

Avances en la patogénesis de la enfermedad isquémica coronaria: el desafío que representan los MINOCAS e INOCAS

A Breakthrough in the Pathogenesis of Ischemic Heart Disease: the MINOCA and INOCA Challenge

RICARDO J. ESPER,¹ JUAN CARLOS KASKI²

Los síndromes coronarios clásicos como angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio, que fueron descriptos hace muchos años, generalmente se atribuyen a la presencia de diferentes grados de obstrucción de la luz arterial coronaria provocados por placas ateroscleróticas.

La aterosclerosis es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica. Se genera en ambos sexos desde la infancia, e incluso en la vida intrauterina, (1) y avanza progresivamente a través de los años, especialmente en individuos con factores de riesgo cardiovascular. En este proceso inflamatorio, en presencia de un medio metabólico específico o inadecuado, como pueden ser la diabetes mellitus o los resultantes de factores de riesgo clásicos, las β -lipoproteínas y las proteínas glucosiladas se oxidan convirtiéndose en antigénicas y provocan disfunción endotelial. Este hecho favorece la penetración de estas moléculas en el subendotelio vascular, donde generan una reacción inmunogénica innata con atracción de monocitos, luego mutados a macrófagos, que, junto con otras formas celulares involucradas en este proceso, componen un núcleo lipídico-inflamatorio. Las células musculares lisas de la pared arterial, convocadas por la inflamación, cambian su fenotipo de contráctiles a secretoras y generan colágeno, que envuelve el núcleo lipídico-inflamatorio y favorece el depósito de calcio, lo que completa la formación de la placa ateromatosa. (2) En este complejo proceso (descripto aquí de manera sintética y simplificada) participan una multitud de moléculas que son producidas como resultado de procesos de oxidación, inflamación, apoptosis, angiogénesis, degradación de la capa fibrosa, extravasación de eritrocitos y presencia de factor tisular, así como otros tantos componentes que determinan la evolución de la placa de ateroma a través del tiempo. (3)

EL ACCIDENTE VASCULAR CORONARIO. UN POCO DE HISTORIA

Clásicamente se considera al accidente vascular coronario (AVC) como el resultado de la ulceración o la rotura

de una placa ateromatosa que, para su reparación, provoca el desarrollo de un trombo que obstruye u ocluye la arteria, con las consecuencias que ello implica. Si la obstrucción es de baja magnitud y duración y el endotelio mantiene algún grado de funcionalidad, el trombo es rápidamente fibrinolizado y el cuadro puede cursar en forma asintomática, de modo que resulta ignorado por el paciente y no se detecta por procedimientos diagnósticos. En el otro extremo, cuando el trombo es de consideración y la obstrucción persiste, la capacidad del endotelio es superada y se puede producir isquemia y generarse necrosis, hasta puede desencadenar una falla multiorgánica que compromete la vida del paciente.

Hasta mediados del siglo pasado se certificaba la “enfermedad coronaria” por el electrocardiograma; el “infarto de miocardio” por las ondas Q patológicas, la “isquemia” por las variaciones de las ondas T y la “injurias” por las modificaciones del segmento ST. (4) Posteriormente, la coronariografía posibilitó correlacionar hallazgos anatómicos con sus equivalentes clínicos y surgió una miríada de insospechadas posibilidades, entre otras, AVC sin patología arterial detectable, isquemias e injurias que terminaban en infartos o retrogradaban y hasta desaparecían los signos electrocardiográficos, aunque muchos de ellos evolucionaran luego a insuficiencia cardíaca u otros cuadros clínicos.

En forma paralela se fueron analizando los marcadores biológicos, en un principio poco precisos, como eritrosedimentación y neutrofilia en los síndromes agudos, pasando por una larga lista de otros cada vez más específicos, hasta llegar a los actuales dosajes de alta sensibilidad de las diferentes troponinas miocárdicas y sus curvas evolutivas.

Progresivamente, nuevas técnicas incrementaron la especificidad diagnóstica. El ultrasonido intravascular, la tomografía de coherencia óptica, los test con drogas vasoactivas, la ecocardiografía, la angiotomografía, la tomografía helicoidal, la resonancia magnética, los *scores* de calcio y muchas otras técnicas permitieron no solo detectar AVC sin obstrucciones significativas de las coronarias sino también estimar el daño miocárdico, la capacidad contráctil de este y la función ventricular.

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:392-394. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i5.16085>

Dirección para separatas: Ricardo Esper. Virrey Loreto 2111 - C1426DXM - Ciudad Autónoma de Buenos Aires- Phone/Fax: (+5411) 4781-8278 / 4784-3243. e-mail: ricardo.esper@fibertel.com.ar

¹ Profesor Titular Consulto de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Profesor Titular Emérito de Cardiología, Universidad del Salvador, Buenos Aires.

² DSc, MD, DM (Hons), FRSM, FRCP, FESC, FACC, FAHA. Professor of Cardiovascular Science, University of London

Estas nuevas posibilidades diagnósticas permitieron certificar lo que hasta hace un tiempo era suposición. Las técnicas de imágenes, tanto invasivas como no invasivas, han permitido determinar la importancia de la disfunción microvascular y su papel en los síndromes coronarios que ocurren en individuos cuyas arterias coronarias pueden o no tener patologías estructurales. La posibilidad de detectar cambios en la capacidad vasodilatadora de los vasos epicárdicos, así como de la microcirculación coronaria, ha abierto un camino diagnóstico importante. A los síndromes de angina de pecho sin evidencia de patología estructural se los denominó genéricamente “angina microvascular” (AMV) (o síndrome X cardiovascular), pero el concepto de AMV se puede extender también a pacientes con diversos grados de obstrucción. Más aún: datos recientes indican que la disfunción microvascular es responsable, en un alto porcentaje, de los casos de angina que ocurren después de un procedimiento de angioplastia o de revascularización miocárdica o, incluso, de un trasplante cardíaco. También se ha observado AMV en miocardiopatías hipertróficas y dilatadas, valvulopatías, enfermedad de Tako-Tsubo o semejantes e infartos de miocardio. Pero en la casi totalidad de los casos de AVC con arterias aparentemente sanas o estructuralmente enfermas, se la observa acompañada de vasoconstricción en la circulación general. (5,6)

MINOCA E INOCA

Recientemente surgieron los acrónimos MINOCA, por “Myocardial Infarction with Non-Obstructed Coronary Arteries” (IAM sin obstrucciones coronarias), e INOCA, “Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries” (isquemia sin obstrucciones coronarias), lo que alerta acerca de que no es necesaria una obstrucción significativa de las coronarias para que se produzca un AVC. (6) Las nominaciones nuevas siempre sorprenden y hasta generan entusiasmo, aunque hayan sido comunicadas hace más de 80 años con otros nombres (7). Por ser entidades habituales en jóvenes y del sexo femenino, estas patologías se consideraron de bajo riesgo y hasta de pronóstico benigno (8), lo cual recientemente ha demostrado ser un concepto erróneo.

Aproximadamente un 10% de los pacientes con IAM presentan MINOCA, entre 1% y 14% según las diferentes series. (7) El MINOCA es más frecuente en jóvenes menores de 55 años, con mayor incidencia en mujeres. No siempre está asociado a factores de riesgo cardiovascular y puede cursar con poca o ninguna alteración electrocardiográfica. Las presentaciones clínicas del MINOCA son bastante heterogéneas y muchas de ellas terminan siendo AMV, síndromes de Tako-Tsubo, embolias de pulmón, miocarditis, miocardiopatías y otros cuadros con elevación de las troponinas miocárdicas o creatinofosfoquinasa. No presentan obstrucciones vasculares o estas no son significativas, pero lo notable es que los pacientes con MINOCA o con INOCA tienen la misma morbilidad y supervivencia que

aquellos con infarto de miocardio clásico o enfermedad coronaria obstructiva. (8)

LA OBSTRUCCIÓN CORONARIA

Según los resultados de las necropsias, se asume que la rotura y ulceración de la placa ateromatosa es la causante de entre 65% y 75% de los infartos de miocardio; la erosión superficial del endotelio caracteriza al porcentaje restante, con algunas otras causas de menor cuantía, como disecciones de la íntima arterial o microaneurismas. (11) Sin embargo, la mayoría de las placas ateromatosas crecen hacia la pared arterial, y solo cuando su magnitud es considerable inician su intromisión en la luz del vaso generando obstrucción. (12)

Falk y col. advirtieron que 68% de los pacientes con infartos de miocardio presentan obstrucciones coronarias menores del 50% de la luz arterial, y el 18% menores del 70%. Solo 14% tenían obstrucciones mayores del 70%. (13) Todo ello permite intuir que la obstrucción es un factor importante pero no determinante para la producción del AVC.

Utilizando ultrasonido intravascular, Riufol y col. observaron ulceración y rotura de la placa aterosclerótica intracoronaria responsable del infarto de miocardio, pero en el 79% de los casos había una o más lesiones ulceradas en la misma arteria, y en el 12,5% existían otras lesiones ulceradas en las otras arterias coronarias. De esta manera, se generó la hipótesis de que para que se produjera AVC eran necesarias otras contingencias, además de la rotura o ulceración de la placa. (14)

Khot y col. comunicaron que el 19,4% de los pacientes con infarto de miocardio no tenían factores de riesgo clásicos, y el 49% solo un factor de riesgo. (15) Luego, para el AVC, además de la rotura de la placa y la obstrucción del vaso se requiere el agregado de otros factores.

La inflamación que provocó la generación de la placa ateromatosa no desaparece con el AVC, sino que persiste según el riesgo del paciente y se magnifica con una nueva inflamación generada para la reparación de la lesión vascular. (17) A ello se suman las nuevas inflamaciones que pueden provocar las agresiones endoteliales causadas por las angioplastias, la colocación de *stents* y otras terapéuticas cruentas, como la revascularización miocárdica. Por lo tanto, la magnitud y persistencia de las nuevas inflamaciones son otras noxas que pueden exacerbar el problema. Kalkman y col. demostraron que la evolución de los AVC tratados con angioplastias y *stents* tenían mayor cantidad de nuevos AVC y mayor morbilidad que sus semejantes tratados médicamente. Incluso, el daño miocárdico y la fracción de eyección del VI fueron semejantes. Estos nuevos factores dieron lugar a la diferenciación de los infartos de miocardio tipo IV de la nueva clasificación del infarto de miocardio. (18-20)

En 1929, Edgar Allen concibió una técnica simple para detectar obstrucciones vasculares en pacientes con tromboangeítis obliterante. Simplemente comprimía

en forma simultánea las arterias radial y cubital hasta lograr palidez en mano y dedos, luego soltaba la compresión calculando el tiempo de retorno al color normal y generó así el concepto de vasoconstricción o espasmo arterial. (21) Hace un par de décadas, se perfeccionó esta metodología con ecografía vascular midiendo la vasodilatación endotelio-dependiente. Además, la gran mayoría de los AVC suelen estar relacionados con factores emotivos y personalidades predispuestas para este tipo de manifestaciones, como el Tako-Tsubo o la angina vasoespástica. (22)

CONCLUSIONES

Es importante el aporte diagnóstico y terapéutico del reconocimiento de los casos de MINOCA e INOCA, y además su diagnóstico entraña una mayor responsabilidad para cardiólogos y hemodinamistas, proclives a indicar estudios invasivos y procedimientos de revascularización en muchos casos en que la presencia de lesiones coronarias es solo un testigo inocente y no el responsable del síndrome coronario. La aparición de INOCAS y MINOCAS en el escenario clínico representa un avance en el conocimiento de la fisiopatología de los síndromes coronarios

BIBLIOGRAFÍA

1. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precedes monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90. <http://doi.org/fst5jq>
2. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5:4. <http://www.cardiab.com/content/5/1/4> <http://doi.org/c4nw7n>
3. Libby P, Folco E, Esper RJ. Inmunidad, Inflamación y Aterosclerosis. En: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *Progresos en Aterotrombosis*. Buenos Aires, Ediciones Médicas del Sur, 2011, p: 21-48
4. Esper RJ, García Guinazú CA, Bereziuk E, Ingino CA: *Electrocardiografía*. Buenos Aires, Editorial La Agenda, 1977
5. Kaski JC, Crea F, Gersch BJ, Camici PJ. Reappraisal of ischemic heart disease. Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation* 2018;138:1463-80. <http://doi.org/gfdg24>
6. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med* 2013;273:182-5. <http://doi.org/c9g6>
7. Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): It's time to face reality. *J Am Med Assoc* 2018;7:e009635. <http://doi.org/c9g7>
8. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Ambrosio G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol* 2018;267:41-5. <http://doi.org/c9g8>
9. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO. Endothelium and acute cardiovascular events. En: Milei J, Ambrosio G (Eds): *Recent Advances in Cardiology*. New York, Nova Sciences Publishers Inc., 2014, p: 1-22
10. Niccoli G, Montone RA, Lanza GA, Crea F. Angina after percutaneous coronary intervention: The need for precision medicine. *Int J Cardiol* 2017;248:14-9. <http://doi.org/c9g9>
11. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani RF, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012; 125:447-56. <http://doi.org/c9hc>
12. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-C18. <http://doi.org/d692gf>
13. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71. <http://doi.org/c9hd>
14. Riufol G, Finet G, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8. <http://doi.org/dftnth>
15. Khot UN, Khor MB, Bajzer ZE, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904. <http://doi.org/d9h69r>
16. Kalkman DN, Aquino M, Claessen BE, Baber U, Guedeney P, Sorrentino S, et al. Residual inflammatory risk and the impact of clinical outcomes in patients after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2018;39:4101-8. <http://doi.org/gfhh9h>
17. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation* 2017;135:1481-9. <http://doi.org/f9r8pg>
18. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with non obstructive coronary atherosclerosis: Mechanism and management. *Eur Heart J* 2015;36:475-81. <http://doi.org/f66pnt>
19. Pasupathy S, Tavella R, McRae S, Beltrame JF. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Cardiol Review* 2015;10:79-82. <http://doi.org/c9hf>
20. Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eiteba H, Watkins S, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. *Eur Heart J* 2018;39:4086-97. <http://doi.org/c9hf>
21. Allen EV. Thromboangiitis obliterans: methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Med Sci* 1929;2:1-8. <http://doi.org/b2p42m>
22. Esper RJ, Esper Antivero P, Ingino CA, Vilariño JO. Disparadores emocionales de Ataques Cardiovasculares. En: Ingino CA, Vilariño JO, Lylyk P, Esper RJ (Eds), *Toma de Decisiones en Urgencias Cardio-Neuro-Vasculares*. Buenos Aires, Ediciones Médicas del Sur, 2017, Tomo I, p: 59-78.