podemos evaluar con exactitud la repercusión funcional de una determinada lesión epicárdica**⁷³. Recientemente también se han propuesto nuevos índices muy interesantes para estimar la severidad de las lesiones coronarias. Estos índices no precisan la inducción de hiperemia máxima y se basan en analizar el **gradiente translesional seleccionando para el análisis un periodo concreto de la diástole donde las resistencias microvasculares son constantes y mínimas**^{73a}.

La circulación coronaria humana suele contener algo menos de 50 ml de sangre y se distribuye por tercios equivalentes entre los lechos arteriales, capilares y venosos⁷⁴. Generalmente se define la microcirculación como aquella formada por vasos de un calibre menor de 200 micras⁷⁴. La microcirculación no debe considerarse sólo como un continente pasivo que permite el paso de la sangre, sino que tiene funciones muy importantes de control de paso del flujo sanguíneo y actividad metabólica. Las arteriolas coronarias (150-300 micras de diámetro) actúan como vasos de resistencia y logran reducir la presión aórtica a una presión precapilar cercana a los 45 mmHg⁷⁴. **El funcionamiento de la microcirculación es determinante del flujo coronario y, por tanto, su papel es determinante en la fisiopatología de la isquemia miocárdica.** La capacidad de las arteriolas de experimentar una vasodilatación en situaciones de máxima hiperemia explica la **existencia de una reserva coronaria de >3 veces el flujo coronario basal en condiciones fisiológicas**. Aunque esta función reguladora de resistencia suele atribuirse en exclusiva a las arteriolas, el hecho real es que los capilares, aunque no tienen músculo liso en sus paredes, también producen una caída significativa de la presión (de hasta 30 mmHg) y, al estar situados en paralelo, si su luz o su número se ve afectado por procesos patológicos se producen consecuencias fisiopatológicas relevantes⁷⁴. Aunque las venas son vasos de capacitancia, también tienen células musculares lisas en sus paredes y pueden causar una reducción de la presión de 15 mmHg. **Por tanto, en situación basal, un 60% de la resistencia vascular se genera en las arteriolas, un 25% en los capilares y un 15% en las vénulas**⁷⁵. Sin embargo, en situaciones de hiperemia máxima se produce una fuerte caída de resistencias tanto a nivel de las arteriolas como en las vénulas, pero no en **el lecho capilar, y por eso este último termina por condicionar la mayor resistencia al flujo y condiciona, finalmente, el nivel máximo final de flujo coronario.** Esto explica como **condiciones que afectan severamente al lecho capilar (infarto de miocardio, hipertensión, diabetes) se asocian con una reducción del flujo coronario y de la reserva coronaria en ausencia de lesiones significativas a nivel epicárdico**⁷⁴. En presencia de una estenosis significativa pero no crítica a nivel epicárdico, la resistencia al flujo que se produce es compensada por la **drástica reducción de resistencias a nivel arteriolar, con lo que la resistencia vascular total y el flujo coronario se mantienen constantes**. Sin embargo, durante la hiperemia, como las resistencias arteriolas y venosas ya son mínimas el flujo coronario no puede aumentar de forma significativa, por lo que se produce isquemia. De hecho, en esta situación la resistencia se traslada a nivel capilar debido al des-reclutamiento de capilares con el objetivo de evitar que aumente la presión hidrostática a dicho nivel⁷⁴.

La función miocárdica depende de un correcto flujo miocárdico, ya que **el miocardio tiene un metabolismo con un alto consumo de oxígeno, especialmente en la zona subendocárdica**. Estudios clásicos demostraron que **los determinantes fundamentales del consumo de oxígeno miocárdico son la frecuencia cardiaca, el estado inotrópico y la tensión parietal**⁷². En condiciones metabólicas normales la extracción de oxígeno por el miocardio es prácticamente máxima y, por tanto, los aumentos de la demanda deben atenderse con incrementos del flujo coronario⁷². **La perfusión miocárdica normal en situación de reposo es 1 ml/min/g de tejido**. El flujo coronario es fundamentalmente diastólico y, de hecho, la contracción cardiaca produce un flujo sistólico retrógrado a nivel epicárdico y también en las arteriolas. La autorregulación coronaria permite mantener un flujo adecuado en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas⁷². En situaciones de hiperemia máxima, cuando se produce una vasodilatación completa de los vasos de resistencia, la relación entre presión y flujo es lineal. **La reserva coronaria es el incremento del flujo coronario sobre su situación basal producida por una vasodilatación completa de la microcirculación.** El Doppler intracoronario no mide flujo, sino

velocidades, pero se utiliza para valorar la reserva coronaria. Una reserva coronaria normal (>2.5) indica un comportamiento normal de la circulación coronaria. Como hemos indicado, una reserva coronaria reducida puede deberse a una lesión significativa a nivel epicárdico, a alteración microvascular o a ambas. La reserva coronaria "relativa" se obtiene midiendo la reserva coronaria a nivel de una arteria sin lesiones significativas y luego en la arteria con estenosis epicárdica⁷⁶. Si asumimos que la afectación de la microcirculación es uniforme, este índice nos ayudará a diferenciar si la reserva coronaria anormal es debida a un problema epicárdico o microvascular. Cuando la afectación a nivel epicárdico o microvascular es heterogénea, los segmentos miocárdicos que conservan capacidad de vasodilatación arteriolar "robarán" flujo de los segmentos adyacentes y este fenómeno de incremento heterogéneo del flujo es la base para muchas técnicas que permiten detectar la isquemia miocárdica⁶⁹.

Finalmente, la valoración de la circulación colateral es importante en el estudio de la patofisiología de la circulación coronaria. Desde el punto de vista clínico, es bien conocido que la presencia de circulación colateral tiene influencia pronóstica tanto en pacientes con cardiopatía isquémica crónica como en pacientes con infarto agudo de miocardio⁷². Se ha sugerido que la necrosis miocárdica solo se produciría en presencia de una reducción del flujo miocárdico mayor del 75% del normal. Sin embargo la circulación colateral puede llegar a suministrar hasta el 25% del flujo miocárdico normal. Los grandes vasos colaterales intraventriculares o epicárdicos no son los que conectan los capilares con el miocardio⁷⁷. Vasos con diámetros entre 40 y 200 micras (no visibles con los modernos equipos angiográficos con una resolución de 0.2 mm) permiten una distribución colateral del flujo en corazones normales y en pacientes con enfermedad coronaria. De hecho, los modelos de oclusión crónica que valoran la perfusión coronaria con inyección intracoronaria de contraste ecográfico presentan una pobre correlación con las colaterales visibles angiográficamente⁷⁸. En la clínica podemos utilizar la clasificación angiográfica de Rentrop (0 ausencia, 3 relleno completo del vaso epicárdico) para valorar el estado de la circulación colateral⁷⁸⁻⁷⁹. Sin embargo, Rentrop también introdujo un modelo experimental de oclusión coronaria con balón para estudiar de una forma mucho más precisa el estado de la circulación colateral analizando el cociente entre la presión distal a la oclusión (presión de oclusión o enclavamiento) y la presión aórtica⁷⁹. Aunque la presión de oclusión depende de múltiples factores, Meier et al⁸⁰ demostraron que una presión de oclusión >30 mmHg permitía identificar a los pacientes con circulación colateral angiográficamente visible basalmente o tras maniobras de reclutamiento. Es indudable que el conocimiento del estado de la circulación colateral permite interpretar más adecuadamente los resultados de los tests de isquemia y las valoraciones invasivas de la fisiología coronaria.

Finalmente, desde el punto de vista patofisiológico el proceso que conlleva al desarrollo de la circulación colateral con reclutamiento de vasos preexistentes no es del todo conocido. La obstrucción completa de un vaso condiciona una caída severa de la presión de perfusión y una redistribución del flujo hacia las pequeñas arteriolas preexistentes. Se ha propuesto que la dilatación de estos vasos y fenómenos de *shear stress* aumentan la expresión de citoquinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento. De esta forma estos vasos experimentarían un proceso de crecimiento con proliferación activa de células endoteliales y musculares⁷² y terminarían por convertirse en vasos colaterales fisiológicamente relevantes.

SUBSTRATO DE LAS PLACAS COMPLICADAS Y PLACAS VULNERABLES

Las hallazgos morfológicos en las placas que ya han experimentado una complicación trombótica han sido estudiados con gran interés para intentar predecir cuales serían las características de las placas vulnerables, es decir aquellas con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones⁵⁻⁸ (figuras 5 y 6). Estudios angiográficos clásicos demostraron que las lesiones más severas progresan hacia oclusiones totales mucho más frecuentemente que las lesiones menos severas⁵⁻⁸. Sin embargo, estudios similares demostraron que la mayoría de las lesiones que causan un infarto agudo de miocardio no son angiográficamente severas antes de sufrir la complicación trombótica. Para explicar esta aparente paradoja se sugería que la disrupción de una placa no obstructiva (muchísimo más frecuentes en el árbol coronario que las lesiones severas) condicionaba la aparición de la mayoría de los episodios de infarto de miocardio aunque, individualmente, su riesgo de complicación era

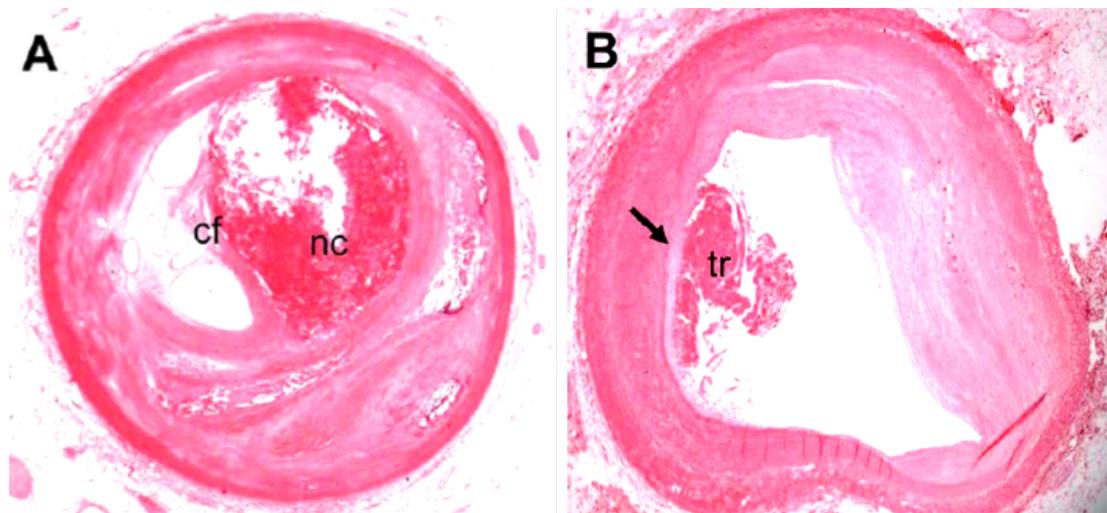
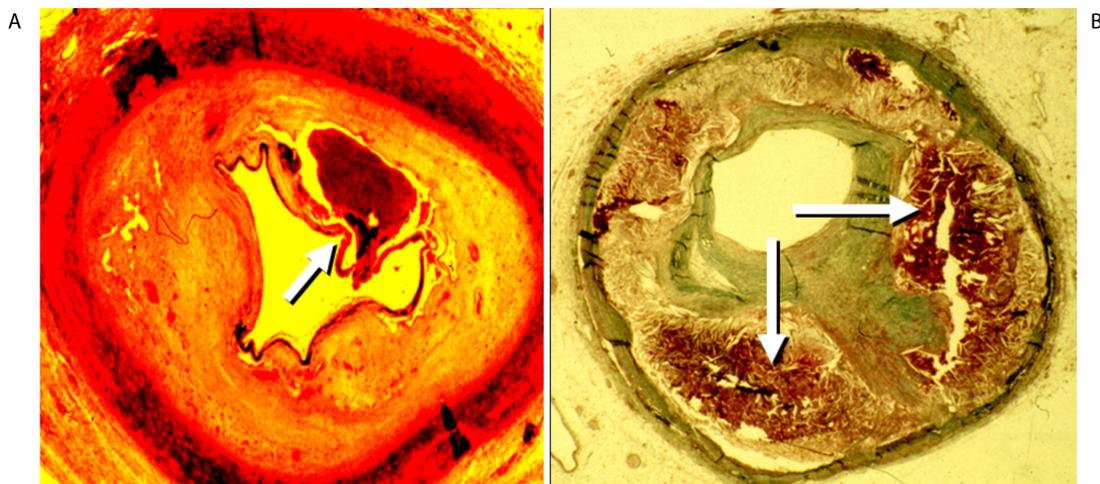


Figura 5. Arterias coronarias humanas con diferentes tipos de lesión aterosclerótica. A: placa aterosclerótica compleja vulnerable, con centro necrótico (nc) de gran tamaño y una delgada capa fibrosa (cf). B: placa erosionada con trombo (tr) superpuesto. Tinción de hematoxilina-eosina (Imagen tomada de Badimón et al, Rev Esp Cardiol 2009;62:1161-78, referencia 17, con permiso).



Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Figura 6. Pacientes fallecidos tras un síndrome coronario agudo en el Hospital Universitario Clínico San Carlos. En ninguno de los pacientes existía una rotura de un fibroateroma de cápsula fina. **A)** Placa fibrosa con erosión superficial y trombo rojo asociado (no existe core lipídico). **B)** Placa que demuestra (flechas) zonas de hemorragia intraplaca (se descartó comunicación con la luz a ningún nivel).

mucho menor⁵⁻⁸. Por otra parte, la progresión es mayor en las lesiones más severas pero estas lesiones tienen tiempo para generar los estímulos suficientes para el desarrollo de circulación colateral. Aunque difundir el concepto de que las placas angiográficamente no severas causan la mayoría de los infartos ha sido muy importante para la práctica clínica, esta idea no debe extenderse para asumir que las lesiones severas son más estables y tienen menos riesgo. Además, como venimos reiterando en este capítulo, la angiografía es incapaz de ver el volumen total de la placa de ateroma y esto condicionó en gran parte la contradicción antes descrita. Actualmente sabemos por datos patológicos y de técnicas de diagnóstico intracoronario que en realidad las placas causantes de un infarto suelen ser placas de ateroma grandes⁸¹. En el trabajo de Qiao et al⁸² se analizó específicamente la severidad de las placas que habían experimentado ruptura y una complicación trombótica

en 162 pacientes fallecidos de infarto agudo de miocardio. En el lugar de la rotura el grado de estenosis del área causado por la placa de ateroma era del $91\pm 6\%$ ⁸². De forma interesante estos autores sugerían que, a no ser que la estenosis causada por la placa fuera severa, la ruptura de la placa con trombosis asociada no causaría un infarto de miocardio. Muy recientemente Narula et al^{82a} han analizado las características de las placas coronarias encontradas en una serie de 295 pacientes que fallecieron de muerte súbita. La idea del estudio era conocer las características anatómicas que podrían ser identificadas con las técnicas de imagen invasiva y no invasiva. En este trabajo **la severidad de las placas (área seccional) se confirmaba como un factor determinante de las placas complicadas**^{82a}.

Por otra parte, llama la atención la variada terminología que se ha venido utilizando en la literatura para definir procesos relacionados con la complicación de una placa vulnerable⁸³. La clasificación de Santorini⁸³ ha propuesto la utilización de una nomenclatura de tipo conceptual, clara y consensuada. **Los términos placa "vulnerable" o de "alto riesgo" se pueden utilizar de forma indistinta**. Las placas vulnerables o de alto riesgo se definen como **aquellas que tienen un riesgo aumentado de trombosis y rápida progresión**. Sin embargo, un paciente puede tener alto riesgo bien porque presente placas de este tipo o bien porque tenga condiciones sistémicas o de factores de riesgo que le lleven a esta situación⁸³. Además, se hace hincapié tanto en que una placa ya complicada sigue teniendo alto riesgo de "retrombosis", y que por tanto es capaz de desencadenar nuevos eventos adversos, como en el hecho de que más allá del proceso local en el segmento coronario afecto, existe un proceso inflamatorio sistémico acompañante que explica que en pacientes que sufren un síndrome coronario agudo existan otras placas, vulnerables o ya complicadas, en lugares remotos del árbol coronario^{23-25,83}.

La evidencia sobre las características de las placas vulnerables viene de estudios necrópsicos o bien de estudios clínicos con datos angiográficos y de técnicas de diagnóstico intracoronario^{5,6,83}. Sin embargo, es importante recalcar aquí que existe poca evidencia de estudios clínicos prospectivos con seguimiento longitudinal en el tiempo que permitan identificar a las placas que realmente tendrán un mayor riesgo de trombosis posterior. En pocas palabras, no disponemos de estudios fiables sobre la historia natural de los diferentes patrones histológicos característicos de las placas potencialmente vulnerables. En muchos de estos estudios retrospectivos, la clínica y el electrocardiograma han sido fundamentales para corroborar la localización de la lesión "culpable", es decir, la causante de un evento clínico concreto.

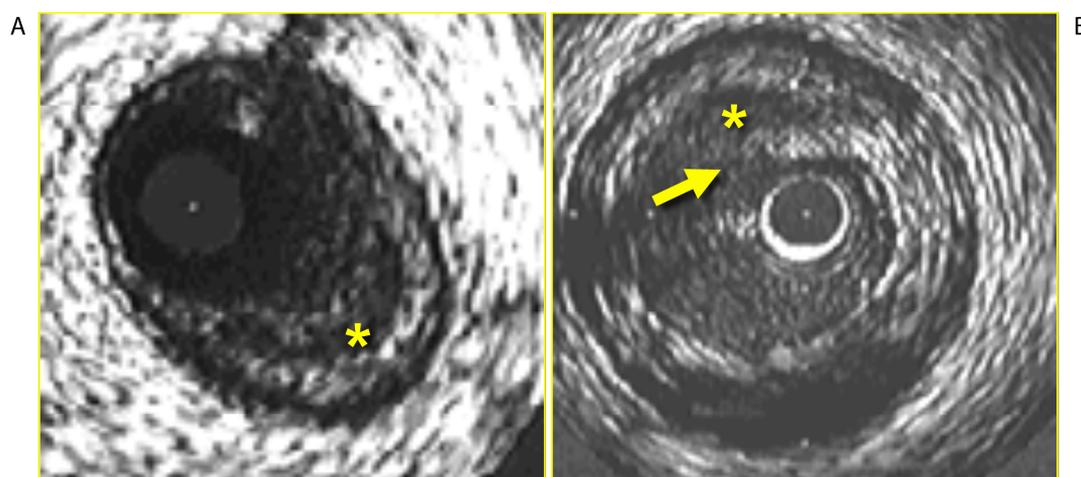
TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO INTRACORONARIO

Diferentes técnicas invasivas de diagnóstico intracoronario permiten valorar con precisión **la coloración, la elasticidad, el calor local, el patrón de remodelado, medir el grosor de la capsula fibrosa y la presencia de core lipídico diferenciado, en las placas de ateroma**⁵⁴. Todas estas características pueden considerarse como marcadores subrogados de vulnerabilidad. Incluso las técnicas no invasivas actuales ya nos permiten reconocer algunos patrones remodelado positivo y zonas de menor densidad radiológica que, en poblaciones amplias de pacientes, se han asociado con placas potencialmente vulnerables⁸⁴⁻⁸⁵. Sin embargo, esto es tan solo una parte del problema, ya que es probable que muchas de estas características sean cambiantes en el tiempo⁸⁶. Por eso, complementar estos hallazgos con el uso de biomarcadores podría ser de especial interés en los estudios sobre la historia natural de esta enfermedad.

Es bien conocido que las características de las placas de ateroma guardan una cierta relación con la presentación clínica de la enfermedad. De forma general, **la calcificación coronaria se relaciona con la edad y suele asociarse a placas de larga evolución y por tanto estables**⁵⁴ (figura 3). **La calcificación coronaria suele implicar un estadio crónico de la enfermedad aterosclerótica**. De forma ocasional puede detectarse calcificación de la capa media de las arterias coronarias sin placa de ateroma acompañante⁸⁷, de forma similar a los patrones de calcificación a nivel arterial periférico. La angiografía permite detectar la calcificación coronaria severa, pero la ecografía intravascular y la histología virtual son mucho más sensibles y además permiten estudiar la localización del calcio (superficial o profundo) y sus distintos patrones morfológicos. Sin embargo, el grosor real del calcio no puede detectarse con estas técnicas (por fenómenos de sombra acústica) ni con la tomografía de coherencia óptica, por insuficiente penetración en la pared del vaso. De forma interesante, patrones característicos de calcificación "puntual" se han detectado en la lesión culpable de pacientes con infarto agudo

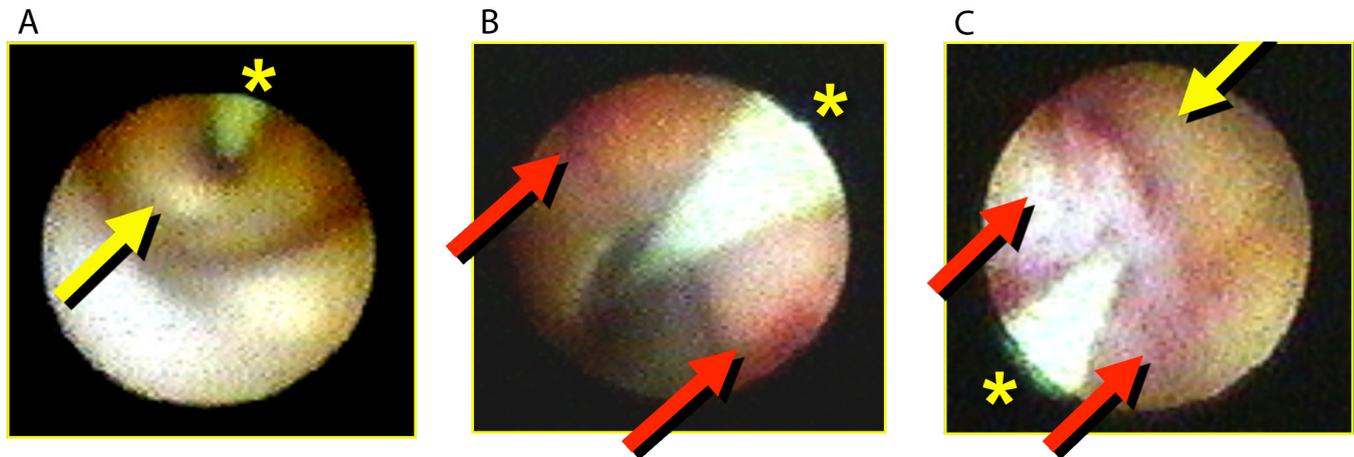
de miocardio⁸⁸. Por otra parte, hay múltiples estudios de ecografía intravascular que demuestran que **los pacientes con angina estable tienen placas más fibrosas y es más frecuente que algunas presenten remodelado negativo, mientras que los pacientes con angina inestable tienen placas generalmente hipoecogénicas y con remodelado positivo**⁵⁴.

La angiografía detecta bastante bien los datos indirectos (clasificación de Ambrose) de placas complejas y a veces, los datos sugerentes de trombo intracoronario (defecto de repleción intraluminal)⁸⁹ (figura 4). Estas placas tendrán una mayor probabilidad de retrombosis. La ecografía intravascular también detecta bien las placas ya rotas si tienen cavidades importantes, pero es menos precisa para identificar trombo intracoronario^{90,91} (figura 7). El angioscopio coronario permite ver la superficie interna de la coronaria, detectar roturas y disecciones y, sobre todo, visualizar el trombo intraluminal y caracterizar su composición (rojo vs. blanco)^{92,93} (figura 8). En pacientes que ya han sufrido un síndrome coronario agudo también ayuda a reconocer el substrato subyacente en lesiones angiográficamente complejas (placa amarillenta, protruyente, con datos de rotura o disección)⁹⁴. La caracterización tisular obtenida con el análisis completo de la señal de radiofrecuencia de ultrasonidos permite identificar el core necrótico y otros componentes de la placa como el tejido fibroso y el calcio. Su valor predictivo ha sido confirmado en estudios con correlación histológica⁹⁵. Por caracterización tisular generalmente se define **fibroateroma de cápsula fina la placa que a) ocupa >40% del área del vaso, b) tiene un core necrótico confluyente >10%, que c) aparentemente está en directo contacto con la luz**⁹⁵⁻⁹⁷ (figura 9). Sin embargo, en presencia de calcio su precisión diagnóstica queda comprometida y además no es capaz de identificar el componente trombótico de la lesión⁹⁵. De forma similar, ni la ecografía convencional ni la histología virtual (resolución 150 micras) permiten medir el grosor de la cápsula fibrosa ni determinar si existe erosión superficial de una placa fibrosa. Sin embargo, la **tomografía de coherencia óptica tiene una resolución excelente (15 micras) y permite visualizar mínimas alteraciones intraluminales y medir con precisión el grosor de la cápsula fibrosa**^{96,97}. Además, permite diferenciar el tipo de placa (fibrosa, lipídica y calcificada) y su correlación con la histología es muy buena^{96,97}. Esta técnica parece ser especialmente útil para identificar fibroateromas de cápsula fina y hay datos preliminares que sugieren que también es capaz de detectar erosiones superficiales⁹⁷. Muy recientemente^{97a} se ha sugerido que la **tomografía de coherencia óptica** podría identificar placas sin rotura pero complicadas con trombosis intracoronaria. En estas placas con cápsula fibrosa intacta la erosión parece ser el mecanismo desencadenante aunque incluso esta técnica no pueda visualizarla directamente a pesar de su alta resolución. En el tratamiento de estos pacientes podría ser suficiente una tromboaspiración meticulosa (sin implantación de stents si el resultado es bueno) y poste-



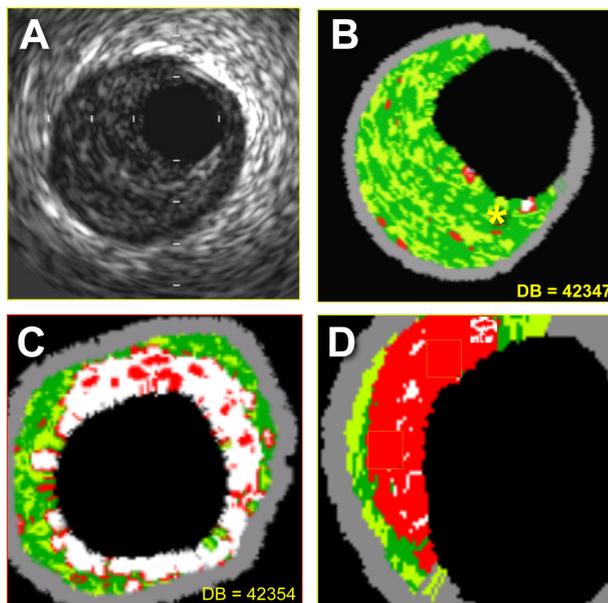
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Figura 7. Imágenes de ecografía intravascular de pacientes con un síndrome coronario agudo. **A)** Placa muy excéntrica, con parte central hipoecogénica (asterisco), en un segmento coronario angiográficamente sano. **B)** Imagen de placa hipoecogénica con remodelado positivo y datos de rotura (asterisco).



Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Figura 8. Imágenes de la superficie intravascular obtenidas con angioscopia coronaria. El asterisco señala la guía sobre la que se avanza la fibra óptica. **A)** Imagen de placa severa (no luz residual) de coloración amarilla. **B)** Imagen de lesión no obstructiva con placa amarilla y con trombo rojo mural no protruyente. **C)** Imagen de obstrucción coronaria causada por un trombo rojo oclusivo (en el que se enclava la guía) y placa amarillenta protruyente.



Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Figura 9. Caracterización tisular a partir de la imagen de radiofrecuencia. **A)** Placa severa hipoecogénica y con remodelado positivo en lesión culpable de paciente con síndrome coronario agudo. **B)** Misma lesión que en A analizada con "histología virtual". Se aprecia que toda la placa es fibrolipídica (interpretaciones: 1) trombo intracoronario que ha sido caracterizado como material fibrolipídico, 2) Erosión de placa fibrosa sin core lipídico. **C)** Placa con calcificación severa (blanco) con distribución de 360°. **D)** Detalle de core lipídico (rojo) en aparente (resolución sólo 150 micras) contacto con la luz.

riormente un tratamiento antiagregante intenso ^{97a}. Además, la tomografía de coherencia óptica diferencia adecuadamente el trombo rico en fibrina (no deja pasar la señal luminosa) del trombo plaquetario (no deja sombra posterior) ^{96,97}. Algunos estudios han sugerido que incluso podría ayudar a identificar zonas de la placa ricas en macrófagos ⁹⁸. Sin embargo, esta técnica penetra poco en la pared del vaso por lo que no puede visualizar toda la placa de ateroma y no existen estudios prospectivos que sugieran su capacidad de identificar lesiones con alto riesgo de presentar complicaciones (figura 10). Otras técnicas (diferentes modalidades de espectroscopia) permiten analizar los diferentes "componentes químicos" de la pared del vaso y determinar su contenido lipídico. Como ya hemos mencionado la elastografía, también basada en los ultrasonidos, permite ver la deformación (strain) de las diferentes placas y esto podría ayudar identificar placas con alto contenido lipídico y a predecir su riesgo de complicaciones, aunque su utilidad en la clínica todavía no ha sido estableci-

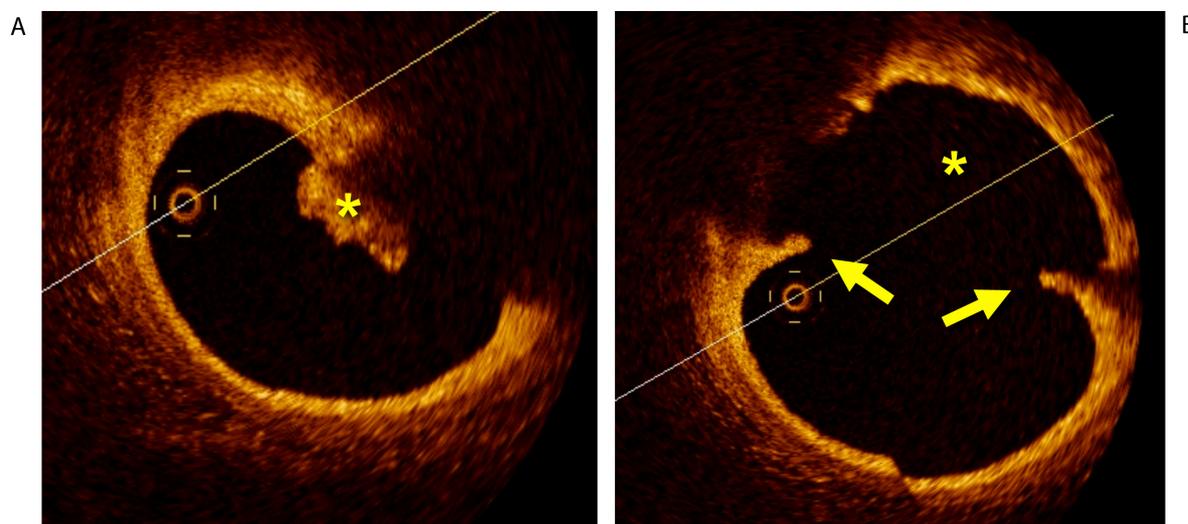


Figura 10. Imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica intracoronaria de una lesión angiográficamente no severa en la descendente anterior en un paciente tratado con trombolisis por un infarto anterior extenso. **A)** Imagen de trombo intracoronario (asterisco) rico en fibrina (sombra posterior). **B)** Restos de capsula fibrosa rota (flechas) y la cavidad o úlcera (asterisco) que queda en la placa.

da^{38,39}. Finalmente, la termografía permite determinar cambios en la temperatura intracoronaria en las zonas de interés con respecto a segmentos de referencia y, en algunos estudios preliminares, estas variaciones se han asociado a la presentación clínica de la enfermedad⁹⁹.

Sin embargo, intentar “predecir” placas que van a complicarse y que por tanto podrían ser susceptibles de estrategias preventivas agresivas tanto a nivel sistémico como local sigue siendo un reto diagnóstico pendiente de resolver. Algunos estudios aislados han sugerido que **lesiones no severas pero hipocogénicas y con remodelado positivo en la ecografía intravascular¹⁰⁰ o bien las placas de coloración amarillenta intensa en angioscopio¹⁰¹ serían más susceptibles de sufrir complicaciones durante el seguimiento**. Sin embargo, estos datos provocadores no han logrado ser confirmados por otros muchos grupos de investigadores. Aunque tanto la histología virtual como la coherencia óptica son capaces de visualizar placas con las características de fibroateroma de cápsula fina todavía no existen estudios clínicos que demuestren que estas placas sufrirán complicaciones durante el seguimiento. Si el riesgo de complicaciones de las placas que no causan lesiones obstructivas severas es muy bajo será muy difícil predecir la aparición de dichas complicaciones. El estudio PROSPECT¹⁰², que utilizó ecografía intravascular e histología virtual en las tres arterias coronarias principales con esta intención, demostró que las placas con mayor core necrótico y aquellas que cumplían criterios de fibroateroma de cápsula fina tenían un mayor riesgo de eventos durante el seguimiento¹⁰². De forma interesante, **las placas severas (área luminal <4 mm²), aquellas con gran carga de placa (estenosis por área >70%) y aquellas con características de fibroateroma de cápsula fina fueron identificadas como los mejores predictores de eventos adversos durante el seguimiento**. Sin embargo, como el número de eventos fue mucho menor de lo previsto y, además, muchos de ellos no eran atribuibles a complicaciones trombóticas de placas vulnerables, la potencial utilidad clínica de estos estudios ha sido muy cuestionada.

ROTURA DE PLACA LIPÍDICA

El substrato anatomopatológico más frecuente en los síndromes coronarios agudos (70-80% casos)⁵⁻⁸ es la **presencia de un fibroateroma de cápsula fina cuya cápsula fibrosa se ha roto, exponiendo su core necrótico al torrente sanguíneo** (figuras 3 y 4). **Los fibroateromas de cápsula fina se caracterizan por tener a) remodelado positivo, b) un core muy rico en lípidos y c) una cápsula fibrosa fina, con reducción del número de células musculares lisas y con fuerte infiltración por macrófagos y linfocitos⁵⁻⁸**. Las cápsulas fibrosas rotas son más finas y tienen menos células musculares lisas y colágeno que las cápsulas de placas integra⁵⁻⁹. Davies demostró que la rotura de la placa solía localizarse en la unión entre la capsula fibrosa y la pared normal adyacente¹⁰³. El

stress parietal es mayor en esta localización y esto favorecería que la rotura se produjera en este lugar, especialmente si la cápsula se encuentra adelgazada e inflamada. **En las placas excéntricas la rotura suele ocurrir el "hombro" de la placa.** El tamaño del core lipídico también es determinante y algunos estudios¹⁰⁴ sugieren que, **cuando supera el 40% de la placa, el riesgo de complicación aumenta de forma clara.** La composición del core necrótico también influye en su consistencia, y así **los ésteres del colesterol son blandos mientras que los cristales de colesterol son duros**⁸.

La complicación de los fibroateromas de cápsula fina determina que se produzca un trombo intraluminal asociado parcial o totalmente oclusivo⁵⁻⁸. En realidad, una placa vulnerable puede complicarse de forma clínicamente silente. Si la trombosis asociada no afecta al flujo coronario, el proceso puede cursar de forma completamente asintomática y ser responsable de fenómenos de progresión de la enfermedad coronaria aterosclerótica⁶⁷. En general se acepta que **todos los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto con o sin elevación del segmento ST y muerte súbita) tendrían placas con substratos anatomopatológicos similares.** En 2/3 de los pacientes la causa sería la rotura de un fibroateroma de cápsula fina y en el 1/3 restante la erosión de una placa fibrosa. Según el paradigma dominante, la presentación clínica, sin embargo, no dependería de las características de la placa de ateroma subyacente sino más bien del tamaño, características y comportamiento del trombo asociado, que podría causar una oclusión completa y permanente del flujo versus una oclusión incompleta o transitoria del vaso. En este sentido la angioscopia coronaria ha permitido diferenciar la coloración del trombo en los diferentes síndromes coronarios agudos^{92,93}. **En los pacientes con angina inestable se produce un trombo blanco no oclusivo, mientras que en los pacientes con infarto de miocardio existe un trombo rojo oclusivo**⁹²⁻⁹⁴. Sin embargo, datos más recientes sugieren que en realidad también las características de las placas subyacentes podrían ser diferentes en los distintos síndromes coronarios agudos. Así, los **pacientes con infartos con elevación del segmento ST podrían tener más frecuentemente fibroateromas de cápsula fina y roturas de la placa de localización proximal**^{96,105}. La rotura proximal de la placa "mirando" en contra de la dirección del flujo facilitaría una mayor exposición del core necrótico y una trombosis oclusiva. Sin embargo, las roturas de localización más distal serían más frecuentes en el resto de los síndromes coronarios agudos y, al estar relativamente protegidas del flujo sanguíneo, tenderían a resolverse espontáneamente.

EROSIÓN DE LA PLACA

La erosión de una placa también puede dar lugar a síndromes coronarios agudos (figuras 5 y 6). Estas placas muestran erosión superficial con denudación endotelial y **pueden generar no solo disfunción endotelial severa sino también una trombosis coronaria oclusiva**⁵⁻⁸. Sin embargo, estas placas no tienen las características de los fibroateromas de cápsula fina. **No se aprecia ruptura o fisuras en su pared** (aparte del daño en su capa endotelial) **ni contienen un claro núcleo lipídico separado de la luz por una cápsula fibrosa fina.** Estas placas **suelen ser de carácter fibroso y muy ricas en células musculares lisas y proteoglicanos.** Muchas veces causan lesiones severas y **ocasionalmente se asocian a un remodelado negativo del vaso.** Algunos estudios han demostrado **abundantes macrófagos en las zonas de erosión**⁵⁻⁸. Algunos investigadores también incluyen dentro de esta clasificación a las placas que presentan complicación y trombosis asociada pero que todavía tienen un core lipídico pequeño y protegido por una cápsula fibrosa gruesa, no rota y rica en células musculares lisas. La erosión superficial de una placa fibrótica no puede reconocerse con ecografía intravascular ni con histología virtual, aunque hay datos de que la resolución proporcionada por la coherencia óptica podría proporcionar algunas claves diagnósticas⁹⁷. Sin embargo, actualmente se considera que, antes de su complicación, estas placas son indistinguibles (incluso desde el punto de vista histológico) de otras lesiones ateromatosas.

Farb et al¹⁰⁶ estudiaron las características de los pacientes que presentan erosión y trombosis de una placa coronaria. Para ello realizaron estudios histológicos e inmunohistoquímicos en 50 casos consecutivos de muerte súbita en los que se detectó una trombosis coronaria. En 22 pacientes (44%) encontraron trombosis sin ruptura de placa y todos ellos tenían erosión superficial de una placa rica en proteoglicanos en su superficie y fibrosa en su interior. Estas placas eran fibroateromas con alto contenido en células musculares y proteoglicanos. En comparación con los pacientes con trombosis secundaria a la rotura clásica de una placa con core lipídico, **los pacientes con trombosis por erosión de placa eran una década más jóvenes, más frecuentemente**

mujeres (50% vs 18%), sus placas eran menos severas (estenosis del área luminal por placa, excluyendo el trombo: 70% vs 78%), menos calcificadas, más excéntricas, tenían menos infiltración de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) y, además, frecuentemente presentaban acumulación de células musculares lisas en las zonas adyacentes a la trombosis. Estos autores sugerían que la inflamación desempeñaba un menor papel en las trombosis de las placas con erosión que en las trombosis secundarias a la rotura de placa.

CALCIFICACIÓN Y NÓDULOS CALCIFICADOS

Como ya hemos indicado, muchos estudios sugieren que la calcificación es mayor en las lesiones de pacientes con angina estable que en las de aquellos con angina inestable, y finalmente es todavía menor en las lesiones de los pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁰⁷. Sin embargo, el calcio puede ser un factor que paradójicamente favorezca la inestabilidad. Así, el core necrótico puede contener zonas calcificadas, generalmente en forma de pequeños acúmulos dispersos. Algunos estudios de imagen invasiva sugieren que las placas de pacientes con infarto de miocardio presentan depósitos puntuales de calcio con mayor frecuencia que las placas de pacientes con angina estable⁸⁸. Otras técnicas de imagen que permiten caracterización tisular en pacientes sugieren que el contenido de calcio, a veces en zonas extensas, se asocia de forma muy estrecha a zonas de core necrótico, aunque artefactos de la propia imagen pueden estar implicados en estos patrones que habitualmente son bastante diferentes de los descritos histológicamente⁹⁵.

Finalmente, las placas con un nódulo calcificado pueden generar disfunción endotelial y generar una trombosis⁸³. Algunas placas trombosadas se caracterizan por tener un nódulo circunscrito severamente calcificado que protruye en la luz vascular. Éste parece ser el sustrato menos frecuente asociado a los síndromes coronarios agudos y es del que disponemos de menor información fisiopatológica⁸³. Algunos autores sugieren que la histología virtual es adecuada para identificar los nódulos de calcio protruyentes en la luz^{107a}. A su vez, recientemente se ha descrito que los nódulos de calcio ya complicados con trombosis asociada pueden visualizarse bien con tomografía de coherencia óptica^{107b}.

HEMORRAGIA INTRAPLACA

La hemorragia dentro de una placa también puede causar un síndrome coronario agudo^{63,108} (figura 6). Este proceso puede deberse a una rotura de los vasa vasorum con sangrado intraplaca que, como ya hemos indicado, a veces simplemente favorece el crecimiento de la placa sin afectar a su superficie mientras que otras veces puede producir una rotura secundaria de la placa. Kolodgie et al⁶³ realizaron un estudio anatómopatológico en pacientes con muerte súbita para conocer la presencia e implicaciones de la hemorragia intraplaca. Demostraron que la acumulación de membranas eritrocitarias dentro de una placa de ateroma era más frecuente en placas evolucionadas con cápsula fina que en otras placas y que se asociaba directamente con depósitos de colesterol libre, infiltración de macrófagos y aumento del tamaño del core necrótico⁶³. Estos datos sugieren que la hemorragia intraplaca puede favorecer su desestabilización aumentando el riesgo de rotura y de complicaciones trombóticas^{63,108}. La hemorragia intraplaca parece producirse habitualmente de la rotura de los microvasos ya presentes en las placas, que son de paredes muy finas y no tienen soporte de células musculares lisas¹⁰⁸.

DAÑO EN EL TERRITORIO MICROVASCULAR Y EN EL MIOCARDIOCITO

DAÑO MICROVASCULAR

El fenómeno de no reflujo ("no-reflow") fue originalmente descrito en el corazón por Kloner et al en un modelo canino de ligadura arterial seguida de reperfusión¹⁰⁹. En este estudio se demostró que, a pesar de restablecer el flujo epicárdico, existían zonas de flujo reducido en el miocardio que se localizaban en las áreas de daño miocárdico irreversible. En este modelo experimental se demostró que la obstrucción microvascular se debía a alteraciones morfológicas en las células endoteliales, infiltración de leucocitos, enlentecimiento de la circulación de los eritrocitos y edema extravascular. También se demostró que el fenómeno se aceleraba si existía daño por reperfusión inducido por la presencia de radicales libres¹⁰⁹. Sin embargo, en el contexto

clínico, otros factores parecen contribuir de forma importante a la aparición de este problema^{110,111}. Así, en pacientes con un infarto agudo de miocardio la embolización de material trombótico, de forma espontánea o bien tras una reperfusión química o mecánica, puede generar una obstrucción microvascular severa (**figura 11**). En esta situación, aminas vasoactivas liberadas localmente por las plaquetas activadas pueden favorecer la aparición de vasoespasmo microvascular y afectar, todavía más, el flujo coronario. En pacientes, el círculo vicioso se cierra porque la microembolización de material ateromatoso libera factor tisular y supone un nuevo estímulo para la agregación plaquetaria^{110,111}.

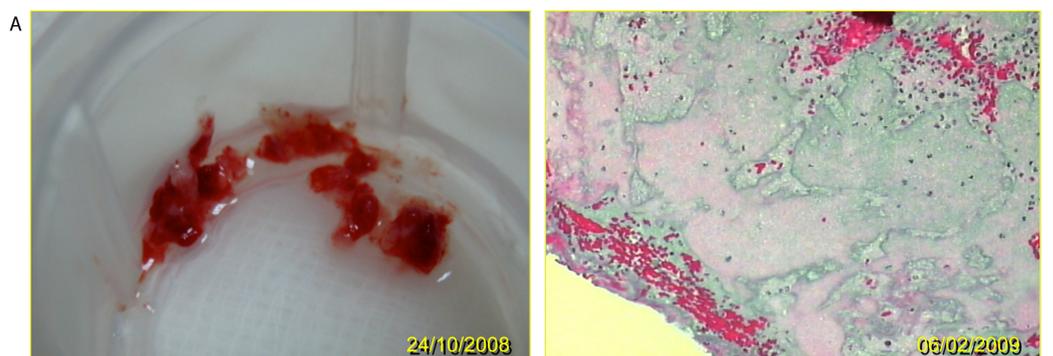


Figura 11. Material trombótico extraído de la zona de la lesión culpable con sistema de aspiración manual en pacientes con infarto agudo de miocardio. A) Imagen macroscópica de trombo rojo. B) Histología de un trombo intracoronario.

La presencia de **no reflow se asocia con la falta de mejoría de la contractilidad regional durante el seguimiento, peor función sistólica, mayor remodelado ventricular y mayor riesgo de arritmias ventriculares malignas, insuficiencia cardiaca y muerte**¹¹¹. Con Doppler intracoronario se pueden medir las velocidades del flujo y, en presencia de no reflow, se detecta una inversión del flujo protosistólico con reducción del flujo sistólico anterógrado, y del flujo diastólico que presenta una disminución característica en su pendiente de desaceleración¹¹¹. El daño capilar explica la rápida deceleración de las velocidades diastólicas por la resistencia diastólica al flujo (capacitancia vascular disminuida). En una situación fisiológica la impedancia miocárdica aumenta en la sístole y la sangre es expulsada desde las vénulas miocárdicas al seno coronario. Sin embargo, en pacientes con obstrucción microvascular el flujo epicárdico es “rebotado” hacia la arteria epicárdica al no poder alcanzar las vénulas intramiocárdicas y esto condiciona el flujo invertido detectado durante la sístole a dicho nivel¹¹¹. La ateroembolización también es importante y debemos recordar que se ha demostrado que durante una angioplastia primaria la presencia de flujo TIMI 2 tras la intervención es más frecuente cuando se tratan placas con alto contenido lipídico⁹⁵.

Desde el punto de vista angiográfico se define como “no reflow” a la presencia de un flujo TIMI ≤ 2 en ausencia de una obstrucción residual apreciable a nivel epicárdico⁷⁷. Tras una angioplastia primaria con éxito angiográfico y flujo TIMI 3, hasta un 50% de los pacientes no presentan una resolución adecuada del segmento ST (generalmente definida como una reducción $>50\%$ en la derivación con máxima elevación). Actualmente podemos afirmar que durante la angioplastia primaria el problema epicárdico se resuelve adecuadamente en la mayoría de los casos pero, sin embargo, el compromiso microvascular (evidenciado clínicamente de forma sencilla por la persistencia de la elevación del segmento ST) sigue siendo un reto no resuelto⁷⁷.

Cuando se produce obstrucción microvascular tras la reperfusión se detectan miocitos edematosos, hinchados por sobrecarga osmótica⁷⁷. Las células endoteliales aumentan de volumen y su forma se altera con protrusiones intraluminales que, junto con los miocitos edematosos, ocluyen los capilares. A su vez, la infiltración de neutrófilos y plaquetas activadas y el depósito de fibrina desempeñan un papel importante en el daño por reperfusión a nivel experimental. La obstrucción microvascular suele comenzar en las zonas centrales del infarto para extenderse con el tiempo a las zonas epicárdicas⁷⁷.

En pacientes con síndrome coronario agudo y estenosis severa de una arteria coronaria epicárdica es frecuente detectar **variaciones cíclicas del flujo coronario**^{110,111}. El **vasoespasmismo asociado, o mejor una reducción o incremento del tono vasoconstrictor, se han implicado clásicamente como responsables** de este proceso. Sin embargo, una explicación alternativa es la **formación de agregados plaquetarios a nivel de la lesión y su desaparición tras la microembolización distal de agregados plaquetarios a la microcirculación**^{110,111}. Hace más de tres décadas que en modelos animales se describió embolización de trombos de plaquetas en la microcirculación con aparición de microinfartos y arritmias ventriculares malignas¹¹². Posteriormente, la presencia de microembolización y microinfartos fue identificada en estudios necrópsicos de pacientes con síndromes coronarios agudos que habían experimentado una muerte súbita. Además de los trombos plaquetarios, trombos de fibrina y de material aterosclerótico (cristales de colesterol) también fueron identificados en estos pacientes. A menudo existía evidencia de múltiples episodios de microinfartos recurrentes^{113,114}. La disfunción ventricular puede ocurrir en pocos minutos de la embolización y, curiosamente, puede producirse en segmentos amplios de miocardio cuyo flujo global no está reducido debido a la hiperemia de los segmentos adyacentes a las zonas de microinfartos. Además, también se ha sugerido que la afectación de la función ventricular y el **estado inflamatorio** podría ser mayor tras estos episodios múltiples de microinfartos que tras un único infarto secundario a una oclusión epicárdica aguda¹¹⁰. En este sentido, el beneficio de los antiagregantes más potentes puede no solo circunscribirse al territorio epicárdico de la placa complicada sino también a su efecto a nivel microvascular. Durante las intervenciones coronarias, tanto la aspiración con catéteres de aspiración de material aterotrombótico a nivel de la lesión o su recuperación inmediatamente distal a la misma con filtros demuestran la importancia etiopatogénica de este fenómeno. **Por eso, actualmente se piensa que el énfasis terapéutico debe desplazarse distalmente y evolucionar desde la hipótesis de la arteria abierta hacia la hipótesis de la circulación microvascular abierta**⁷⁷.

DAÑO REVERSIBLE Y PERMANENTE DEL CARDIOMIOCITO

Un conocimiento completo de la estructura, función y metabolismo miocárdico es fundamental para entender la respuesta cardíaca a la isquemia¹¹⁵. La demostración clínica de que la disfunción ventricular isquémica puede ser reversible estimuló el desarrollo de múltiples técnicas no invasivas con objeto de determinar la viabilidad miocárdica y sus potenciales mecanismos patogénicos¹¹⁵. De hecho, el concepto de viabilidad y de recuperación funcional de la contracción han sido frecuentemente utilizados de forma intercambiable en muchos estudios, aunque la valoración real de la viabilidad puede requerir estudios más finos de la perfusión y el metabolismo miocárdico. Estudios postquirúrgicos de la década de los 70 demostraron la posibilidad de una recuperación de la función sistólica tras la revascularización en territorios que mostraban severas alteraciones de la contractilidad segmentaria. Se acuñó el término **"miocardio hibernado"**, popularizado por Rahimtoola¹¹⁶, para caracterizar una situación crónica de disfunción sistólica en reposo debida a reducción del flujo coronario que podía ser revertida con la revascularización miocárdica o con una reducción de las demandas de oxígeno^{116,117}. Se pensaba que la perfusión reducida de forma crónica regulaba a la baja el nivel de metabolismo y reducía la demanda de energía evitando la necrosis. Otros estudios han cuestionado esta hipótesis al demostrar una perfusión relativamente normal en muchos segmentos hibernados y un metabolismo oxidativo normal al menos en situaciones de reposo. De forma paralela, estudios en animales con modelos experimentales de oclusión transitoria con restauración precoz del flujo sugerían la aparición de una disfunción ventricular reversible. Este fenómeno denominado **"aturdimiento"** o **"conmoción miocárdica"** fue difundido por Braunwald et al¹¹⁸ y se caracteriza por una disfunción mecánica relativamente prolongada (horas, días o incluso semanas) una vez que se restablece el flujo sanguíneo. Se aprecia a pesar de existir ya una perfusión normal y en ausencia de daño estructural permanente. Este fenómeno también podría desempeñar un **papel importante en el síndrome de Tako-tsubo**. La conmoción parece deberse a alteraciones en las proteínas contráctiles en respuesta a estímulos isquémicos no letales. Se ha sugerido que el estrés oxidativo por los radicales libres generados durante la isquemia afectaría a la contractilidad. Otra hipótesis sería que la conmoción fuera resultado de las **alteraciones que la isquemia produce en el retículo sarcoplasmático y en la homeostasis del calcio**. En realidad, ambas hipótesis podrían ser operativas en la clínica¹¹⁵.

En condiciones aeróbicas normales la energía necesaria para el funcionamiento cardiaco se obtiene de los ácidos grasos, que proporcionan el 70-80% de la energía requerida para la síntesis de ATP⁷⁷. La energía restante proviene de la oxidación del piruvato procedente de la glicolisis y la oxidación láctica. Sin embargo, la isquemia brusca reduce el ATP obtenido con el metabolismo mitocondrial y fuerza el paso a la glicolisis anaeróbica con captación de glucosa por el cardiomiocito y degradación del glucógeno. La reducción de ATP inhibe la ATP-asa Na⁺/K⁺ aumentando el Na⁺ y Cl⁻ intracelular y la célula se hincha. Finalmente se produce un aumento del calcio citosólico con activación de proteasas y alteración de las proteínas contráctiles. El piruvato no puede oxidarse en la mitocondria y se genera lactato, que reduce el pH intracelular, lo que deteriora todavía más la homeostasis celular⁷⁷. **En otras palabras, la isquemia produce un aumento de Na⁺ intracelular debido al fallo de la bomba Na⁺/K⁺ en el sarcolema por falta de energía y condiciona la glicolisis anaeróbica y la acidificación celular.** La célula trata de compensar el incremento de Na⁺ haciendo funcionar la bomba Na⁺/Ca⁺ de la membrana (que no requiere energía) de modo inverso^{119,120}. De este modo logra sacar Na⁺ al espacio extracelular a expensas de aumentar la concentración del calcio citoplasmático^{119,120}.

La muerte celular del miocardiocito se produce bien por necrosis o por apoptosis. Desde el punto de vista de la morfología celular los marcadores del daño celular irreversible son la rotura celular y la presencia de densidades mitocondriales⁷⁷. **El daño por reperfusión se debe a radicales libres y al acúmulo de calcio.** En el momento de la reperfusión se produce un incremento brusco en el calcio intracelular que causará muerte celular con hipercontractura de los miocitos y daño mitocondrial^{119,120}. Los mecanismos bioquímicos detectados en la muerte celular isquémica incluyen la sobrecarga de calcio, permeabilización mitocondrial, fragilidad del citoesqueleto y rotura celular. Además, la muerte celular también puede propagarse a los cardiomiocitos adyacentes por vía de las "gap junctions"¹¹⁹. Aunque la reperfusión es la única posibilidad de salvar el miocardio isquémico de la muerte celular, paradójicamente ésta se produce en gran parte inmediatamente tras la restauración del flujo coronario. En el momento de la reoxigenación la situación se deteriora aún más al empeorar la acidosis intracelular que aumentará el Na intracelular y éste, a su vez, inducirá un aumento, todavía mayor, del calcio intracelular¹¹⁹. En este momento se acelera el proceso de ruptura de la membrana celular y se produce liberación de enzimas citosólicas a la matriz extracelular con la característica necrosis en bandas de contracción que refleja la hipercontractura de los miocardiocitos por la hiperoxigenación¹¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. LOPEZ A, MATHERS C, EZZATI M, JAMISON D, MURRAY C. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet. 2006;367:1747-57.
2. FORD ES, AJANI UA, CROFT JB, CRITCHLEY JA, LABARTHE DR, KOTTKE TE, GILES WH, CAPEWELL S. *Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000*. N Engl J Med. 2007;356:2388-98.
3. GIL M, MARTÍ H, ELOSÚA R, GRAU M, SALA J, MASIÁ R, PÉREZ G, ROSET P, BIELSA O, VILA J, MARRUGAT J. *Analysis of trends in myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in Girona, Spain, 1990-1999*. Rev Esp Cardiol. 2007;60:349-56.
4. HERAS M, MARRUGAT J, ARÓS F, BOSCH X, ENERO J, SUÁREZ MA, PABÓN P, ANCILLO P, LOMA-OSORIO A, RODRÍGUEZ JJ, SUBIRANA I, VILA J. *Reduction in acute myocardial infarction mortality over a five-year period*. Rev Esp Cardiol. 2006;59:200-8.
5. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH. *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1)*. N Engl J Med. 1992;326:242-50.
6. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH. *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)*. N Engl J Med. 1992;326:310-8.
7. LIBBY P, THEROUX P. *Pathophysiology of coronary artery disease*. Circulation 2005;111:3481-88.
8. FALK E, SHAH PK, FUSTER V. *Coronary plaque disruption*. Circulation.1995;92:657-71.
9. ROSS R. *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med. 1999;340:115-26.
10. MASERI A, CHIERCHIA S, DAVIES G. *Pathophysiology of coronary occlusion in acute infarction*. Circulation 1986;73:233-9.
11. STARY HC, CHANDLER AB, DINSMORE RE, FUSTER V, GLAGOV S, INSULL W JR, ROSENFELD ME, SCHWARTZ CJ, WAGNER WD, WISSELER RW. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation. 1995;92:1355-74.
12. GUTSTEIN DE, FUSTER V. *Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture*. Cardiovasc Res. 1999;41:323-33.
13. DZAU VJ, ANTMAN EM, BLACK HR, HAYES DL, MANSON JE, PLUTZKY J, POPMA JJ, STEVENSON W. *The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease)*. Circulation. 2006;114:2850-70.
14. ALFONSO F, SEGOVIA J, HERAS M, BERMEJO J. *Cardiovascular prevention: always too late?* Rev Esp Cardiol. 2008;61:291-8.
15. WISSELER RW, THE PDAY COLLABORATING INVESTIGATORS. *New insights into the pathogenesis of atherosclerosis as revealed by PDAY. Atherosclerosis*. 1994;108(suppl):S3-S20.
16. ASHEN MD, BLUMENTHAL RS. *Clinical practice: low HDL cholesterol levels*. N Engl J Med. 2005;353:1252-60.
17. BADIMÓN L, VILAHUR G, PADRÓ T. *Lipoproteínas plaquetas y aterotrombosis*. Rev Esp Cardiol. 2009;62:1161-78.
18. BADIMÓN JJ, IBÁÑEZ B. *Increasing high-density lipoprotein as a therapeutic target in atherothrombotic disease*. Rev Esp Cardiol. 2010;63:323-33.
19. ANGIOLILLO DJ, BIASUCCI LM, LIUZZO G, CREA F. *Inflammation in acute coronary syndromes: mechanisms and clinical implications*. Rev Esp Cardiol. 2004;57:433-46.
20. LOWE GD. *Local inflammation, endothelial dysfunction and fibrinolysis in coronary heart disease*. Clin Sci 2006;110:327-8.
21. MARTÍN-VENTURA JL, BLANCO-COLIO LM, TUÑÓN J, MUÑOZ-GARCÍA B, MADRIGAL-MATUTE J, MORENO JA, VEGA DE CÉNIGA M, EGIDO J. *Biomarkers in cardiovascular medicine*. Rev Esp Cardiol. 2009;62:677-88.
22. GRAU M, MARRUGAT J. *Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease*. Rev Esp Cardiol. 2008;61:404-16.
23. GOLDSTEIN JA, DEMETRIOU D, GRINES CL, PICA M, SHOULFEH M, O'NEILL WW. *Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction*. N Engl J Med. 2000;343:915-22.
24. TANAKA A, SHIMADA K, SANO T, NAMBA M, SAKAMOTO T, NISHIDA Y, KAWARABAYASHI T, FUKUDA D, YOSHIKAWA J. *Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1594-9.
25. KUBO T, IMANISHI T, KASHIWAGI M, IKEJIMA H, TSUJIOKA H, KUROI A, ISHIBASHI K, KOMUKAI K, TANIMOTO T, INO Y, KITABATA H, TAKARADA S, TANAKA A, MIZUKOSHI M, AKASAKA T. *Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography*. Am J Cardiol. 2010;105:318-22.
26. RAMIRES JA, HIGUCHI MDE L. *Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae are associated to inflammation and rupture of the atherosclerotic coronary plaques*. Rev Esp Cardiol. 2002;55 Suppl 1:2-9.
27. LIU C, WATERS DD. *Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: from Koch postulates to clinical trials*. Prog Cardiovasc Dis. 2005;47:230-9.
28. ANDRAWS R, BERGER JS, BROWN DL. *Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA. 2005;293:2641-7.
29. CHERUVU PK, FINN AV, GARDNER C, CAPLAN J, GOLDSTEIN J, STONE GW, VIRMANI R, MULLER JE. *Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study*. J Am Coll Cardiol. 2007;50:940-9.
30. ALFONSO F. *Haemodynamic findings after drug-eluting stenting: expected, provocative, or challenging?* Eur Heart J. 2006;27:1764-6.
31. STONE PH, COSKUN AU, KINLAY S, CLARK ME, SONKA M, WAHLE A, ILEGBUSI OJ, YEGHIAZARIANS Y, POPMA JJ, ORAV J, KUNTZ RE, FELDMAN CL. *Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study*. Circulation. 2003;108:438-44.

32. IRACE C, CORTESE C, FIASCHI E, CARALLO C, FARINARO E, GNASSO A. *Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk.* Circulation. 2004;35:464-8.
33. WENTZEL JJ, KRAMS R, SCHUURBIERS JC, OOMEN JA, KLOET J, VAN DER GIESSEN WJ, SERRUYS PW, SLAGER CJ. *Relationship between neointimal thickness and shear stress after wallstent implantation in human coronary arteries.* Circulation. 2001;103:1740-5.
34. CARLIER SG, VAN DAMME LC, BLOMMERDE CP, WENTZEL JJ, VAN LANGEHOVE G, VERHEYE S, KOCKX MM, KNAAPEN MW, CHENG C, GIJSEN F, DUNCKER DJ, STERGIOPULOS N, SLAGER CJ, SERRUYS PW, KRAMS R. *Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation: inhibition through reduction of inflammation?* Circulation. 2003;107:2741-6.
35. ALFONSO F, HERNANDO L, DUTARY J. *Virtual histology assessment of atheroma at coronary bifurcations: colours at the crossroads?* EuroIntervention. 2010;6:295-301.
36. CHATZIZISIS YS, COSKUN AU, JONAS M, EDELMAN ER, FELDMAN CL, STONE PH. *Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior.* J Am Coll Cardiol. 2007;49:2379-93.
37. ALFONSO F, MACAYA C, GOICOLEA J, HERNANDEZ R, SEGOVIA J, ZAMORANO J, BAÑUELOS C, ZARCO P. *Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study.* J Am Coll Cardiol. 1994;23:879-84.
38. SCHAAR JA, DE KORTE CL, MASTIK F, STRIJDER C, PASTERKAMP G, BOERSMA E, SERRUYS PW, VAN DER STEEN AF. *Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography.* Circulation. 2003;108:2636-41.
39. SCHAAR JA, DE KORTE CL, MASTIK F, VAN DAMME LC, KRAMS R, SERRUYS PW, VAN DER STEEN AF. *Three-dimensional palpography of human coronary arteries: ex vivo validation and in-patient evaluation.* Herz. 2005;30:125-33.
40. MURRAY CD. *The physiological principle of minimum work: I, the vascular system and and the cost of blood volume.* Proc Natl Acad Sci USA. 1926;12:207-14.
41. NAKAZAWA G, YAZDANI SK, FINN AV, VORPAHL M, KOLOGDIE FD, VIRMANI R. *Pathological findings at bifurcation lesions. The impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation.* J Am Coll Cardiol. 2010;55:1679-87.
42. UEYAMA T, KASAMATSU K, HANO T, YAMAMOTO K, TSURUO Y, NISHIO I. *Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy.* Circ J. 2002;66:712-3.
- 42a. ALFONSO F, NÚÑEZ-GIL IJ, HERNÁNDEZ R. *Optical coherence tomography findings in Tako-Tsubo cardiomyopathy.* Circulation. 2012;126:1663-4.
43. TANAKA A, IMANISHI T, KITABATA H, ET AL. *Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome. An optical coherence tomography study.* Circulation. 2008;118:2368-73.
44. DAVI G, PATRONO C. *Platelet activation and atherothrombosis.* N Engl J Med 2007;357:2482-94.
- 44a. ALFONSO F, ANGIOLILLO DJ. *Targeting P-selectin during coronary interventions: the elusive link between inflammation and platelets to prevent myocardial damage.* J Am Coll Cardiol. 2013;61:2056-9.
45. BADIMON L, VILAHUR G. *Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy.* Rev Esp Cardiol. 2008;61:501-13.
46. ANGIOLILLO DJ, FERNANDEZ-ORTIZ A, BERNARDO E, ALFONSO F, MACAYA C, BASS TA, COSTA MA. *Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives.* J Am Coll Cardiol. 2007;49:1505-16.
47. BURKE AP, FARB A, MALCOM GT, LIANG YH, SMIALEK J, VIRMANI R. *Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly.* N Engl J Med. 1997;336:1276-82.
48. HERRICK JB. *Clinical features of sudden obstruction of coronary arteries.* JAMA. 1912;59:2015-20.
49. ROBERTS WC. *Relationship between coronary thrombosis and myocardial infarction.* Mod Concepts Cardiovasc Dis. 1972;41:7-10.
50. DEWOOD MA, SPORES J, NOTSKES R, MOUSER LT, BURROUGHS R, GOLDEN MS, LANG HT. *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction.* N Engl J Med. 1980;303:897-902.
51. NICHOLLS SJ, SIPAHI I, TUZCU EM. *Assessment of progression and regression of coronary atherosclerosis by intravascular ultrasound: a new paradigm shift?* Rev Esp Cardiol. 2006;59:57-66.
52. GLAGOV S, WEISEMBERG E, ZARINS CK, STANKUNAVICIUS R, KOLETTIS GJ. *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.* N Engl J Med. 1987;316:1371-5.
53. BURKE AP, KOLOGDIE FD, FARB A, WEBER D, VIRMANI R. *Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis.* Circulation. 2002;105:297-303.
54. ALFONSO F, BOTAS J. EDITORS. *Intracoronary Diagnostic Techniques.* McGraw-Hill. Madrid. 2003.
55. ALFONSO F, MACAYA C, GOICOLEA J, IÑIGUEZ A, HERNANDEZ R, ZAMORANO J, PEREZ-VIZCAYNO MJ, ZARCO P. *Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease.* Am Heart J. 1994;127:536-44.
56. ALFONSO F, GOICOLEA J, HERNANDEZ R, SEGOVIA J, SILVA JC, PEREZ-VIZCAYNO MJ, ROLLAN MJ, BAÑUELOS C, MACAYA C. *Findings of coronary angiography in angiographically normal coronary segments of patients with coronary artery disease.* Am Heart J. 1995;130:987-93.
57. NISSEN SE, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P, BROWN BG, GANZ P, VOGEL RA, CROWE T, HOWARD G, COOPER CJ, BRODIE B, GRINES CL, DEMARIA AN. *Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial.* JAMA. 2004;291:1071-80.
58. NISSEN SE, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P, CROWE T, SASIELA WJ, TSAI J, ORAZEM J, MAGORIEN RD, O'SHAUGHNESSY C, GANZ P. *Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease.* N Engl J Med. 2005;352:29-38.

59. NISSEN SE, NICHOLLS SJ, SIPAHI I, LIBBY P, RAICHLIN JS, BALLANTYNE CM, DAVIGNON J, ERBEL R, FRUCHART JC, TARDIF JC, SCHONHAGEN P, CROWE T, CAIN V, WOLSKI K, GOORMASTIC M, TUZCU EM; ASTEROID INVESTIGATORS. *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. JAMA. 2006;295:1556-65.
60. KAWASAKI M, SANO K, OKUBO M, YOKOYAMA H, ITO Y, MURATA I, TSUCHIYA K, MINATOGUCHI S, ZHOU X, FUJITA H, FUJIWARA H. *Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound*. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1946-53.
61. TAKANO M, MIZUNO K, YOKOYAMA S, SEIMIYA K, ISHIBASHI F, OKAMATSU K, UEMURA R. *Changes in coronary plaque color and morphology by lipid-lowering therapy with atorvastatin: serial evaluation by coronary angiography*. J Am Coll Cardiol. 2003;42:680-6.
62. DOYLE B, CAPLICE N. *Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2073-80.
63. KOLOGDIE FD, GOLD HK, BURKE AP, FOWLER DR, ET AL. *Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma*. N Engl J Med. 2003;349:2316-25.
64. WARTMAN WB. *Occlusion of the coronary arteries by hemorrhage into their walls*. Am Heart J. 1938;15:459-70.
65. VON ROKITANSKY C. *A manual of pathological anatomy. Vol 4, Day GE, trans. London. Sydenham Society 1952;261*.
66. DAVIES MJ, BLAND MJ, HNAGARTNER WR, ANGELINI A, THOMAS AC. *Factors influencing the presence of absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death*. Eur Heart J. 1989;10:203-8.
67. BURKE AP, KOLOGDIE FD, FARB A, ET AL. *Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression*. Circulation. 2001;103:934-40.
68. GOULD KL, LIPSCOMB K. *Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance*. Am J Cardiol. 1974;34:48-55.
69. CANDELL-RIERA J, MARTÍN-COMÍN J, ESCANED J, PETEIRO J. *Physiologic evaluation of coronary circulation. Role of invasive and non invasive techniques*. Rev Esp Cardiol. 2002;55:271-91.
70. ABIZAID AS, MINTZ GS, MEHRAN R, ABIZAID A, LANSKY AJ, PICHARD AD, SATLER LF, WU H, PAPPAS C, KENT KM, LEON MB. *Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions*. Circulation. 1999;100:256-61.
71. DE LA TORRE HERNÁNDEZ JM, RUIZ-LERA M, FERNÁNDEZ-FRIERA L, RUISANCHEZ C, SAINZ-LASO F, ZUECO J, FIGUEROA A, COLMAN T. *Prospective use of an intravascular ultrasound-derived minimum lumen area cut-off value in the assessment of intermediate left main coronary artery lesions*. Rev Esp Cardiol. 2007;60:811-6.
72. TRAUPE T, GLOEKLER S, DE MARCHI SF, WERNER GS, SEILER C. *Assessment of the human coronary collateral circulation*. Circulation. 2010;122:1210-20.
73. PIJLS NH, DE BRUYNE B, PEELS K, VAN DER VOORT PH, BONNIER HJ, BARTUNEK J, KOOLEN JJ, KOOLEN JJ. *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses*. N Engl J Med. 1996;334:1703-8.
- 73a. SEN S, ESCANED J, MALIK IS, ET AL. *Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study*. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1392-402.
74. KAUL S, ITO H. *Microvasculature in acute myocardial ischemia: Part 1. Evolving concepts in pathophysiology diagnosis and treatment*. Circulation. 2004;109:146-9.
75. JAYAWEERA AR, WEI K, COGGINS M, ET AL. *Role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography*. Am J Physiol. 1999;277:H2363-72.
76. BAUMGART D, HAUDE M, GOERGE G, GE J, VETTER S, DAGRES N, HEUSCH G, ERBEL R. *Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve*. Circulation. 1998;98:40-6.
77. BEKKERS SC, YAZDANI SK, VIRMANI R, WALTENBERGER J. *Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis*. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1649-60.
78. SABIA PJ, POWERS ER, JAYAWEERA AR, RAGOSTA M, KAUL S. *Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography*. Circulation. 1992;85:2080-9.
79. RENTROP KP, COHEN M, BLANKE H, PHILLIPS RA. *Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects*. J Am Coll Cardiol. 1985;5:587-92.
80. MEIER B, LUETHY P, FINCI L, STEFFENINO GD, RUTISHAUSER W. *Coronary wedge pressure in relation to spontaneously visible and recruitable collaterals*. Circulation. 1987;75:906-13.
81. FALK E. *Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi*. Br Heart J. 1983;50:127-34.
82. QIAO JH, FISHBEIN MC. *The severity of coronary atherosclerosis at sites of plaque rupture with occlusive thrombosis*. J Am Coll Cardiol. 1991;17:1138-42.
- 82a. NARULA J, NAKANO M, VIRMANI R, ET AL. *Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques*. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1041-51.
83. SCHAAR JA, MULLER JE, FALK E, ET AL. *Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques: report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece*. Eur Heart J. 2004;25:1077-82.
84. MOTOYAMA S, SARAI M, HARIGAYA H, ANNO H, INOUE K, HARA T, NARUSE H, ISHII J, HISHIDA H, WONG ND, VIRMANI R, KONDO T, OZAKI Y, NARULA J. *Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome*. J Am Coll Cardiol. 2009;54:49-57.
85. ALFONSO F. *Noninvasive detection of vulnerable plaques: are we there yet?* J Am Coll Cardiol. 2010;55:1163.
86. TAKARADA S, IMANISHI T, ISHIBASHI K, TANIMOTO T, KOMUKAI K, INO Y, KITABATA H, KUBO T, TANAKA A, KIMURA K, MIZUKOSHI M, AKASAKA T. *The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in*

- patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:766-72.
87. QIAO JH, DOHERTY TM, FISHBEIN MC, SALUSKY IB, LUTHRINGER DL, FITZPATRICK LA, SHAH PK, RAJAVASHISTH TB. *Calcification of the coronary arteries in the absence of atherosclerotic plaque.* *Mayo Clin Proc.* 2005;80:807-9.
 88. EHARA S, KOBAYASHI Y, YOSHIYAMA M, SHIMADA K, SHIMADA Y, FUKUDA D, NAKAMURA Y, YAMASHITA H, YAMAGISHI H, TAKEUCHI K, NARUKO T, HAZE K, BECKER AE, YOSHIKAWA J, UEDA M. *Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study.* *Circulation.* 2004;110:3424-9.
 89. ALFONSO F. *Insights provided by new invasive imaging techniques into the biopathology of unstable angina.* *Rev Esp Cardiol.* 1999;52 Suppl 1:23-38.
 90. FUJII K, KOBAYASHI Y, MINTZ GS, ET AL. *Intravascular ultrasound assessment of ulcerated plaques.* *Circulation.* 2003;108:2473-8.
 91. GÖSSL M, VON BIRGELEN C, MINTZ GS, ET AL. *Volumetric assessment of ulcerated ruptured coronary plaques with three-dimensional intravascular ultrasound in vivo.* *Am J Cardiol.* 2003;91:992-6.
 92. MIZUNO K, SATOMURA K, MIYAMOTO A, ET AL. *Angioscopic evaluation of coronary-artery in acute coronary syndromes.* *N Engl J Med.* 1992;326:287-91.
 93. ALFONSO F, GOICOLEA J, HERNANDEZ R, ET AL. *Angioscopic findings during coronary angioplasty of coronary occlusions.* *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:135-41.
 94. ALFONSO F, SEGOVIA J, GOICOLEA J, ET AL. *Angioscopic characteristics of coronary narrowing in patients with recurrent myocardial ischemia after myocardial infarction.* *Am J Cardiol.* 1997;79:1394-6.
 95. ALFONSO F, HERNANDO L. *Intravascular ultrasound tissue characterization: I like the rainbow but...what's behind the colours?* *Eur Heart J.* 2008;29:1701-3.
 96. INO Y, KUBO T, TANAKA A, ET AL. *Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study.* *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:76-82.
 97. KUBO T, IMANISHI T, TAKARADA S, ET AL. *Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction. Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography.* *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:933-9.
 - 97a. PRATI F, UEMURA S, SOUTEYRAND G, ET AL. *OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap.* *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:283-7.
 98. TEARNEY GJ, YABUSHITA H, HOUSER SL, ARETZ HT, JANG IK, SCHLENDORF KH, KAUFFMAN CR, SHISHKOV M, HALPERN EF, BOUMA BE. *Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography.* *Circulation.* 2003;107:113-9.
 99. STEFANADIS, L. DIAMANTOPOULOS AND C. VLACHOPOULOS 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;99:1965-71.
 100. YAMAGISHI M, TERASHIMA M, AWANO K, KIJIMA M, NAKATANI S, DAIKOKU S, ITO K, YASUMURA Y, MIYATAKE K. *Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome.* *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:106-11.
 101. UCHIDA Y, NAKAMURA F, TOMARU T, MORITA T, OSHIMA T, SASAKI T, MORIZUKI S, HIROSE J. *Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina.* *Am Heart J.* 1995;130:195-203.
 102. STONE GW. *PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) Trial. TCT Late breaking Clinical Trials.* TCT 2009. San Francisco.
 103. DAVIES MJ. *Detecting vulnerable coronary plaques.* *Lancet.* 1996;347:1422-3.
 104. DAVIES MJ, RICHARDSON PD, WOOLF N, KATZ DR, MANN J. *Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content.* *Br Heart J.* 1993;69:377-81.
 105. ALFONSO F, VIRMANI R. *New Morphological Insights on coronary plaque rupture: bridging the gap from anatomy to clinical presentation?* *J Am Coll Cardiol Cardio Interv.* 2011;4:83-6.
 106. FARB A, BURKE AP, TANG AL, LIANG TY, MANNAN P, SMIALEK J, VIRMANI R. *Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death.* *Circulation.* 1996;93:1354-63.
 107. BECKMAN JA, GANZ J, CREAGER MA, ET AL. *Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1618-22.
 - 107a. XU Y, MINTZ GS, TAM A, ET AL. *Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT).* *Circulation.* 2012;126:537-45.
 - 107b. JIA H, ABTAHIAN F, AGUIRRE AD, ET AL. *In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography.* *J Am Coll Cardiol.* 2013. doi:pii: S0735-1097(13)02524-2.
 108. VIRMANI R, KOLOGIE FD, BURKE AP, FINN AV, GOLD HK, TULENKO TN, WRENN SP, NARULA J. *Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2054-61.
 109. KLONER RA, GANOTE CE, JENNINGS RB. *The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog.* *J Clin Invest.* 1974;54:1496-508.
 110. ERBEL R, HEUSCH G. *Coronary micromobilization.* *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:22-4.
 111. GALLAGHER KP, OSAKADA G, KEMPER WS, ET AL. *Cyclical coronary flow reductions in conscious dog equipped with ameroid constrictors to produce severe coronary narrowing.* *Basic Res Cardiol.* 1985;80:100-6.

Patofisiología de la enfermedad coronaria

Fernando Alfonso Manterola

112. JORGENSEN L, ROWSELL HC, HOVIG T, ET AL. *Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and myocardial infraction in swine*. Lab Invest. 1967;616-44.
113. FALK E. *Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion*. Circulation. 1985;71:699-708.
114. DAVIES MJ, THOMAS AC, KNAPMAN PA, ET AL. *Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death*. Circulation. 1986;73:418-27.
115. WO KC, LIMA JA. *Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments*. Circ Res. 2003;93:1146-58.
116. RAHIMTOOLA SH. *The hibernating myocardium*. Am Heart J. 1989;117:211-21.
117. HEYNDRICKX GR, MILLARD RW, MCRITCHIE RJ, MAROKO PR, VATNER SF. *Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs*. J Clin Invest. 1975;56:978-85.
118. BRAUNWALD E, KLONER RA. *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction*. Circulation. 1982;66:1146-9.
119. RUIZ-MEANA M, GARCÍA-DORADO D. *Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction*. Rev Esp Cardiol. 2009;62:199-209.
120. GARCIA-DORADO D, GONZALEZ MA, BARRABÉS JA ET AL. *Prevention of ischemic rigor contracture during coronary occlusion by inhibition of Na⁺/H⁺ exchange*. Cardiovasc Res. 1997;35:80-9.