



Nuevos conceptos fisiopatológicos y diagnósticos en los síndromes coronarios agudos

Carlos Ramírez Velázquez,* José Juan Lozano Nuevo,** Alberto Francisco Rubio Guerra**

RESUMEN

La enfermedad de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en Occidente y la segunda causa en el mundo. En México se considera la tercera causa de muerte de la población productiva y primera causa en personas de la tercera edad. La aterosclerosis es la causa primaria de la enfermedad cardíaca y de los síndromes coronarios; en varios estudios se han identificado factores de riesgo ambientales y genéticos. En la actualidad se sabe que la aterosclerosis no es sólo una consecuencia degenerativa inevitable del envejecimiento, sino una enfermedad inflamatoria crónica que puede convertirse en un suceso clínico agudo por rotura o formación del trombo, con evolución a cardiopatía isquémica. En esta última se han estudiado diferentes marcadores que facilitan el diagnóstico y que, a su vez, proporcionan el pronóstico.

Palabras clave: aterosclerosis, cardiopatía isquémica, marcadores.

ABSTRACT

The coronary artery disease is the main cause of death in the West, and the second main cause in the world. In Mexico it is considered the third cause of death of the productive population and the first cause in the elderly people. Atherosclerosis is the primary cause of the cardiac disease and of the coronary syndromes; several studies have identified diverse risk factors, both environmental and genetic. It is now clear that atherosclerosis is not simply an inevitable degenerative consequence of the age, but a chronic inflammatory condition that can be turned into an acute clinical event by rupture or formation of a thrombus, evolving to ischemic cardiopathy. In this last disease different markers have been studied to facilitate the diagnosis and to provide the prognosis as well.

Key words: atherosclerosis, ischemic cardiopathy, markers.

A mediados del siglo XIX Quain¹ describió el diagnóstico patológico de la obstrucción coronaria total y divulgó la relación entre la enfermedad coronaria oclusiva y la degeneración grasa del corazón. Además, se demostró que la obstrucción total de una arteria coronaria era fatal. El diagnóstico *antemortem* del infarto del miocardio se identificó a finales del siglo XIX, pero la relación con la trombosis coronaria no se describió sino hasta 1910, cuando dos médicos rusos describieron los resultados clínicos asociados con trombosis

coronaria. En 1912 se publicó el artículo de Herrick,² quien mencionó que las manifestaciones clínicas de la trombosis coronaria varían según el tamaño, la localización y el número de vasos ocluidos. Más tarde, los términos obstrucción coronaria e infarto del miocardio se consideraron como sinónimos. Sin embargo, en 1939 algunos investigadores, como Friedberg y colaboradores, no encontraron pruebas de trombosis coronaria en autopsias de pacientes que fallecieron de infarto. Otros autores sostuvieron que la formación del trombo era un resultado y no la causa del infarto agudo de miocardio. En la serie de autopsias de 61 pacientes que murieron como resultado de infarto de miocardio, Branwood y Montgomery³ encontraron hallazgos de trombo oclusivo coronario en sólo 36 de ellos. Los autores también divulgaron que la edad a la que se manifestaba la trombosis arterial era menor que la de los infartos y llegaron a la conclusión de que la obstrucción arterial precedía a la necrosis del miocardio. Los resultados de otros autores apoyaron su hipótesis.

* Médico internista.

** Servicio de medicina interna.

Hospital General de Ticomán, SSDF, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Juan Lozano Nuevo. Servicio de medicina interna, Hospital General de Ticomán. Plan de San Luis S/N, Esq. Bandera. Tel./fax: 5754-3939. E-mail: clinhta@hotmail.com
Recibido: abril, 2004. Aceptado: mayo, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

En 1973, Erhardt y colaboradores inyectaron fibrinógeno radiactivo en los pacientes que sufrían de infarto agudo; después examinaron las arterias coronarias de los pacientes que murieron, 6 de 7 pacientes tuvieron la localización radiactiva en todas las porciones de los trombos oclusivos. Sin embargo, dedujeron que los trombos se formaban después del infarto. En esos estudios se supuso, de manera errónea, que la formación del trombo era un fenómeno secundario relacionado con el volumen cardíaco disminuido o con la grave oclusión de las arterias coronarias. También se consideró que era un acontecimiento terminal y no relacionado con el inicio del síndrome.⁴

La importancia del trombo continuó discutiéndose en la década de 1960 y 1970,⁵ aunque al final del decenio de 1970 la mayoría de los patólogos creyeron que el trombo era la principal causa del infarto de miocardio transmural. Los contrastes surgieron con el infarto no transmural, donde con frecuencia el análisis patológico no demostraba trombosis coronaria. En 1980, DeWood⁶ y colaboradores publicaron un artículo sobre los resultados angiográficos en pacientes con infarto agudo de miocardio que tenían elevación del segmento ST. Casi 90% de los pacientes cateterizados a las cuatro horas de iniciar con el dolor precordial tenían obstrucción total de la arteria, relacionada con el infarto, y la mayoría tenía datos de formación intracoronaria del trombo. Se demostró que los agentes trombolíticos administrados por vía intracoronaria o intravenosa, después del infarto de miocardio, reperfundían las arterias ocluidas y que la mortalidad disminuye con la trombólisis.⁷

En la década de 1980 otros autores utilizaron la angiografía y la angioscopia y sugirieron que la formación del trombo era también importante en la patogénesis de la angina inestable y del infarto no-Q. La mayoría de los pacientes tuvo lesiones trombóticas intracoronarias cuando la angina inestable se definió como de reciente inicio o con un cambio agudo en la frecuencia o la gravedad de la angina previamente estable. Sin embargo, en este síndrome el vaso no se ocluyó por completo, como en el infarto de miocardio.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en Occidente y la segunda causa en

todo el mundo. En 1990 fallecieron en el mundo 6.3 millones (12.6%) de personas; 57% de esas muertes ocurrieron en los países desarrollados, que tienen las tasas más altas de ese padecimiento. El estudio de Framingham determinó que el riesgo de manifestar la enfermedad de la arteria coronaria en personas mayores de 40 años de edad es de alrededor del 50% en los varones y del 33% en las mujeres. La mayor parte de esa mortalidad es consecuencia del infarto agudo de miocardio. A pesar de los avances en la profilaxis de este último, la morbilidad y mortalidad para la mayoría de los pacientes son altas. Es importante añadir tratamientos nuevos, simples y mejores, sobre todo si éstos pueden utilizarse en escala global.⁹

En México aproximadamente 11% de las muertes de las personas entre 15 y 64 años de edad son por infarto agudo de miocardio, por lo tanto, representa la tercera causa de muerte de la población productiva del país. No obstante, es más impresionante el porcentaje de personas mayores de 65 años de edad que mueren por infartos del corazón (casi 23%), que lo convierte en la primera causa de muerte en personas de la tercera edad.¹⁰

En el 2001 se reportaron 45,402 defunciones a causa de la enfermedad de la arteria coronaria, con lo que se obtuvo 10.3% de la mortalidad general y se cuantificó como la segunda causa de muerte en México (20,391 defunciones de mujeres y 25,011 de hombres).

En el cuadro 1 se observa la mortalidad de la enfermedad de la arteria coronaria durante el 2001, clasificada por sexo y entidad federativa de México.¹¹

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis, afección de las grandes arterias, es la principal causa de la enfermedad cardíaca y de los síndromes coronarios agudos. En las sociedades occidentales es la causa subyacente de cerca del 50% de todas las muertes. Los estudios epidemiológicos han revelado varios factores de riesgo ambientales y genéticos relacionados con el padecimiento. El progreso para definir las interacciones celulares y moleculares implicadas se ha detenido por la complejidad etiológica de la enfermedad.¹² En la última década, la disponibilidad de herramientas nuevas en la investigación, que incluyen modificaciones genéticas de la enfermedad en modelos murinos, ha dado lugar a la mejor com-

prensión de los mecanismos moleculares que vinculan el metabolismo alterado del colesterol y otros factores de riesgo con la evolución de la placa aterosclerótica. En la actualidad se sabe que la aterosclerosis no es sólo una consecuencia degenerativa inevitable del envejecimiento, sino una enfermedad inflamatoria crónica que puede convertirse en un suceso clínico agudo por la rotura y la trombosis de la placa.¹³

Cuadro 1. Mortalidad por enfermedad de arterias coronarias por sexo y entidad federativa, 2001*

<i>Entidad federativa</i>	<i>Defunciones</i>	
	<i>Hombres</i>	<i>Mujeres</i>
Nacional	25,011	20,391
Aguascalientes	163	166
Baja California	910	550
Baja California Sur	157	83
Campeche	142	109
Coahuila	867	627
Colima	188	135
Chiapas	569	472
Chihuahua	1,244	935
Distrito Federal	3,081	3,137
Durango	348	291
Guanajuato	970	787
Guerrero	497	388
Hidalgo	374	357
Jalisco	1,757	1,530
Estado de México	2,297	2,019
Michoacán	898	689
Morelos	365	300
Nayarit	273	198
Nuevo León	1,519	1,043
Oaxaca	514	475
Puebla	810	757
Querétaro	283	224
Quintana Roo	133	54
San Luis Potosí	489	449
Sinaloa	802	603
Sonora	1,036	685
Tabasco	401	309
Tamaulipas	1,060	698
Tlaxcala	124	106
Veracruz	1,766	1,457
Yucatán	609	466
Zacatecas	365	292

*Tomado y modificado de: Mortalidad en hombres y mujeres por enfermedades no transmisibles, según entidad federativa de residencia habitual. SSA, 2001.

La aterosclerosis es un padecimiento progresivo que se distingue por la acumulación de lípidos y de elementos fibrosos en las grandes arterias. La anatomía

de una arteria normal está constituida por tres capas morfológicamente distintas, la íntima, formada por una monocapa de células endoteliales, fibras de elastina y tejido conectivo (integrado por proteoglucanos y colágena), la media y la adventicia.

Las lesiones tempranas de la aterosclerosis consisten en la acumulación subendotelial de células espumosas, que son macrófagos ricos en colesterol.¹⁴ En los seres humanos, dichas lesiones de estrías grasas por lo general se encuentran en la aorta en la primera década de la vida, en las arterias coronarias en la segunda década y en las arterias cerebrales en la tercera o cuarta década. Debido a las diferencias en las dinámicas del flujo sanguíneo, en las arterias hay sitios más susceptibles de formación de la lesión. Desde el punto de vista clínico, las estrías grasas no son significativas, pero son las precursoras de las lesiones más avanzadas que se distinguen por la acumulación necrótica rica en lípidos y de células del músculo liso. Es común que las lesiones fibrosas tengan una capa fibrosa constituida por células del músculo liso, así como una matriz extracelular que envuelve la base necrótica rica en lípidos. Las placas pueden llegar a ser cada vez más complejas por la calcificación, la ulceración en la superficie luminal y la hemorragia de los vasos pequeños que crecen en la lesión. Aunque las lesiones avanzadas pueden ser lo suficientemente grandes como para bloquear el flujo sanguíneo, la complicación clínica más importante es la obstrucción aguda debida a la formación de un trombo o de un coágulo de sangre, lo que da por resultado el infarto de miocardio o las lesiones isquémicas. Por lo general, la trombosis se relaciona con la rotura o la erosión de la lesión.¹⁵

FACTORES GENÉTICOS

En los últimos 50 años los estudios epidemiológicos han revelado los numerosos factores de riesgo para la aterosclerosis. Éstos pueden agruparse en factores con un componente genético importante y los que, en gran parte, son ambientales. El aumento relativo de algunas lipoproteínas plasmáticas parece ser muy importante, pues las concentraciones elevadas de lipoproteínas aterogénicas son requisito previo para casi todas las formas de la enfermedad. A excepción del género, cada

uno de los factores de riesgo genético implica múltiples genes. Dicha complejidad puede observarse con claridad en cruces genéticas de animales mantenidos bajo condiciones ambientales similares; los estudios en roedores han revelado docenas de *loci* genéticos que contribuyen a las concentraciones de la lipoproteína, a las grasas del cuerpo y a otros factores de riesgo. Otra complicación son las interacciones entre los factores de riesgo. Con frecuencia, éstos no son sólo aditivos; por ejemplo, los efectos de la hipertensión en la enfermedad cardíaca coronaria se amplifican de manera considerable si las concentraciones de colesterol son altas.¹⁶

La salud se mantiene con la integración de los procesos fisiológicos homeostáticos, que funcionan en la célula y le dan estabilidad al organismo. Esos procesos dependen de la producción apropiada y correcta de proteínas y enzimas funcionales, codificadas por los genes. Las afecciones, como la enfermedad cardíaca coronaria, pueden generarse por la falta de homeostasia adecuada en un sistema fisiológico. Esto puede ocurrir por la falla en los genes (transcripción del gen), por la exposición ambiental (tabaquismo) o debido al desequilibrio entre las dos. Rara vez la enfermedad cardíaca coronaria es el resultado de una sola mutación en un solo gen importante, como los encargados de regular la síntesis de lipoproteínas. A menudo, este padecimiento tiene diversas mutaciones en los genes que modulan algunos factores de riesgo, los cuales pueden controlar la expresión de otros genes o afectar la estructura o función de la proteína transcrita. Los polimorfismos funcionales del gen explican mucha de la diversidad biológica en los sistemas homeostáticos. En su ausencia todos los seres humanos responderían de manera idéntica a un estímulo ambiental y el riesgo de manifestar la enfermedad sería directamente proporcional al estímulo, aunque se sabe que éste no es el caso. Por ejemplo, algunos individuos expuestos al humo del cigarrillo tendrán la enfermedad cardíaca coronaria, mientras que otros no. Por lo tanto, la visión bien aceptada es que esa afección es un trastorno multifactorial en donde contribuyen el ambiente y los factores genéticos. Es muy probable que cualquier mutación sola de un gen desempeñe solamente un pequeño papel en la determinación de riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria temprana.¹ Así, las formas comu-

nes de ese padecimiento resultan de la combinación del ambiente, de la susceptibilidad genética y de la esperanza creciente de vida.¹⁷

Los objetivos de la investigación genética molecular en la enfermedad cardíaca coronaria se resumen en el cuadro 2. El propósito es obtener datos completos del padecimiento basados en factores clínicos, bioquímicos y genéticos.

Cuadro 2. Objetivos en la búsqueda de genética molecular en la enfermedad cardíaca coronaria

Crear una prueba genética

Identificar personas con predisposición temprana de la enfermedad cardíaca coronaria

Vigilancia continua y utilización de tratamientos farmacológicos
Informar acerca de un buen estilo de vida para reducir el estrés del medio

Conocer la fisiopatología de la enfermedad

Distinguir entre las diferentes causas que la originan

Identificar las vías metabólicas importantes

Identificar las nuevas moléculas y el grado de afección limitado al metabolismo

Crear nuevos tratamientos

Hasta la fecha no se ha tenido mucho éxito en la elaboración de la prueba genética diagnóstica para la enfermedad cardíaca coronaria. Ha sido difícil alcanzar la meta debido a la interacción compleja entre las variaciones genéticas y los factores ambientales. Las mutaciones solas tienen bajo impacto en el riesgo de la afección, aunque es posible que el riesgo relativo aumente del 20 al 40% [las variantes bien conocidas de apolipoproteína E (apoE)].¹⁸ El punto principal en la importancia clínica es si el riesgo conferido de dicha mutación es mucho más alto en algunos subgrupos de la población. Para que cualquier factor de riesgo sea útil en la clínica requiere un riesgo relativo de dos o más.¹⁹ En primer lugar, la población puede tener una segunda mutación en otro gen (interacción de genes). Tal individuo puede identificarse usando estrategias genéticas convencionales. En segundo lugar, ciertos sujetos pueden estar expuestos a un ambiente dado, que amplifica el riesgo relacionado con ese gen (interacción del gen y el ambiente). Los desafíos ambientales comprenden la dieta, el género masculino, la diabetes, la obesidad y el tabaquismo. El segundo objetivo de la investigación genética es mejorar la

comprensión fisiopatológica de la enfermedad. Desde el punto de vista fenotípico, la relación entre la mutación del gen que codifica una proteína o una enzima se representa en las concentraciones lipídicas, así como en algunas otras proteínas relevantes (factores de la coagulación, proteína C-reactiva), lo cual proporciona mayor comprensión del camino metabólico. Lo anterior puede llevar a la identificación de moléculas nuevas y de blancos futuros para la terapéutica farmacológica.

Muchos estudios han demostrado que en la enfermedad cardíaca coronaria los antecedentes familiares tempranos (por debajo de 20 años de edad) son un factor de riesgo significativo para su manifestación,²⁰ aunque ese riesgo podría deberse al estilo de vida familiar, como la dieta.

La ayuda adicional para la contribución genética del riesgo de enfermedad viene de estudios en gemelos. Marenberg y colaboradores demostraron alta concordancia para la edad de inicio del padecimiento. En gemelos monocigóticos el riesgo relativo para cursar con éste, en menores de 55 años, fue de 8.1 comparado con 3.8 en los gemelos dicigóticos.²¹

En las moléculas, la aterosclerosis es un proceso dependiente del tiempo, que implica la interacción de diversos caminos. Éstos incluyen el metabolismo de las lipoproteínas,^{22,23} la coagulación²⁴ y la inflamación.²⁵ Las mutaciones del gen en cualquiera de estos camimetaabólicos pueden conducir al excedente o a la disminución de las proteínas y, por lo tanto, provocar la rotura del equilibrio homeostático. Algunas enfermedades fenotípicas, como hipertensión, diabetes y obesidad, interactúan para aumentar el riesgo. En la figura 1 se resume el papel de algunos genes dominantes y de los factores implicados en la enfermedad cardíaca coronaria. Las alteraciones son poligénicas, cualquier mutación sola proporcionará únicamente una pequeña contribución al riesgo. Según lo ya descrito, los efectos de las interacciones gen-gen y gen-ambiente también modularán el riesgo. Así, la mutación puede tener un efecto modesto (o insignificante) en el riesgo de que se manifieste la afección en los individuos que tienen un riesgo ambiental bajo, pero un efecto principal en un ambiente propicio. No todo en la enfermedad cardíaca coronaria es poligénico, una excepción es la hipercolesterolemia familiar.^{25,26}

Es importante conocer los factores ambientales y hereditarios de los pacientes, los cuales pueden detectarse en la evolución temprana de la enfermedad, para iniciar a tiempo las medidas terapéuticas. A continuación se mencionarán algunos de los mecanismos moleculares inflamatorios que intervienen en la enfermedad cardíaca coronaria.

PROCESOS INFLAMATORIOS

En varios estudios se ha determinado la relación de los valores altos del colesterol con la aterosclerosis. Desde los primeros años del siglo XX hasta nuestros días, la patogénesis de la aterosclerosis experimental inducida por hipercolesterolemia ha tenido una gran asociación. Después de iniciar una dieta aterogénica se ha observado, a través de la microscopía, ligero infiltrado leucocitario sanguíneo a las células endoteliales que alinean en la íntima. Bajo circunstancias ordinarias, la monocapa endotelial en contacto con el torrente sanguíneo resiste a la adherencia firme de leucocitos. En estudios recientes se han encontrado diversas causas relacionadas con las cifras elevadas de colesterol como mecanismos moleculares de la aterogénesis. Una de las más importantes son los procesos inflamatorios que se llevan a cabo en el tejido vascular.²⁷

La inflamación crónica distingue al ateroma; las lesiones contienen células, sobre todo macrófagos y abundantes linfocitos T. La identificación de un infiltrado inmunitario e inflamatorio hizo que en la aterogénesis se postulara la implicación de mecanismos inmunológicos. Esa idea se apoya en la relación de la enfermedad cardíaca isquémica con la existencia de títulos elevados de anticuerpos a varios autoantígenos y con la de antígenos microbianos. También se encontraron concentraciones elevadas de citocinas, las cuales acompañan a los síndromes coronarios agudos. En las lesiones ateroscleróticas se han observado células y moléculas que modulan la inmunidad adquirida y natural.²⁸

Muchos conocimientos de la aterogénesis, respecto a los detalles en las células y las moléculas, se han obtenido de modelos animales. A menudo, la iniciación de la aterosclerosis representa una respuesta del sistema inmunológico natural, así como de la acumulación y modificación de lipoproteínas en la capa de la

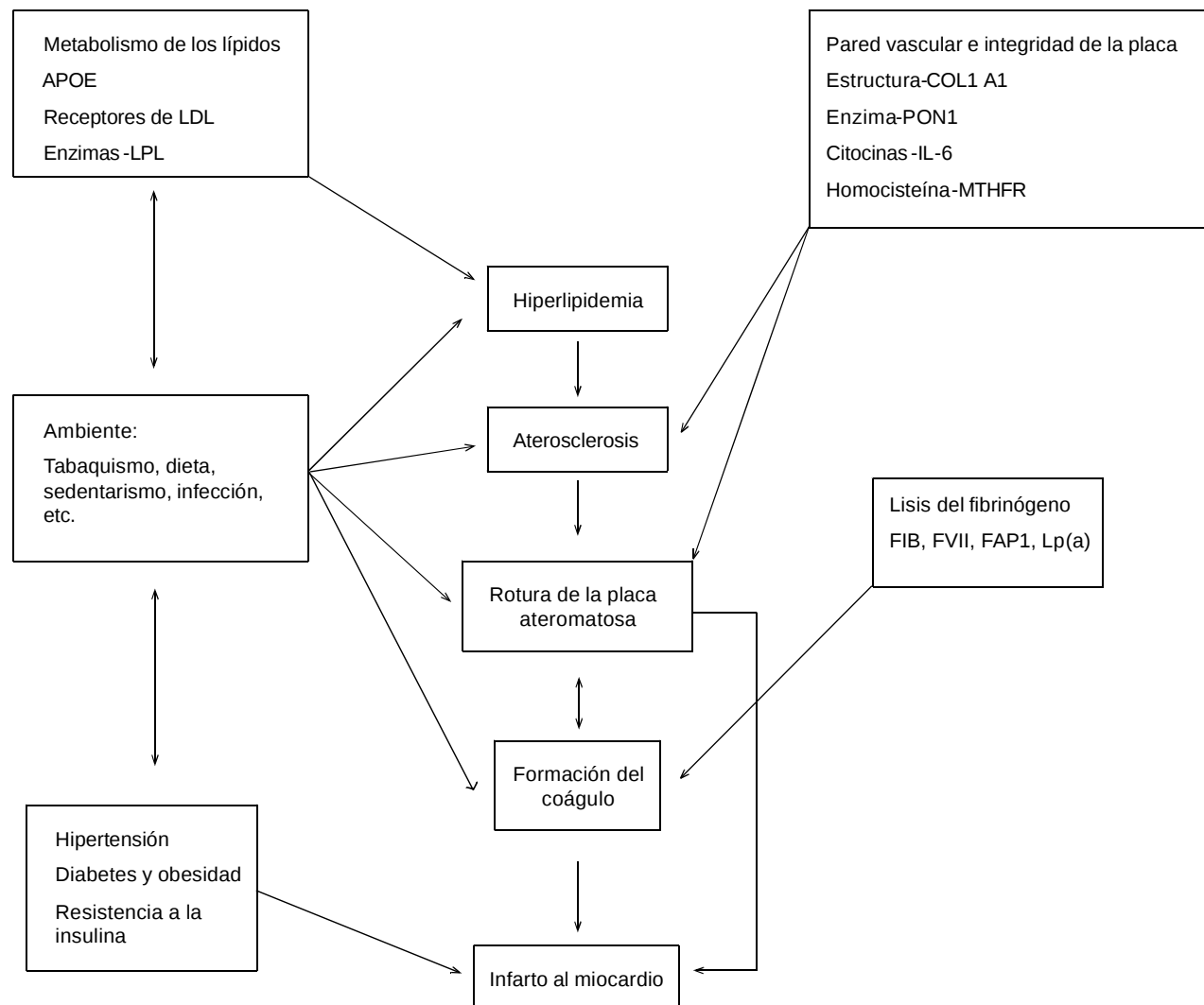


Figura 1. Características fisiopatológicas y genes implicados en la enfermedad cardíaca coronaria. APOE: apolipoproteína E; LPL: lipoproteinlipasa; PON1: paraoxinasa 1; IL-6: interleucina 6; MTHFR: metilina-tetrahidrofolato-reductasa; FIB: fibrinógeno; FVII: factor VII; FAP1: factor activador de plaquetas; Lp(a): lipoproteína a.

íntima arterial.^{29,30} Esas modificaciones incluyen la oxidación de los lípidos o de las proteínas y la glucosilación no enzimática de las lipoproteínas. La acumulación extracelular lipídica ocurre muy temprano en respuesta a las altas concentraciones de lipoproteínas plasmáticas.³¹

Los hallazgos *in vitro* sustentan un papel efector importante en las lipoproteínas modificadas y sus

componentes, al accionar la producción de los mediadores de la inmunidad natural. Además, los mediadores no lipídicos implicados en la enfermedad vascular también pueden expresar el gen de las citocinas. Por ejemplo, la angiotensina II, considerada antes como una molécula vasoconstrictora, puede inducir la elaboración de citocinas en las células del ateroma.³²

Las citocinas que producen los estímulos aterogénicos aumentan la expresión de los genes que codifican las moléculas de adhesión de los leucocitos, al incrementar su expresión en la superficie de las células endoteliales en las regiones de la formación del ateroma. Las moléculas de adhesión leucocitaria que se observan en la aterogénesis temprana de experimentos en ratones incluyen a las moléculas de adherencia vascular-1 (VCAM-1), E y P-selectina de la célula. Los componentes lipídicos de las lipoproteínas modificadas pueden inducir de manera directa la expresión de moléculas de adhesión, de lisofosfatidilcolina y de otras especies de fosfolípidos que se generan durante la peroxidación de lípidos, además de actuar como estímulos proinflamatorios, al inducir la expresión VCAM-1 en las células endoteliales.³³

Las células leucocitarias emigran a la íntima subyacente en respuesta a los estímulos quimiotácticos y quizá las citocinas quimiotácticas (quimiocinas) participan en ese proceso. La interrupción de la señal quimiotáctica del monocito, por ejemplo de la proteína-1 (MCP-1), retardará la formación de la lesión en los ratones hipercolesterolémicos. La MCP-1 atrae a los leucocitos mononucleares que llevan el receptor CCR-2 de las quimiocinas. Diversas categorías de quimiocinas pueden participar en el reclutamiento de las distintas clases del leucocito al ateroma. Por ejemplo, el trío CXC de las quimiocinas (IP-10, Mig y I-Tac) atrae de forma selectiva a los linfocitos T y B, que llevan el receptor CXC-R3. Se ha localizado una exotoxina en las placas ateroscleróticas de los humanos; esa quimiocina del CXC, además de reclutar fagocitos mononucleares, puede participar en la acumulación de la célula dentro del ateroma.³⁴

Una vez en la íntima arterial, los monocitos se diferencian en macrófagos que acumulan el lípido intracelular. Ese proceso depende de la expresión de los receptores barredores, que incluyen el SR-AI/II, CD36, MARCO, SR-PSOX y CD68, también conocido como macrosialina. Según lo señalado con anterioridad, los receptores reconocen los cambios estructurales compartidos por una amplia variedad de macromoléculas microbianas, al igual que las células apoptóticas y las lipoproteínas modificadas. La expresión a través del SR-AI puede hacer la presentación de las ligandinas procesadas a las células T específicas, por lo tanto, este

receptor liga la inmunidad natural con la adquirida. Otras características importantes del macrófago con lípidos incluyen la proliferación y elaboración de ciertas citocinas y factores del crecimiento. Además del MCP-1, el factor que estimula las colonias de macrófagos (M-m-csf) parece desempeñar un papel dominante en la activación de sus funciones implicadas en la aterogénesis. Los estudios de la aterosclerosis humana y experimental han documentado la sobreexpresión del M-m-csf dentro de lesiones.³⁵

Los ratones mutantes sin la capacidad de producir M-m-csf retrasaron la evolución del ateroma de manera dosis-dependiente del gen. Los diferentes estímulos en la activación del complemento son elementos importantes en la formación del ateroma y que pueden preceder a la manifestación de las lesiones. Los productos de la cascada del complemento, donde se incluye la anafilotoxina, pueden atraer a los leucocitos. Asimismo, el complejo terminal del ataque de la membrana del complemento puede promover el daño a las membranas de la célula y a la muerte eventual de la célula. Es posible que la lesión subendotelial permita la producción de factores del crecimiento, como el factor del crecimiento del fibroblasto de las células y la proteína C-reactiva, reactante de fase aguda que se encuentra en el suero y que puede activar el complemento que aparece elevado durante la aterogénesis.³⁶

LA INFECCIÓN COMO CAUSA DE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS

Aún es polémico el papel patógeno de los agentes infecciosos en la iniciación y progresión de la aterosclerosis. Los patógenos implicados con mayor frecuencia son *Chlamydia pneumoniae* y citomegalovirus. Los estudios originales de casos y controles encontraron que los individuos que experimentaban cirugía cardíaca tenían títulos más altos de anticuerpos contra citomegalovirus que los pacientes controles. También se observó en los pacientes con reestenosis después de la intervención coronaria y se encontró que 43% de los pacientes seropositivos y sólo 8% de los seronegativos tuvieron reestenosis angiográficamente definible. El riesgo de la reestenosis se correlacionó con el anticuerpo IgG para citomegalovirus. En estudios

semejantes se ha observado la relación entre la seropositividad de *Chlamydia pneumoniae* y la enfermedad de la arteria coronaria. También se han encontrado altas concentraciones de anticuerpos en las lesiones ateroscleróticas. A pesar de la gran cantidad de datos seroepidemiológicos, la pregunta que sigue vigente es si los agentes infecciosos son una causa, un cofactor o un elemento incidental de significación patológica en la aterosclerosis coronaria y en los síndromes coronarios agudos.^{37,38}

Varias líneas de investigación sugieren que los productos microbianos pueden promover el crecimiento de la placa y su activación. Los productos bacterianos, como lipolisacáridos y proteínas de choque térmico, pueden actuar sobre las células vasculares en el ADN y es posible que esos cambios se detecten en las lesiones ateromatosas. Los hallazgos seroepidemiológicos demuestran las correlaciones entre los títulos del anticuerpo contra los microbios y la progresión de la enfermedad cardiovascular. El hecho de encontrar la expresión de receptores de linfocitos T en las placas ateroscleróticas ofrece un posible mecanismo por el cual los productos microbianos pueden activar las células de la placa.³⁹

LA PROGRESIÓN DEL ATEROMA Y SUS COMPLICACIONES

Cuando se produce la rotura o erosión de una placa aterosclerótica inestable se desencadenan procesos fisiopatológicos que resultan en la formación de trombos en el sitio de la lesión arterial. Cuando la formación del trombo ocasiona la reducción abrupta o la interrupción del flujo sanguíneo a través de los vasos afectados, el desequilibrio que se produce entre el suministro y la demanda de oxígeno da lugar a las manifestaciones clínicas de la isquemia.^{40,41}

Las manifestaciones clínicas de la trombosis coronaria tienen diversas presentaciones. La formación coronaria del trombo puede ser silenciosa desde el punto de vista clínico o puede ocasionar angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte súbita.

La angina inestable se define como el cuadro agudo de un síndrome doloroso que ocurre por el esfuerzo mínimo, el reposo o el cambio precipitado de un síndrome anginoso previamente estable. La mayor parte de las veces se relaciona con la formación del trombo mural en una arteria que no se encuentra del todo ocluida.⁴² En 10 a 15% de los casos se demuestra la

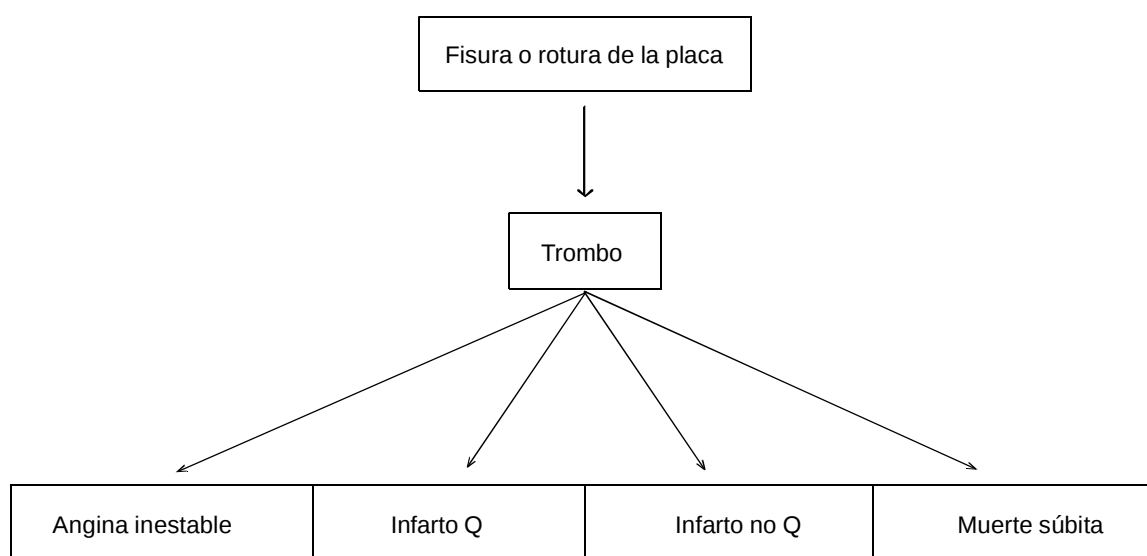


Figura 2. Cuadros clínicos desencadenados por la rotura de la placa.

obstrucción coronaria total con la presencia de las arterias colaterales, las cuales previenen el infarto de miocardio. Por lo general, ese infarto coexiste con la obstrucción coronaria total. Sin embargo, cuando el infarto sólo da lugar a cambios electrocardiográficos del segmento ST y de la onda T se denomina infarto no Q, donde se encuentra obstrucción total de la coronaria en 20 a 40% de los casos. El infarto no Q es un diagnóstico clínico que genera menos necrosis que el infarto con onda Q. La necrosis puede ser subendocárdica, que no es sinónimo de infarto no transmural y que es, a la vez, un diagnóstico patológico hecho en la autopsia. En el infarto agudo del miocardio con onda Q y con elevación del segmento ST, la obstrucción coronaria se encuentra, en 80 a 90% de los casos, dentro de las primeras horas que siguen al inicio de la elevación del segmento.⁴³

Las manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo dependen de varios factores, los cuales incluyen el grado de estenosis antes y después de la rotura de la placa, el tiempo que toma para que el trombo evolucione, la duración de la obstrucción total y la capacidad de reclutamiento agudo del flujo de las arterias coronarias colaterales (figura 2).

El desenlace depende de:

1. Grado de obstrucción
2. Duración de la oclusión
3. Existencia de flujo arterial colateral
4. Demanda del miocardio⁴⁴

Los estudios angiográficos de pacientes con infarto de miocardio, con y sin onda Q, han demostrado que el grado y la duración de la oclusión de las arterias coronarias, así como la presencia o ausencia de flujo colateral son determinantes en el tipo de infarto que ocurre. Así, el espectro del síndrome coronario agudo, que va desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio no Q y Q, representa manifestaciones de gravedad creciente en los mismos procesos fisiopatológicos. Con frecuencia la angina inestable y el infarto de miocardio no Q se consideran en conjunto porque no es fácil distinguir uno de otro en el momento en que se presenta el paciente. Sin embargo, debe reconocerse que el síndrome angina inestable-infarto de miocardio no Q comprende pacientes que pueden mostrar diferentes aspectos cuantitativos y cualitativos de su enfermedad (por ejemplo, la extensión de la oclusión vascular o la inestabilidad de la placa) [figura 3].

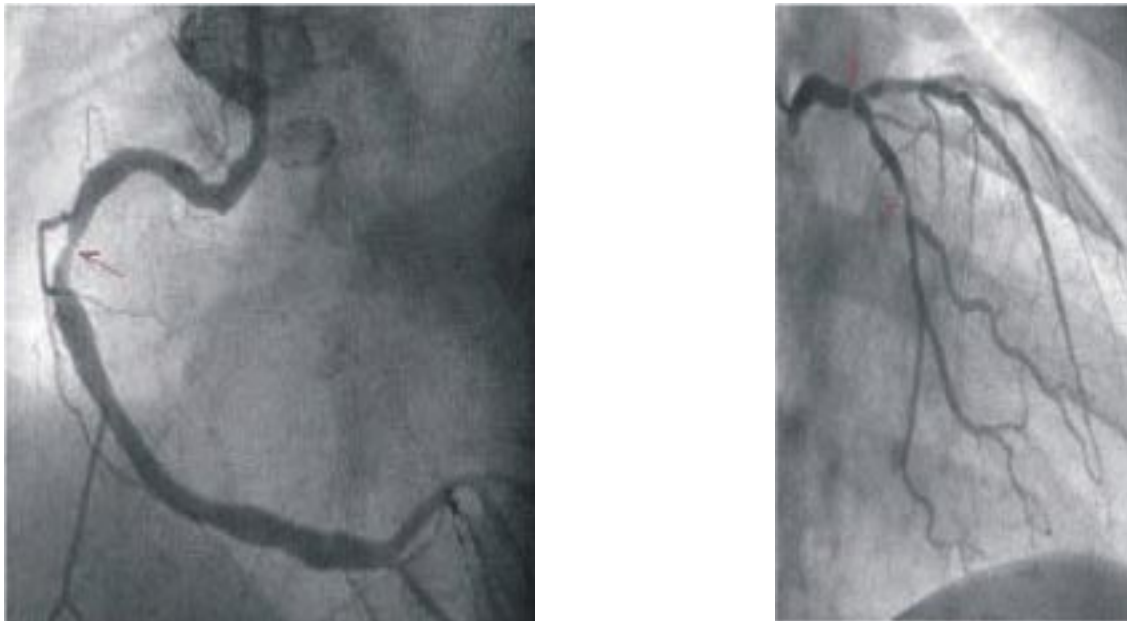


Figura 3. Dos angiografías en un paciente masculino de 56 años de edad con infarto al miocardio que muestran lesiones en la arteria coronaria derecha (flecha del cuadro izquierdo) y en el tronco de la coronaria izquierda con obstrucción de la rama circunfleja (flecha del cuadro derecho).

Para identificar estrategias terapéuticas apropiadas en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no Q que requieren hospitalización necesita evaluarse el riesgo de los futuros episodios adversos. La clasificación según el riesgo es un proceso continuo que se realiza durante la fase aguda del tratamiento e incluye la evaluación de los antecedentes médicos y el electrocardiograma. La medición sérica de los marcadores cardíacos específicos es útil para el diagnóstico.⁴⁵

MARCADORES CARDIACOS ESPECÍFICOS

El cuadro de las manifestaciones clínicas de la angina inestable y del infarto no Q es similar; el diagnóstico de infarto de miocardio no Q se realiza cuando se detectan marcadores séricos que indican necrosis cardíaca en la sangre periférica. El marcador tradicional CK-MB es menos sensible que los marcadores más nuevos, como la troponina cardíaca I (cTnI) y la troponina cardíaca T (cTnT); alrededor del 30% de los pacientes sin elevación de CK-MB tienen concentraciones detectables de cTnI o de cTnT y, en consecuencia, padecen de infarto no Q en vez de angina inestable.^{12,42} En el ensayo TIMI IIIB se extrajo sangre de 1,404 pacientes con angina inestable e infarto de miocardio no Q durante el periodo de reclutamiento; en ella se determinó la troponina I. Las concentraciones de ese marcador demostraron correlación positiva con la mortalidad a los 42 días y se observó incremento del riesgo, aun en ausencia de elevación de la CK-MB. En el ensayo utilizado en este estudio el límite práctico de detección para la troponina I cardíaca fue de 0.4 ng / mL y los pacientes con concentraciones de 0.4 ng / mL o más tuvieron un riesgo significativamente aumentado de muerte, en comparación con las concentraciones más bajas (3.7 vs 1.0%, $p < 0.001$). El riesgo de mortalidad aumentó aún más a medida que se incrementaban las concentraciones de troponina I.^{14,44}

El ensayo GUSTO IIa evaluó la utilidad de los valores de troponina T en la clasificación del riesgo en 885 pacientes con isquemia aguda de miocardio. Las concentraciones elevadas de ese marcador, definidas como > 0.1 ng / mL, demostraron correlación positiva con la mortalidad a los 30 días (11.8 vs 3.9%, $p < 0.001$), independientemente de la concentración de CK-MB.^{12,14,42}

En un estudio prospectivo realizado en 773 pacientes con dolor precordial agudo se analizó el uso de pruebas rápidas para determinar la troponina I o T, utilizadas para clasificar el riesgo en un servicio de urgencias. Las pruebas para troponina T fueron positivas en 94% de los pacientes con infarto de miocardio en evolución y en 22% de los individuos con angina inestable; la troponina I fue positiva en 100% de los pacientes con infarto de miocardio en curso y en 36% de los sujetos con angina inestable. La proporción de episodios cardíacos importantes fue sólo del 1.1% en pacientes con troponina T negativos y del .03% en pacientes con troponina I negativos.⁴⁶

El aumento del riesgo de sucesos adversos en pacientes con troponinas elevadas se manifiesta de forma temprana y persiste durante meses tras la hospitalización inicial. Puesto que las troponinas cardíacas se detectan en la circulación periférica de 8 a 12 horas después del comienzo de un infarto de miocardio, la recomendación actual es que la valoración inicial de las concentraciones séricas de troponinas T o I se realice al ingreso y, al menos, una vez más durante las 8 a 12 horas siguientes. En la actualidad no existe una ventaja clara a favor de una u otra troponina (T o I). Debido a que los ensayos de valoración se perfeccionan de manera continua, los límites de detección se modifican y se vuelve difícil definir puntos de corte apropiados. Un valor dentro del rango de 0.1 a 0.2 ng / mL es bien aceptado para la troponina T; para la troponina I la cifra normal puede variar según el ensayo utilizado y se aconseja a los médicos que sigan las recomendaciones del fabricante. Los pacientes con concentraciones elevadas de troponina deberán considerarse de alto riesgo, aun en ausencia de otros criterios de alto riesgo. Sin embargo, la ausencia de concentraciones elevadas de la misma no significa que haya bajo riesgo.⁴⁶

MARCADORES INFLAMATORIOS COMO FACTORES DE PREDICCIÓN EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

La proteína C reactiva (PCR), llamada así debido a que reacciona con el polisacárido C de los neumococos, es una β -globulina análoga a los anticuerpos que se encuentran en el suero de pacientes con inflamaciones agudas. Es una proteína de fase aguda, capaz de aglu-

tinar y de opsonizar bacterias, así como de activar el complemento, por lo que se incluye en los mecanismos de defensa inespecíficos. Tiene efectos protrombóticos que se deben al incremento del factor tisular.⁴⁷

El proceso inflamatorio es uno de los factores de riesgo importantes para la formación de aterosclerosis. Los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno, se sintetizan en el hígado y son estimulados por las citocinas sistémicas, como la interleucina 1 beta, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Las citocinas son polipéptidos de señales intercelulares que se producen en sitios extrahepáticos, como el corazón, la pared vascular, los macrófagos y el tejido adiposo. Durante los procesos inflamatorios se producen como proteínas estimuladoras de fase aguda que acompañan a los procesos inflamatorios agudos y crónicos.⁴⁸

Las concentraciones elevadas de PCR predicen la enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres, por lo tanto, su cuantificación puede ser importante para identificar el riesgo de ésta. El uso de fármacos antiinflamatorios, como la aspirina, puede ser útil para disminuir el riesgo de episodios cardiovasculares en personas con proteína C reactiva elevada.

En la angina inestable y en el infarto agudo de miocardio se ha reportado el incremento de la PCR. Liuzzo y colaboradores demostraron que las concentraciones séricas de las proteínas C reactiva y alfa amiloide se incrementan en la angina inestable y son independientes de la lesión celular miocárdica. También reportaron que las concentraciones altas de PCR en el tiempo de estancia hospitalaria ($> 3 \text{ mg/L}$) indicaron un mal pronóstico en la angina inestable.⁴⁹

Las respuestas de fase aguda de PCR y alfa amiloide sérico son fenómenos no específicos cuya producción hepática depende de las citocinas, que se activan en los procesos inflamatorios, las infecciones y la lesión tisular. Las concentraciones de interleucina 6 se incrementan en los pacientes con angina inestable y se correlacionan con las de la proteína C reactiva, lo cual se vincula con un mal pronóstico. Los estudios epidemiológicos a gran escala han demostrado que las pequeñas elevaciones de las concentraciones de PCR se relacionan con el incremento del riesgo del infarto agudo de miocardio y con los ataques isquémicos agudos en personas que aparentan estar saludables.

Aunque los hallazgos para sustentar a la proteína C reactiva como uno de los factores de riesgo en la cardiopatía isquémica son fuertes, se desconocen los mecanismos de esa relación. La PCR puede, simplemente, reflejar que cursa con una inflamación crítica a la evolución y progresión de la aterosclerosis. Sin embargo, hay datos patogénicos recientes que sugieren el papel de la PCR en la aterosclerosis. La proteína C reactiva puede activar la vía clásica del complemento, mediada por la unión Clq y el factor H. Dentro de las placas ateroscleróticas la PCR favorece la formación del complejo terminal del complemento. También puede inducir los factores tisulares mediante los monocitos.⁵⁰

El análisis inmunohistoquímico en humanos que tienen aterosclerosis de las arterias coronarias muestra expresión de las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células endoteliales, los macrófagos, las células musculares y dentro de las plaquetas. Pasceri y colaboradores reportaron que la proteína C reactiva ($> 5 \text{ mg/mL}$) induce la expresión de ICAM-1, de moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y de selectina E en las células endoteliales de las arterias coronarias y que contribuye de manera directa a la progresión y evolución de la aterosclerosis.

Los síndromes coronarios agudos se distinguen por la inestabilidad persistente, de semanas a meses, después de la resolución de los síntomas clínicos, lo que da por resultado episodios recurrentes de angina inestable, de infarto de miocardio o de muerte. Los hallazgos recientes sugieren que el proceso inflamatorio persiste a pesar de la resolución de los síntomas clínicos. Biasucci y sus colaboradores divulgaron que las concentraciones séricas de PCR permanecieron aumentadas al momento del episodio y a lo largo de tres meses en 50% de los pacientes que manifestaron angina inestable de la clase IIIB de Braunwald. La relación del aumento persistente de proteína C reactiva después de un episodio de angina inestable se asoció con varios internamientos frecuentes en el hospital para inestabilidad recurrente. Así, hay un acoplamiento potencial entre los episodios isquémicos recurrentes y los estímulos inflamatorios persistentes. Ault y colaboradores mencionaron que hay pruebas de la activación continua de las plaquetas en los pacientes que sufrieron un evento coronario isquémico agudo.

La agregación plaquetaria se relacionó con el incremento de la P-selectina, que seguía aumentada incluso un mes después de la estabilización clínica posterior a la angina o al infarto agudo de miocardio. La activación persistente de la plaqueta puede ser una consecuencia de los estímulos inflamatorios sostenidos. Los autores también encontraron una correlación débil entre los parámetros de la activación de la plaqueta y las concentraciones séricas de la proteína C reactiva. El concepto de la inflamación vascular sostenida que sigue al síndrome coronario agudo busca encontrar aumentos persistentes de sICAM-1, sVCAM-1, selectina E y selectina P hasta por seis meses después del infarto del miocardio.⁵¹

La PCR puede predecir el riesgo de ataque de isquemia. En el ensayo clínico del Estudio de Salud de Médicos, las concentraciones de la proteína fueron más altas (1.38 vs 1.13 mg/L) en el subgrupo de hombres que tuvieron ataques isquémicos que en los grupos sin sucesos vasculares. Además, los hombres con las concentraciones más altas de PCR tenían cerca de dos veces el riesgo de sufrir un ataque isquémico (riesgo relativo 1.9, $p = 0.02$), comparado con los hombres que tenían concentraciones bajas. En las pruebas de 193 pacientes con ataques isquémicos se encontró que la PCR puede ser un marcador creciente del riesgo a un año. En 228 admisiones consecutivas de pacientes isquémicos a una unidad coronaria que sirve a una población de 260,000 habitantes se demostró que la proteína C reactiva es un factor de predicción independiente de la supervivencia después del ataque isquémico. El estudio apoya el papel de la PCR en la predicción del riesgo, el resultado del ataque isquémico y el posible papel de la inflamación antes y después de éste. Se requieren más estudios epidemiológicos para validar los resultados.⁵²

En un estudio de pacientes con síndrome coronario agudo se encontró que la troponina I (cTnI), la proteína C-reactiva (PCR) y el péptido natriurético del tipo B (PNB) predicen episodios cardíacos adversos. Poco se sabe sobre los beneficios de la combinación de esos biomarcadores.

En 450 pacientes del OPUS-TIMI 16 se realizaron mediciones de cTnI, PCR y PNB. Las elevaciones de la cTnI, PCR y PNB fueron factores de predicción independientes de la mortalidad en el infarto de miocardio

o en la insuficiencia cardíaca congestiva. Cuando se clasificó a los pacientes con base en el número de biomarcadores elevados, hubo el riesgo de mortalidad para cada biomarcador adicional que se elevó ($p = 0.01$). De los 30 días a los 10 meses existieron relaciones similares en el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva. En una cohorte para validación de 1,635 pacientes del TACTIS-TIMI 18, el número de biomarcadores elevados seguía siendo un factor de predicción importante. Después del ajuste en los factores clínicos de predicción conocidos, los pacientes con uno, dos y tres biomarcadores elevados tenían aumento ($p = 0.001$) de 2.1 ($p = 0.006$), 3.1 ($p < 0.001$) y 3.7 en el riesgo de muerte por infarto de miocardio o por insuficiencia cardíaca congestiva a los seis meses. Del estudio se concluye que la troponina, la PCR y el PNB ofrecen, cada uno, información pronóstica independiente en pacientes con síndrome coronario agudo.

Una estrategia simple de multimarcadores que clasifique a los pacientes, basada en el número de biomarcadores elevados, permitiría la determinación del riesgo en una amplia gama de episodios cardíacos importantes a corto y largo plazo.⁵³

CONCLUSIONES

La aterosclerosis es una enfermedad de las arterias grandes y la principal causa de la enfermedad cardíaca y de los síndromes coronarios agudos. En las sociedades occidentales se le considera un problema de salud pública importante. En las últimas décadas se ha observado que los procesos inflamatorios coadyuvan en la génesis de la placa aterosclerótica. Diversos biomarcadores, como la troponina cardíaca T y la troponina I, además de indicar necrosis cardíaca, son un factor de predicción en los síndromes coronarios agudos. En estos síndromes se han estudiado algunos reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, que además de favorecer las lesiones ateroscleróticas son factores de predicción. La importancia de conocer la etiopatogenia de los síndromes coronarios agudos fundamenta una terapéutica adecuada.

REFERENCIAS

1. Quain R. On fatty diseases of the heart. *Med Chr Trans* 1850;33:1217.

2. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015-20.
3. Branwood AW, Montgomery GL. Observations on the morbid anatomy of coronary disease. *Scott Med J* 1956;1:367.
4. Erhardt LR, Lundman T, Mellstedt H. Incorporation of I-125 labeled fibrinogen into coronary arterial thrombi in acute myocardial infarction in man. *Lancet* 1973;1:387-90.
5. Roberts W, Buja LM. The frequency and significance of coronary artery thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsied cases using serial sections. *Am J Med* 1972;52:425-43.
6. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.
7. Bresnahan DR, Davis DR, Holmes Jr DR, Smith HC. Angiographic occurrence and clinical correlates of intraluminal coronary artery thrombus: role of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:285-9.
8. Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1653-8.
9. Velianou JL, Suwaidi JA, Mathew V. Optimizing the use of abciximab and intracoronary stents in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2(5):315-22.
10. Natalidad y mortalidad. Estadísticas sociodemográficas. INEGI, 2000.
11. <http://www.salud.gob.mx>
12. Lusis Aldons J. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
13. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:847-53.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
15. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 1999;247:349-58.
16. Goldbourt U, Neufeld HN. Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1998;6:357-77.
17. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1250-5.
18. Doll R, Hill AB. Mortality of British doctors in relation to smoking; observation on coronary thrombosis. In: Haenzel W, editor. *Epidemiological approaches to the Study of Cancer and Other Chronic Disease*. Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare, 1966;99:205-68.
19. Boer JM, Fesken EJ, Verschuren WM, Seidell JC, Kromhout D. The joint impact of family history of myocardial infarction and other risk factors on 12-year coronary heart disease mortality. *Epidemiology* 1999;10:767-70.
20. Hawe E, Talmud PJ, Miner GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2002;6:188-96.
21. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330:1041-6.
22. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kausdian S, Kannell WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
23. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
24. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;2:533-7.
25. Ross R. Atherosclerosis -an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
26. Heath KE, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001;9:244-52.
27. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91(4):281-91.
28. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:441-8.
29. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:254-7.
30. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage by myeloperoxidase in atherosclerosis and other inflammatory disorders. *J Lab Clin Med* 1999;133:321-5.
31. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158:879-91.
32. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623-9.
33. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
34. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:145-52.
35. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Boren J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750-4.
36. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2348-54.
37. Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999;5:40-46.
38. De Caterina R, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-68.
39. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87(3):201-4.

40. Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V. Platelet thrombus formation on collagen type 1: a model of deep vessel injury: influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation* 1988;78:1432-42.
41. Davies MJ. Thrombosis and coronary atherosclerosis in thrombolysis in cardiovascular disease. New York: Marcel Dekker Inc, 1989;pp:25-43.
42. Ambrose JA. Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: if the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1653-8.
43. Dewood MA, Stifter WF, Simpson CS, et al. Coronary arteriographic findings soon after non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
44. Gorlin R, Fuster V, Ambrose JA. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986;74:6-9.
45. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-20.
46. Gurfinkel E. Directrices para el diagnóstico y tratamiento de la angina inestable y el IM no-Q: modificaciones propuestas. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70:91-109.
47. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87(3):201-4.
48. Korteinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Accumulation of activated mast cells in the shoulder regions of human coronary atheroma, the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation* 1994;90:1669-78.
49. Ritchie ME. Nuclear factor-kB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998;98:1707-13.
50. Kloner RA, Giacomelli F, Alker KJ, et al. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischaemia/reperfusion. *Circulation* 1991;84:1758-72.
51. Neri-Serner G, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806-12.
52. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 2002;33(3):862-75.
53. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.

Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Se les recuerda a todos los colegiados que es necesario que envíen copia de la cédula de especialista en Medicina Interna.

Así mismo, se informa que es necesario enviar al Colegio la documentación necesaria para cubrir el requisito de acción social (servicio social) anualmente a cada uno de los colegiados.

Esto se puede realizar enviando copia de cualquiera de los siguientes documentos:

Carta comprobatoria de actividad laboral de trabajo de cualquier institución de salud.

Carta de docencia de especialización.

Conferencista de cursos propios o avalados por el CMIM.

.....

Para solicitar su **constancia** como **miembro colegiado** del **CMIM**, los socios que se encuentren al corriente en su pago anual podrán hacerlo presentando únicamente copia de su Cédula de Especialidad en las oficinas del Colegio o, bien, directamente en el Congreso Nacional a realizarse del 15 al 21 del próximo mes de noviembre, en la Ciudad de Veracruz, Veracruz.

Dr. Antonio González Chávez
Presidente del Colegio de Medicina Interna