



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ATEROESCLEROSIS COMO CAUSA DE ANGINA DE  
PECHO.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A N:

CHRISTIAN BELEM FRAGOSO RIVERA  
MARIBEL ROJO CHÁVEZ

TUTOR: M.C. HUMBERTO PÉREZ RAMÍREZ

MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

## CONTENIDO

---

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ESTRUCTURA DE LAS ARTERIAS</b> .....	<b>3</b>
<b>3. ARTERIOSCLEROSIS</b> .....	<b>6</b>
<b>4. ATEROSCLEROSIS</b> .....	<b>7</b>
Aterogénia .....	8
Epidemiología.....	8
Patogenia de la enfermedad.....	11
Metabolismo de lipoproteínas y dislipidemia .....	20
Transporte de lipoproteínas en la sangre .....	22
Inicio de la aterosclerosis .....	29
Evolución natural de la aterosclerosis .....	36
Prevención de la aterosclerosis.....	37
Tratamiento .....	38
<b>5. ANGINA PECHO</b> .....	<b>46</b>
Angina de Pecho Estable .....	47
Angina de Pecho Inestable.....	69
Angina de Prinzmetal .....	75
<b>6. CARDIOPATIA ISQUÉMICA</b> .....	<b>78</b>
Aterosclerosis Coronaria .....	79
<b>7. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>84</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>87</b>



---

## INTRODUCCIÓN

---

La aterosclerosis es una lesión arterial de distribución amplia que se caracteriza por el engrosamiento focal de la capa íntima, constituida por depósitos de grasa y capas de fibras de colágena.

En la actualidad se señala que los factores de riesgo cardiovasculares, tales como dislipidemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, obesidad y sedentarismo favorecen un primer evento; la disfunción endotelial, generando además que el mismo proceso inflamatorio vuelva más permeable al endotelio, permitiendo que partículas de lipoproteínas tales como las LDL puedan depositarse en el espacio subendotelial, generando problemas a largo plazo.

Anteriormente se pensaba que la aterosclerosis era una enfermedad degenerativa propia de la edad pero recientes estudios han demostrado que la aterosclerosis no es degenerativa. Durante algún tiempo se pensó que era la propia fuerza de la sangre la que en un momento dado hacía que se rompiera la placa, sobre todo si ésta era muy blanda. Hoy sabemos que las placas de abundante centro lipídico y blandas son las que están más propensas a su ruptura, incluso si no obstruyen de forma significativa la luz



arterial, provocando así problemas de isquemia cardiaca, como es la angina de pecho.

Siendo la angina de pecho el producto de aterosclerosis en el árbol coronario y la manifestación clínica más frecuente y grave. La podemos definir en un significado literal como la estrangulación del pecho; que cursa con dolor o presión en el tórax, producido por isquemia miocárdica, generada por esfuerzo, alteración emocional, consumo de alimentos o la vasoconstricción periférica ocasionada por caminar en un clima frío, algunas veces el dolor anginoso se irradia hacia el brazo izquierdo y puede propagarse al brazo derecho, mandíbula, dientes o garganta. Por lo general el complejo sintomático inicia con una baja intensidad, aumenta en 2 a 3 min. teniendo una duración total de 15 min. aproximadamente.

En esta tesina se hablara desde los inicios de la aterosclerosis, de los factores modificables y no modificables que pueden desencadenar dicha enfermedad y cuál es la fisiopatología de la aterosclerosis. Como bien se ha dicho, en es una enfermedad silenciosa y por lo tanto asintomática y no diagnosticable en sus inicios, cuando ya hay una lesión importante es cuando se presenta la angina de pecho, a consecuencia de la obstrucción parcial o total de las arterias coronarias. Se hablará de que no podemos erradicarla, sólo controlar sus síntomas bajo fármacos específicos, y dieta. Si el paciente refiere que padece angina de pecho es necesario saber qué tipo de angina presenta para así poder dar un mejor tratamiento.



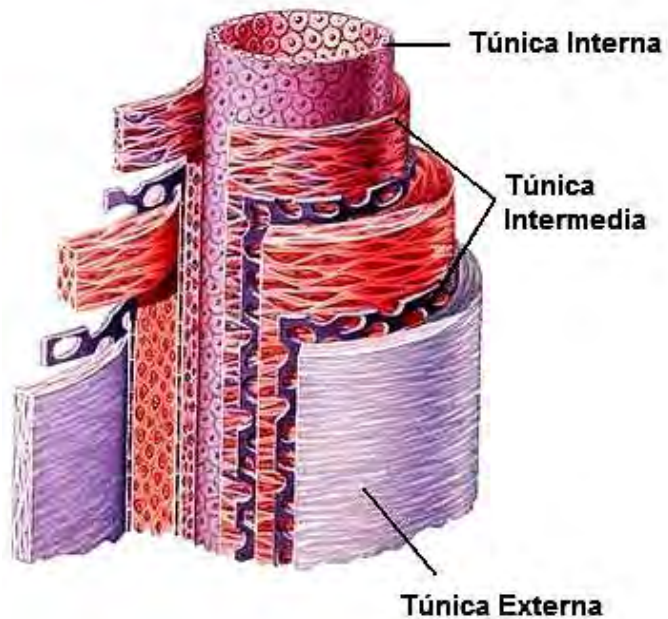
---

## ESTRUCTURA DE LAS ARTERIAS

---

La arquitectura general y la composición celular de los vasos sanguíneos es la misma a lo largo de todo el sistema vascular, la luz de una arteria sana esta revestida por una capa confluyente de células endoteliales.<sup>4</sup> El endotelio normal repele las células que flotan en el plasma y es fuertemente antitrombotico.<sup>1</sup>

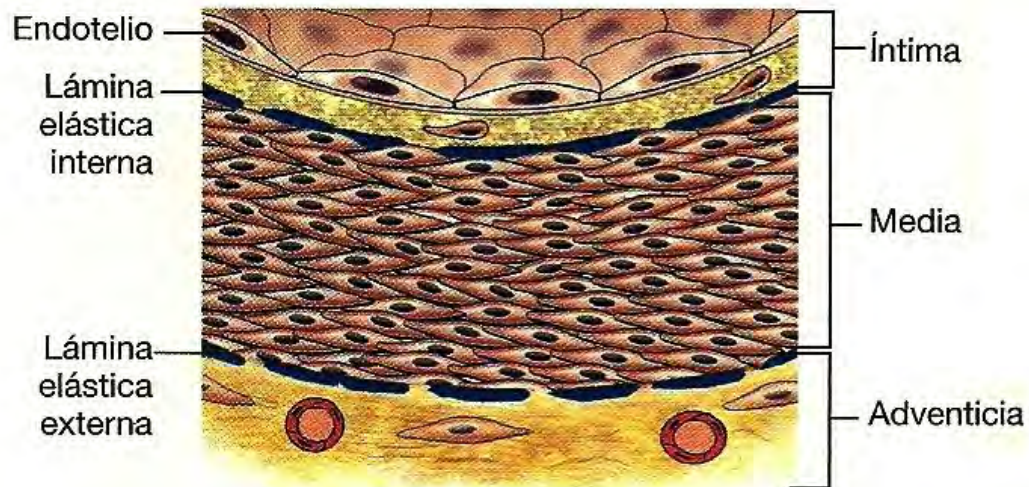
La aterosclerosis afecta, principalmente, a las arterias elásticas y musculares, la hipertensión afecta a las arterias musculares pequeñas y a las arteriolas, y tipos específicos de vasculitis afectan de forma característica sólo a vasos de determinado calibre.<sup>4</sup>



Una función importante controlada por el músculo liso, es la capacidad de los vasos sanguíneos para dilatarse (vasodilatación) y contraerse (vasoconstricción) y regular así el flujo sanguíneo de los tejidos y órganos.<sup>1</sup>

Las células endoteliales (CE) y las células musculares no estriadas (CML) constituyen el grueso de la celularidad de los vasos; el resto de la pared del vaso está formado por matriz extracelular (MEC) que incluye elastina, colágeno y glucosaminoglucanos.

La pared arterial consta de capas bien definidas: la capa subendotelial denominada íntima que consiste en una única capa de CE que recubre una fina capa de MEC; la íntima se separa de la media por una membrana elástica densa denominada *lámina elástica interna*. La media está compuesta, predominantemente, por CML y MEC, rodeada de un tejido conectivo relativamente laxo, fibras nerviosas y vasos más pequeños de la adventicia; la lámina elástica externa está, presente en algunas arterias y define la transición entre la media y la adventicia.



(Robbins, Patología Humana, 2008)

Según el tamaño y las características estructurales, las arterias se dividen en tres tipos básicos:

- ❖ **Arterias grandes o elásticas**, incluyen la aorta y sus grandes ramas y las arterias pulmonares. Debido al alto contenido de fibras elásticas, la



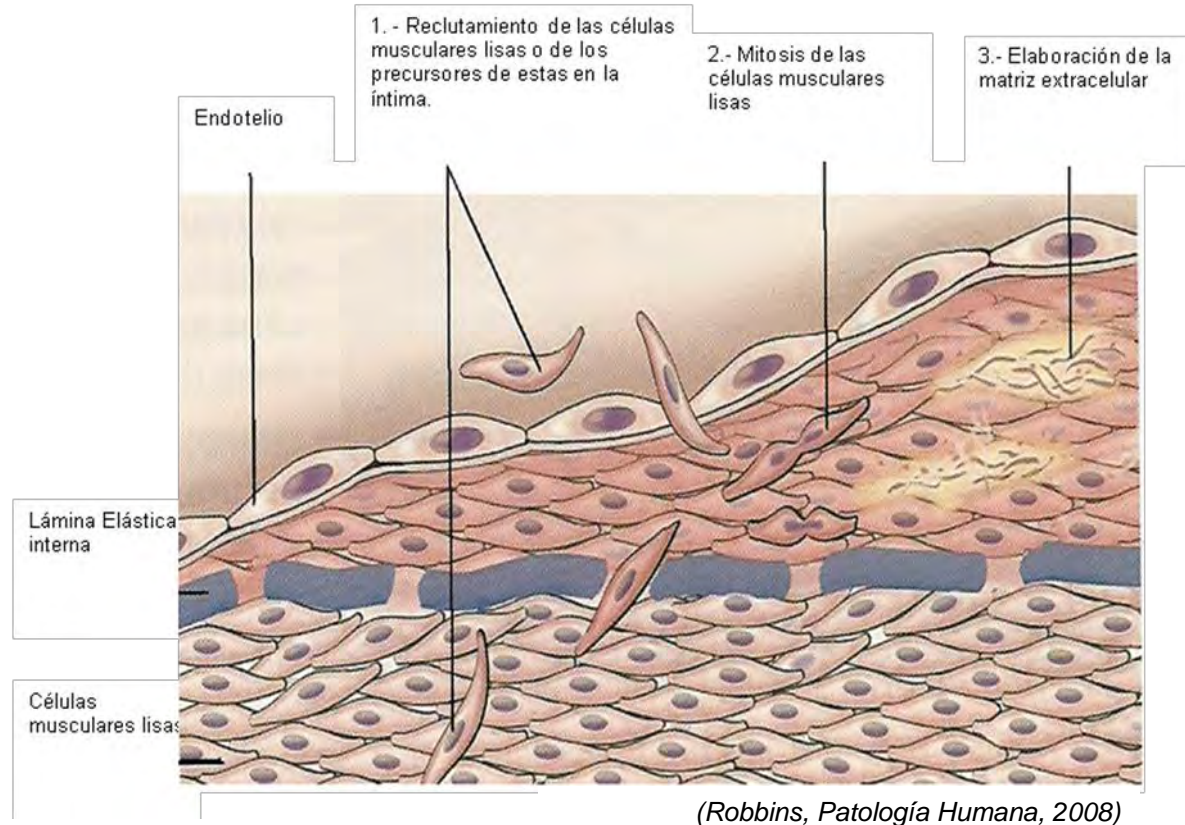
media se expande durante la sístole (almacenando algo de la energía de cada latido).

- ❖ **Arterias de mediano tamaño o musculares**, incluyendo las ramas más pequeñas que derivan de la aorta (p. ej., coronarias, y arterias renales. Aquí, la media está compuesta fundamentalmente de CMI, con elastina limitada a la lámina elástica interna y externa.
- ❖ **Arterias pequeñas (< 2 mm de diámetro) y arteriolas (20 – 100µm de diámetro)**, que están en el tejido intersticial de los órganos. La media aquí es esencialmente todo CML. Las arteriolas son los puntos principales de control de la regulación de la resistencia fisiológica al flujo sanguíneo. La modulación del flujo sanguíneo regional y de la presión arterial se logra con cambios en el tamaño de la luz mediante la contracción (vasoconstricción) o relajación (vasodilatación) de las CML.
- ❖ **Los capilares** representan el siguiente nivel de ramificación tras las arteriolas. Son aproximadamente, del diámetro de un hematíe (7- 8µm) y tienen revestimiento endotelial pero no media.

### **Células Endoteliales**

Las CE forman una capa continua, de una única célula y de un grosor (el endotelio) que recubre todo el sistema vascular y que es crítico para mantener la homeostasia de la pared de los vasos y la función circulatoria. Es decir, las células endoteliales mantienen una interfase tejido-sangre no trombogénica, modulan la resistencia vascular, metabolizan hormonas, regulan la inflamación y afectan al crecimiento de otros tipos celulares, especialmente las CML.<sup>4</sup>





---

## ARTERIOSCLEROSIS

---

La arteriosclerosis, que significa literalmente “endurecimiento de las arterias” pequeñas y arteriolas, es un término genérico que refleja el engrosamiento de la pared arterial. Se han reconocido tres patrones, con diferentes consecuencias clínicas o patológicas:

- ❖ La **arteriolosclerosis** afecta a las arterias pequeñas y arteriolas, se asocia la mayor parte de las veces con hipertensión y/o diabetes mellitus.



- ✦ La **esclerosis calcificante de la media de mönckeberg** se caracteriza por depósitos calcificados en las arterias musculares, típicamente en personas de más de 50 años.<sup>4</sup>

---

## ATEROSCLEROSIS

---

**Aterosclerosis**, de las palabras de raíz griega “pasta” y “endurecimiento”, es el patrón más frecuente y clínicamente más importante.<sup>4</sup>

Es una enfermedad de las arterias grandes e intermedias en las que aparecen lesiones grasas llamadas placas ateromatosas en las superficies internas de las paredes vasculares. Estas placas comienzan con el depósito de moléculas minúsculas de colesterol en la íntima y el músculo no estriado.

Los depósitos de colesterol más la proliferación celular se hacen tan grandes que la placa sobresale mucho en la luz y reduce en gran medida el flujo sanguíneo. Incluso sin oclusión, los fibroblastos de la placa acaban depositando tal cantidad de tejido conectivo denso que la esclerosis (fibrosis) se hace tan grande que las arterias se vuelvan rígidas e inflexibles. Incluso después, precipitan a menudo sales de calcio junto al colesterol y otros lípidos de las placas, produciéndose calcificaciones de dureza ósea que convierten las arterias en tubos rígidos.



Las arterias ateroscleróticas pierden la mayor parte de su distensibilidad, y debido a las áreas degenerativas de sus paredes, se rompen con facilidad.<sup>7</sup>

---

## ATEROGÉNIA

---

El ateroma es una lesión focal de la íntima de las arterias de calibre intermedio y grande. Las lesiones evolucionan a lo largo de varias décadas y durante la mayor parte del tiempo son clínicamente asintomáticas; la aparición de síntomas es indicativa de enfermedad avanzada.<sup>2</sup>

---

## EPIDEMIOLOGÍA

---

La prevalencia y la gravedad de la aterosclerosis y las Cardiopatías isquémicas (CI) entre los distintos individuos y grupos se relacionan con varios factores de riesgo, algunos constitucionales pero otros adquiridos o relacionados con los comportamientos y potencialmente modificables.

### **Principales factores de riesgo constitucional para la Cardiopatía Isquémica**



- ❖ **Edad:** La edad tiene una influencia dominante. Aunque la acumulación de la placa aterosclerótica es un proceso progresivo, no suele ser clínicamente evidente hasta que las lesiones alcanzan un umbral crítico y comienzan a producir lesiones orgánicas a partir de edades medianas de la vida.
  
- ❖ **Género:** A igualdad de otros factores, las mujeres premenopáusicas están relativamente protegidas contra la aterosclerosis, excepto mujeres predispuestas por la diabetes, la hiperlipemia o la hipertensión grave y sus consecuencias, en comparación con los hombres de la misma edad.
  
- ❖ **Genética:** La predisposición a padecer aterosclerosis y CI es multifactorial. Como hipertensión o diabetes, mientras que en otros casos implica trastornos genéticos bien definidos en el metabolismo de las lipoproteínas, como la hipercolesterolemia familiar. Además, los varones, en sus primeros años y en la mitad de la edad adulta, tienen una probabilidad varias veces mayor de tener aterosclerosis que las mujeres, lo que sugiere que las hormonas sexuales masculinas podrían ser aterogénicas o, al revés, las hormonas sexuales femeninas protectoras. Algunos de estos factores provocan aterosclerosis al aumentar la concentración de baja densidad en el plasma.

### **Principales factores de riesgo modificables para la Cardiopatía Isquémica**

- ❖ **Hiperlipemia:** La hipercolesterolemia, es un factor importante para la producción de aterosclerosis; incluso en ausencia de otros factores de riesgo, la hipercolesterolemia es suficiente para estimular el desarrollo de una lesión. El principal componente es el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, “colesterol malo”). Por el contrario la lipoproteína



de alta densidad (HDL, “colesterol bueno”) moviliza el colesterol desde los ateromas en desarrollo ya existentes y lo transporta al hígado para excretarlo en la bilis. En consecuencia, niveles más elevados de colesterol HDL se correlaciona con una reducción del riesgo. Es evidente que los abordajes dietéticos y farmacológicos para disminuir el colesterol LDL o el colesterol total, y/o aumentar el colesterol sérico HDL son de gran interés. La ingesta elevada de colesterol y grasas saturadas (presentes en las llemas de los huevos, grasas animales, y mantequilla) elevan los niveles de colesterol plasmático. Por el contrario, las dietas pobres en colesterol y/o tasas elevadas de grasas poliinsaturadas bajan los niveles de colesterol. Los ácidos grasos omega 3 (abundantes en los aceites de pescado) son beneficiosos, mientras que las grasas (trans) poliinsaturadas (usadas en los productos de horno y en la margarina) afectan de forma negativa al perfil de colesterol. El ejercicio y el consumo moderado de etanol aumentan los niveles de HDL, mientras que la obesidad y el tabaco los disminuyen.

- ❖ **Hipertensión:** es un factor de riesgo mayor de la aterosclerosis; es importante tanto el nivel sistólico como el diastólico. Por si misma, puede elevar el riesgo de CI alrededor de un 60% en comparación con la población normotensa. Si no se tratan, alrededor de la mitad de los pacientes hipertensos morirán de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardiaca congestiva, y otro tercio morirá por un accidente cerebrovascular (ictus).
  
- ❖ **Consumo de tabaco:** el consumo de tabaco es un factor de riesgo bien establecido en varones, y el aumento en el número de mujeres que fuman probablemente sea el responsable del incremento de la incidencia y gravedad de la aterosclerosis en las mujeres. El dejar de fumar reduce sustancialmente el riesgo.



- ✦ **Diabetes mellitus:** la diabetes mellitus induce hipercolesterolemia, así como una marcada predisposición a la aterosclerosis. Existe también un riesgo aumentado de ictus y un riesgo de un 100% de gangrena inducida por aterosclerosis de las extremidades inferiores.
- ✦ **Inflamación reflejada en un aumento de la proteína C reactiva.** La inflamación está presente durante todos los estadios de la aterogénesis e íntimamente relacionada con la formación de la placa de aterosclerosis y su rotura. La PCR (Proteína C Reactiva) es un reactante de fase aguda sintetizado fundamentalmente por el hígado. Es un intermediario de un gran número de desencadenantes inflamatorios y desempeña una función principal en la respuesta inmunitaria innata mediante la opsonización de bacterias y la activación del complemento.
- ✦ **Factores que afectan la hemostasia:** varios factores de la función hemostática y/o fibrinolítica (p ej., elevación del inhibidor 1 del activador del plasminogeno) son predictores significativos de riesgo para los principales eventos ateroscleróticos.<sup>4</sup>

---

## PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

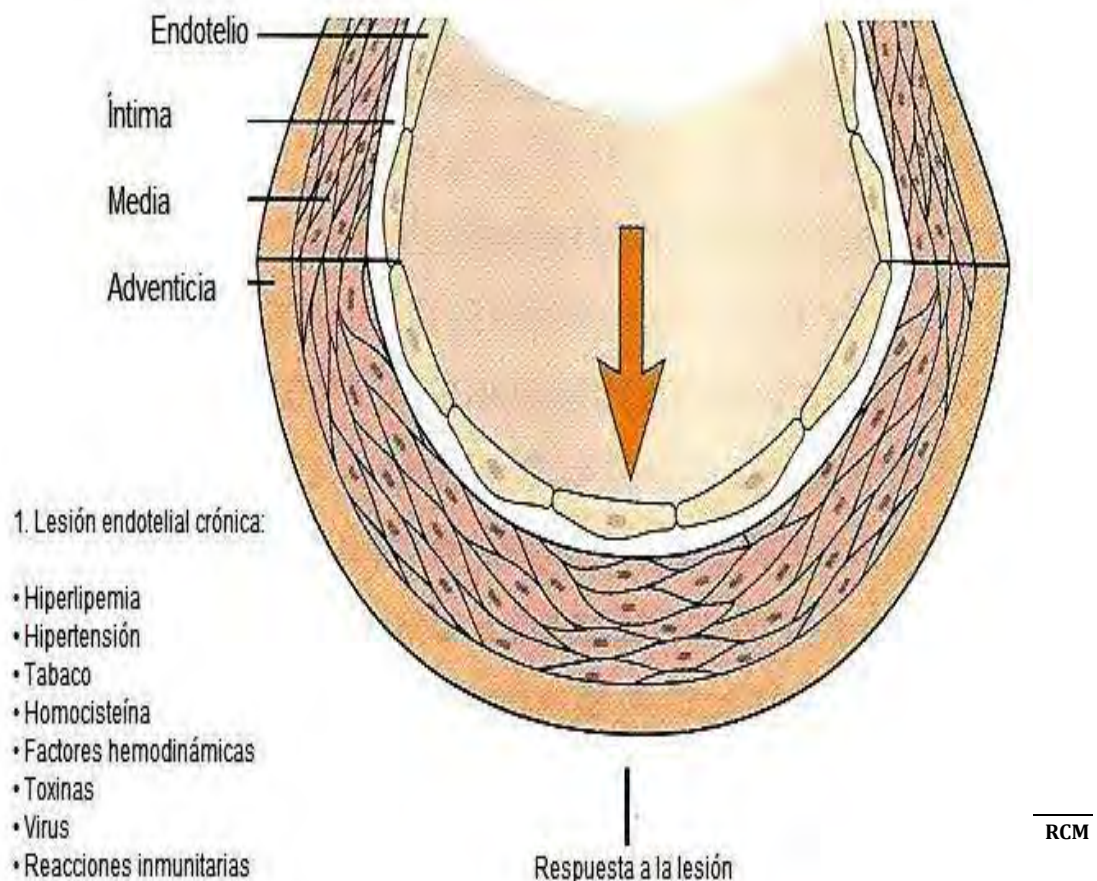
---

La siguiente ilustración explica a la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial a la lesión. La progresión de la lesión se producirá mediante las interacciones de las lipoproteínas modificadas, los

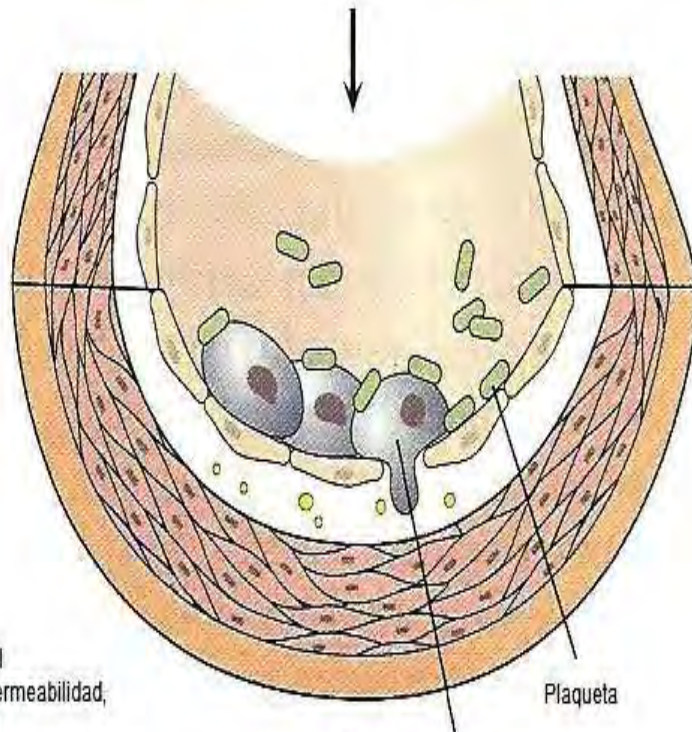
macrófagos derivados de los monocitos, los linfocitos T y los constituyentes celulares normales de la pared arterial.

La acumulación de macrófagos llenos de lípidos en la íntima da lugar a “estrías grasas”. Con mayor evolución se forma un ateroma fibrograso y con una mayor evolución, un ateroma fibrograso consistente en CML proliferadas, células espumosas, lípidos extracelulares y MEC.

La aterosclerosis se desarrolla de manera intermitente, no sólo en el espacio como se ha señalado, sino también en el tiempo. Después de una fase “asintomática” habitualmente prolongada, la aterosclerosis puede hacerse manifiesta. Sus expresiones clínicas pueden ser de naturaleza crónica, como sucede en la angina de pecho estable asociada al esfuerzo, o en la claudicación intermitente, previsible y reproducible; otras veces en cambio, provoca episodios clínicos agudos mucho más graves, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita de origen cardíaco, que puede constituir la primera manifestación de la enfermedad.<sup>4</sup>



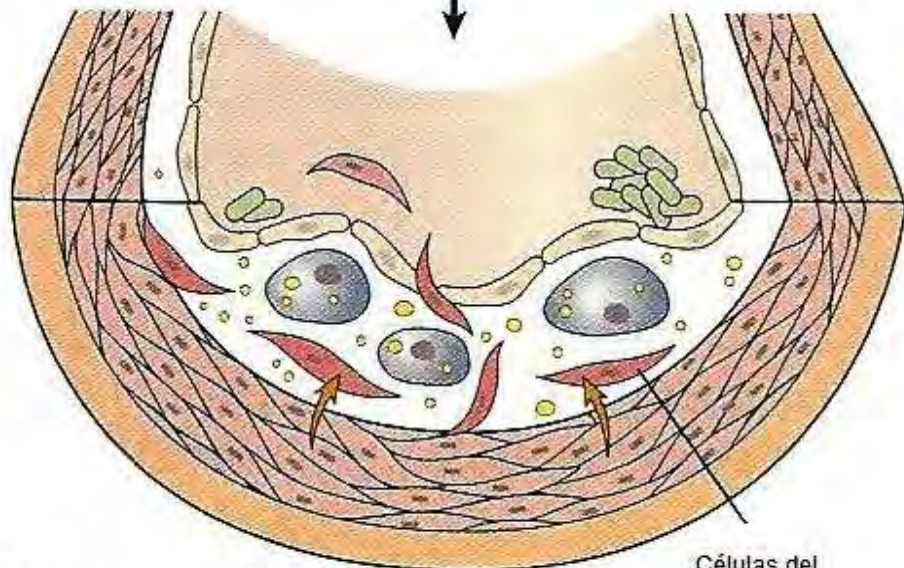
2. Disfunción endotelial  
(p.ej., aumento de la permeabilidad,  
adhesión leucocitaria)  
adhesión monocitaria y emigración



Monocito

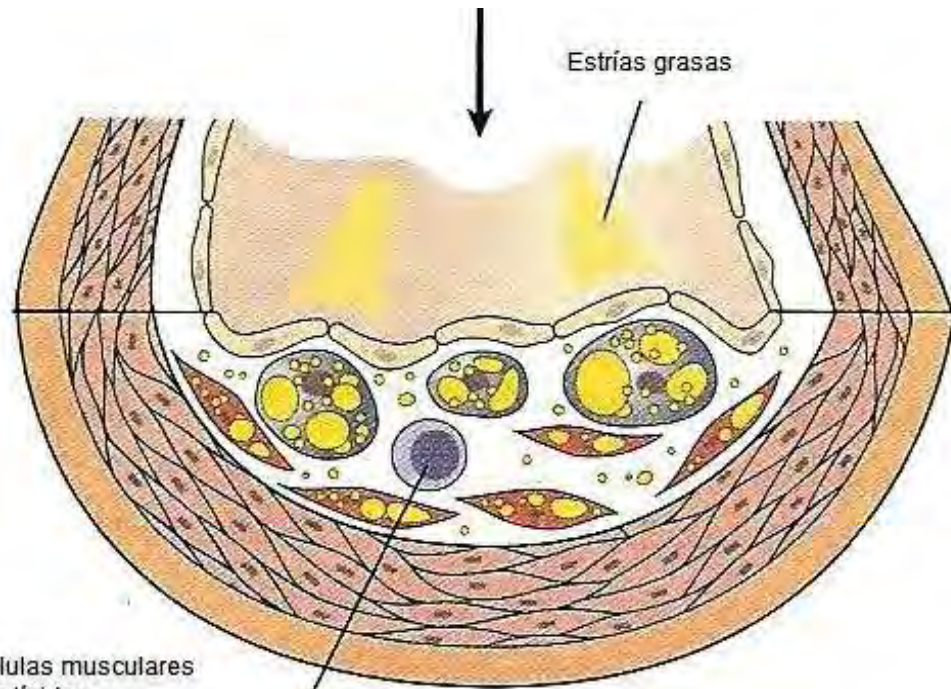
Plaqueta

3. Activación Macrofágica  
Reclutamiento del musculo liso

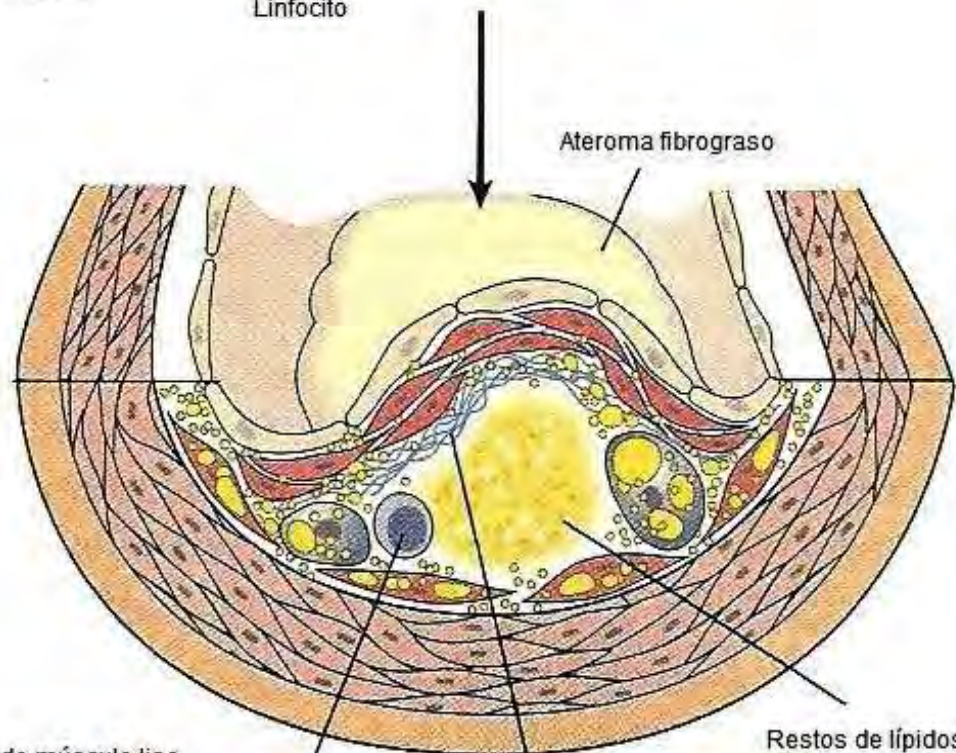


Células del  
musculo liso





4. Macrófagos y células musculares lisas que engullen lípidos



5. Proliferación de músculo liso, deposición de colágeno y de otra MEC y lípidos extracelulares



### **Lesión endotelial**

La lesión endotelial crónica o repetitiva es la piedra angular de la hipótesis de la respuesta a la lesión.

Las causas específicas de disfunción endotelial al inicio de la aterosclerosis no son completamente conocidas. Los factores etiológicos incluyen toxinas del humo de tabaco, homocisteína e incluso agentes infecciosos. Sin embargo, las dos causas más importantes de disfunción endotelial son las alteraciones hemodinámicas y la hipercolesterolemia; la inflamación es también un contribuyente importante.

**Alteración Hemodinámica.** La importancia de la turbulencia hemodinámica en la aterogénesis se ilustra por la observación de que las placas tienden a producirse en los orificios de los vasos existentes, los puntos de ramificación, y a lo largo de la pared posterior de la aorta abdominal, donde existen patrones alterados de flujo.<sup>4</sup>

**Lípidos.** Los lípidos son transportados habitualmente en el torrente sanguíneo unidos a apoproteínas específicas. Las *dislipoproteinemias* pueden ser consecuencia de mutaciones que codifican apoproteínas defectuosas o alteran los receptores de las lipoproteínas en las células. Alteraciones frecuentes de las lipoproteínas en la población general incluyen: 1) aumento de los niveles de colesterol LDL; 2) Disminución de los niveles de colesterol HDL, Y 3) aumento de los niveles de Lp (a) anormal.<sup>12</sup>



La evidencia que implica a la hipercolesterolemia en la aterogénesis incluye las siguientes observaciones:

- ❖ Los lípidos dominantes en las placas ateromatosa son el colesterol y los esteres de colesterol.
- ❖ Los defectos genéticos en la captación y el metabolismo de las lipoproteínas que producen hiperlipoproteinemia se asocian con una base aterosclerosis acelerada. Por ello, la hipercolesterolemia familiar, producida por unos receptores defectuosos de LDL y una captación hepática inadecuada de LDL, puede producir un infarto al miocardio antes de los 20 años. De forma similar, se produce aterosclerosis acelerada en organismos animales con deficiencia producidas por ingeniería en apolipoproteinas o en los receptores de LDL.
- ❖ Otros trastornos genéricos o adquiridos, que producen hipercolesterolemia pueden provocar una aterosclerosis prematura.
- ❖ Los estudios epidemiológicos demuestran una correlación significativa entre la gravedad de la aterosclerosis y los niveles plasmáticos de colesterol total o LDL.
- ❖ La reducción de los niveles de colesterol con dieta o con fármacos disminuye la tasa de progresión de la aterosclerosis, produce la desaparición de algunas placas, y reduce el riesgo de acontecimiento cardiovascular.

Los mecanismos por los que la hiperlipemia contribuye a la aterogénesis incluyen los siguientes:

- ❖ La hiperlipemia crónica, especialmente la hipercolesterolemia, puede afectar directamente la función de las CE mediante el aumento de la producción local de especies reactivas de oxígeno. Entre otros efectos, los radicales libres de oxígeno aceleran la disminución de oxido nítrico, atenuando su actividad vasodilatadora.



- ❖ Con la hiperlipemia crónica, las lipoproteínas se acumulan en la íntima. Estos lípidos se oxidan, mediante la acción de los radicales libres de oxígeno que es ingerida por los macrófagos mediante un *receptor basurero*, distinto del receptor de las LDL, dando lugar a la formación de células espumosas. Además, las LDL oxidadas estimulan la liberación de factores de la CE y de los macrófagos que aumentan el reclutamiento de los monocitos en las lesiones. Por último, la LDL oxidada es citotóxica para las CE y las CML y pueden inducir una disfunción de las CE.
- ❖ La importancia de la LDL oxidada en la aterogénesis viene sugerida por su acumulación dentro de los macrófagos en todos los estudios de la formación de la placa.<sup>4</sup>

**Inflamación.** Las células inflamatorias y los mediadores inflamatorios están implicados en el inicio, la progresión y las complicaciones de las lesiones ateroscleróticas.<sup>12</sup> Aunque los vasos normales no ligan células inflamatorias, al inicio de la aterogénesis la CE arteriales disfuncionales expresan moléculas de adhesión que favorecen la adhesión leucocitaria; la molécula 1 de adhesión de la célula vascular (VCAM-1) en particular se une a los monocitos y a las células T. Una vez que estas células se adhieren al endotelio, migran en la íntima bajo la influencia de quimiocinas producidas localmente.

- ❖ Los monocitos se transforman en macrófagos y fagocitan lipoproteínas, incluyendo LDL oxidada. El reclutamiento de monocitos y la diferenciación en macrófagos son teóricamente protectores, dado que estas células eliminan las partículas lipídicas potencialmente peligrosas. Con el tiempo, no obstante, el acumulo progresivo de LDL oxidada da lugar a la progresión de la lesión. Por lo tanto, la actividad macrofágica da lugar a la producción de citocinas lo que aumenta aun más la adhesión leucocitaria y la producción de quimiocinas que a su vez llevan



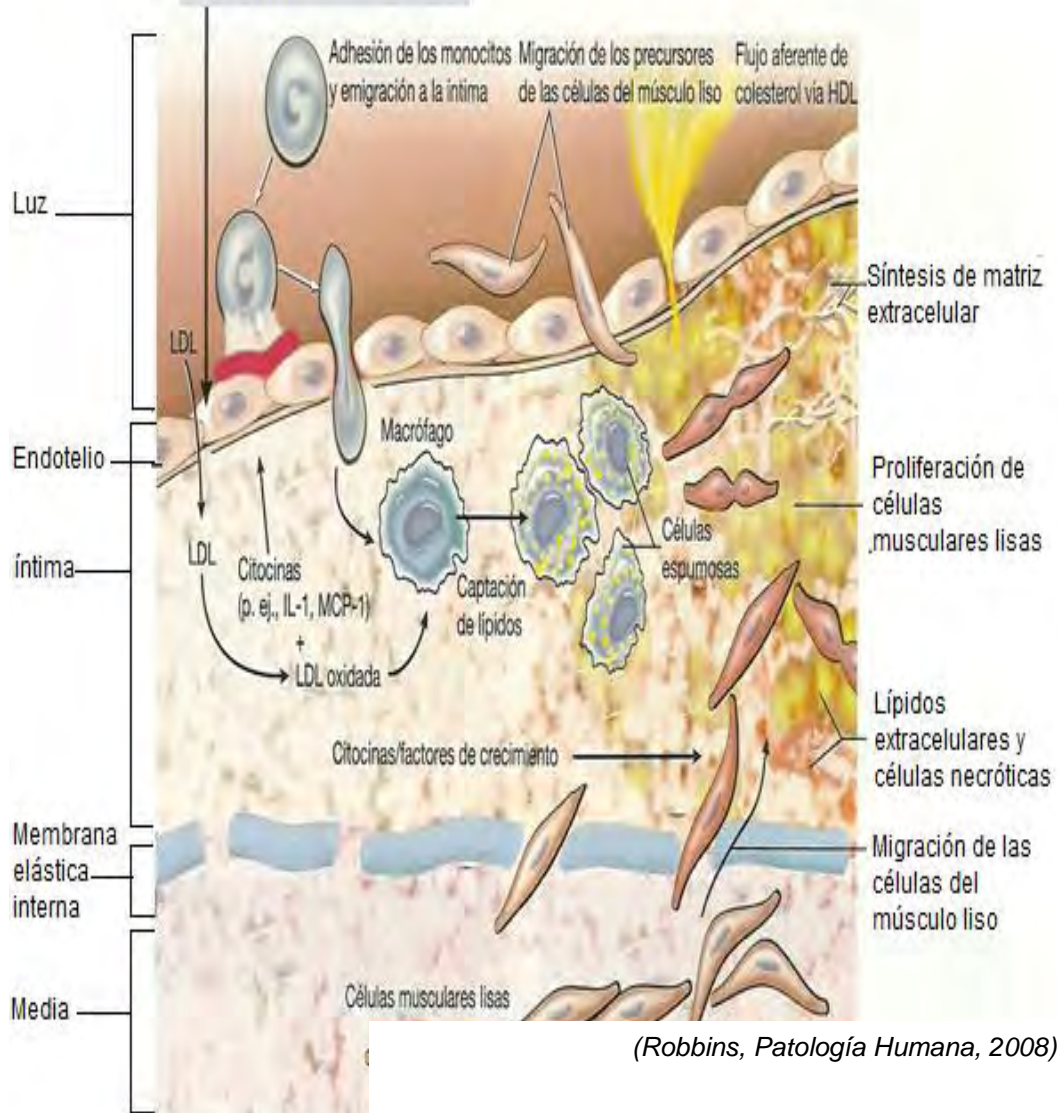
a un reclutamiento de células inflamatorias mononucleares. Los macrófagos activados también producen especies reactivas de oxígeno, agravando la oxidación de LDL.

- ❖ Los linfocitos T reclutados en la íntima interaccionan con los macrófagos y pueden generar una situación inflamatoria crónica. No está claro si los linfocitos T están respondiendo a antígenos específicos o son activados de forma inespecífica por un medio local inflamatorio. No obstante, las células T activadas en las lesiones de la íntima en crecimiento elaboran citocinas inflamatorias que a su vez pueden estimular los macrófagos así como a las CE y las CML.
- ❖ Como consecuencia de un estado de inflamación crónica, los leucocitos activados y las células de la pared vascular liberan factores de crecimiento que favorecen la proliferación de las CML y la síntesis de la MEC.

**Infección.** Aunque existe evidencia atractiva de que las infecciones pueden desempeñar una función en el proceso inflamatorio local que da lugar a la placa aterosclerótica, esta hipótesis no se ha probado aún en forma definitiva.<sup>4</sup>

Hiperlipemia, hipertensión, tabaco,  
toxinas, factores hemodinámicos,  
reacciones inmunitarias, virus

Disfunción/lesión endotelial



Vaso normal

Desarrollo progresivo  
de la placa aterosclerótica



---

## METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS Y DISLIPIDEMIA

---

Los lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, son transportados en el plasma en forma de lipoproteínas, que se dividen en cuatro clases:

- ❖ Los quilomicrones transportan triglicéridos y colesterol del tubo digestivo a los tejidos, donde los primeros son escindidos por la lipoproteína lipasa para liberar ácidos grasos libres y glicerol. Estas moléculas son captadas por el músculo y el tejido adiposo. Los restos de quilomicrones son captados por el hígado, y este almacena el colesterol, se secreta en la bilis, se oxida para generar ácidos biliares o bien se convierten en,
- ❖ lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales transportan colesterol y triglicéridos recién sintetizados a los tejidos, donde estos últimos son retirados del modo descrito y dan lugar a,
- ❖ partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con una gran proporción de colesterol; una fracción de colesterol –LDL es captado por los tejidos y otra parte por el hígado mediante endocitosis, a través de receptores específicos de LDL.
- ❖ Las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) adsorben el colesterol formado como consecuencia de la degradación celular en los tejidos (como las arterias) y lo transfieren a partículas de VLDL y LDL.

Las hiperlipidemias pueden ser primarias o secundarias a alguna enfermedad (como hipotiroidismo). Se clasifican en función del tipo de



partícula de lipoproteínas que se encuentre aumentada en seis fenotipos (clasificación de Frederickson). Cuanto mayor sea la concentración de colesterol –LDL y menor la de colesterol –HDL, mayor será el riesgo de cardiopatía isquémica.<sup>2</sup>

## CLASIFICACIÓN DE COLESTEROLES DE LAS LDL, TOTAL Y DE LAS HDL

Colesterol de las LDL mg/100 ml (mmol/L)	
Óptima	<100 (<2.59)
Normal	130-159 (3.36-2.11)
Alta	160-189 (4.14-4.89)
Muy alta	≥190 (≥4.91)
Colesterol total	
Deseable	<200 (<5.17)
normal	200-239 (5.17-6.18)
Alto	≥240 (≥6.21)
Colesterol de las HDL	
Baja	<40 (<1.03)
Alta	≥60 (≥1.55)

*Tomado de Harrison, Principios de Medicina interna*





---

## TRANSPORTE DE LIPOPROTEÍNAS EN LA SANGRE

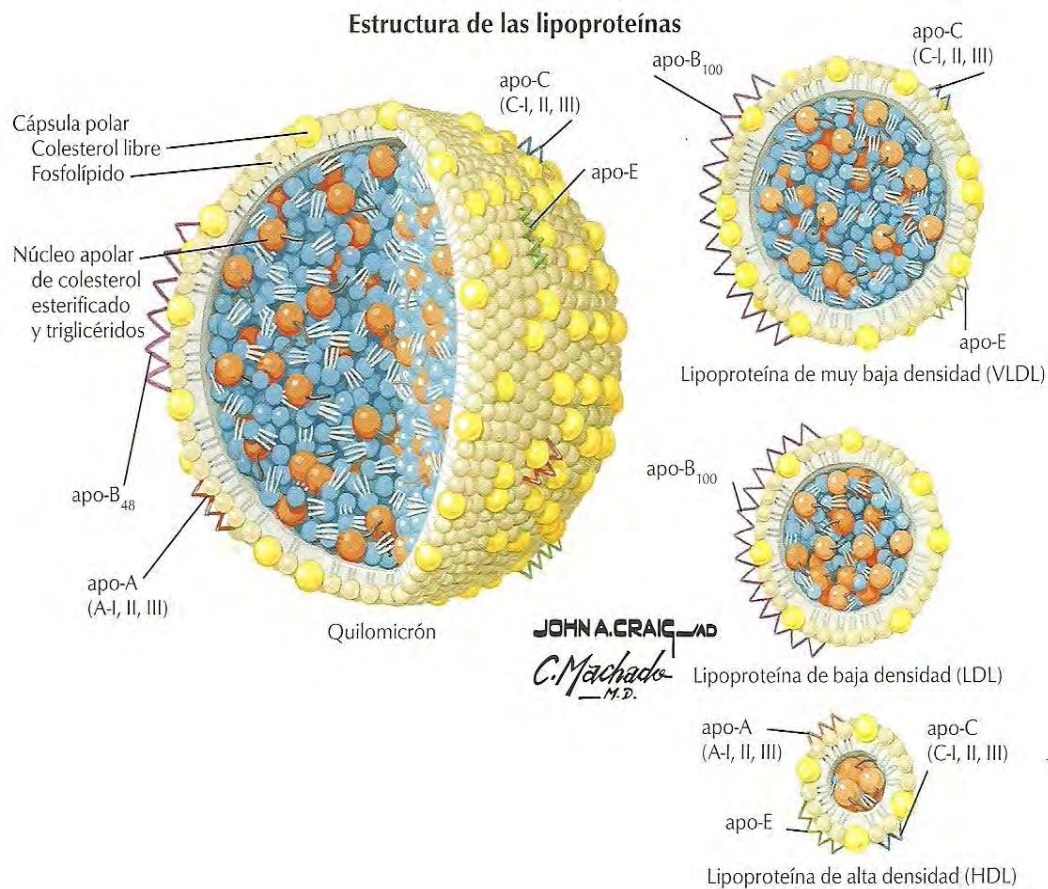
---

Los lípidos y el colesterol se transportan en la sangre en forma de complejos macromoleculares de lípidos y proteínas conocidos como lipoproteínas. Se componen de un núcleo central de lípidos hidrófobos (triglicéridos o esteres de colesterol) envueltos por una capa hidrófila de fosfolípidos polares, colesterol libre y apolipoproteína. Se conocen cuatro clases principales de lipoproteínas que se diferencian en la proporción relativa del núcleo lipídico y en el tipo de apolipoproteína. Igualmente, se distinguen por su tamaño y densidad, y este último rasgo, determinado mediante ultra centrifugación, fundamenta su clasificación en:

- ❖ Partícula C-HDL
- ❖ Partícula C-LDL
- ❖ Partículas de Lipoproteína de Muy Baja Densidad (VLDL)
- ❖ Quilomicrones

Cada clase de lipoproteínas tiene una función específica en el transporte de los lípidos y existen vías diferentes para los lípidos exógenos y endógenos, así como vías para el transporte inverso del colesterol. Las vías se diferencian por las principales apoproteínas (apoB-48, apoB-100 y apoA1, respectivamente) que actúan como ligandos para los receptores clave. En la vía exógena, el colesterol y los triglicéridos, absorbidos en el íleon, se transportan en forma de quilomicrones en la linfa, y posteriormente en el plasma hasta los capilares del músculo y del tejido adiposo. En estos tejidos,

los tejidos son hidrolizados por acción de la lipoproteína lipasa y los tejidos captan los ácidos grasos libres y el glicerol así formados. Los quilomicrones residuales, que aun contienen todos los esteres de colesterol, pasan al hígado, se unen a receptores de los hepatocitos y sufren un proceso de endocitosis. El colesterol liberado en el hepatocito es almacenado, oxidado a ácidos biliares, secretado con la bilis sin modificaciones o bien puede pasar a la vía endógena.



(Robert B. Raffa, *Farmacología*, 2008)

En la vía endógena, el colesterol y los triglicéridos sintetizados se transportan en forma de VLDL desde el hígado hasta el músculo y el tejido adiposo, donde se hidrolizan los triglicéridos para dar lugar a ácidos grasos y glicerol. Durante este proceso, las partículas de lipoproteína disminuyen de



tamaño, pero contienen todos los esteres de colesterol. Por consiguiente, su densidad aumenta a colesterol de densidad intermedia y, finalmente se convierten en partículas de C-LDL. Esta molécula constituye la fuente de colesterol para las membranas celulares y la síntesis de esteroides, aunque también desempeña una función esencial en la aterogenia, como se ha comentado anteriormente. Las células captan el C-LDL mediante endocitosis a través de receptores de LDL que reconocen sus apolipoproteínas LDL. Algunos fármacos reducen la concentración de LDL circulante al inhibir la síntesis endógena de colesterol y estimular la síntesis de estos receptores en el hígado. El colesterol puede regresar al plasma desde los tejidos en partículas de HDL. El colesterol se esterifica con ácidos grasos de cadena larga en las partículas de HDL y los esteres de colesterol resultantes se transfieren a las partículas de VLDL o LDL mediante una proteína de transferencia presente en el plasma conocida como proteína de transferencia de esteres de colesterol (CETP). La lipoproteína es una especie de LDL que presenta una importante asociación con la ateroesclerosis y se localiza en las lesiones ateroescleróticas, contiene una apoproteína única, apo(a), de estructura similar al plasminógeno.

El plasminógeno es habitualmente el sustrato del activador del plasminógeno, el cual es secretado por las células endoteliales y se une a ellas para dar lugar a la enzima fibrinolítica plasmina. Como consecuencia de la unión de Lp (a) al receptor, se produce una menor cantidad de plasmina, se inhibe la fibrinólisis y se favorece la trombosis.

En la actualidad, existe un gran interés por las cuatro proteínas de transporte de lípidos que se han implicado en la aterogenia. ACAT (acil coenzima A: colesterol acetiltransferasa), que aparece en dos isoformas, cataliza la síntesis intracelular de esteres de colesterol en los macrófagos, la corteza suprarrenal, el intestino y el hígado. La enzima LCAT (lecitina –

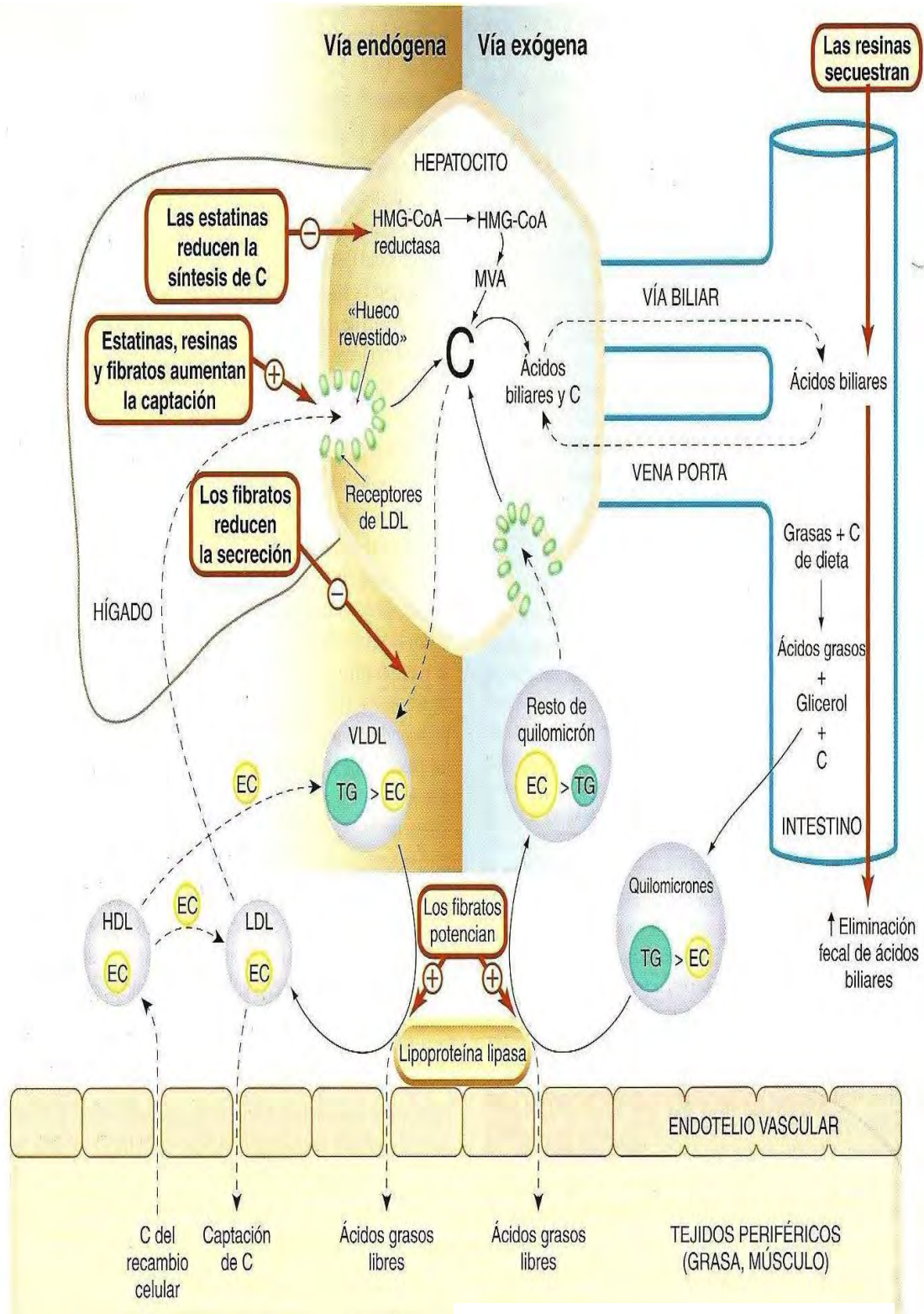


colecsterol acetiltransferasa) sintetiza ester de colecsterol en las partículas HDL. Las enzimas CETP y PLTP (proteína de transferencia de fosfolípidos) intervienen en la transferencia de colecsterol entre distintos tipos de partículas lipoproteínas en el plasma. Recientemente, se ha descubierto que **tamoxifeno**, empleado en el tratamiento y prevención del cáncer de mama, es un potente inhibidor de ACAT. Hasta ahora, la inhibición de CETP ha constituido el abordaje terapéutico más prometedor: **torcetrapib** incrementa el C-HDL y se encuentra en una fase avanzada de desarrollo clínico.<sup>2</sup>

### Estructura de las lipoproteínas plasmáticas

Nombre	Quilomicrones	Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)	Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Lipoproteína de alta densidad (HDL)
		Pre-β lipoproteína	β- lipoproteína	α-lipoproteína
Lugar de síntesis	Intestino	Intestino e hígado	Formadas en la sangre a partir de VLDL	Hígado
Tamaño comparativo	Muy grandes (100nm-1.000nm)	Grandes (30nm-70nm)	Mas pequeñas (15nm-25nm)	Las mas pequeñas (7.5nm-10nm)
<b>Composición (% peso)</b>				
Proteínas	1	10	20	50
fosfolipidos	4	19	24	30
colecsterol	6	19	45	18
triacilgliceroles	90	50	10	5

(Bioquímica Ilustrada, Campbell Smith, & Peters, 2006)



(Rang & Dale, Farmacología, 2008)



## **Causas básicas de aterosclerosis: papel del colesterol y de las lipoproteínas**

El factor más importante que provoca aterosclerosis es una concentración plasmática elevada de colesterol en forma de lipoproteínas de baja densidad. La concentración plasmática de estas lipoproteínas de baja densidad, ricas en colesterol, aumenta directamente con el alto consumo de grasas saturadas en la dieta diaria.

### **El sistema de las lipoproteínas controla el depósito de colesterol en todos los tejidos del organismo.**

Tres de estas lipoproteínas están especialmente ligadas al control del transporte del colesterol a los lugares de depósito en las células tisulares. Son las lipoproteínas de muy baja densidad, las lipoproteínas de densidad intermedia y las lipoproteínas de baja densidad, todas ellas actúan juntas en un sistema común: de estas tres lipoproteínas, sólo una se forma inicialmente en el hígado, las lipoproteínas de muy baja densidad. Éstas contienen grandes cantidades de triglicéridos formados en el hígado, además de cantidades menores de colesterol y fosfolípidos, a medida que estas lipoproteínas circulan en la sangre, la lipasa de lipoproteínas de las paredes de los capilares tisulares (especialmente en el tejido adiposo) hidroliza una gran cantidad de triglicéridos convirtiéndolos en glicerol y ácidos grasos, liberándolos para su almacenamiento en el tejido graso o para obtener energía.

### **Control de la concentración intracelular de colesterol**

Cuando la concentración de colesterol dentro de una célula se hace demasiado grande, se reduce la producción de receptores de lipoproteínas de baja densidad en la célula.



### **Control hepático de la síntesis de colesterol**

Las células hepáticas al igual que otras células del cuerpo, participan en la atracción e ingestión de lipoproteínas de baja densidad, ingieren aproximadamente la mitad de las lipoproteínas de densidad intermedia. Este retorno de los dos tipos de lipoproteínas a las células hepáticas mantiene una alta concentración de colesterol en estas células; cuanto mayor es el retorno, mayor es la concentración. A su vez este exceso de colesterol inhibe el sistema enzimático hepático para la formación de nuevo colesterol. Por tanto cuando las células tisulares del cuerpo no utilizan el colesterol, el resto vuelve al hígado y se reduce la síntesis de colesterol.

### **Papel de las lipoproteínas de alta densidad en el control de la aterosclerosis**

Se sabe menos sobre la función de las lipoproteínas de alta densidad que sobre las de baja densidad. Se forman principalmente en el hígado y en un mayor grado en el epitelio intestinal durante la absorción de las grasas en el intestino. No contienen apoproteína B-100 y, por tanto, tienen una historia vital completamente diferente a la de las lipoproteínas de densidad muy baja, intermedia y baja. Una porción especialmente grande de las lipoproteínas de alta densidad contiene uno de dos tipos de apoproteínas, la apoproteína A-I o la apoproteína A-II, que están situadas sobre la superficie externa de la lipoproteína. Se cree que las lipoproteínas de alta densidad pueden realmente absorber moléculas de colesterol que se estén empezando a depositar en las paredes arteriales, así mismo, ayudan a proteger contra el desarrollo de la aterosclerosis. En consecuencia cuando una persona tiene una proporción elevada entre lipoproteínas de alta densidad la probabilidad de que aparezca una aterosclerosis se reduce considerablemente.<sup>11</sup>



---

## INICIO DE LA ATEROESCLEROSIS

---

### **Formación de la estría grasa.**

La lesión inicial de la enfermedad es la “estría grasa”, parece deberse a la acumulación localizada de lipoproteínas en ciertas regiones de la capa íntima arterial.<sup>3</sup> La acumulación de las partículas lipoproteínas en la capa íntima arterial durante la primera fase de la aterogénesis no se debe tan sólo a una mayor permeabilidad o “goteras” del endotelio suprayacente. Mas bien sería su unión a los componentes de la matriz extracelular, que facilitarían su permanencia en la pared arterial, la que favorecería el depósito de las lipoproteínas al captarlas y obstaculizar su salida de la capa íntima.<sup>9</sup>

Las estrías grasas están compuestas de células espumosas llenas de lípidos pero no están significativamente sobreelevadas y, por lo tanto, no producen alteración del flujo sanguíneo. Comienza como múltiples puntos diminutos, planos y amarillos que coalescen en estrías alargadas de 1 cm o más de largo.

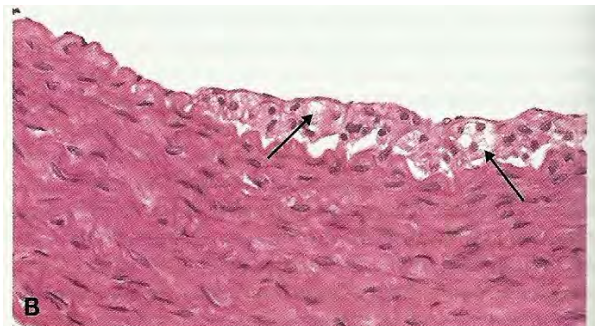
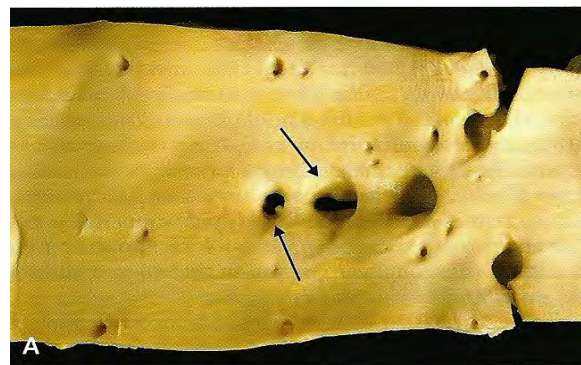
Las estrías grasas coronarias se comienzan a formar en la adolescencia, en las mismas localizaciones anatómicas en las que más tarde tenderán a aparecer las placas. La relación entre las estrías grasas y las placas ateroscleróticas es incierta; aunque pueden evolucionar en precursores de las placas, no todas las estrías grasas están destinadas a convertirse en lesiones ateroscleróticas avanzadas.



Las partículas lipoproteínicas del espacio extracelular de la íntima, sobre todo aquellas que se unen a las macromoléculas de la matriz experimentan también modificaciones químicas. Cada vez se conoce mejor la importancia patogénica de estos cambios en la aterogénesis. Se están presentando una atención especial a dos tipos de alteraciones que guardan relación con los factores de riesgo de aterogénesis: la oxidación y la glucosilación no enzimática.

- ❖ **Oxidación de las proteínas.** Las lipoproteínas secuestradas dentro del espacio extracelular de la íntima, a salvo de los antioxidantes del plasma, podrían ser muy sensibles a la modificación oxidativa. Las lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoproteins, LDL) oxidadas no son homogéneas sino que, en realidad forman una mezcla variable y mal definida. Las modificaciones de la apoproteínas consisten en roturas del esqueleto peptídico y derivaciones de algunos aminoácidos.
- ❖ **Glucosilación no enzimática.** Es probable que en los pacientes diabéticos con hiperglucemia mantenida se produzca glucosilación no enzimática su función y aceleraría la aparición de la aterogénesis.<sup>3</sup>

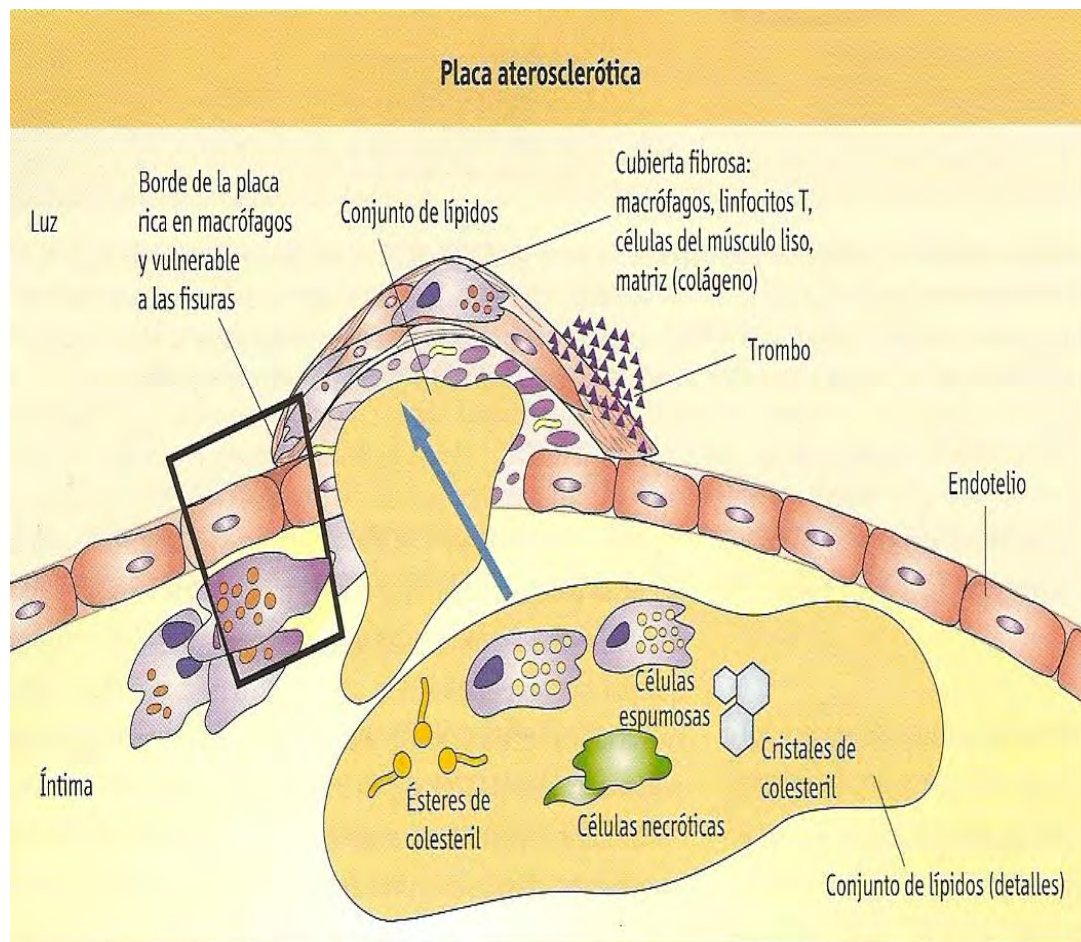
**Placa aterosclerótica.** El proceso clave en la aterosclerosis es el engrosamiento de la íntima y la acumulación de lípidos. Las placas ateromatosas (también denominadas placas fibrosas o fibrograsas) protruyen en la luz de la arteria y macroscópicamente a



(Robbins, *Patología Humana*, 2008)

parecen amarillas o blancas; la trombosis sobreañadida a la superficie de las placas ulceradas de color rojo-marronaceo. Las placas varían de 0,3 a 1,5cm de diámetro pero pueden coalescer para formar masas más grandes.

Las lesiones ateroscleróticas son parchadas, generalmente afectan sólo a una porción de la pared de una arteria determinada. La focalidad de las lesiones ateroscleróticas se debe, probablemente, a los caprichos de la hemodinámica vascular. Las turbulencias locales del flujo, como las que se producen en los puntos de ramificación, dan lugar a que ciertas porciones de la pared vascular sean más susceptibles a la formación de la placa.



(Baynes & Dominiczak, *Bioquímica Médica*,



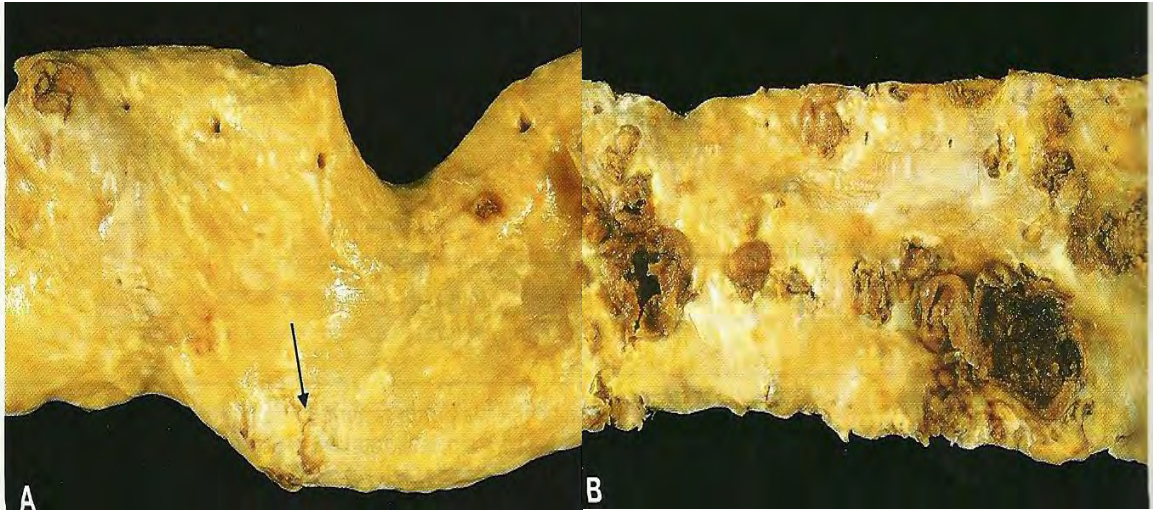
Los vasos con afección más extensa son la aorta abdominal inferior, las arterias coronarias, las arterias poplíteas, las arterias carótidas internas y los vasos del polígono de Willis. Las placas ateroescleróticas tienen tres componentes principales: 1) células, incluyendo CML, macrófagos, y células T; 2) MEC, incluyendo colágeno, fibras elásticas y proteoglucanos, y 3) lípidos intracelulares y extracelulares. Los ateromas típicos contienen una gran cantidad de lípidos relativamente abundantes, pero algunas placas (placas fibrosas) están compuestas casi exclusivamente de CML y tejido fibroso.

Las placas generalmente siguen cambiando y aumentan progresivamente de tamaño mediante la muerte y degeneración celular, síntesis y degradación (remodelación) de la MEC, y organización de los trombos. Además, los ateromas a menudo sufren calcificación.

Las placas ateroescleróticas son susceptibles de sufrir los siguientes cambios patológicos con significación clínica:

- ❖ **Rotura, ulceración y erosión de la superficie luminal de las placas ateromatosas**, lo que expone el torrente circulatorio a sustancias muy trombogénicas e induce la formación de trombos. Dichos trombos pueden ocluir total o parcialmente la luz y dar lugar a isquemia a partir de este punto y si el paciente sobrevive a la oclusión inicial del vaso, trombos se pueden organizar e incorporarse en la placa de crecimiento.
- ❖ **Hemorragia en la placa**, la rotura de la capa fibrosa que la recubre o de los vasos de pared fina en las zonas de neovascularización puede producir una hemorragia dentro de la placa; un hematoma contenido puede expandir la placa o inducir a su rotura.
- ❖ **Ateroembolismo**. La rotura de la placa puede dar lugar a que pasen detritus al torrente circulatorio, produciendo microembolos compuestos por contenidos de la placa.

- ❖ **Formación de aneurisma.** La presencia inducida por la aterosclerosis o por la atrofia isquémica de la media subyacente, o la pérdida de tejido elástico, produce una debilidad de la pared del vaso y el desarrollo de aneurismas que se puedan romper.<sup>4</sup>



(Robbins, Patología Humana, 2008)

### **Reclutamiento de leucocitos.**

Tras la acumulación de lípidos extracelular, el segundo paso en la formación de la estría grasa. Es el reclutamiento de los leucocitos. Los principales leucocitos hallados en un ateroma en fase de desarrollo son las células de la estirpe mononuclear: monocitos y linfocitos. Posiblemente, en el reclutamiento de los leucocitos hacia la estría grasa naciente interviene una serie de moléculas de adherencia o receptores para ellos que se expresan en la superficie de las células del endotelio arterial. Los componentes de las LDL modificadas por medio de oxidación aumentan la expresión de las moléculas de adherencia leucocitaria. Los lugares donde suelen aparecer las lesiones ateroscleróticas suelen presentar alteraciones del flujo laminar. Por otro lado, el cizallamiento laminar del flujo sanguíneo normal incrementa la



producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas (un grupo de mediadores proteínicos de la inflamación) también regula la expresión de las moléculas de adherencia que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos. Como las lipoproteínas modificadas pueden inducir la liberación de citocinas a partir de las células de la pared vascular.

### **Formación de las células espumosas**

Una vez dentro de la íntima, los fagocitos mononucleares se transforman en macrófago que finalmente se convierten en células espumosas cargadas de lípidos. Para la transformación de los fagocitos mononucleares en células espumosas es necesaria la captación de las partículas de lipoproteínicas a través de una endocitosis mediada por receptores. Cambia suponer que en esta captación participa el conocido receptor de las LDL. Por el otro, el colesterol exógeno suprime la expresión del receptor de LDL, de forma tal que los niveles de hipercolesterolemia, los niveles de este receptor disminuyen.

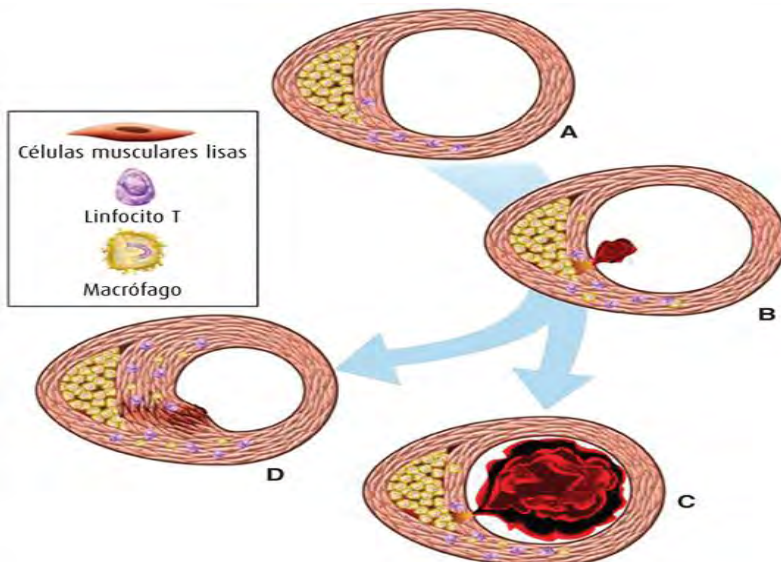
La acumulación de los lípidos y, en consecuencia, la tendencia a formar un ateroma, tiene lugar cuando los lípidos penetran en la pared arterial por medio de los fagocitos mononucleares u otras vías en mayor cantidad de los que salen. En definitiva, los macrófagos desempeñan una función primordial en el equilibrio del metabolismo lipídico de la pared arterial durante la aterogénesis. Algunas células espumosas de la lesión en expansión de la íntima perecen, en parte quizá por *apoptosis* (muerte celular programada). La muerte de los fagocitos mononucleares origina un *núcleo necrótico* rico en lípidos dentro de la lesión, rasgo característico de las placas ateroscleróticas complicadas.

## Inestabilidad y rotura de la placa.

Los estudios anatomopatológicos, arrojan mucha luz sobre las causas microanatómica de la inestabilidad de las placas que no provocan estenosis críticas. En general una erosión superficial del endotelio o de una rotura manifiesta o fisura de la placa generan un trombo. Este trombo puede ocasionar una angina de pecho inestable o, si causas una obstrucción lo bastante prolongada un infarto agudo al miocardio. En el caso del ateroma carotideo, los síndromes inestables causantes de los accidentes isquémicos transitorios obedecen a ulceraciones mas profundas que sirven de nicho para la formación de trombos plaquetarios. Si el trombo así formado no genera oclusión o solo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan solo síntomas de isquemia de angina de reposo. Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que la estría grasa se transforma en una lesión fibrosa más compleja. El proceso de cicatrización arterial, al igual que el de las heridas cutáneas, se basan en el deposito de nuevas

extracelular y fibrosas. No todos los ateromas muestran la misma tendencia a la rotura. Estas placas suelen tener una cubierta fibrosa fina, un núcleo lipídico bastante grande y gran

contenido de macrófagos. Los análisis morfométricos revelan que en la zona

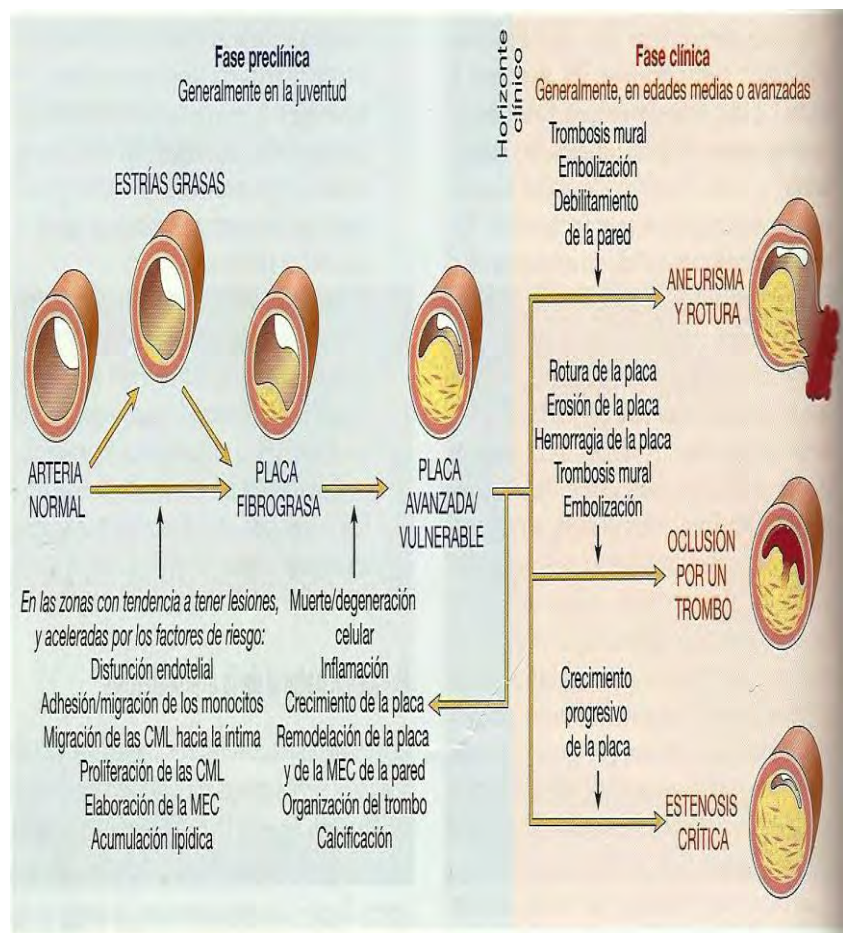


(Robbins, Patología Humana, 2008)

de rotura de la placa predominan los macrófagos y los linfocitos T, y que estos lugares contienen un número bastante pequeño de células musculares lisas.<sup>3</sup>

## EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ATEROESCLEROSIS

La evolución natural de la aterosclerosis afecta principalmente a las arterias elásticas y las arterias musculares de tamaño mediano y grande. En las arterias pequeñas, los ateromas pueden ocluir gradualmente la luz, comprometiendo el flujo sanguíneo a los órganos distales y produciendo una lesión isquémica, las



(Robbins, Patología Humana, 2008)



placas ateroscleróticas pueden sufrir una rotura aguda y precipitar trombos que a su vez obstruyan más el flujo sanguíneo.<sup>4</sup>

---

## PREVENCIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS

---

La medida preventiva más importante contra el desarrollo de la aterosclerosis es seguir una dieta pobre en grasa que contenga principalmente grasa insaturada con bajo contenido en colesterol.

Primero, la mayor parte del colesterol formado en el hígado se convierte en ácidos biliares y se secreta de esta forma en el duodeno; después, más del 90% de estos mismos ácidos biliares se reabsorben en el íleon terminal y se utilizan una y otra vez en la bilis. Por tanto, cualquier agente que se combine con los ácidos biliares en el tubo digestivo y evite su vuelta a la circulación puede reducir la reserva total de ácidos biliares en la sangre circulante.<sup>1</sup> Esto provoca a su vez que más colesterol hepático se convierta en nuevos ácidos biliares. De este modo, comiendo salvado de avena, que liga los ácidos biliares y es un constituyente de muchos cereales del desayuno, aumentara la proporción de colesterol hepático que formara nuevos ácidos biliares, en lugar de formar nuevas lipoproteínas de baja densidad.<sup>10</sup>

Se han desarrollado nuevos fármacos, entre ellos la mevinolina, que inhibe el sistema enzimático hepático que sintetiza colesterol. A veces reducen el colesterol de la lipoproteína de baja densidad en un 25 a un 45%.<sup>1</sup>





Los esfuerzos para reducir las consecuencias y el impacto de la ateroesclerosis incluyen:

Programas de prevención primaria con e objeto de retrasar la formación de los ateromas o para facilitar la desaparición de las lesiones establecidas en personas que no han sufrido aun una complicación grave de la ateroesclerosis. Así como también implica la identificación de los factores de riesgo que son susceptibles como dejar de fumar, controlar la hipertensión, perder peso, hacer ejercicio y disminuir el colesterol total y los niveles de colesterol LDL mientras se aumentan los niveles de HDL.

La prevención secundaria esta destinada a prevenir la recurrencia de hechos como infartos de miocardio o ictus en pacientes sintomáticos. Así como el uso juicioso de tratamiento farmacológico e intervención quirúrgicas.<sup>4</sup>

---

## TRATAMIENTO

---

### FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Se utilizan varios fármacos con el fin de reducir el C-LDL plasmático. El tratamiento farmacológico acompaña al tratamiento dietético y la corrección de otros factores modificables de riesgo cardiovascular. La selección de los pacientes que han de recibir fármacos continua siendo controvertida, en gran medida por razones económicas: su efecto beneficioso es mayor en los sujetos de mayor riesgo, entre los que figuran los afectados por ateroesclerosis sintomática (denominada prevención secundaria) y aquellos con varios factores de riesgo cardiovascular, así como los pacientes con las concentraciones más altas de colesterol plasmático.



Las principales clases de fármacos utilizados en la práctica clínica son:

- ✦ Estatinas: inhibidores de la 3-hidroxi-3 -metilglutaril (HMG-CoA)- coenzima A reductasa
- ✦ Fibratos.
- ✦ Inhibidores de la absorción de colesterol,
- ✦ Ácidos nicotínicos o sus derivados.
- ✦ Derivados de aceites de pescado

Los aceites de pescado reducen la concentración plasmática de triglicéridos, pero pueden aumentar el colesterol plasmático.

### **ESTATINAS: INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA**

La enzima limitante de la síntesis de colesterol es la HMG-CoA reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA en ácido mevalónico. Simvastatina, lovastatina y pravastatina son inhibidores competitivos, reversibles y específicos de la HMG-CoA reductasa, con valores de  $K_i$  cercanos a 1 nmol/L. Atorvastatina y rosuvastatina son inhibidores de acción prolongada. El principal efecto bioquímico de las estatinas consiste, por consiguiente, en reducir en cierta medida las concentraciones plasmáticas del C- LDL. Producen, igualmente, una cierta reducción de la concentración plasmática de triglicéridos y un aumento de HDL - C. Varios estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de evaluación de los efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la morbimortalidad han obtenido resultados positivos.



## **Farmacocinética**

Las estatinas de acción lenta se administran por vía oral por la noche con el fin de reducir la síntesis máxima de colesterol a primera hora del día. Se absorben bien y son extraídas por el hígado, su lugar de acción, en el que se someten a un metabolismo pre sistémico extenso a través de las vías del citocromo P450 y de glucuronidación.

## **Efectos adversos**

Las estatinas disfrutan de una tolerancia buena; como efectos adversos leves figuran los trastornos digestivos, el aumento de la concentración plasmática de enzimas hepáticas, el insomnio y el exantema. Los efectos adversos mas graves son poco frecuentes y engloban miositis grave, se asocia también a otros fármacos hipolipemiantes (en particular, los fibratos) y está relacionado con la dosis. Es mas frecuente en pacientes con índice corporal magro bajo o hipotiroidismo no corregido.

## **FIBRATOS**

Existen diversos derivados del ácido fibrico (fibratos), como bezafibrato, ciprofibrato, gemfibrocilo, fenofibrato y clofibrato. Todos ellos causan una notable reducción de la VLDL circulante y de los triglicéridos, con una disminución moderada (de un 10%) del C-LDL y un aumento cercano al 10% de C-HDL. En un estudio, gemfibrocilo redujo la cardiopatía isquémica en una tercera parte en comparación con placebo en hombres de mediana edad con hiperlipoproteinemia primaria. Un estudio sobre C-HDL efectuado por el US Veterans Affairs Department en unos 2500 hombres aquejados de



cardiopatía coronario y C.HDL bajo y C-DLD bajo refirió que la administración de este compuesto aumentaba el C-HDL y reducía las coronariopatías y los accidentes cerebro vasculares.

El mecanismo de acción de los fibratos es complejo. Son agonistas de un subgrupo de elementos reguladores génicos controlados por lípidos; en el humano sus principales efectos son el aumento de la transcripción de los genes que codifican la lipoproteína lipasa, apoA1 y apoA5. Así se favorece la captación hepática de C-LDL. Además de estas acciones sobre las lipoproteínas los fibratos reducen la proteína C reactiva y el fibrinógeno plasmático mejoran la tolerancia a la glucosa e inhiben la inflamación del músculo liso vascular, al bloquear la expresión del factor de transcripción, factor nuclear  $\kappa$ B.

Es preciso evitar los fibratos en alcohólicos los cuales presentan una predisposición a la hipertrigliceridemia y un mayor riesgo de rabdomiolisis. Los síntomas gastrointestinales, el prurito y el exantema son mucho más frecuentes con las estatinas. Clofibrato predispone a la litiasis biliar por lo que su administración se limita a los sujetos sometidos a una colecistectomía (extirpación de la vesícula biliar).

## **FÁRMACOS QUE INHIBEN LA ABSORCION DEL COLESTEROL**

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares han sido los únicos fármacos disponibles para reducir la absorción del colesterol, y representaban una de las pocas alternativas para reducir el colesterol plasmático. La menor absorción del colesterol exógeno y la mayor metabolización del colesterol endógeno a ácidos biliares en el hígado



potenciaban la expresión de receptores de LDL en los hepatocitos y, por consiguiente, una mayor eliminación de C-LDL de la sangre y una menor concentración de C-LDL en el plasma. Estas resinas reducen la incidencia del infarto miocardio, si bien su efecto es pequeño y son voluminosas, desagradables y producen diarrea. Tras la introducción de las estatinas, se ha relegado su utilización principalmente al tratamiento adicional de pacientes con enfermedad grave como la hipercolesterolemia familiar.

### **Ezetimiba**

Es un miembro del grupo de inhibidor de la absorción del colesterol de acetidinona y complementa la modificación de la dieta y la administración de estatinas en pacientes con hipercolesterolemia. Inhiben específicamente la absorción de colesterol en el duodeno al inhibir los receptores NPC1L1 en la membrana apical de los enterocitos, sin que resulte afectada la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares.

Por lo tanto la administración de ezetimiba es notablemente más beneficiosa debido a su mayor potencia; (una dosis diaria de 10mg en comparación con una dosis de resina de hasta 36 grs de colestiramina - una diferencia de 3600 veces); este fármaco representa un gran adelanto como sustituto de una resina para complementar a las estatinas en pacientes con dislipidemia grave.

Su mecanismo de acción difiere del defitosterol y los esteres de fitostanol, los cuales afectan a la presentación micelar de los esteroides a la superficie celular.



## **Características Farmacocinéticas**

Ezetimiba se administra por vía oral y es absorbido por las células epiteliales intestinales en las que migra hacia la membrana apical, su supuesto lugar de acción se metaboliza para transformarse principalmente (mayor que 80%) en ezetimiba-glucurónico, molécula que presenta actividad farmacológica. Las concentraciones totales de Ezetimiba alcanzan un valor máximo entre 1 y 2 horas después de su administración; el fármaco se recicla en el circuito enterohepático, y se elimina de forma lenta. La semivida terminal se acerca a 22 horas. Pasa a la leche (al menos en los estudios animales realizados), por lo que está contraindicado en mujeres lactantes, a diferencia de las resinas.

## **RESINAS SECUESTRADORAS DE ACIDOS BILIARES**

Colestiramina y colestipol son resinas intercambiadoras de aniones. Cuando se administran por vía oral, secuestran los ácidos biliares del intestino para impedir su reabsorción y circulación enterohepática. La concentración de colesterol HDL no varía y puede provocar un aumento no deseado de los triglicéridos. El estudio American Lipid Reseacher Clinics, en el que participaron hombres de mediana edad con hipercolesterolemia primaria, demostró que la adición de una resina al tratamiento dietético originaba una disminución media del 13% del colesterol plasmático y del 20% -25% de la cardiopatía coronaria a los 7 años.



## DERIVADOS DEL ACIDO NICOTINICO

El ácido nicotínico es una vitamina y, como tal, es clave para muchos procesos metabólicos importantes, aparte de esto se a utilizado en dosis de gramos como compuesto y polipemiante. Nicotinamida inhibe la síntesis de triglicéridos y la secreción de BLDL en el hígado, de modo que reduce los triglicéridos y el C-LDL, lo que incluye LP (a) y un aumento del C-HDL. No se conoce bien su mecanismo de acción aunque podría ser inducida por un efecto en la lipólisis a través de un receptor huérfano acoplado a proteínas G llamado HM74A, que está presente en las membranas de los adipositos. De igual modo, afecta a la transferasa hepática de diasilglicerol. Su administración prolongada a pacientes que han sufrido un infarto miocardico causo una reducción de la mortalidad en el estudio Coronary Drug Project, aunque sus efectos adversos limitan su aplicación clínica. Una preparación de liberación modificada disfruta de una tolerancia mejor, conserva sus efectos sobre los lípidos, produce una reacción adversa mínima en la glucemia y la función hepática, y a demostrado su eficacia en los criterios de valoración intermedia.

### Reacciones adversas.

Los efectos adversos engloban sofocos, palpitaciones y alteraciones digestivas. Los sofocos se asocian a la síntesis de OGD, y disminuyen al tomar la dosis 30 minutos después del acido acetilsalicilico. La dosis elevada puede producir trastornos de la función hepática, alterar la tolerancia a la glucosa y precipitar una crisis de gota por aumento de la concentración de uratos.



## DERIVADOS DEL ACIDO DEL PESCADO

Los triglicéridos marinos omega-3 reducen la concentración plasmáticas de los triglicéridos, pero aumenta la del colesterol. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se asocian en menor medida que el colesterol a la arteriopatía coronaria, y se dispone de indicios epidemiológicos según los cuales el consumo habitual de pescado reduce la cardiopatía isquémica y la complementación de la dieta con ácidos grasos 3-poliinsaturados (PUFA) mejora la supervivencia de pacientes con un infarto al miocardio reciente. Se ignora cuál es el mecanismo de acción sobre el aceite de pescado sobre la concentración plasmática de triglicéridos.<sup>2</sup>





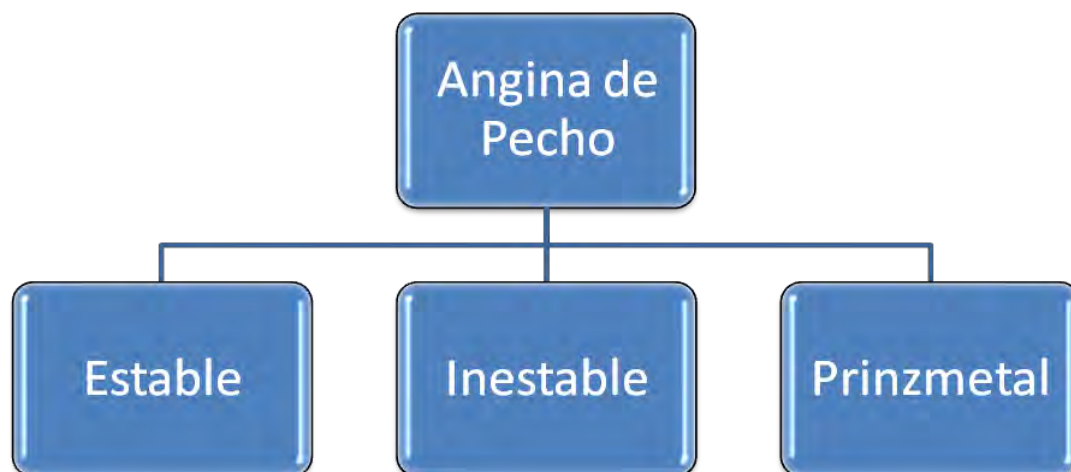
---

## ANGINA PECHO

---

La angina de pecho es la molestia de tipo doloroso dada por isquemia sin necrosis y referida como una sensación de “estrangulamiento y ansiedad”, como dolor “compresor” y “sofocante” con localización retroesternal y posible irradiación a la cara interna del brazo izquierdo. Los equivalentes de angina que traducen alteraciones en la elasticidad miocárdica son: disnea, fatiga y debilidad.<sup>6</sup>

La angina se produce cuando existe una limitación crítica en la perfusión de un territorio coronario específico lo cual ocasiona un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno.<sup>12</sup>





---

## ANGINA DE PECHO ESTABLE

---

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. Los varones constituyen aproximadamente 70% de todos los pacientes con angina, y este porcentaje todavía se eleva más entre pacientes menores de 50 años.

### **Historia clínica.**

El paciente típico con angina es un hombre mayor de 50 años de edad o una mujer mayor de 60 años que se queja de una molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesantez, opresión, compresión, asfixia o sofocación y rara vez como dolor franco. Cuando se le pide al paciente que ubique esta sensación se tocara el esternón, algunas veces con el puño, para indicar que la molestia es opresiva, central y subesternal. La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con duración de 2 a 5 min. y algunas veces se irradia hacia el hombro izquierdo o ambos brazos, especialmente las superficies cubitales del antebrazo y mano. Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, región interescapular, base del cuello, mandíbula, dientes y epigástrico. Rara vez se ubica debajo de la cicatriz umbilical o por arriba de la mandíbula.

Aunque los episodios de angina habitualmente se desencadenan en condiciones de esfuerzo o durante las emociones y se alivian con el reposo, también pueden producirse en reposo y durante la noche cuando el paciente



descansa. El paciente puede despertarse por la noche con las típicas molestias torácicas y disnea. La angina nocturna puede ser causada por taquicardia episódica o por expansión del volumen sanguíneo intratorácico que se produce con el decúbito y que provoca un aumento del tamaño cardíaco y de la necesidad miocárdica de oxígeno, con las consiguientes isquemia e insuficiencia ventricular izquierda transitoria.

El umbral para que aparezca la angina de pecho varía según la hora del día y estado emocional. Muchos pacientes manifiestan un umbral fijo para la angina, que ocurre en forma predecible con cierto nivel de actividad, como subir dos tramos de escaleras a paso normal. En estos pacientes la estenosis coronaria y el aporte miocárdico de oxígeno son fijos y la isquemia es precipitada cuando aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. En otros pacientes el umbral de la angina varía considerablemente según el día. En ellos participan las variaciones en el aporte miocárdico de oxígeno, probablemente por ciertos cambios en el tono vascular coronario. Algunos manifiestan síntomas al realizar un ejercicio leve por la mañana y a medio día pueden realizar mucho mas esfuerzos sin padecer síntomas. La angina también puede ser precipitada por otras tareas menos ordinarias, por una comida pesada, por el contacto con el frío o por una combinación de factores. La angina de esfuerzo desaparece típicamente con el reposo en un lapso de 1 a 5 minutos e incluso con mayor rapidez cuando el reposo se combina con nitroglicerina sublingual. De hecho el diagnóstico de angina es dudoso cuando la molestia no responde a estas medidas.

El dolor agudo y migratorio o el dolor sordo y prolongado, localizados en la región submamaria izquierda, rara vez se deben a isquemia miocárdica. Sin embargo, la angina puede tener una localización atípica y no estar estrictamente relacionada con factores desencadenantes. Además, estos síntomas pueden exacerbarse y remitir en días, semanas o meses, y su



aparición puede ser estacional, predominando en los meses de invierno, en los climas templados. La aterosclerosis coronaria a menudo se acompaña de aterosclerosis en otras arterias, de manera que en el paciente con angina también se deben buscar arteriopatía periférica, ictus o isquemia transitoria, por medio de interrogatorio y exploración física. Así mismo es importante identificar los antecedentes heredofamiliares de cardiopatía isquémica precoz y la presencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y otros factores de riesgo coronario.

El antecedente de angina de pecho típica establece el diagnóstico de cardiopatía isquémica hasta que se comprueba lo contrario en pacientes con angina atípica la presencia simultánea de edad avanzada, sexo masculino, edad posmenopáusica y algunos factores de riesgo de aterosclerosis aumenta la probabilidad de arteriopatía coronaria grave.<sup>3</sup>

### **Exploración física**

En los pacientes con angina estable la exploración física suele ser normal pero en ocasiones revela evidencia de aterosclerosis en otros sitios como un aneurisma de la aorta abdominal, soplo carotideo y pulso arterial reducido en las extremidades inferiores o bien de otros factores de riesgo de aterosclerosis como xantelasma y xantomias.<sup>7</sup>

La exploración del fondo de ojo revela reflejos luminosos acentuados y muescas arteriovenosas como evidencia de hipertensión. Otras veces se observan signos de anemia, problemas tiroideos y manchas de nicotina en los dedos por el tabaquismo. La palpación revela agrandamiento cardiaco y contracción anormal del impulso cardiaco. La auscultación revela soplos arteriales, un tercer o cuarto ruido cardiaco y, un soplo sistólico apical por



insuficiencia mitral cuando la isquemia o un infarto previo han deteriorado la función de los músculos papilares. Estos signos de la auscultación se aprecian mejor con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Es importante excluir la posibilidad de estenosis aortica, insuficiencia aórtica, hipertensión pulmonar y miocardiopatía hipertrófica, puesto que estas enfermedades pueden causar angina en ausencia de aterosclerosis coronaria. El examen durante la crisis anginosa es útil, ya que la isquemia origina insuficiencia ventricular izquierda transitoria y aparecen un tercer o cuarto ruido cardíaco, punta cardiaca discinética, insuficiencia mitral e incluso edema pulmonar. Es poco probable que el dolor a la palpación de la pared torácica o la reproducción del dolor con la palpación del tórax sea causado por la angina.<sup>3</sup>



(Robert B. Raffa, *Farmacología Ilustrada*, 2008)



## Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo es normal en casi 50% de los pacientes con angina de pecho típica, pero algunas veces aparecen signos de un infarto antiguo de miocardio. Ciertas anomalías de la repolarización como cambios del segmento ST y la onda T, hipertrófica ventricular izquierda y alteraciones de la conducción intraventricular son sugestivas de cardiopatía isquémica, pero son inespecíficas puesto que también ocurren en caso de trastornos pericardíacos, miocárdicos y valvulares; en el primer caso son transitorios y aparecen con la angustia, cambios de la postura, ciertos fármacos y enfermedades del esófago.<sup>7</sup>

## Prueba de esfuerzo

La prueba más utilizada tanto para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica como para establecer su pronóstico, consiste en el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones antes, durante y después del ejercicio, por lo general en una banda sin fin. La prueba consiste en un aumento progresivo de la carga de trabajo externo, mientras se vigilan de forma continua el ECG, síntomas y presión arterial en el brazo. La prueba suele interrumpirse ante la aparición de los síntomas de molestias torácicas: disnea importante, mareo, fatiga o depresión del segmento ST superior a 0.2 mV (2mm), disminución de la presión arterial sistólica superior a 10 mmHg o taquiarritmias ventriculares. La finalidad de esta prueba es descubrir cualquier limitación para realizar esfuerzos, identificar signos electrocardiográficos típicos de isquemia miocárdica y establecer su relación con el dolor torácico. La respuesta isquemia del segmento ST se define como una depresión plana del ST superior a 0.1 mV, por debajo de la línea basal que dura más de 0.08s. No se consideran característicos de isquemia los



cambios del segmento ST, consistentes en el ascenso o problemas de la unión, y no constituyen una prueba positiva. Aunque deben registrarse las alteraciones de la onda T, trastornos de la conducción y arritmias ventriculares que se desarrollan durante el ejercicio, no tienen valor diagnóstico. Las pruebas de esfuerzo negativas en las que no se alcanza la frecuencia cardiaca pretendida (85% de la máxima frecuencia cardiaca para la edad y sexo) se consideran no diagnósticas.

Cuando se interpreta el resultado de la prueba ECG de esfuerzo, hay que valorar en primer lugar la posibilidad de que el enfermo o la población examinados padezcan una enfermedad coronaria. En conjunto, el número de resultados falsos positivos o falsos negativos puede sumar la tercera parte del total. No obstante, un resultado positivo en la prueba de esfuerzo indica que la probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria es de 98% si se trata de un varón mayor de 50 años con antecedentes de angina de pecho que experimenta molestias torácicas a lo largo de la prueba. Esta probabilidad decrece si el enfermo manifiesta dolor atípico o no padece dolor torácico alguno durante la prueba. La incidencia de resultados falsos positivos aumenta de modo significativo en todo varón asintomático menor de 40 años o en una mujer premenopáusica sin factores de riesgo de ateroesclerosis prematura. Igualmente, aumenta en los enfermos tratados con fármacos cardioactivos como los digitalicos y quinidina o con alteraciones de la conducción intraventricular, anomalías del segmento ST y de la onda T en reposo, hipertrofia del miocardio o concentraciones anormales de potasio en el suero. La enfermedad oclusiva limitada a la arteria coronaria circunfleja puede dar una prueba de esfuerzo falsamente negativa porque el ECG de superficie de 12 derivaciones no representa correctamente la parte posterior del corazón, profundida por esta arteria. Como la sensibilidad global de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es de casi 75%, un resultado negativo no excluye una enfermedad coronaria, pero reduce notablemente la



posibilidad de una enfermedad de tres vasos o del tronco principal de la arteria coronaria izquierda.

El médico debe estar presente durante toda la prueba y es importante medir la duración total del ejercicio, momentos de aparición de los cambios isquémicos del segmento ST y molestias torácicas, el trabajo externo realizados el trabajo interno cardiaco efectuando; este último se representa por el producto de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. También son importantes la profundidad de la depresión del segmento ST y el tiempo invertido en la recuperación de los cambios electrocardiográficos. Como el riesgo de la prueba de esfuerzo es pequeño pero real, debe disponerse de un equipo de reanimación. Las pruebas de esfuerzo modificadas pueden realizarse con seguridad incluso seis días después del infarto de miocardio. Las contraindicaciones para la prueba de esfuerzo son la angina en reposo <48hr, un ritmo inestable, estenosis aortica grave, miocarditis aguda, insuficiencia cardiaca no controlada y endocarditis infecciosa activa.

### **Visualización cardiaca**

Cuando el ECG en reposo es anormal, puede aumentarse la información proporcionada por la prueba de esfuerzo haciendo un estudio de imagen con perfusión miocárdica tras la administración intravenosa de un radioisotopo como el talio-201 o tecnecio-99m sestamibi durante el ejercicio; las imágenes se toman inmediatamente después de que cese el ejercicio y 4 hr. más tarde para confirmar la isquemia reversible y las regiones de ausencia persistentes de captación, que significan infarto.

La mayoría de las personas que precisan pruebas de esfuerzo no invasoras para identificar isquemia miocárdica y aumento del riesgo de





complicaciones coronarias no puede hacer ejercicio debido a una enfermedad vascular periférica o músculoesquelética, disnea de esfuerzo o mala condición física. En estas circunstancias, en vez del ejercicio puede administrarse dipiridamol o adenosina por vía intravenosa. Para detectar la isquemia miocárdica se determina la presencia de un defecto pasajero de perfusión con un trazador como el talio radioactivo o el tecnecio-99m sestamibi. La monitorización ambulatoria de electrocardiograma permite valorar los episodios de isquemia miocárdica en forma de descenso del segmento ST. Estas técnicas son sensibles y permiten identificar a los pacientes con isquemia y con mayor riesgo de complicaciones coronarias.

La ecografía bidimensional del ventrículo izquierdo puede identificar anomalías globales y regionales del movimiento de la pared por infarto de miocardio o isquemia persistente. La ecocardiografía de esfuerzo como la prueba radioisotópica de esfuerzo, es más sensible que la prueba electrocardiográfica de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria.

Para valorar la función del ventrículo izquierdo de los pacientes con angina crónica estable e historia de infarto de miocardio previo, ondas Q patológicas o signos clínicos de insuficiencia cardíaca debe llevarse a cabo una ecocardiografía o angiografía con marcador radiactivo.

### **Coronariografía.**

Este método de diagnóstico perfila a la luz de las coronarias y se utiliza para detectar o excluir obstrucción coronaria. Sin embargo, no ofrece información sobre la pared arterial, por lo que con frecuencia no se observa la aterosclerosis producida que no obstruye la luz.



### **Indicaciones.**

✦ Pacientes con angina crónica y estable pero con síntomas pronunciados no obstante el tratamiento médico y que son elegibles para someterse a revascularización, esto es una intervención coronaria percutánea o derivación aortocoronaria.

✦ Pacientes con síntomas molestos y dificultades en el diagnóstico, ya que es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de cardiopatía isquémica.

✦ Pacientes con angina de pecho posible o conocida que han sobrevivido a un paro cardiaco.

✦ Pacientes con el riesgo de padecer problemas coronarios por sus signos de isquemia pronunciada en las pruebas incruentas, no obstante la presencia o gravedad de los síntomas.

✦ Pacientes con dolor de pecho sugestivo de angina de pecho pero con una prueba de esfuerzo negativo o no diagnóstico que requiere un diagnóstico definitivo para su tratamiento médico, reducir el estrés psicológico, planificar su carrera o familia.

✦ Pacientes que han sido hospitalizados en varias ocasiones por sospecha de un síndrome coronario agudo (infarto agudo del miocardio o angina inestable) pero en los que no se ha podido establecer el diagnóstico y es importante definir la presencia o ausencia de cardiopatía.

✦ Pacientes con profesiones en las que son responsables por la seguridad de otras personas con síntomas cuestionables, pruebas incruentas sospechosas o positivas y en quienes existe duda razonable sobre el estado de sus coronarias.

✦ Pacientes con estenosis aortica o micardiopatía hipertrófica y angina en quienes el dolor torácico quizá es causado por una cardiopatía isquémica.



- ✦ Pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio por recidiva de la angina, insuficiencia cardíaca, extrasístoles ventriculares frecuentes o signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.
- ✦ Pacientes con angina de pecho, cualquiera que sea su intensidad, en quienes las pruebas no invasoras revelan signos de isquemia grave.
- ✦ Pacientes en los que se sospecha un espasmo coronario a otra causa no aterosclerótica de isquemia miocárdica.<sup>3</sup>

### **Pronóstico.**

Los principales indicadores del pronóstico en pacientes con cardiopatía isquemias son la edad, estado funcional del ventrículo izquierdo, ubicación de la estenosis coronaria y su tamaño y gravedad o actividad de la isquemia miocárdica. La angina de pecho reciente o angina inestable, angina que aparece inmediatamente después del infarto del miocardio, angina que no responde o responde poco al tratamiento médico o bien se acompaña de síntomas de insuficiencia congestiva indican un mayor riesgo de padecer eventos coronarios adversos. Lo mismo puede decirse de los signos físicos de insuficiencia cardíaca, episodios de edema pulmonar, tercer ruido cardíaco transitorio o insuficiencia mitral y de la evidencia ecocardiográfica, radioisotópica o radiográfica de agrandamiento cardíaco y fracción de expulsión reducida ( $<0.40$ ). Lo más importante es que cualquiera de los signos siguientes durante las pruebas indiquen un riesgo elevado de desaparecer eventos coronarios: incapacidad para realizar ejercicio durante seis minutos, esto es, estadio II (protocolo de bruce) en la prueba de esfuerzo fuertemente positiva mostrando isquemia miocárdica con carga de trabajo reducida (depresión del segmento ST  $\geq 0.1$  mV antes de terminar la segunda fase: depresión del segmento ST durante más de 5 min después de



interrumpir el ejercicio: aparición de taquiarritmias ventriculares durante el esfuerzo); la formación de defectos grandes o múltiples de la perfusión; y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo reducida durante el ejercicio en la ventriculografía con isotopos radioactivos o durante la ecocardiografía de esfuerzo. Por el contrario, los pacientes que terminan el estadio III del protocolo de bruce y tienen una gammagrafía de esfuerzo o una ecocardiografía de esfuerzo negativas tienen un riesgo muy bajo de padecer eventos coronarios en el futuro.

El cateterismo cardiaco, las elevaciones de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y del volumen ventricular son, junto a la disminución de la fracción de expulsión, los signos más importantes de disfunción ventricular izquierda y se asocian a un mal pronóstico. Los pacientes con molestias torácicas pero con una función ventricular izquierda y arterias coronarias normales tienen un pronóstico excelente. En pacientes con función ventricular izquierda normal y angina leve, pero con estenosis crítica ( $\geq 70\%$  del diámetro luminal) en una, dos o tres coronarias epicárdicas, la mortalidad a cinco años varia en torno a 2, 8 y 11%, respectivamente. Las lesiones obstructivas de la porción proximal de la arteria descendente anterior izquierda se asocian a un riesgo mayor que las de la derecha o las de la circunfleja izquierda, ya que la primera riega una zona más extensa del miocardio.<sup>3</sup>

Las placas ateroscleróticas segmentarias en las arterias epicárdicas con fisuras o defectos de llenado indicaran un riesgo elevado. Estas lesiones atraviesan las fases de actividad celular inflamatoria, degeneración, inestabilidad endotelial, motilidad vascular anormal, agregación plaquetaria y fisura o hemorragias. Estos factores empeoran temporalmente la estenosis originando una reactividad anormal de la pared vascular, lo que exacerba las manifestaciones de isquemia. Algunos datos que reflejan el avance rápido de



las lesiones coronarias son el inicio reciente de los síntomas, aparición de isquemia pronunciada durante la prueba de esfuerzo y angina de pecho inestable.<sup>6</sup>

Con cualquier grado de arteriopatía coronaria obstructiva, la mortalidad aumenta considerablemente cuando se deteriora la función del ventrículo izquierdo el pronóstico se modifican según la cantidad de recolectar todas las pruebas que demuestre una lesión miocárdica anterior (evidencia de infarto del miocardio en el ECG, ecocardiografía, imágenes con isotopos radiactivos o ventriculografía izquierda), la función residual del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión y motilidad de la pared) y el riesgo de lesiones futuras por eventos coronarios (extensión de la arteriopatía coronaria y gravedad de la isquemia según las pruebas de esfuerzo no cruentas). Entre más grandes sea la necrosis miocárdicas establecidas, menos corazón podrá soportar la lesión adicional y el pronóstico será peor. Los signos anteriores de lesión antigua y el riesgo de daño en el futuro deben considerarse como indicadores del riesgo.<sup>3</sup>

Las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva constituye un indicador de inflamación y riesgo de eventos coronarios adversos en el futuro en las poblaciones con ateroesclerosis. Asimismo, la tomografía computarizada con haz de electrones para medir la calcificación coronaria y las medidas del engrosamiento de la capa íntima carotídea por medio de ecografía se pueden utilizar con los mismos fines. La presencia de otros factores de riesgo de ateroesclerosis coronaria empeora el pronóstico de la angina.<sup>8</sup>



## Tratamiento

En cada paciente se valorarán sus expectativas y objetivos, control de los síntomas y prevención de las consecuencias clínicas adversas como infarto de miocardio y muerte prematura. Hay que registrar cuidadosamente el grado de incapacidad del enfermo y estrés físico y emocional que desencadena la angina, con el fin de establecer las metas adecuadas del tratamiento. El plan terapéutico debe consistir en:

✦ **Explicación de la enfermedad y actitud tranquilizadora:** los pacientes con cardiopatía isquémica necesitan entender su enfermedad lo mejor posible y comprender que pueden tener una larga vida y útil aunque padezca angina de pecho o hayan sufrido un infarto de miocardio del cual se hayan recuperado. Para estimular a los pacientes a reanudar o mantener su actividad y reanudar sus ocupaciones pueden ser de gran utilidad mostrar casos de personajes públicos que han vivido con la enfermedad coronaria. Un programa de rehabilitación planificado puede fomentar la pérdida de peso corporal, mejorar la tolerancia al ejercicio y un control más fiable de los factores de riesgo.

✦ **Identificación y tratamiento de los factores agravantes:** ciertas enfermedades que no son primordialmente de naturaleza cardíaca pueden incrementar la demanda de oxígeno o disminuir el aporte de oxígeno al miocardio, precipitando o exacerbando la angina en pacientes con cardiopatía isquémica. La valvulopatía aórtica y microcardiopatía hipertrófica pueden causar o contribuir a la angina y habrá que descartarlas o tratarlas. La obesidad, hipertensión e hipertiroidismo se tratarán en forma enérgica a fin de reducir la frecuencia y gravedad de la crisis de angina. La disminución del aporte de oxígeno al miocardio puede ser causada por reducción de la oxigenación de la sangre o por disminución de la capacidad del transporte de



oxígeno. La corrección de estas posibles alteraciones puede reducir o incluso eliminar los síntomas anginosos.

✦ **Adaptación de la actividad:** La isquemia miocárdica es causada por una discrepancia entre la demanda de oxígeno del músculo cardíaco y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir esta demanda, la mayoría de los pacientes pueden comprender este concepto y utilizarlo al programar racionalmente su actividad. Muchas de las tareas que ordinariamente provoca las variaciones diurnas en su tolerancia a ciertas actividades y reducir sus requerimientos energéticos durante la mañana inmediatamente después de las comidas y durante la época de frío o cuando el clima es inclemente.

Para evitar el esfuerzo físico puede ser necesario recomendar un cambio de empleo o residencia: sin embargo, con excepción de los trabajadores manuales, la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden mantener su actividad, simplemente tomándose más tiempo para realizarlo. En algunos, la cólera y la frustración son los factores desencadenantes más importantes de la isquemia. Si no pueden evitar estas reacciones, puede ser útil un programa de afrontamiento del estrés. Para desarrollar un programa específico de ejercicios es útil una prueba de esfuerzo en una banda sin que permita establecer la frecuencia cardíaca aproximada a que aparecen las alteraciones electrocardiográficas o los síntomas de isquemia.

Por lo general el acondicionamiento físico mejora la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con angina y tienen efectos psicológicos beneficiosos considerables. También mejora la posibilidad de sobrevivir a un infarto del miocardio. El paciente deberá realizar un programa regular de ejercicios isotónicos dentro de los límites del umbral anginoso de cada paciente que no



exceda 80% de la frecuencia cardiaca que se acompaña de isquemia en la prueba de esfuerzo.

✦ **Tratamiento de los factores de riesgo:** los *antecedentes familiares* de enfermedad coronaria prematura constituye un valioso indicador del riesgo y obligan a buscar corregibles, como la hipelipidemia, hipertensión y diabetes. La *obesidad* modifica el tratamiento de los demás factores de riesgo e incrementa el riesgo de episodios coronarios adversos, la obesidad suele ir acompañada de otros tres factores de riesgo, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia. El tratamiento de la obesidad y de los factores de riesgo concomitantes supone un elemento esencial del plan terapéutico.

Uno de los puntos más importantes en el tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica es la alimentación con limitación de los ácidos grasos saturados y las calorías. En varios estudios comparativos pequeños se ha demostrado que al combinar una dieta vegetariana con 10% de grasa, ejercicio aeróbico, entrenamiento para resistir el estrés, suspensión del tabaquismo y apoyo psicosocial al avance de las lesiones coronarias obstructivas disminuye, la angina se atenúa y aparecen menos eventos coronarios.

El consumo de cigarrillos acelera la aterosclerosis coronaria en personas de ambos sexos y de cualquier edad e incrementa el riesgo de infarto y muerte. Asimismo la angina se agrava con el aumento de la necesidad de miocardio y disminución de su aporte. El mensaje de médico ha de ser claro, firme y fundamentado en programas dirigidos a fomentar y vigilar la abstinencia. La *hipertensión* se asocia a un mayor riesgo de complicaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria y a ictus. Además la hipertrofia ventricular izquierda que produce la hipertensión mantenida agrava la isquemia. La *diabetes mellitus* acelera la aterosclerosis coronaria y





periférica y a menudo se asocia a dislipidemias, así como a un mayor riesgo de angina, infarto de miocardio y muerte súbita.<sup>3</sup>

**Dislipidemia.** El tratamiento de la dislipidemia es imprescindible cuando se trata de obtener alivio a largo plazo de la angina, reducir las necesidades de revascularización y disminuir la incidencia de infarto de miocardio y de muerte.<sup>5</sup>

**Reducción del riesgo en mujeres con cardiopatía isquémica.** La incidencia de cardiopatía isquémica en mujeres premenopáusicas es muy baja, pero después de la menopausia se produce un aumento de los factores de riesgo aterógeno y la frecuencia de las complicaciones coronarias clínicas se iguala a la de los varones. Las mujeres no han abandonado el tabaco con la misma eficacia que los varones. La diabetes mellitus, es más común en el sexo femenino, contribuye considerablemente a la incidencia de enfermedad coronaria clínica y potencia los efectos nocivos de la hipertensión, hiperlipidemia y tabaquismo. En general, el cateterismo cardiaco y revascularización coronaria se aplican menos a las mujeres y en fases más avanzadas y graves de la enfermedad. El descenso de colesterol, el tratamiento betabloqueador posterior al infarto y a la cirugía de revascularización coronaria correctamente aplicado ofrecen los mismos beneficios a las mujeres que a los varones.

Es muy difícil que el paciente siga las conductas saludables antes descritas y el médico no debe subestimar el esfuerzo necesario para llevar a cabo este reto. Puesto que se ha comprobado que el tratamiento de la dislipidemia proporciona grandes beneficios, el médico debe asegurar las vías terapéuticas, vigilar la observancia y realizar un seguimiento.<sup>6</sup>



## Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la angina de pecho estable se enfoca en reducir la demanda de oxígeno miocárdico para compensar el flujo insuficiente a través de las arterias coronarias enfermas o en incrementar el suministro de oxígeno al miocardio.<sup>7</sup>

Los fármacos de uso común en la angina de pecho son:

### Nitratos.

Este valioso grupo terapéutico en la angina de pecho actúa induciendo vasodilatación venosa sistémica, reduciendo así la tensión de la pared miocárdica y las necesidades de oxígeno y dilatando al mismo tiempo las arterias coronarias epicárdicas y aumentando el flujo de los vasos colaterales.

Los nitratos probablemente se unen a la ciclasa de guanilato en las células del músculo liso vascular, oxidan a los grupos sulfhidrilo y son convertidos en S-nitrosotioles. De esta manera aumenta el monofosfato de guanosina, que provoca relajación del músculo liso vascular. La absorción de estos fármacos es más rápida y completa a través de las mucosas. Por esta razón la nitroglicerina se administra por vía sublingual en comprimidos de 0.4 o 0.6 miligramos.

Los pacientes con agina de pecho deben tomar el medicamento para aliviar el dolor y además unos 5 min antes de realizar cualquier esfuerzo que pueda provocar el episodio. Es importante hacer hincapié sobre el valor profiláctico de este fármaco.



Los efectos colaterales mas frecuentes de la nitroglicerina son una sensación pulsátil de la cabeza y cefalea y por fortuna son raros con las dosis normales necesarias para aliviar o prevenir la angina de pecho. A algunos pacientes se quejan de mareo postural. La nitroglicerina se deteriora con el contacto del aire, la humedad y luz solar, así que cuando no alivia las molestias seguramente ya es inactiva por lo que se deberá de tomar una nueva dosis. Cuando no se obtienen alivio por medio de reposo y en los 2 o 3 minutos siguientes después de recibir nitroglicerina, se administra una segunda o tercera dosis a intervalos de 5 minutos. Si la molestia persiste no obstante el tratamiento, el paciente deberá de acudir con su médico o a urgencias para que sea valorado de una posible angina inestable o infarto de miocardio.

Los nitratos mejoran la toleración al esfuerzo en los pacientes con angina crónica y alivian la isquemia en pacientes con angina inestable, así como en pacientes con angina de Prinzmetal. Se puede sugerir al paciente que lleve un diario de la angina y el consumo de nitroglicerina para identificar cambios en la frecuencia, gravedad o umbral de la molestia que indiquen angina inestable, infarto inminente o ambos.

### **Nitratos de acción prolongada**

Ninguno de los nitratos de acción prolongada es tan eficaz como la nitroglicerina sublingual para el alivio rápido de la angina. Estos preparados pueden ser ingeridos, masticados o administrados en forma de parche o pasta por vía transdérmica. Se deben probar diferentes preparados, así como la administración durante el día para aliviar las molestias de pacientes y evitar los efectos colaterales como cefalea o mareos. Para prevenir estos efectos colaterales es importante el ajuste individual de la posología. Entre los



preparados más útiles están en dinitrato de isosorbide (10 a 60 mg por vía oral, dos a tres veces al día), la pomada de nitroglicerina (1 a 5 cm cuatro veces al día), o los parches de transdérmicos de liberación prolongada (5 a 25 mg/día.) La exposición durante 12 a 24 h a todos los nitratos de acción prolongada produce tolerancia a los mismos con pérdida de eficacia, por el agotamiento de los grupos sulfhidrilo, por disminución de los beneficios a causa del incremento en la producción de radicales libres de oxígeno y por alteraciones de contra regulación del equilibrio hídrico intravascular, con retención de líquidos. Con el fin de reducir al mínimo esta taquifilaxia, debe usarse la dosis mínima eficaz y el paciente debe dejar transcurrir un mínimo de 8 h cada día sin fármaco para restablecer una respuesta útil.

### **Bloqueadores beta-adrenérgicos.**

Estos medicamentos son un componente importante del tratamiento farmacológico de la angina de pecho. Reducen la demanda de oxígeno del miocardio a través de la inhibición del aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial y contractilidad asociadas a la actividad adrenérgica. Esta actividad amortiguadora del bloqueo beta es más llamativa durante el ejercicio, mientras que la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y presión arterial solo disminuyen mínimamente durante el reposo. Los betabloqueadores de acción prolongada (atenolol, 50 a 100mg /día y nadolol, 40 a 80 mg/día) Bloqueadores beta ofrecen la ventaja de su posología en una sola dosis diaria. Sus efectos terapéuticos comprenden el alivio de la angina y la isquemia. Estos medicamentos también reducen la mortalidad e infartos reincidentes además de ser antihirpetensivos moderadamente eficaces.



El asma y obstrucción reversible de la vía respiratoria de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia intensa, fenómeno de Raynaud y antecedentes de depresión son contraindicaciones relativas al uso de betabloqueadores. Sus efectos secundarios son fatiga, impotencia, frialdad de las extremidades, claudicación, insuficiencia ventricular izquierda, asma bronquial o intensificación de la hipoglucemia producida por los antibióticos orales y la insulina. Si aparecen y persisten estos efectos colaterales puede ser necesaria la reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento. Si se suspenden repentinamente la isquemia aumenta, así que se debe suspender progresivamente a lo largo de dos semanas.

Los betabloqueadores con especificidad relativa para los receptores  $\beta_1$ , como metoprolol y atenolol se prefieren en pacientes con obstrucción bronquial leve, diabetes mellitus insulino dependiente o claudicación intermitente.

### **Antagonista de calcio.**

La nifedipina de liberación retardada (30 a 90 mg una vez al día), verapamilo (80 a 120 mg, tres veces al día), diltiazem (30 a 90 mg cuatro veces al día), amlodipina (2.5 a 10 mg al día) y otros antagonistas de calcio son vasodilatadores coronarios que producen reducciones variables y proporcionales a la dosis de la necesidad de oxígeno del miocardio, de sus contractilidad y de la presión arterial. Estos efectos farmacológicos combinados son beneficiosos y explican la gran eficacia de estos agentes en el tratamiento de la angina de pecho, en la que están indicados cuando los betabloqueadores están contraindicados, se toleran mal o resultan ineficaces. El verapamilo y diltiazem pueden producir alteraciones



sintomáticas de la conducción cardíaca y bradiarritmias, ejercen un efecto inotrópico negativo y posiblemente agraven la insuficiencia ventricular izquierda, especialmente en pacientes que también reciben betabloqueadores. Aunque por lo general la combinación de antagonistas de calcio, betabloqueadores y nitratos consigue resultados satisfactorios, resulta esencial ajustar individualmente la dosis de estas potentes asociaciones. La angina variable (de Prinzmetal) responde especialmente bien a los antagonistas de calcio, combinados con nitratos cuando es necesario. La nifedipina y otros antagonista de calcio se formulan en la actualidad como preparados de acción prolongada: de esta manera sucede con el diltiazem (60 a 120 mg, dos veces al día) y el verapamilo (180 a 240 mg una vez al día).

El verapamilo no se debe combinar con betabloqueadores por sus efectos combinados sobre la frecuencia cardíaca y la contractilidad. El diltiazem se puede combinar con betabloqueadores con cautela en lo pacientes con función ventricular normal y sin alteraciones de la conducción. La amlodipina y los betabloqueadores poseen acciones completarías sobre la irrigación coronaria y demanda miocárdica de oxígeno. Mientras que con la primera se reduce la presión arterial y se dilatan las coronarias, con los segundos se reduce la frecuencia cardíaca y la contractilidad. La amlopidina y los demás antagonistas de calcio de segunda generación (nicardipina, isradipina, nifedipina de acción prolongada y felodipina) son vasodilatadores poderosos y útiles en el tratamiento simultaneo de la angina y la hipertensión. Las dihidropiridinas de acción corta se deben evitar por el riesgo de precipitar un infarto, especialmente en ausencia de betabloqueadores.



## Antiplaquetarios.

El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria y por tanto interfiere con la activación de las plaquetas. La administración prolongada de 75 a 325mg por vía oral diariamente reduce los eventos coronarios en los adultos sintomáticos, pacientes con angina estable crónica y pacientes con angina inestable que han sobrevivido a un infarto de miocardio. Los pacientes con cardiopatía isquémica, en ausencia de hemorragia digestiva, alergia o dispepsia, deben recibir este fármaco. El clopidogrel (300 mg de dosis inicial y 75 mg diarios de mantenimiento) es un fármaco que se administra por vía oral y bloquea la agregación plaquetaria gobernada por los receptores de difosfato de adenosina. Ofrece los mismos beneficios que el ácido acetilsalicílico, si no es que más, especialmente cuando el ácido acetilsalicílico, tienen alguno de los efectos colaterales antes enumerados. El clopidogrel con ácido acetilsalicílico mejora el resultado coronario se administra durante un año después de un episodio de angina inestable, pero en algunos aumenta el riesgo hemorrágico.<sup>3</sup>



---

## ANGINA DE PECHO INESTABLE

---

Puede definirse como angina de pecho o molestia isquémica equivalente que al menos posee alguna de las siguientes tres características:

- ✦ La molestia aparece durante el reposo o durante una actividad física mínima y dura más de 10 min.
- ✦ Las molestias son intensas y recientes (durante las últimas 4 a 6 semanas).
- ✦ La intensidad y frecuencia es cada vez mayor.
- ✦ Angina ocurrida después de un infarto agudo de miocardio (entre las primeras 24 horas y el primer mes de evolución).<sup>7</sup>

Si un paciente tiene estas características y además se demuestran cambios enzimáticos entonces será un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

Según su gravedad, suele clasificarse de la siguiente manera:

**CLASE I.-** suele iniciarse en forma aguda y acelerada y por lo general cursa los dos primeros meses sin dolor durante el reposo

**Clase II.-** incluye a los pacientes con angina de reposo de dos meses de evolución pero que no la han padecido en las últimas 48 horas.

**Clase III.-** abarca a los pacientes que han experimentado angina de reposo en las últimas 48 horas.

La angina inestable también puede clasificarse según las circunstancias clínicas que la rodean como:





**Clase A.-** angina inestable secundaria. El dolor se desencadena por circunstancias secundarias como: taquicardia, infecciones, fiebre, anemia, insuficiencia respiratoria, etc.

**Clase B.-** angina inestable primaria. Ocurre en ausencia de cualquier evento externo identificable.

**Clase C.-** angina inestable posinfarto. Se manifiesta durante las dos semanas posteriores a un infarto.<sup>5</sup>

### **Fisiopatología**

En la angina inestable las alteraciones en el aporte de oxígeno son agudas y casi siempre denotan una placa aterosclerótica complicada (junto con el infarto agudo de miocardio se denominan síndromes coronarios agudos), incluso puede terminar con necrosis miocárdica, sin que el trazo del electrocardiograma se demuestre elevación del segmento ST.

En estudios experimentales se ha observado que la fisura o rotura de la placa desencadena la agregación plaquetaria y la formación del trombo. Hay pruebas suficientes de incremento sérico en la concentración del inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1, Plasminógeno activador inhibitor1), además de activación de los receptores adrenérgicos alfa 2 y plaquetario lo que favorece la agregación.

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con angina inestable no difieren de las que aparecen en la angina estable, pero son mas intensas y graves, no suelen ceder con el reposo ni con la administración de nitratos y



pueden culminar en necrosis miocárdica. Es posible encontrar con mayor frecuencia datos de disfunción del ventrículo izquierdo que en la angina estable.<sup>12</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de angina inestable requiere tres datos generales:

- ✦ Determinar la posibilidad de que se trate de un infarto agudo de miocardio.
- ✦ Valorar la isquemia en reposo e identificar los criterios de riesgo.
- ✦ Buscar evidencia de coronariopatía establecida.

Todo paciente con posibilidad de síndrome coronario agudo que llega a urgencias deberá ser objeto de un interrogatorio profundo pero rápido, se le debe tomar un trazo de electrocardiograma, deberá contar con marcadores séricos y si se justifica se programara una prueba de esfuerzo.

Siempre se tomaran en cuenta los antecedentes que se vinculen con posibilidad de un síndrome coronario.

## Electrocardiograma.

En el trazo del electrocardiogramas se encuentran, en la mayoría de los casos altercaciones de la repolarización, como la depresión el segmento ST, aplanamiento o inversión de la T, o bien la normalización de una T previamente invertida (pseudonormalización), en ocasiones elevación transitoria del segmento ST. Cuando hay sospecha de angina inestable pero esta no se a podido corroborar, con el electrocardiograma de reposo se



puede recurrir a vigilancia electrocardiográfica continúa (Holter) que ayuda a detectar mas 85% de los casos.

### **Arteriografía coronaria**

De los pacientes de angina inestable de larga evolución, 40% puede tener enfermedad de 3 vasos, 20% de 2 vasos, 20% de la coronaria izquierda, 10% lesión de un solo vaso y 10% cursa sin obstrucciones críticas.

### **Ecocardiografía**

La función ventricular, por lo general, esta preservada excepto en pacientes con infarto previo; sin embargo, después de los episodios de isquemia pueden observarse aéreas de acinesia con caída de volumen caído.

### **Pronóstico.**

Aunque ahora ha mejorado de forma importante el pronóstico de este tipo de enfermos, entre 2 y 5% de ellos morirá en el primer mes de iniciado el cuadro, y entre 5 y 15% sufrirá un infarto agudo de miocardio. Tan solo en el primer año la tasa de mortalidad alcanza entre 6 y 15%.

Los factores de mal pronóstico en la angina inestable:

- ❖ Angina de más de 20 minutos.
- ❖ Dolor en reposo acompañado de depresión del ST mayor a 1 mm



- ✦ Pacientes con dolor y evidencia de insuficiencia cardiaca o congestión pulmonar.
- ✦ Pacientes con dolor de tipo angina e hipotensión arterial
- ✦ Edad superior a 65 años
- ✦ Diabetes mellitus
- ✦ Disfunción ventricular izquierda previa
- ✦ Recurrencias del cuadro clínico a pesar de tratamiento máximo.
- ✦ Elevación de troponinas séricas

### **Tratamiento.**

Este tipo de pacientes debe de manejarse en el hospital en virtud de la frecuencia tan alta de complicaciones por infarto agudo de miocardio o, incluso, muerte súbita.

Deben permanecer en un sitio tranquilo en donde se inicien medidas de liberación de la ansiedad. Todo paciente con un síndrome coronario agudo debe de recibir entre 75 y 325 mg de aspirina, (el clopidogrel es una alternativa). No obstante la activación plaquetaria depende de varias rutas fisiopatológicas, por lo que actualmente los bloqueadores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa han mostrado utilidad sobre todo en pacientes con angioplastia. La heparina también ha demostrado utilidad al usarse para anticoagulación plena. Los trombolíticos no son útiles, mas bien incrementan la mortalidad de este tipo de enfermos.

Es importante la aplicación de oxígeno complementario. Los nitratos son la base del tratamiento medicamentoso; pueden administrarse en forma tópica, oral, sublingual o intravenosa, según la gravedad del cuadro. La nitroglicerina



intravenosa se administra a dosis de 5 a 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  hasta que ceda el dolor, y después se alterna por otra vía.

Los bloqueadores B deben administrarse a todos los pacientes con angina inestable. La dosis debe ajustarse igual que en la angina estable para mantener una frecuencia cardiaca de 50 a 60 latidos/minuto. No se ha demostrado que los antagonistas del calcio prevengan el infarto en estos sujetos, por ello son medicamentos de segunda elección y solo están indicados cuando hay hipertensión arterial agregada. Deben utilizarse en presentaciones de liberación prolongada.

Como la agregación plaquetaria desempeña una función importante es este grupo de pacientes, la administración de aspirina debe administrarse apenas se sospeche angina inestable. Mediante un estudio multicéntrico se demostró que este fármaco reduce hasta el 50% de ocurrencia de infarto, la dosis recomendada es de 160 a 325 mg/día. Cuando hay contraindicación para el uso de aspirina debe considerarse la administración de clopidogrel.

La heparina ha demostrado eficacia en este grupo de pacientes; su administración debe iniciarse con un bolo de 80 U/kg, y continuarse por vía intravenosa constante a dosis de 18 U/kg/h para mantener un tiempo parcial de tromboplastina activado entre 45 y 70 segundos. La heparina de bajo peso molecular no ha demostrado mayor utilidad que la heparina.

Los agentes trombolíticos no han demostrado beneficio alguno, a pesar de la importante función que desempeña el trombo en la angina inestable.

Con el tratamiento médico establecido, más del 80% de los pacientes mejoran en un periodo de 48 hrs.<sup>5</sup>



---

## ANGINA DE PRINZMETAL

---

En 1959, Prinzmetal describió un síndrome caracterizado por dolor precordial secundario a isquemia relacionado con cambios electrocardiográficos del segmento ST, casi exclusivo de reposo, que no es precipitado por ejercicio ni por estrés emocional.<sup>7</sup>

Este síndrome también conocido como angina variante, puede vincularse con infarto agudo de miocardio, arritmias como taquicardia o fibrilación ventricular, y muerte súbita. Representa aproximadamente 5% de los ingresos por angina inestable. Puede afectar a pacientes con coronariopatía o coronarias normales, pero la base de este problema es un espasmo coronario. Aproximadamente en 25% de los pacientes es posible demostrar migrañas o enfermedad de Raynaud. Los nitratos pueden resolver el cuadro clínico, aunque algunas veces se requieren en grandes dosis.<sup>5</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Los sujetos con angina de Prinzmetal por lo general son jóvenes, sin otro factor de riesgo coronario que el tabaquismo, casi siempre intenso. El dolor característico de la angina sobreviene en estos casos con síncope y arritmias aparece entre la media noche y las 8:00 am, y no tiene un patrón relacionado con ejercicio o reposo. Pueden existir datos de disfunción ventricular izquierda durante la crisis.



## **Diagnóstico**

Se fundamenta en demostrar el desnivel del segmento ST en el electrocardiograma cuando ocurre el dolor, sobre todo si se relaciona con arritmias ventriculares. La prueba de esfuerzo tiene valor limitado, ya que este síndrome ocurre, con frecuencia, sin oclusiones coronarias importantes. El monitoreo tipo Holter demuestra alteraciones del segmento ST sin relación con dolor (isquemia silenciosa).<sup>12</sup>

## **Ecocardiograma**

Por lo general es normal. Solo se encuentran anomalías en la función ventricular cuando ocurre espasmo coronario durante el estudio.

## **Arteriografía**

El signo arteriográfico característico de la angina variante es el espasmo de la arteria coronaria proximal con isquemia subsecuente, alteración que por lo general puede observarse cerca de una placa ateromatosa. En aproximadamente 10 a 30% de los casos la coronariografía es normal, 35% tiene afección de un solo vaso y 30% tiene afecciones de 2 a 3 arterias principales.



## Tratamiento

Los fármacos de elección son los nitratos y los calcioantagonistas. Los nitratos son capaces de anular los síntomas de una forma más rápida y segura sobre todo administrados por vía sublingual. Los nitratos de vida media mas larga son útiles para evitar las recidivas. Los calcioantagonistas son muy útiles para evitar el espasmo de la arteria, la dosis a la que deben de transcribirse generalmente es alta.

Los bloqueadores  $\beta$  tienen una respuesta variable. El prazosín, un bloqueador adrenérgico alfa, ha demostrado buenos resultados. Debe evitarse el uso de aspirina pues se ha demostrado que incrementa los ataques de angina, quizás porque inhibe la biosíntesis de prostaciclina, un vasodilatador natural coronario. Si el tratamiento médico no logra la remisión puede efectuarse angioplastia, pero solo cuando haya lesión obstructiva proximal. Es fundamental suspender el tabaquismo.

## Pronóstico

Depende, sobretodo, del estado del árbol coronario. Los pacientes con el síndrome y una lesión obstructiva grave tienen una incidencia de infarto y muerte en el primer año de 20 y 15 % respectivamente. Sin lesiones coronarias evidentes la supervivencia a 5 años es mayor que 97%.<sup>5</sup>





---

## CARDIOPATIA ISQUÉMICA

---

Fisiopatología: Las grandes arterias coronarias epicárdicas pueden contraerse y relajarse; en las personas sanas sirven como conductos y se les denominan vasos de conducción, mientras que las arteriolas intramiocárdicas normalmente exhiben cambios en el tono y por lo tanto se le llaman vasos de resistencia. La contracción anormal de los



vasos de conducción origina isquemia grave en la angina de Prinzmetal. Asimismo, la contracción anormal de los vasos o ausencia de dilatación normal en los vasos de resistencia también puede originar isquemia. Cuando provoca angina se denomina angina microvascular.

La circulación coronaria normal es dominada y controlada por las necesidades de oxígeno de miocardio. Éstas se satisfacen por la capacidad de lecho vascular coronario para variar considerablemente su resistencia vascular coronaria, mientras el miocardio extrae un porcentaje alto y



relativamente fijo del oxígeno. En condiciones normales, las arteriolas de resistencia intramiocárdicas poseen una inmensa capacidad de dilatación. Por ejemplo, con el ejercicio y estrés emocional, los cambios de las necesidades de oxígeno afectan a la resistencia vascular coronaria y de esta forma regulan el aporte de oxígeno y sustratos. Estos mismos vasos se adaptan a alteraciones fisiológicas de la presión arterial con la finalidad de mantener el flujo coronario en niveles apropiados a las necesidades del miocardio.

Al reducir la luz de las coronarias, la ateroesclerosis limita el incremento correspondiente de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta obstrucción luminal es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio en estado basal.

---

## **ATEROESCLEROSIS CORONARIA**

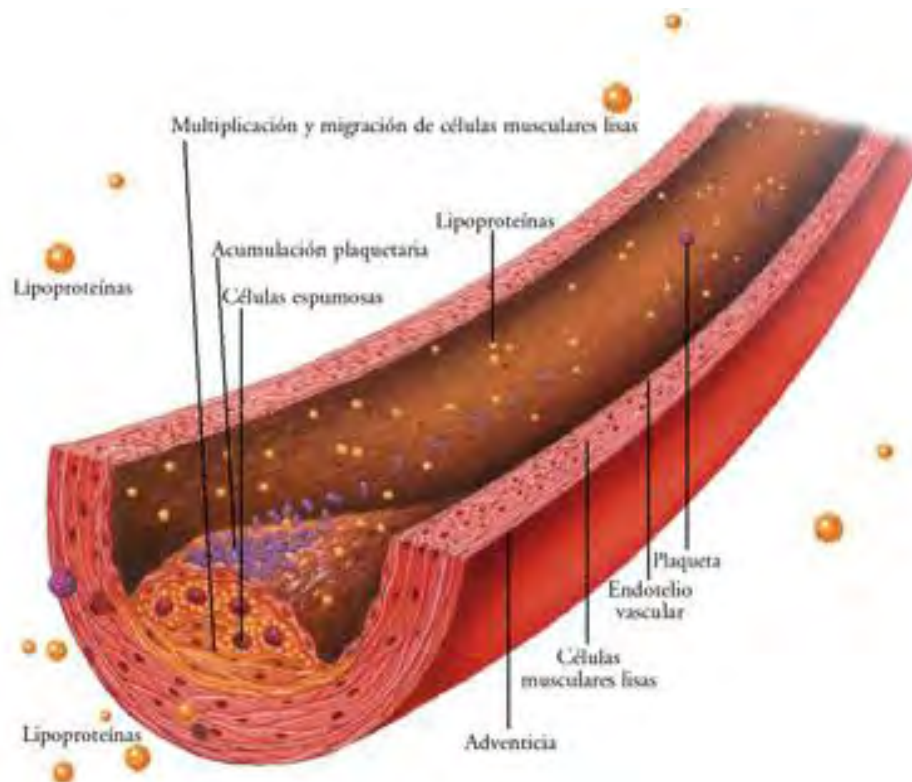
---

Las coronarias epicárdicas constituyen el sitio principal de la ateroesclerosis. Los principales factores de riesgo de ateroesclerosis: lipoproteínas de baja densidad plasmática elevada, lipoproteínas de alta densidad plasmática reducida, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus alteran las funciones normales del endotelio vascular. Estas funciones comprenden la regulación local del tono vascular, conservación de una superficie anticoagulante y defensa contra las células inflamatorias. Si se pierden estas defensas, la contracción, formación luminal de coágulos e

interacción con los monocitos y plaquetas de la sangre serán anormales. Este último fenómeno origina acumulo en la capa subíntima de grasa, células de músculo liso, fibroblastos y matriz intercelular, que aparecen a una velocidad irregular en distintos segmentos del árbol coronario epicárdico y finalmente originan reducción segmentaria del área transversal.

### Reducción de la luz de los vasos arteriales

Cuando la estenosis reduce el área transversal casi 75% no es posible incrementar la circulación para cubrir una mayor demanda miocárdica. Cuando el área luminal se reduce casi 80% o mas, en ocasiones disminuye la circulación en reposo y una reducción mayor del orificio con estenosis puede reducir el flujo coronario de manera notable, originando isquemia miocárdica.





La estenosis aterosclerótica segmentaria de las arterias coronarias epicárdicas se debe con frecuencia a la formación de una placa que puede figurarse o sufrir hemorragias o trombosis. Cualquiera de estos hechos puede agravar transitoriamente la obstrucción, reducir el flujo coronario y producir manifestaciones clínicas de isquemia miocárdica. La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y determina así la gravedad de las manifestaciones clínicas. A menudo la estenosis coronaria y la isquemia miocárdica se asocian al desarrollo de vasos colaterales, sobre todo cuando la estenosis se produce de manera gradual. Cuando están bien desarrollados, estos vasos colaterales pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para poder mantener la viabilidad del miocardio en reposo, pero no en situaciones de aumento de la demanda.<sup>3</sup>

Una vez que la estenosis grave de una arteria epicárdica proximal ha reducido el área transversal en casi 70%, o más, los vasos de resistencia distales se dilatan para reducir la resistencia vascular y mantener el flujo sanguíneo coronario. En la estenosis proximal se desarrolla un gradiente de presión que disminuye la presión posestenótica. Cuando los vasos de resistencia están dilatados al máximo, el flujo miocárdico depende de la presión en la arteria coronaria distal a la obstrucción. En estas circunstancias, el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno por la actividad física, estrés emocional, taquicardia o todos ellos, pueden precipitar una isquemia en la región perfundida por la arteria estenótica manifestada clínicamente por angina o electrocardiográficamente por depresión del segmento ST.<sup>12</sup>



		<b>NOMENCLATURA Y SIGNIFICADO HISTOLOGICO</b>	<b>PROGRESO DE ATEROGENESIS</b>	<b>PRINCIPAL MECANISMOS DE DESARROLLO</b>		
				<b>Inicio</b>	<b>Manif. Clínicas</b>	
<b>Disfunción endotelial</b>	<b>Lesión inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histológicamente normal.</li> <li>Acumulo de macrófagos</li> <li>Células espumosas aisladas</li> </ul>		A partir de la primera década	Principalmente	Clínicamente Silenciosa
	<b>Estría Adiposa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acumulo intracelular de lípidos</li> </ul>				
	<b>Lesión intermedia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acumulo intracelular de lípidos</li> <li>Depósitos externos de lípidos</li> </ul>		A partir de la tercera década		
	<b>Ateroma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Núcleos de lípidos extracelulares acumulo de lípidos intracelular Acumulo de lípidos intracelulares</li> </ul>				
	<b>Fibroateroma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Núcleos de lípidos extracelular</li> </ul>		A partir de la cuarta década	Aumento de músculo y de colágeno	Clínicamente Silenciosa con manifestaciones
	<b>Lesión complicada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suferficie defectuosa</li> <li>Hemorragia, hematoma</li> <li>Trombosis</li> </ul>				



## EFFECTOS DE LA ISQUEMIA

Durante los episodios de hipoperfusión causados por aterosclerosis coronaria, la tensión miocárdica de oxígeno desciende y en ocasiones origina alteraciones transitorias de las funciones mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio.

El desarrollo brusco de la isquemia grave, como ocurre en la oclusión completa o parcial, provoca el fracaso casi instantáneo de la contracción y la relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio causa isquemia más intensa en esta porción de la pared. La isquemia de grandes segmentos del ventrículo da lugar a insuficiencia ventricular izquierda transitoria y, si se afectan los músculos papilares, a insuficiencia mitral que complicará el episodio. Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden asociarse a angina de pecho, mientras que si son prolongados pueden producir necrosis y cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico de infarto agudo de miocardio.<sup>3</sup>



---

## CONCLUSIÓN

---

De lo anterior se concluye que la aterosclerosis es una enfermedad compleja, con factores de riesgo que interactúan y manifestaciones diversas no excluyentes. Como pudimos entender es una enfermedad mal comprendida, por tanto mal tratada; se le ignora hasta que inician sus manifestaciones clínicas, sin considerar que su génesis en ocasiones nos acompaña desde el nacimiento y la mayor parte de la veces desde la adolescencia, que es cuando se comienza la exposición a los factores de riesgo tales como, el tabaquismo y alimentación rica en lípidos, por mencionar algunos. Al conocer los antecedentes de la aterosclerosis se tiene la oportunidad, de poder prevenir y disminuir sus secuelas y dar un buen tratamiento a una de sus complicaciones, en este caso la angina de pecho.

Se debe recordar y enfatizar que si bien la inflamación es un proceso que favorece todos los acontecimientos suscitados en la aterogénesis, como vimos la inflamación como tal es un mecanismo de defensa que busca solucionar la agresión que sufre el endotelio y de su espacio subendotelial; sin embargo al no lograr la reparación y al volverse un proceso crónico, existe un desequilibrio, lo que podrá contribuir a la formación de una placa y



el siguiente paso será la obstrucción de las arterias en este caso las coronarias.

Después de haber investigado y revisado en la literatura la aterosclerosis y la angina la pecho, llegamos a la conclusión, que no en todos los casos, pero si en un mayor porcentaje de éstos, se presenta la angina de pecho como resultado de aterosclerosis, existiendo factores que pueden ser modificados pero no eliminados como, la dieta rica en lípidos, actividad física, estrés, consumo de tabaco, diabetes mellitus; así como de factores no modificables como la edad, género y genética. Existiendo mayor índice de prevalencia en hombres que en mujeres, pero este rango se iguala cuando éstas se encuentran en el climaterio.

Un paciente puede presentar aterosclerosis en las arterias coronarias pero, si la luz efectiva de las arterias no ha llegado al porcentaje crítico no habrá síntomas, dichos cambios se producen por la vasoconstricción, la producción y degradación de trombos locales en el sitio de la lesión y la acumulación progresiva de la placa aterosclerótica. Los cambios en el diámetro de la luz reducen el flujo sanguíneo y lo que obtenemos como resultado es una angina de pecho.

Otra causa de angina de pecho se presenta cuando el paciente realiza ejercicio, las necesidades de oxígeno en el miocardio se ven aumentadas y si el paciente presenta una placa aterosclerótica en las coronarias, la cantidad de sangre que se requiere se vera aumentada por dicha aceleración, pero como existe una obstrucción en el vaso no llegara a cubrir las necesidades de oxígeno, lo que provocara el dolor anginoso.

Odontológicamente, tenemos el deber de conocer el curso de la enfermedad, las causas, signos y síntomas; así como el tratamiento y el pronóstico de dichas enfermedades, en este caso la aterosclerosis como





causa de angina de pecho; para valorar la situación de nuestro paciente cuando acude a atención dental, así mismo saber hacer frente a la situación. Cuando en la anamnesis nos refiere algún síntoma de cardiopatía isquémica, se averiguará si cursa con dolor torácico característico, la intensidad y duración si se presenta al practicar algún esfuerzo y/o en reposo y a que hora del día se presenta dicho malestar, y con base a los datos recabados y al estilo de vida que nos este refiriendo; entonces podremos diagnosticar la enfermedad como tal, o si no al menos orientar al paciente que asista con su cardiólogo, y lo más importante es conocer los riesgos a los cuales nos estamos enfrentando al momento de la consulta.

También es importante saber desde hace cuanto tiempo le ocurrió dicho problema, que medicamentos son lo que ingiere para controlar su enfermedad y es de suma importancia pedir una interconsulta con su cardiólogo, para que nosotros podamos atenderlo y darle la mejor atención o si tiene que ser atendido bajo ciertas especificaciones.



---

## BIBLIOGRAFÍA

---

### BIBLIOGRAFÍA TEMÁTICA

1. Baynes Jonh W. Dominczak M.H., **Bioquímica Médica**, Madrid Elsevier, 2006, Pag. 240-248.
2. Rang H. P, Dale M. M. (2008). **Farmacología**, Barcelona; México, Elsevier, 2008. Pag. 321-329.
3. Kasper, Dennis L., Braunwald, Eugene **Harrison Principios de Medicina Interna**, 16<sup>a</sup> edición 2006, México, McGraw-Hill Interamericana, Vol. II, Pp. 1576-1601.
4. Robbins, Stanley L., **Patología Humana**, 8<sup>a</sup> edición 2008, McGraw-Hill Interamericana, Pp.352-365.
5. Ramiro Manuel, Lifshitz Alberto, **El Internista**, 3 edición 2008, nieto editores, Pp. 409- 417.



6. Frank H. Netter, **Colección ciba de Ilustraciones Médicas** “**Corazón**”, Barcelona España, 1993, Masson-Salvat, tomo V, Pp. 214-223.
7. Wolfsthal Susan D., **Medicina Interna**, 6<sup>a</sup> edición, España, Editorial Wolters Kluwer, Pp. 11-15.
8. Tortora Gerard J. **Principios de Anatomía y Fisiología**, 11<sup>a</sup> Edición, México, Medica panamericana, Pp.730-731.
9. Narro Robles José, Octavio Rivero Serrano, Joaquín J. López Bárcena **Diagnostico y Tratamiento en la Práctica Médica**, 3<sup>a</sup> Edición 2008, México, D. F., El Manual Moderno: UNAM, Facultad de Medicina, Pp.139-140, 372.
10. Ramiro Manuel, Lifshitz Alberto, **El Internista**, 2 edición 2002, nieto editores, Pp. 259-265.
11. Guyton Arthur C, Hall John E, **Tratado de Fisiología Médica**, 9<sup>a</sup> Edición, México, McGraw-Hill Interamericana, Pp. 913-914, 948-950.
12. Rose Louis F, Kaye Donald, **Medicina Interna en Odontología**, Editorial Salvat 1992, tomo 1, Pp.576-586.

## **BIBLIOGRAFÍA DE IMÁGENES.**

1. Raffa Robert B., Rawls Scott M, **Netter Farmacología Ilustrada**, editorial Elsevier Barcelona España 2008, Pp. 101, 103.



2. Robbins, Stanley L., **Patología Humana**, 8ª edición 2008, McGraw-Hill Interamericana, Pp.352-365.
3. Rang H. P, Dale M. M. (2008). **Farmacología**, Barcelona; México, Elsevier, 2008. Pag. 321-329.
4. Baynes John W, Dominczak M. H., **Bioquímica Médica**, Madrid, Elsevier, 2006; Pp. 240-248.
5. **www.google.com.mx**

#### **BIBLIOGRAFÍA DE TABLAS.**

1. Kasper, Dennis L., Braunwald, Eugene **Harrison Principios de Medicina Interna**, 16ª edición 2006, México, McGraw-Hill Interamericana, Vol. II, Pp. 1576-1601.
2. Campbell Peter N, Smith Anthony D., **Bioquímica Ilustrada “Bioquímica y Biología Molecular en la Era Posgenómica”**, 5a edición, editorial Elsevier Masson 2006, Pp. 164.