

.

**ATEROSCLEROSIS Y SUS COMPLICACIONES.  
PROGRESION Y REGRESION**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA DEL**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

**MIEMBRO TITULAR DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA**

# **ATEROSCLEROSIS**

## **DEFINICIÓN**

“La aterosclerosis es una enfermedad vascular de evolución crónica, dinámica y evolutiva que aparece por el concurso de tres factores principales: disfunción endotelial, inflamación y trombosis. Se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias por placas de ateroma que pueden llegar a producir insuficiencia arterial crónica (angina de pecho, isquemia cerebral transitoria o angina mesentérica) o bien déficit agudo de la circulación por trombosis oclusiva (infarto del miocardio, cerebral o mesentérica)”.

## **EL ENDOTELIO Y SU FUNCIÓN (figura 1)**

El endotelio constituye el revestimiento interna de la arteria y constituye la capa íntima de la pared arterial que se encuentra en contacto con la sangre; las plaquetas no interactúan con el endotelio y por ello normalmente no hay trombosis intravascular(1, 2).

El endotelio vascular es una estructura simple, ya que está constituida por una sola capa de células que recubre el interior de las arterias. Sin embargo, las funciones de esta estructura son muy complejas y se requiere de su integridad para una función vascular normal. En efecto, las células endoteliales son metabólicamente activas y el concepto de que el endotelio constituía solamente la frontera del contacto con la sangre circulante ya ha quedado atrás, debido a que son tantas y tan importantes sus funciones, que realmente se ha llegado a

considerar actualmente al endotelio como un órgano multifuncional. En el **Cuadro 1** se enumeran las funciones que realiza dicha estructura.

Normalmente, el endotelio secreta sustancias vasodilatadoras, de las cuales la más importante es el óxido nítrico (ON), pero también secreta prostaglandinas (PGI<sub>2</sub>) y factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)(3).

Por otro lado, también secreta sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, y factor constrictor derivado del endotelio (EDCF)(1-3).

El tono vascular depende del equilibrio entre ambos sistemas y la posibilidad que para responder a ellos tiene el músculo liso vascular. Normalmente hay un predominio del sistema vasodilatador, el cual también inhibe el crecimiento del músculo liso; por el contrario, el sistema vasoconstrictor también promueve la hiperplasia o hipertrofia del músculo liso(3). Normalmente el endotelio regula la vasomoción, inhibe la actividad plaquetaria, mantiene el equilibrio entre trombosis y fibrinólisis y regula la actividad de las células inflamatorias en la pared del vaso(1,2).

Como se mencionó, el principio mediador de estas funciones es el óxido nítrico. Esta sustancia se secreta en forma continua manteniendo el tono vasomotor, asimismo, al activar el inhibidor del factor nuclear Kappa B (4) se mantiene bloqueado el proceso de síntesis y secreción de citocinas inflamatorias. Por lo que la presencia del ON en el endotelio vascular es también indispensable para mantener inhibida la inflamación evitando la agregación plaquetaria y la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial. Normalmente el endotelio es una superficie no trombogénica a través de la producción de óxido nítrico, activador tisular del plasminógeno y heparansulfatos(1 y 3).

Los procesos que agreden la estructura endotelial, pueden llegar a producir “disfunción del endotelio” (2,3) a través de mediadores inflamatorios como las citocinas (4 y 5) o las endotoxinas producidas por algunas bacterias. Estos agresores pueden, a su vez, inducir la expresión de potentes factores procoagulantes en el endotelio vascular, que no sólo promueven la coagulación intravascular, sino que también alteran la permeabilidad endotelial y producen estimulación local de otras sustancias vasoactivas tales como el factor activador plaquetario(2).

### **ESTRÉS OXIDATIVO (6)**

Normalmente en el proceso del metabolismo celular normal el oxígeno sufre reducciones univalentes que generan aniones superóxido ( $O_2^-$ ) que se han denominado **radicales de oxígeno libres** y normalmente sus concentraciones son despreciables. Sin embargo, en condiciones patológicas como hipertensión arterial (7), aumento de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II (8), tabaquismo (9, 10), resistencia a la insulina (11, 12), diabetes mellitus (13), hipercolesterolemia (14), se activa la oxidasa de la nicotinamida-adenina-nucleotidofosfato (OXIDASA DE NAD (P) H, la cual es la mayor productora de radicales superóxido como el peroxinitrito ( $OONO^-$ ); peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radicales hidróxilo ( $OH^-$ ), radicales lipídicos, etc. y la presencia de estos radicales superóxido inactivan al óxido nítrico (ON) lo que da origen a la **disfunción endotelial**.(2,3)

## **DISFUNCIÓN ENDOTELIAL (figura 2)(2,3)**

El efecto de la hipercolesterolemia (14,15), al tabaquismo (9,10), el aumento de los niveles de angiotensina II (8), la obesidad (11,12), la hipertensión arterial (7), la resistencia a la insulina (11,12), la diabetes mellitus (13), y la hiperhomocistinemia (16), factores de riesgo aterogénico (**figura 2**) se conjugan para activar a la oxidasa de la nicotinamida adenina-dinucleotido-fosfato (NAD (P) H) cuya potente acción genera radicales de oxígeno libres, especialmente el peroxinitrito ( $OO\ NO^-$ ) y estas a su vez inactivan la sintetasa de óxido nítrico (ONS) con lo cual decrece rápidamente la concentración de óxido nítrico (ON) en el endotelio de concentración de óxido nítrico (ON) en el endotelio vascular (6) y ello trae consigo un sinnúmero de consecuencias moleculares que resultan deletéreas para la función de las arterias; así, se favorece la expresión de los proto-oncogenes C-fos y C-jun que promueven hipertrofia vascular y por ello lo tanto aumento de las resistencias vasculares, por otro lado, se activa el factor nuclear Kappa B (8) que a su vez promueve la expresión de interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), E-selectina, moléculas de adhesión de los monocitos, factor quimiotáctico de los monocitos y proteína C reactiva (PCR) (17 y 18) citocinas con un potente efecto inflamatorio(19); asimismo, también aparece la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LdL), acción con un enorme poder inflamatorio en el endotelio vascular; finalmente, la disfunción endotelial también favorece la expresión de las metalomateinasas enzimas que digieren la elastina y la colágena. Todas estas acciones conducen a un intenso efecto inflamatorio del endotelio vascular que provocan su erosión o ruptura y esta acción es la culmina por un lado con la progresión del proceso ateroscleroso que va ocluyendo paulativamente la

luz de las arterias o (en relación con la angina de pecho) y por otro favorece la ruptura del endotelio vascular que constituye la génesis de los síndromes isquémicos agudos (angina inestable o infarto del miocardio)(14,19).

### **Lesión endotelial**

Cuando por cualquier razón (estrés de razonamiento, inflamación, sustancias proteolíticas, etc.) hay denudación del endotelio, las plaqueta se adhieren a la colágena contenido en la intima a través de sus receptores Ia/Ib a este fenómeno se le denomina **adhesión plaquetaria (figura 3-A)** en un intento de reparar la lesión endotelial, lo cual es seguido de agregación plaquetaria o sea se forman conglomerados de plaquetas que se fijan a otras a través de redes de fibrina que se unen a los receptores IIb/IIIa de las plaquetas (**figura 3-B**). De esta manera se forma el "trombo blanco" que repara la denudación endotelial. (**Figura 3C**) (20).

En conclusión cuando se presenta denudación endotelial la adhesión y la agregación plaquetaria restauran la integridad del endotelio, cabe mencionar que en la lesión endotelial juegan un papel primordial las células progenitoras endoteliales que se movilizan rápidamente hacia el sitio lesionado (2 y 21). Para lograr su restauración.

### **ATEROSCLEROSIS**

La falta de receptores hepáticos o su disminución por un lado, o la sobre saturación de estos por dietas altas en colesterol conducen a que el **colesterol** circulante en lugar de ir al hígado a cumplir sus funciones metabólicas y estructurales (formación de hormonas, de enzimas construcción de membranas o de tejidos, etc.) circulan en altas concentraciones a través del torrente circulatorio

y estas moléculas son las que penetran al subendotelio y se acumulan en dicho espacio(14).

El sistema inmune reconoce a estas moléculas como un cuerpo extraño por lo que se produce el factor quimiotáctico de los monocitos que junto con la interleucina 1-B, atraen a los monocitos hacia el endotelio y ya cuando estos leucocitos se encuentran en la superficie endotelial, el factor de adhesión de los monocitos (ELAMS), les fija a dicha superficie y por fin a través del factor de migración de los monocitos (MCP) estos penetran el subendotelio y fagocitan a los esteroides del colesterol acumulados en ese sitio y es así como se forman las **células espumosas (figura 4)**(14).

En las células espumosas ocurre un proceso de **oxidación de las LdL** (lipoproteínas de baja densidad) proceso que causa un intenso proceso inflamatorio en el subendotelio (14 y 17), lo cual por un lado promueve la síntesis de colágena, por otro la migración de células de músculo liso de la capa media de la pared vascular con el objeto de formar una capa fibrosa que aisle el proceso inflamatorio en el subendotelio y finalmente se activa el sistema inmune a través del cual hay migración de los linfocitos T hacia el proceso inflamatorio (**figura 5**) de esta manera se forma la placa de ateroma que queda constituida por el **núcleo lipídico** (ésteres de colesterol y células espumosas) y una **capa fibrosa** que aísla al problema inflamatorio (células del músculo liso y colágena). (**figura 6**) (14).

Constituida la placa de ateroma puede sufrir pequeñas erosiones endoteliales lo cual es reparado por adhesión y agregación plaquetaria (**figura 7**) (3 y 7) (20) así como células progenitoras endoteliales (4). Este proceso cuando se repite en el tiempo va haciendo crecer la placa de ateroma, la arteria expande hacia fuera a

través de su lamina elástica, de tal manera, que al crecer hacia fuera la pared vascular, la luz de la arteria se preserva (**figuras 8 y 9**) a este fenómeno se le denomina “Remodelación vascular compensadora” o fenómeno de Glagov y por ello, la arteria no se obstruye. El fenómeno de Glagov explica el porque una arteriografía coronaria puede ser completamente normal (**figura 10A**) en presencia de una placa de ateroma de tamaño significativo (**figura 10B**), por lo que ante un cuadro clínico sugestivo de angina inestable en el que la arteriografía coronaria resulta aparentemente normal, se debe realizar ultrasonido intracoronario (**figura 10B**).

Sin embargo, si el proceso de erosión endotelial continúa apareciendo a pesar del fenómeno de Glagov, la luz de la arteria se va obstruyendo en forma progresiva (**figura 8c**, hasta poder llegar a ser una obstrucción crítica (**figura 8d**), así, el proceso de aterosclerosis coronaria puede comportarse con remodelación vascular positiva (fenómeno de Glagov), en el que el paciente se encuentra asintomático, pero estas placas predisponen tenga un síndrome coronario agudo (angina inestable) (**figura 8b, 9, 10 y 11a**) (14 y 19) (ver adelante), mientras que la remodelación vascular negativa es la responsable de la aparición de **angina de pecho (figura 11b)**(19) ya que conforme la obstrucción coronaria progresa, el flujo coronario en la región afectada se reduce y en consecuencia durante el reposo la perfusión coronaria puede ser normal, pero cuando se realiza un ejercicio y aumenta el consumo de O<sub>2</sub> de la región irrigada por la arteria obstruida, el flujo coronario es insuficiente para cumplir la demanda metabólica (desequilibrio aporte-demanda) y aparece isquemia miocárdica cuya traducción clínica es la **angina de esfuerzo**: dolor retroesternal opresivo en estrecha relación con el



esfuerzo que desaparece entre 5 y 15 minutos después de adoptar el reposo, claudicación intermitente cuando hay una obstrucción vascular de la circulación femoral o poplíteica en la que la isquemia aparece al caminar; y cesa con el reposo finalmente es también la causa de la angina mesentérica: dolor abdominal que aparece después de comer.

### **Placa vulnerable y placa estable (figura 12)**

Como se mencionó la placa de ateroma se conforma con dos componentes principales: el núcleo lipídico (colesterol y células espumosas) y la membrana fibrosa (células de músculo liso y colágena) (**figuras 5 y 6**) (14). Como realmente en la placa aterosclerosa, en si se libra una intensa respuesta inflamatoria (17) que mantiene una gran actividad metabólica e inmune; así, entre mayor cantidad de núcleo lipídico, mayor oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LdL) mayor concentración de **factor tisular** y mayor concentración de linfocitos T; asimismo, entre menor espesor tenga la membrana fibrosa mayor posibilidad de que se erosione o se fracture y de lugar a un evento coronario agudo; por esta razón las placas que contienen un gran núcleo lipídico y una membrana fibrosa delgada son las más susceptibles a producir síndromes coronarios agudos (ver adelante) a pesar de que no son placas obstructivas por tener remodelación vascular positiva (fenómeno de Glagov)(**figuras 8,9,10**) y por eso se les ha denominado **placas vulnerables (figura 12)**. Por otro lado, las placas aterosclerosas que contienen un núcleo lipídico pequeño y una membrana fibrosa gruesa, son menos susceptibles a condicionar síndromes isquémicos agudos, pero si la obstrucción vascular es importante darán lugar a isquemia con el

aumento del esfuerzo (angina de pecho, claudicación intermitente o angina mesentérica) (**figura 12**) (14 y 19).

### **Vulnerabilidad de la placa (figura 12)**

Como ya fue mencionado a mayor núcleo lipídico y a menor grosor de la capa fibrosa la placa es más vulnerable, sin embargo no son los únicos factores que influyen en la vulnerabilidad de la placa sino que también a mayor intensidad del proceso inflamatorio la placa es más susceptible a sufrir erosiones o ruptura de la placa fibrosa (más vulnerable)(19) el estrés mecánico que se traduce en el estrés de razonamiento también influye en la posibilidad de que la membrana fibrosa se erosione o sufra de rupturas. Es por ello que el aumento de la presión arterial y el aumento de la velocidad circulatoria, también influyen negativamente en la vulnerabilidad de la placa. Por el contrario, cuando la capa fibrosa es gruesa, el proceso inflamatorio es leve, el núcleo lipídico es pequeño por lo que la placa aterosclerosa es menos vulnerable (14,19).

### **Síndromes coronarios agudos (figura 13).**

Cuando existe una placa aterosclerosa vulnerable, puede sufrir de erosiones o ruptura. Conviene mencionar que en las células espumosas existe una sustancia que posee un importante efecto pro-coagulante al que se ha denominado **factor tisular**(14 y 17) y cuando se produce una **erosión** en la membrana fibrosa, esta es reparada por adhesión y agregación plaquetaria (trombo blanco) (**figura 3**) y algo del trombo rojo producido por el factor tisular, con el tiempo favorece la progresión oclusiva de las placas de ateroma (**figura 7**) (14,19,20).

Pero si la membrana fibrosa es delgada y sufre una ruptura franca, el factor tisular se ponen en contacto con la sangre e inmediatamente se activa la cascada de la coagulación que desencadena trombosis coronaria (**figura 13**). Si el trombo ocluye completamente la arteria dará lugar a un infarto del miocardio transmural (infarto “Q”) o a muerte súbita, pero si la oclusión coronaria es subtotal dará lugar a un cuadro clínico de **angina inestable** o a infarto subendocárdico (**figura 13**).

### **Fisiopatología de la ruptura de la placa (figura 14)(14,17,19)**

En la placa aterosclerosa el músculo liso activado dentro de la membrana fibrosa sintetiza colágena y elastina con lo que la membrana fibrosa se fortalece y aumenta de espesor (placa menos vulnerable); sin embargo la presencia de linfocitos T en el núcleo lipídico sintetizan interferona –  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) que por un lado inactiva a las células del músculo liso las que dejan de sintetizar colágena y elastina y por otro, la misma INF- $\alpha$  activa a las células espumosas para producir proteasas, colagenasas, gelatinasas enzimas proteolíticas que digieren a la membrana fibrosa y en el mismo sentido activan el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el factor quimiotáctico de los monocitos (M-CSF) y el factor de migración de los monocitos (MCP-1); por lo que al dejar de sintetizarse colágena y elastina al mismo tiempo que se adelgaza la membrana fibrosa se favorece y/o se produce la ruptura membrana fibrosa, lo cual da lugar a un evento isquémico agudo, al ponerse en contacto el factor tisular con la sangre.

Al igual que en los eventos agudos y crónicos coronarios, la placa vulnerable da lugar a isquemia cerebral transitoria o trombosis cerebral, en la circulación de los miembros inferiores, claudicación intermitente durante el reposo o trombosis de la

circulación periférica, o bien en la circulación mesentérica angina o trombosis. En la **figura 15** se puede ver un corte de una arteria coronaria con una placa aterosclerosa que tiene una membrana fibrosa gruesa pero, se aprecia adelgazamiento de la misma en un sitio (entre flechas), que hace a la arteria vulnerable.

### **Angina inestable (figura 16)**

Cuando la placa de ateroma sufre erosiones por microrrupturas, la agregación plaquetaria y la trombina producen microtrombosis in situ repetidas y ello favorece la obstrucción progresiva de la arteria (siga las flechas delgadas) hasta la obstrucción progresiva de la arteria (siga las flechas delgadas) hasta la obstrucción total.

Cuando por el contrario, se rompe una placa vulnerable cargada de lípidos y con membrana fibrosa delgada; se pone en contacto el **factor tisular** contenido en el núcleo lipídico con la sangre hecho que activa la cascada de coagulación en forma inmediata, al mismo tiempo que se desencadena la agregación plaquetaria, y así, el complejo **factor tisular – sangre** produce de inmediato trombosis in situ, en ese momento aparece dolor retroesternal causado por la isquemia miocárdica aguda, pero al mismo tiempo se dispara un sistema de fibrinólisis endógena que produce lisis del coágulo, se reperfunde el miocardio y con ello desaparece el dolor precordial; en este momento, se establece una lucha entre la cascada de la coagulación que produce trombosis y el sistema fibrinolítico que causa lisis del coágulo y de esta forma, aparece dolor precordial de intensidad variable en el reposo cuando aparece trombosis coronaria, y desaparición del dolor cuando se

produce lisis del coagulo y se reperfundes el miocardio (siga las flechas gruesas). A la lucha entre estos dos sistemas, se debe la aparición y desaparición del dolor precordial que el paciente y de los cambios electrocardiográficos que aparecen durante el episodio de dolor (**figura 17**) y los mismos que desaparecen al haber cesado el dolor (**figura 18**). Este cuadro de inestabilidad clínica y electrocardiográfica constituyen un preámbulo para la trombosis coronaria que ocluya en forma completa la arteria (infarto del miocardio transmural) o en forma parcial (infarto subendocárdico). En efecto, si durante este episodio de inestabilidad clínica prevalece el sistema fibrinolítico, la arteria queda permeable y el paciente puede quedar asintomático, pero si por el contrario, prevalece la cascada de la coagulación se produce trombosis coronaria y por lo tanto, infarto del miocardio.

En la **figura 19** se muestra una arteriografía de la coronaria derecha en la que la flecha muestra un trombo intracoronario: suboclusivo en un paciente con angina inestable que desaparece 6 días después y en la **figura 20** se muestra la ruptura de una placa inestable.

### **Infarto del miocardio subendocárdico (infarto “no Q”)**

Cuando la ruptura de la placa inestable produce trombosis coronaria suboclusiva (**figura 21**), da lugar a un cuadro clínico de infarto del miocardio caracterizado por dolor retroesternal opresivo, intenso, puede irradiar hacia ambos hombros y/o al cuello y/o al brazo izquierdo con una duración que supera los 30 minutos y que puede acompañarse de palidez y diaforesis; característicamente el

electrocardiograma enseña solo infradesnivel del segmento ST, sin que aparezcan ondas “Q” patológicas (**figura 22**).

### **Infarto Del miocardio transmural (infarto con onda “Q”)**

Cuando una placa vulnerable produce un cuadro de angina inestable y predomina la cascada de la coagulación sobre la fibrinólisis, el cuadro culmina con la oclusión total de la arteria (**figuras 23, 24**) caracterizado por la súbita aparición de dolor retroesternal de intensidad rápidamente creciente en intensidad hasta ser insoportable con sensación de muerte inminente acompañado de diaforesis, palidez profusa, fría, que puede durar por horas.

Este cuadro también puede ser la culminación de un cuadro de angina inestable o por fin, el paciente puede presentar muerte súbita sin ningún síntoma prodrómico y en la autopsia se encuentra trombosis coronaria total (**figura 25**)(14,17,19).

### **Magnitud del problema**

En la Unión Americana fallecen 1.2 millones de pacientes por un evento coronario cada año; esto es 1 evento cada 26 seg. y una muerte cada minuto; asimismo 700,000 sujetos sufren un evento vascular cerebral por año (aproximadamente, un evento cada 45 seg. una muerte cada 3 minutos). Como se puede ver, la mortalidad por complicaciones consecutivas a complicaciones de aterosclerosis (22); así, la mortalidad por estos problemas vasculares, son los eventos terminales de la diabetes mellitus, del tabaquismo, de la hipertensión arterial, del síndrome metabólico, de la hipercolesterolemia y de la obesidad, o sea, la enfermedad

coronaria y cerebrovascular han superado a cualquier otra causa de muerte en los países industrializados (23).

Tradicionalmente la prueba de esfuerzo, la gammagrafía cardiaca, el ecocardiograma dinámico, el angiotac coronario y arteriografía coronaria, son los métodos tradicionales para establecer el diagnóstico de enfermedad coronaria o cerebrovascular, a través de la demostración de isquemia coronaria, cerebrovascular o periférica. Sin embargo, cuando se establece el diagnóstico en estas condiciones con métodos convencionales, la enfermedad vascular es hemodinámicamente importante, en otras palabras, es ya una enfermedad avanzada.

### **Estudio de la función endotelial**

Como se mencionó, el endotelio tiene en sí, una función anti-aterogénica ya que normalmente mantiene equilibrio y la regulación del tronco vascular (1,3) evita la trombogénesis al inhibir la adhesión y agregación plaquetaria la proliferación del músculo liso, la adhesión de los monocitos a la superficie endotelial, inhibe la inflamación a través de la síntesis del inhibidor del factor nuclear kappa B, favorece la síntesis del activador del plasminógeno, etc. (1,3) . El estímulo mas poderoso para la liberación del ON es el estrés de razonamiento, efecto denominado “dilatación vascular mediada por flujo” (24). Este efecto, es el que se aprovecha para estudiar la función endotelial, por métodos no invasivos (24).

### **Ultrasonido de la arterial humeral (24).**

#### **Preparación del paciente**

1. Ayuno de 12 hrs.

2. No debe de fumar, ingerir café, alimentos ricos en grasa, vitamina C, 6 hrs. antes del estudio.
3. No debe realizar ejercicio previo al estudio.
4. No deben ingerir medicamentos con efectos vasculares (digital, betabloqueadores, vasodilatadores, inhibidores de la ECA, o ARA-II, etc.).
5. El estudio no debe ser realizado en mujeres durante su periodo menstrual.

### **Técnica del estudio.**

Después de un período de reposo en posición supina (10 minutos) con el brazo extendido, se obtiene la imagen de la arteria humeral mediante un transductor ultrasónico de 7 MHz (7-12 MHz) acoplado a un software vascular modo B con imagen de Doppler codificado en color y Doppler con monitoreo electrocardiográfico.

Se obtiene la imagen de la arteria humeral en un plano longitudinal (figura 26-A) en donde se pueda observar con nitidez las paredes anterior y posterior de la superficie interna del vaso a nivel de la onda T del ECG.

Se coloca un manguito de esfignomanometro y se comprime el brazo a una presión de 30 a 50 mmHg por arriba de la presión sistólica por un periodo de 3 a 5 min. o hasta que aparece dolor en la mano (se produce isquemia); se desinfla el manguito e irrumpe bruscamente el flujo hacia la mano (estrés de razonamiento), lo cual genera la producción de ON y consecutivamente ocurre vasodilatación significativa (aumento del diámetro del vaso) y 30 a 60 segundos después se hace una segunda medición de la arteria humeral. Normalmente por este mecanismo, aumenta el diámetro del vaso por lo menos un 10% en relación con el obtenido en el estudio basal (**figura 26B**); este hecho identifica la normalidad de la función



vascular mediada por la función endotelial. Cuando la dilatación mediada por flujo no aparece o la arteria se dilata < del 10% en relación con el diámetro basal (**figura 26-A**) se identifica la presencia de **disfunción endotelial**. La dilatación mediada por flujo mayor del 10% identifica a los sujetos en los que la función endotelial es normal con una sensibilidad y valor predictivo negativo de 95% para reconocer sujetos con función endotelial normal y bajo riesgo para enfermedad coronaria (25); por el contrario la presencia de **disfunción endotelial** identificada por este medio, identifica a los pacientes con presencia y/o progresión de **aterosclerosis** en cualquier territorio vascular (26). En un metanálisis de 10 estudios a corto y largo plazo con mas de 2500 pacientes (2), se demostró una relación estrecha entre la presencia de disfunción endotelial y eventos cardiovasculares por complicaciones de enfermedad aterosclerosa manifestados por muerte cardiaca, infarto del miocardio, angina de pecho y revascularización coronaria, con lo que se ha demostrado que la disfunción endotelial, es un antecesor directo de eventos coronarios y cerebrovasculares (27).

### **Estudio del grosor íntima/media (GIM)**

Mediante ultrasonido carotideo pueden estudiarse las paredes arteriales y en especial el **grosor íntima-media**; en efecto mediante un transductor de alta frecuencia (8 a 12 MHz) acoplado a un programa para estudio vascular, se puede llevar a cabo este estudio (28). El paciente debe de estar en ayunas. Se coloca al paciente en posición supina y con ligera extensión y lateralización del cuello, se ubican, primero la arteria carotida común y enseguida la **carotida interna** (ACI). Se aplica el transductor y a través de un corte longitudinal de ambas carotidas se mide el **grosor íntima-media** (**Figuras 27, 28 y 29**).

Normalmente el GIM debe ser menor a 0.8 mm; cuando, la medida es mayor significa que ese esta ya formando una placa aterosclerosa, estudios prospectivos (**figura 30**) han demostrado que a mayor GIM se incrementa progresivamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares (28,31), por lo que en la actualidad es un método incruento, no invasivo, no doloroso, fácilmente disponible y relativamente barato para conocer el factor de riesgo aterogénico tanto en pacientes asintomáticos (prevención primaria) como en aquellos otros que ya han sufrido un evento vascular cardiaco o cerebral prevención secundaria (30,31).

En años recientes se ha logrado demostrar la presencia de **disfunción endotelial** a través de arteriografía coronaria (32) y posteriormente por estudios no invasivos a través de estudios ultrasónicos (29,30) que como se mencionó esta manifestación es la más precoz del inicio de aterosclerosis (28).

### **Progresión de aterosclerosis**

**Prevención primaria** “Se denomina así a las acciones terapéuticas no farmacológicas o farmacológicas que intentan evitar las complicaciones vasculares de la aterosclerosis a través de evitar su inicio o su progresión”.

El programa de prevención primaria debe de iniciarse en todo aquel sujeto que tenga antecedentes familiares de hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus o bien que el mismo presente uno o varios de los factores de riesgo aterogénico anotados para lograr reconocer a estos pacientes es indispensable llevar a cabo un estudio clínico completo en personas asintomáticas y para ello, es menester que haya programas

de salud preventiva que informen a la población la conveniencia de la visita médica de sujetos jóvenes o en la edad media de la vida asintomáticos.

El programa de **prevención primaria** tiene el objetivo específico de evitar la **aparición o progresión de la aterosclerosis**, (21) para lograr este objetivo, es indispensable el diagnóstico precoz de la presencia de los factores de riesgo aterogénicos en estos sujetos asintomáticos (diagnóstico de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, etc. (6); enseguida se debe de practicar estudio de la función endotelial (25,26) y del grosor intima/media (GIM).

El estudio grosor intima/media de las arterias carótidas es un marcador de pronóstico en pacientes asintomáticos; en efecto, en el estudio CHSCRG (28) se llevó a cabo en 5558 personas mayores de 65 años sanos con un seguimiento prospectivo a 6.2 años; de ellos 4476 presentaron infarto del miocardio o trombosis cerebral y puso en evidencia que el aumento del grosor intima/media tiene un valor pronóstico cuantitativamente progresivo para la aparición de enfermedad coronaria y/o cerebrovascular (**figura 30**). Diversos estudios (33,34, 35) han demostrado que la administración de estatinas es capaz de evitar la progresión del aumento de grosor íntima/media (**figura 31**) cuando las cifras de colesterol LdL plasmático se reducen a < de 100 mg/dL o sea esta medida es capaz de evitar la progresión de la aterosclerosis y con ello las complicaciones cardiovasculares (angina, infarto y muerte) y cerebrovasculares (isquemia cerebral transitoria y/o trombosis cerebral) (34) de la misma, tal como lo demuestra un metanálisis que agrupa mas de 90,000 pacientes y que confirma los hallazgos estadísticos antes mencionados (35).

## **Regresión de aterosclerosis**

### **Prevención secundaria:**

Cuando el paciente ya ha sufrido un evento cardiovascular o cerebrovascular o cuando se demuestra aumento del grosor íntima/media, o por fin cuando el paciente presenta diabetes mellitus o síndrome metabólico (estos dos últimos son equivalentes a la presencia de aterosclerosis) (36) se debe dar tratamiento médico, en un intento de evitar un nuevo evento cardiovascular (infarto del miocardio y muerte) o cerebrovascular (trombosis cerebral, incapacidad funcional o muerte) o la aparición del primer evento en pacientes con diabetes mellitus y síndrome metabólico.

En un metanálisis en el que participan 90,056 pacientes (37), se demuestra que la reducción significativa del LDL colesterol reduce significativamente y los eventos vasculares, coronarios y cerebrovasculares a 5 años.

En los años recientes se han llevado a cabo estudios en pacientes con enfermedad coronaria asintomática a quienes mediante cateterismo cardíaco, se realiza ultrasonido intracoronario (38 y 39) (**figura 32**); en aquellos que tienen aterosclerosis coronaria no complicada se les cuantifica el volumen de la placa (**figura 33**), enseguida se les administra una estatina a dosis fija; a los pacientes se les realiza c/3 o 4 meses un nuevo estudio de ultrasonido coronario y se cuantifica el volumen de la misma placa, con seguimiento hasta de 2 años (Estudios ASTEROID y REVERSAL (38 y 39). La dosis de estatinas fue alta para reducir el LDL colesterol y cifras menores de 70 mg/dL. Estos estudios demostraron en forma fehaciente la reducción del volumen de la placa (**figuras 34 y 35**) y por lo tanto, por primera vez se demostró que cuando se logra reducir el

colesterol LdL a cifras menores de 70 mg/dL es posible inducir regresión de aterosclerosis y por lo tanto la aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (38) (**figura 36**). En un metanálisis de nueve estudios que agruparon 985 pacientes estudiados con la técnica mencionada corroboran los resultados (40) encontrados en los estudios iniciales. En conclusión La evidencia demuestra que es posible inducir regresión de aterosclerosis (38,39,40).

Finalmente, es bien sabido que la aterosclerosis es muy agresiva en el paciente diabético, por lo que se diseñó un estudio, en el que a un grupo de diabéticos, se les redujo el colesterol LdL a menos de 80 mg/dL y se comparó con otro grupo de pacientes no diabéticos, seguidos en forma prospectiva con ultrasonido coronario (40) y se encontró que la progresión de la aterosclerosis en pacientes no diabéticos en los que se alcanzó la meta de la cifra de LdL colesterol, fue menor que quienes no alcanzaron ese nivel, también menor que los pacientes diabéticos que sí alcanzaron la meta y la progresión fue muy elevada en los pacientes diabéticos que no alcanzaron la meta (**figura 40**); asimismo, en los sujetos no diabéticos se logró una regresión muy significativa de la aterosclerosis coronaria, en comparación con los que no alcanzaron los niveles óptimos, incluso también significativamente mayor que los pacientes diabéticos que si alcanzaron las cifras óptimas y finalmente, la regresión, fue significativamente menor a los diabéticos que no alcanzaron los niveles óptimos de LdL colesterol (**figura 40**). Con respecto a la reducción del volumen de la placa solo se logró en pacientes no diabéticos en quienes se alcanzó un nivel de LdL colesterol < de 80 mg/dL (**figura 40**). En conclusión, la regresión de aterosclerosis se logra en todos los pacientes estudiados excepto en los pacientes diabéticos en los que el LdL es > 80 mg/dL, y

esta regresión siempre es mayor en los pacientes no diabéticos en los que se logra reducir el LdL colesterol < de 80 mg/dL, (40).

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Verna S. Anderson TJ.** Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546-549.
2. **Lerman A., Zeiher A.M.** Endothelial Function Cardiac Events. *Circulation*. 2005;111:363-368.
3. **Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F.Jr., Vita J.A.** The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149-1160
4. **Rahaman A., True AL., Anwar KN, et al.**  $G\alpha_q$  and  $G\beta\gamma$  regulate PAR-1 signaling of thrombin-induced NF- $\kappa$ B activation and ICAM-1 transcription in endothelial cells. *Circ. Res*. 2002;91:398-405.
5. **Barnes PJ., Karin M.** Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997;336:1066-1071.
6. **Griendling K.K., Fitz Gerald G.A.** Oxidative Stress and Cardiovascular Injury. Part II: animal and Human Studies. *Circulation*. 2003;108:2034-2040.
7. **Wang H.D, Johns D.G., Xu S., et al.** Role of superoxide anion in regulating pressor and vascular hypertrophic response to angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1697-H1702.
8. **Han Y., Runge MS., Brasier A.R.** Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activations of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ. Res*. 1999;84:695-703.
9. **Barua RS., Ambrose JA., Srivastava S, et al:** Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and up regulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003;107:2342-2348.
10. **Puranik R., Celermajer D.S.** Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:443-458.
11. **Henry P., Thomas F., Benetos A., Guize L:** Impaired Fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40:458-464.
12. **Ridker PM., Buring JE., Cook NR., Rifai N:** Creactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.
13. **Hink U., Li H., Mollnau H., et al.** Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ. Res*. 2001;88:e14-e22.

14. **Libby P., Aikawa M., Schonbeck U:** Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2000;299:1529-1535.
15. **Stamler J., Daviglius ML., Garside BD., et al:** Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311-316.
16. **Davi G., Minno G., Coppola A., et al.** Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation*. 2001;104:1124-1128.
17. **Libby P., Ridker PM., Maseri A:** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1140.
18. **Pasceri V., Willerson JT., Yeh ET.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2169.
19. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
20. **Chesebro J.H., Rauch U., Fuster V., Badimon J.J.** Pathogenesis of thrombosis in coronary artery disease. *Haemostasis* 1997;27:12-18.
21. **Sanz J., Moreno P.R., Fuster V.** The year in atherothrombosis. *JACC* 2010;55:1487-1498.
22. **Thom T., Haase N., Rosamond W., et al.** Heart disease and stroke statistics: 2006 update, A report from the American Heart Association Statistics committee and Stroke Statistics subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151
23. **Stamler J., Vaccaro O., Neaton JD.** Wentworth D. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
24. **Kullo I.J., Malik A.R.** Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1413-26
25. **Lerman A., Zeiher A.M.** Endothelial function: Cardiac events. *Circulation* 2005;111:363-8.
26. **Ganz P., Vita J.** Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003;108:2049-2053.
27. **Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.** Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168-175.



28. **O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. Manolio T.A. y col.** Carotid-Artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
29. **Rodríguez-Granillo G.A., Agostoni P., García-García H.M., et al.** Meta-analysis of the Studies assessing temporal changes in coronary plaque volumen using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2007;99:5-10.
30. **de Groot E., Jukema J.W., Montauban van Swijndregt AD, et al.** B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1561-1567.
31. **Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A. y col.** Association of carotid artery intima-media thickness, plaques and C-Reactive Protein with future cardiovascular disease and All-Cause Mortality. The cardiovascular health study. *Circulation* 2007;116:32-38.
32. **Targonsky P.V. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., Holmes D.R. Jr. Lerman A.** Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation.* 2003;107:2805-2809
33. **Salonen R., Nyssönen K., Porkkala E. y col.** Kuopio Atherosclerosis prevention study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-1764.
34. **Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. y col.** Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA.* 2007;297:1344-1353
35. **Amarencu P., Labreuche J., Lavalley P. y col.** Statins in Stroke prevention and carotid atherosclerosis. Systematic review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke.* 2004;35:2902-2909.
36. **Bax J.J., Bonow R.O., Tschöpe D. Inzucchi S.E. y col.** The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:754-60.
37. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
38. **Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi L.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295:1556-1565.

39. **Schoenhagen P., Tuzcu E.M., Apperson-Hansen C., Wang C. y col.** Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. Serial intravascular ultrasound observations from the reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006;113:2826-2834.
40. **Rodríguez-Granillo G.A., Agostoni P., Garcia-Garcia H.M., Biondi-Zoccai G.G.L. y col.** Meta-Analysis of the studies assessing temporal changes in coronary plaque volume using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2007;99:5-10.
41. **Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Kalidindi S. y col.** Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-62.

## PIES DE FIGURA

### 1. **Figura 1: Endotelio**

Es la capa que reviste internamente todas las arterias del cuerpo humano. Su membrana basal está en relación contigua con la colágena de la íntima y el músculo liso.

### 2. **Figura 2: Disfunción endotelial**

Los factores de riesgo aterogénico estimulan el estrés oxidativo que a través de las radicales superóxido inactivan la producción de óxido nítrico (ON) y con ello producen disfunción endotelial que culmina con aterosclerosis, a través de múltiples procesos.

### 3. **Figura 3: Erosión endotelial**

La denudación endotelial (b) es inmediatamente reparada por la **adhesión** de plaquetas que se fijan a la colágena de la íntima a través de sus receptores Ia/Ib. Enseguida se unen otras plaquetas a las primeras (AGREGACIÓN plaquetaria) a través de puentes de fibrina que se fijan en los receptores IIb/IIIa plaquetarias.

### 4. **Figura 4: Inicio de la aterosclerosis**

La hipercolesterolemia favorece la penetración del colesterol al espacio subendotelial. Este es reconocido como cuerpo extraño; a través del factor quimiotáctico de los monocitos los atrae hacia el endotelio y mediante el factor de adhesión de los monocitos (ELAMS) se fijan al endotelio; ahí el

factor de migración de los monocitos (MCP) los introduce al subendotelio en donde encuentran al colesterol que es fagocitado por ellos formando las células espumosas.

5. **Figura 5: Formación de la placa aterosclerosa**

La oxidación de las moléculas de LdL (lipoproteínas de baja densidad) producen un intenso proceso inflamatorio que por un lado induce a la síntesis de colágena y migración del músculo liso para formar una capa fibrosa que aisle el proceso inflamatorio y por otro este, atrae a los linfocitos T.

6. **Figura 6: Placa aterosclerosa**

La placa aterosclerosa queda conformada por el núcleo lipídico (esteres de colesterol y células espumosas) rodeado de una capa fibrosa (formada por células de músculo liso y colágena).

7. **Figura 7: Erosión endotelial de la capa fibrosa**

Cuando el estrés de razonamiento producido por el flujo sanguíneo o mediante otros procesos se producen pequeñas erosiones endoteliales estos se reparan con adhesión y agregación plaquetaria (trombo blanco) y participa en pequeña escala trombosis sanguínea (trombo rojo) cuando este proceso se repite, favorece el crecimiento de la placa hacia la luz del vaso.

8. **Figura 8: Remodelación vascular**

Cuando se forma una placa de ateroma, esta crece hacia fuera (expansión compensadora) por lo que la luz de la arteria se preserva con dimensiones normales (compárese b con a); este mecanismo se conoce con el nombre de fenómeno de Glagov (remodelación vascular positiva) cuando la placa de ateroma progresa y ocluye a luz progresivamente, limita el flujo coronario (Remodelación vascular negativa).

9. **Figura 9: Arteria coronaria con remodelación vascular positiva**

Nótese como la placa se expande hacia fuera y preserva la luz arterial (Flechas).

10. **Figura 10: Arteriografía coronaria con fenómeno de Glagov**

- a) Arteria descendente anterior(DA) a nivel de la flecha es completamente normal.
- b) Mediante el ultrasonido coronario, se demuestra una placa aterosclerosa con remodelación positiva. Por esta razón no se observa en la imagen angiográfica en el sitio en donde la flecha (angiograma) la luz es normal.

11. **Figura 11: Remodelación vascular**

- a) **Positiva.** En relación con angina inestable, infarto del miocardio y muerte súbita. La arteriografía coronaria puede ser aparentemente normal.
- b) **Negativa.** En relación con la angina de pecho (obstrucción coronaria, en relación con la angina de esfuerzo).

**12. Figura 12: Placa vulnerable y placa estable**

**Placa vulnerable:** Fenómeno de Glagov, núcleo lipídico grande, capa fibrosa delgada, gran actividad inflamatoria (células espumosas, factor tisular, linfocitos T): en relación con angina inestable, infarto del miocardio y/o muerte súbita.

**Placa estable:** en relación con angina de esfuerzo.

**13. Figura 13: Síndromes coronarios agudos**

a) Erosión endotelial con microrrupturas: progresión de la placa. Agregación plaquetaria y microtrombosis.

b) Trombo oclusivo: infarto transmural o muerte súbita.

c) Trombo suboclusivo: angina inestable o infarto subendocárdico.

**14. Figura 14: Fisiopatología de la ruptura de la placa**

En la capa fibrosa el músculo liso sintetiza colágena y elastina para engrosar la capa fibrosa, pero los linfocitos T a través de interferona  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) la inactiva para esta función y a su vez, la misma IFN  $\alpha$  actúa sobre las células espumosas para que sintetizen y liberen colagenasas proteasas, que digieren la capa fibrosa, la adelgazan y promueven su ruptura.

**15. Figura 15: Placa inestable**

Nótese como la capa fibrosa se adelgaza (entre flechas) y se favorece su ruptura.

**16. Figura 16: Angina inestable**

Cuando una placa sufre erosiones (microrrupturas) la agregación plaquetaria y la trombina se depositan en la placa y favorecen la progresión de la obstrucción (siga las flechas delgadas).

Cuando la placa se fractura se pone en contacto **el factor tisular** con la sangre, lo cual de inmediato produce **trombosis in situ**. La oclusión vascular **produce angina**. El sistema **fibrinolítico** produce lisis del trombo, lo cual recanaliza la arteria y **desaparece la angina**. Se establece una lucha entre la trombosis (angina) y fibrinólisis (cede la angina) (siga las flechas gruesas) ello explica la inestabilidad del cuadro clínico (angina inestable) si predomina el sistema fibrinolítico el paciente queda asintomático, si predomina la trombosis aparece infarto del miocardio.

**17. Figura 17: Electrocardiograma en angina inestable I**

En el momento del dolor aparece isquemia subendocárdica: inversión simétrica de la onda T de  $V_1$  a  $V_4$ .

**18. Figura 18: Electrocardiograma en angina inestable II**

Cuando desaparece el dolor se normaliza la onda T de  $V_1$  a  $V_4$ .

**19. Figura 19: Angina inestable. Arteriografía coronaria**

- a) Arteriografía de la coronaria derecha. En su tercio medio tiene una placa ateromatosa obstructiva del 80%, por encima de ella se observa un trombo (flecha) que obstruye la luz en forma parcial.
- b) 6 días después de tratamiento médico, desaparece el trombo y persiste la placa obstructiva.

**20. Figura 20: Placa inestable rota. Corte histológico**

La imagen nos muestra la capa fibrosa rota y el núcleo lipídico invade la luz de la arteria.

**21. Figura 21: Corte anatómico de placa aterosclerosa rota**

El corte anatómico muestra la capa fibrosa (flecha) rota por un lado, el núcleo lipídico dentro de la placa y un trombo suboclusivo dentro de la luz arterial (infarto subendocárdico o “no Q”).

**22. Figura 22: El electrocardiograma del infarto subendocárdico**

Se manifiesta por infradesnivel del segmento ST de V2 a V5 sin mostrar onda q patológica (infarto “n Q”).

**23. Figura 23:** En esta imagen se esquematiza la ruptura completa de la placa que inicialmente intenta reparar la agregación plaquetaria (trombo blanco).

**24. Figura 24:** Cuando el núcleo lipídico se pone en contacto con la sangre se produce de inmediato trombosis oclusiva de la arteria a través del **factor tisular**, hecho que da lugar a un infarto transmural (infarto “Q”) y/o muerte súbita.

**25. Figura 25: Trombosis coronaria oclusiva**

En este corte histológico se demuestra la oclusión trombotica completa de la luz arterial. Nótese como el núcleo lipídico (parte clara inferior del corte) se pone en contacto con la luz arterial debido a la ruptura de la capa fibrosa y se produce una trombosis que ocluye completamente la luz de la arteria (infarto transmural: infarto “Q”).

**26. Figura 26: Estudio de la función endotelial**

En la imagen A se registran la velocidad del flujo en la humeral en condiciones basales (72 cm/seg.). En la imagen 2 el diámetro de la arteria humeral es de 23 mm (basal). Después de la compresión de la arteria humeral (post insuflación) (imagen B), la velocidad del flujo aumenta a 131 cm/seg. (estrés de razonamiento) y el diámetro de la arteria humeral aumenta un 13.4% (31 mm), (función endotelial normal). (Cortesía del Dr. Marcelo Pantoja).

**27. Figura 27: Técnica de medición del grosor intima/media (GIM)**

**28. Figura 28: Grosor intima/media (GIM)**

En este caso la intima/media es normal: 0.58 mm. (cortesía del Dr. Marcelo Pantoja).

**29. Figura 29: Grosor intima/media (GIM)**

En este caso el grosor íntima/media GIM es anormal: 1.2 mm lo que constituye el inicio de una placa de ateroma.

**30. Figura 30: GIM como factor pronóstico**

La gráfica demuestra como el valor de GIM reconoce los pacientes expuestos a eventos vasculares cardiacos o cerebrales. A mayor GIM, se aumenta significativamente el riesgo de infarto del miocardio o enfermedad cerebrovascular.

**31. Figura 31: El estudio METEOR**

Demuestra como la administración de estatinas es capaz de prevenir la progresión de la aterosclerosis en comparación con placebo a través de la medición GIM.

**32. Figura 32: Técnica de ultrasonido coronario**

Esta técnica permite conocer con certeza la luz arterial y la presencia de placas de ateroma coronario.

**33. Figura 33: Cálculo del volumen de la placa**

Mediante ultrasonido coronario se delimita la membrana elástica externa (MEE) y el área de la luz vascular (ALV).  $MEE-ALV =$  volumen de la placa.

**34. Figura 34: Regresión del volumen de la placa**

Mediante ultrasonido coronario se demuestra como se logra la regresión del volumen de la placa (de 10.16 a 5.8 mm<sup>2</sup>) con estatinas (Estudio ASTEROID) y se preserva la luz vascular.

**35. Figura 35: Regresión de aterosclerosis coronaria**

En este caso la regresión de la aterosclerosis reduce el volumen de la placa (de 13 a 7.4 mm<sup>2</sup>) con un aumento de el área de la luz vascular (de 7.7 a 9.8 mm<sup>2</sup>) (estudio REVERSAL).

**36. Figura 36: Estudio ASTEROID regresión de Aterosclerosis**

En este estudio se demuestra que entre mayor es la reducción de las cifras de LdL colesterol (< 70 mg/dL) mayor es el grado de reducción del volumen de la placa aterosclerosa.

**37. Figura 37: Progresión y regresión de aterosclerosis en pacientes diabéticos y no diabéticos**

En este estudio se puede observar el efecto que tiene el reducir el LdL-colesterol < 80 mg/dL en pacientes no diabéticos (-) en comparación con

diabéticos (+) en lo referente al % del volumen de la placa, el área total de la placa y el grado de regresión y progresión resultante.