

Presencia de placas coronarias vulnerables en mujeres de mediana edad que sufrieron muerte cerebral

ENRIQUE GURFINKEL^{MTSAC, 1}, CARLOS VIGLIANO², PATRICIA CABEZA MECKERT³, ALEJANDRO BERTOLOTTI⁴, ROBERTO FAVALORO^{MTSAC, 4}, JUAN CARLOS TRONCOSO⁵, RUBÉN LAGUENS²

Recibido: 11/11/2009

Aceptado: 11/11/2009

Dirección para separatas:

Dr. Enrique Gurfinkel
Hospital Universitario
Fundación Favaloro
Av. Belgrano 1746 -
(1093) Capital Federal,
Argentina
Tel. 011-4378-1293
Fax 011-4378-3181
e-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

RESUMEN

Introducción

Las placas vulnerables de las arterias coronarias se encuentran habitualmente en varones sin sintomatología previa que fallecieron súbitamente o debido a un síndrome coronario agudo. La frecuencia y las características de estas placas en la población femenina de mediana edad se desconocen.

Objetivo

Indagar acerca de la presencia de placas coronarias vulnerables en mujeres de mediana edad que sufrieron muerte cerebral.

Material y métodos

De un total de 652 corazones de donantes para trasplante obtenidos entre 1996 y 2007, se seleccionaron los provenientes de individuos aparentemente sanos y mayores de 40 años que murieron a causa de un accidente traumático o cerebrovascular. De los 160 órganos que cumplieron los criterios de selección, se estudiaron 70 corazones femeninos en los que se examinaron las arterias coronarias en cortes consecutivos a intervalos de 3 mm. Las áreas con estrechamiento luminal se procesaron para su posterior estudio histológico e inmunohistoquímico. Las placas se clasificaron según la American Heart Association (AHA).

Resultados

La edad promedio de las mujeres fue de $50,7 \pm 5,7$ años. El grado de oclusión vascular promedio fue del $28,66\% \pm 17,35\%$. Cuarenta y un corazones poseían sólo lesiones ateroscleróticas no avanzadas (tipos I, II y III de la clasificación de la AHA). En los 29 restantes se encontraron 58 placas consideradas de alto riesgo o vulnerables (AHA tipos IV, V y VI). Éstas fueron menos frecuentes que en los varones ($p < 0,001$) y se asociaron con el peso del órgano (OR 1,02, IC 95% 1,01-1,04; $p < 0,001$) y con la edad (OR 1,11, IC 95% 1,01-1,23; $p = 0,038$). No se encontró una relación significativa con la causa de la muerte ($p = 0,065$).

Conclusiones

El 41,4% de las mujeres que sufrieron muerte cerebral presentaron placas vulnerables en los vasos coronarios no asociadas con una reducción significativa de la luz. De esta serie puede inferirse que existe un promedio de 0,82 lesiones propensas a generar trombosis en mujeres de mediana edad aparentemente sanas que sufrieron muerte cerebral.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:478-486.

Palabras clave > Aterosclerosis - Epidemiología - Enfermedad coronaria - Patología

Abreviaturas > AHA American Heart Association | IMC Índice de masa corporal

INTRODUCCIÓN

El proceso aterosclerótico acompaña la evolución filogenética y ontogénica del género humano (1) y es, al fin y al cabo, una forma peculiar de atesorar lípidos

en la pared arterial, lo que ocurre inexorablemente y que muy rara vez provoca complicaciones a pesar de que el número de éstas extendidas a la población general la ubiquen como la primera causa de muerte. (2) Las formaciones celulares que se impregnan de

Trabajo Ganador del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio

Fondos: Este trabajo fue respaldado por la Fundación Favaloro, Beca N° 246/07.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Medicina Cardiovascular de la Fundación Favaloro y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - CONICET

² Departamento de Patología de la Fundación Favaloro

³ Comisión de Investigaciones Científicas, Provincia de Buenos Aires

⁴ Banco de Homoinjerto y Tejidos de la Fundación Favaloro

⁵ Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante - INCUCAI

estas grasas por lo habitual se detectan en la pared intimal de la arteria aorta, hecho que ocurre tempranamente en la vida, como se aprecia en esos segmentos de infantes fallecidos por razones generalmente traumáticas. (3)

En la mayoría de los sujetos que alcanzan la adultez, estas formaciones celulares modifican la estructura del segmento de la pared arterial afectada, con lo que provocan una invasión celular paulatina de la capa íntima que vulnera la lámina externa y de esta manera se convierte en una estructura capaz de expresar el factor tisular y estimular así la vía extrínseca de la coagulación sanguínea con la consecuente obstrucción vascular.

Con el fin de clasificar estas alteraciones de la patología arterial, la American Heart Association (AHA) originó en 1995 un documento, actualmente vigente, (4) que las define como lesiones de tipo I a VI y sus variantes según sus trazos y componentes patológicos.

Las lesiones de tipo I (cuya denominación generalizada es "estría grasa") y las de tipo II, conocidas como "lesiones tempranas", con frecuencia se observan en autopsias practicadas en lactantes. Las lesiones consideradas de tipo III pueden apreciarse luego de la pubertad.

A partir de la cuarta década de la vida, las placas que generalmente poseen un núcleo lipídico (tipo IV) desarrollan una gruesa capa de tejido conectivo fibroso (lesión tipo V) y son susceptibles de presentar fisuras, incluso hematomas, y de desarrollar una complicación trombotica (lesión de tipo VI).

El foco de atención clínica se centró en los últimos años sobre las lesiones susceptibles de una complicación. Estas formaciones de tipos IV, V y VI comúnmente se denominan "placas vulnerables" y su definición clínica podría sintetizarse en placas propensas a generar trombosis. (5)

Sin embargo, todo lo que sabemos de ellas proviene de estudios anatomopatológicos llevados a cabo en sujetos fallecidos como consecuencia de un infarto de miocardio o súbitamente, en particular hombres.

Recientemente, nuestro grupo publicó la primera información sobre la existencia de estas lesiones en sujetos de mediana edad fallecidos de causas traumáticas o vasculoencefálicas sin que hubieran sufrido previamente ninguna lesión coronaria. (6) Se halló que más de la mitad de los corazones explorados tenían algún tipo de estas placas, a razón de 1,11 lesiones por sujeto aparentemente sano sin discriminar por sexo ni la cantidad ni el tipo de placas existentes.

Dado que el número de complicaciones cardiovasculares venidas de la aterosclerosis se está incrementando sustancialmente en las mujeres y que aún hoy la mayoría de las estrategias de prevención primaria se dirigen al sexo masculino, decidimos indagar sobre esta variedad de lesiones en mujeres de mediana edad aparentemente sanas cuya muerte se debió a un accidente cerebral traumático o vascular,

sin historia previa de aterosclerosis sintomática o asintomática o de ninguna otra enfermedad aguda o crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de los pacientes

El Comité de Ética e Investigación de nuestro hospital aprobó el estudio asignado como DI-246/07; N° 159.

Desde enero de 1996 a diciembre de 2007, el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) proveyó a nuestra institución 652 corazones para trasplante. De ellos se seleccionaron para esta investigación 160 provenientes de pacientes que sufrieron muerte cerebral como consecuencia de un accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) o de un accidente cerebral traumático y que, si bien no cumplían los requisitos necesarios para el programa de trasplante, eran aptos para la provisión de válvulas (homoinjertos).

Se definió accidente cerebrovascular isquémico a la aparición repentina de un déficit neurológico capaz de persistir por más de 24 horas y con ausencia de sangre en el parénquima cerebral o los ventrículos cerebrales demostrable mediante estudios por imágenes (tomografía computarizada).

El accidente cerebrovascular hemorrágico se diagnosticó considerando los síntomas clínicos asociados con la detección de sangre en el parénquima cerebral o los ventrículos por medio de un tomógrafo computarizado o de un estudio de resonancia magnética nuclear o por ambos.

Los criterios de inclusión fueron: corazones latiendo de mujeres y hombres apropiados para proveer de válvulas para homoinjertos (no utilizables para trasplante debido a una condición vital inapropiada (p. ej., exceso de drogas inotrópicas utilizadas para el sostén del organismo hasta la ablación del corazón desde el momento del diagnóstico de muerte cerebral hasta la procuración del órgano) y contar con información demográfica suficiente.

Los criterios de exclusión fueron: a) corazones apropiados para trasplante cardíaco o de corazón y pulmón, b) donantes menores de 40 años, c) historia previa de enfermedad aterosclerótica sintomática, d) infarto o cualquier otra anomalía anatómica encontrada durante los análisis macroscópicos y microscópicos del corazón, e) cualquier condición de enfermedad crónica previa, f) alguna condición infecciosa previa, aguda o crónica, g) historia de diabetes tipos 1 y 2 (no aceptable para el trasplante de órganos según las leyes locales y las disposiciones del INCUCAI).

Preparación del tejido

Se determinó el peso de los corazones y se midió el espesor de las paredes ventriculares en el centro del *septum* interventricular, en las caras anterior, lateral y posterior del ventrículo izquierdo y en la pared libre del ventrículo derecho. Luego de la fijación de los tejidos con formaldehído al 4% en *buffer* de fosfato, se disecaron las tres arterias coronarias epicárdicas principales en las que se realizaron cortes consecutivos a intervalos de 3 mm. Las áreas con estrechamiento luminal apreciadas por análisis de sección axial se procesaron para su posterior estudio histológico e inmunohistoquímico.

Las muestras de tejido se incluyeron en parafina y se obtuvieron cortes de 5 mm de espesor, que se tiñeron con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y pentacrómico de Movat.

Cortes sucesivos de cada una de esas muestras se incubaron con anticuerpos monoclonales anti-CD 68 (macró-

fagos) y actina de músculo liso (Biogenex®, San Ramon Ca.) y se postrataron con anticuerpos anti-IgG murina conjugados con biotina y con estreptavidina conjugada con peroxidasa, utilizando EAC como cromógeno (Biogenex®).

El espesor máximo de la capa fibrosa y el contenido de macrófagos se determinaron por análisis morfométrico con un software comercial (Image-Pro Plus 4.5 para Windows®, Media Cybernetics, Silver Spring, MD). (7)

El porcentaje de obstrucción de los vasos se estimó de acuerdo con una fórmula previamente estandarizada. (7)

Clasificación de las lesiones ateroscleróticas

Las placas de alto riesgo se definieron según la clasificación de la AHA (4): tipo IV, tipo V, subtipos Va, Vb, Vc y tipo VI, subtipos VIa, VIb y VIc.

Se consideró además la clasificación modificada por Virmani y colaboradores (8): 1) ateroma con capa fibrosa, 2) ateroma con capa fibrosa fina, 3) desgarro de una placa previamente cicatrizada o erosión, 4) placa fibrocálificada, con núcleo necrótico o sin él y 5) nódulo calcificado.

Dos patólogos independientes (C.V. y R.L.), ciegos a las características clínicas de los sujetos donantes, realizaron el examen histológico. Posteriormente, a los fines de atenuar la subjetividad, el porcentaje de estrechez vascular se comparó con una fórmula estandarizada: $(1 - \text{área del lumen} / \text{área de la lámina elástica interna}) \times 100$. (7)

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentaron como porcentajes y se compararon con la prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se presentaron aplicando desviaciones normales. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para examinar la distribución de las variables continuas. Éstas, de acuerdo con la distribución gaussiana (edad, índice de masa corporal o IMC, peso del corazón, espesor de la pared ventricular) se analizaron con la prueba de la *t* y ANOVA, cuando correspondió su aplicación. Las variables continuas de acuerdo con la distribución no gaussiana (estrechamiento coronario) se analizaron con las pruebas de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis.

Para asegurar la validez de las medidas del lumen del vaso, los valores finales se obtuvieron a través del análisis planimétrico de cada arteria. Estos valores se expresaron como mediana y como rangos intercuartiles (25-75) analizados por prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis).

La fiabilidad del análisis interobservador del área vascular se evaluó por el coeficiente de la correlación interclase.

El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística, para lo cual como variable dependiente se utilizó la presencia de placas avanzadas AHA (4) y aquellas independientes con un valor de $p < 0,01$ del análisis univariado. Se calcularon los *odds ratio* (OR) ajustados y los intervalos de confianza (IC) del 95% para cada variable. Se consideraron significativas las diferencias entre las variables medidas cuando la resultante del valor de *p* fuera menor de 0,05. En todos los análisis de la presente investigación se utilizó el programa estadístico SPSS (versión 12.0) (SPSS Inc.®, Chicago, Ill).

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra la edad de la población total y se incluyen detalles comparativos entre ambos sexos, historia previa de hipertensión arterial, medidas antropométricas de los donantes, el porcentaje de oclu-

sión vascular y el peso de los corazones. Los órganos de los individuos que murieron debido a un accidente cerebrovascular hemorrágico tuvieron un espesor ventricular mayor, particularmente de las paredes anterior y laterales del ventrículo izquierdo, que los que murieron como consecuencia de un accidente cerebral traumático o un accidente cerebrovascular isquémico.

La hipertensión arterial fue el factor de riesgo tradicional central en los individuos de esta investigación. Las mujeres hipertensas predominaron sobre los hombres sin que esto llegara a ser significativo ($p = 0,67$) y, entre ellas, las que fallecieron por un accidente cerebrovascular isquémico (52,9%) sobre las que fue hemorrágico (31,3%). Tanto los estudios morfométricos como las apreciaciones subjetivas mostraron que el grado de estrechamiento vascular fue mayor en los varones que en las mujeres, principalmente en la arteria descendente anterior: 43% (26-68) *versus* 30% (20-41), respectivamente; $p = 0,002$. Para confirmar el valor de ambas observaciones, planimétrica y subjetiva, se determinó el coeficiente de confiabilidad, que fue de 0,873 (95% de intervalo de confianza = 0,848 a 0,894).

En la Tabla 1 se describe el valor porcentual (rango intercuartil) del estrechamiento vascular. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de estrechez de los vasos y la causa final de muerte cerebral.

Tipos de placas ateroscleróticas de acuerdo con la clasificación de la AHA

En la Tabla 2 se detallan la localización y la variedad de las placas vulnerables correspondientes a los órganos obtenidos de mujeres, definidas según los criterios de la AHA. (4)

Cuarenta y uno de los 70 corazones (58,6%) no poseían placas ateroscleróticas de riesgo. En los restantes se encontraron 210 lesiones en alguno de los tres vasos epicárdicos, de las que 152 (72,38%) se clasificaron como placas de bajo riesgo protrombótico (tipos I, II [Figura 1 A] y III) y 58 (27,61%) de alto riesgo (tipos IV, V y VI). En 12 corazones, las lesiones de alto riesgo se encontraron ubicadas en un solo vaso epicárdico, en 5 en dos vasos y en 12 en los tres vasos coronarios. Estos datos fueron significativamente menores que los hallados en corazones de varones, en los que la proporción de órganos sin enfermedad avanzada fue de sólo el 30%. El 25,6% de los corazones de varones tenían enfermedad en al menos un vaso, el 24,4% en dos vasos y el 20% tenían los tres vasos afectados, lo cual indica una prevalencia mayor de lesiones en hombres que en mujeres ($p = 0,001$).

De las 58 placas de alto riesgo encontradas, 28 correspondieron al tipo IV (48,27%), 24 al tipo V (41,37%) y sólo 6 (10,34%) al tipo VI (Tabla 2).

La mayoría de estas lesiones se encontraron en corazones de mujeres que murieron por un accidente

Tabla 1. Características clínicas y anatomopatológicas de la población general, según el sexo y la causa de muerte

	Sexo		Masculino					Femenino			
	Masculino	Femenino	p	ACV		TEC	p	ACV		TEC	p
	Totales			isquémico	hemorrágico			isquémico	hemorrágico		
	n = 90	n = 70		n = 13	n = 62	n = 15		n = 17	n = 48	n = 5	
Edad promedio, años (DE)	49,9 (6,0)	50,7 (5,7)	0,372	53,3 (8,3)	50,3 (4,9)	50,1 (6,2)	0,205	51,2 (6,4)	49,3 (5,7)	50,8 (7,9)	0,506
Hipertensión, n (%)	28 (31,1)	24 (34,3)	0,671	6 (46,2)	19 (30,6)	3 (20)	0,326	9 (52,9)	15 (31,3)	0 (0,0)	0,066
Talla, m (DE)	1,72 (0,07)	1,63 (0,08)	< 0,001	1,69 (0,04)	1,73 (0,08)	1,71 (0,06)	0,457	1,61 (0,06)	1,65 (0,09)	1,57 (0,08)	0,126
Peso, kg (DE)	82,1 (11,4)	69,2 (9,9)	< 0,001	73,4 (13,9)	85,8 (9,9)	79,6 (8,8)	0,033	64,3 (7,4)	71,7 (10,4)	65,0 (3,5)	0,081
IMC ± DE	27,5 (3,2)	26,1 (4,3)	0,128	25,6 (4,7)	28,4 (2,7)	27,1 (1,8)	0,117	24,9 (3,1)	26,6 (4,7)	26,5 (2,6)	0,575
Oclusión de la DA, %											
(mediana) (percentiles 25-75)	43 (26-68)	30 (20-41)	0,002	35 (10-68)	47 (27-66)	38 (21,5-72)	0,427	35 (33-41)	27,5 (17,5-41)	25 (22-40)	0,148
Oclusión de la circunfleja, %											
(mediana) (percentiles 25-75)	32,5 (22-52)	27 (18-38)	0,112	10 (9-61)	35 (25-50)	30 (19,5-57)	0,595	27 (22-53)	27 (17,5-36,5)	24 (8-41)	0,727
Oclusión de la CD, %											
(mediana) (percentiles 25-75)	33,5 (22-55)	29 (20-51)	0,384	40 (15-59)	33,5 (23-55)	32 (22,5-47)	0,868	38 (23-60)	27 (20-44)	28 (25-34)	0,353
Peso cardíaco, g (DE)	363,7 (88,6)	275,9 (61,3)	< 0,001	321,0 (75,3)	379,8 (94,8)	334,3 (46,0)	0,033	271,8 (67,1)	282,5 (57,9)	227,0 (62,4)	0,150
VD, mm ± DE	4,4 (1,0)	4,0 (0,7)	0,019	3,9 (0,9)	4,5 (0,9)	4,3 (1,5)	0,170	3,8 (0,7)	4,2 (0,7)	3,8 (0,4)	0,124
SIV, mm ± DE	17,2 (3,2)	15,1 (2,3)	< 0,001	15,2 (3,2)	17,8 (2,9)	16,1 (3,8)	0,009	15,7 (2,7)	15,2 (2,2)	13,0 (1,9)	0,076
pared anterior, mm ± DE	14,7 (2,9)	13,1 (2,3)	< 0,001	13,3 (2,8)	15,3 (2,7)	13,4 (2,9)	0,013	13,2 (2,6)	13,3 (2,2)	11,0 (2,3)	0,104
pared lateral, mm ± DE	14,8 (2,7)	13,5 (2,7)	0,003	13,7 (2,8)	15,3 (2,7)	13,5 (1,9)	0,023	13,8 (3,1)	13,6 (2,6)	11,2 (2,2)	0,151
pared posterior, mm ± DE	15,5 (3,0)	14,3 (2,5)	0,005	14,0 (2,5)	16,1 (2,9)	14,5 (3,1)	0,020	14,5 (2,7)	14,4 (2,3)	12,0 (2,1)	0,105

Tabla 2. Tipos de placas ateroscleróticas avanzadas en mujeres de acuerdo con la clasificación de la AHA y según causa de muerte

Placas ateroscleróticas según la AHA*	Descendente anterior				Circunfleja				Coronaria derecha			
	Total	ACV		TEC	Total	ACV		TEC	Total	ACV		TEC
		Isq	Hem			Isq	Hem			Isq	Hem	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tipo IV	11 (15,7)	4 (23,5)	6 (12,5)	1 (20,0)	8 (11,4)	4 (23,5)	4 (48,4)	-	9 (12,9)	2 (11,8)	6 (12,5)	1 (20,0)
Tipo V	9 (12,9)	2 (11,8)	7 (14,6)	-	6 (8,5)	3 (17,6)	3 (6,3)	-	9 (12,9)	5 (29,4)	4 (8,4)	-
Tipo V	2 (2,9)	1 (5,9)	1 (2,1)	-	-	-	-	-	4 (5,7)	2 (11,8)	2 (4,2)	-
Total de placas avanzadas AHA*	22 (31,4)	7 (41,2)	14 (29,2)	1 (20,0)	14 (20,0)	7 (41,2)	7 (14,6)	0 (0,0)	22 (31,4)	9 (52,9)	12 (25,0)	1 (20,0)

* American Heart Association

cerebrovascular isquémico o hemorrágico (Figura 2, paneles A y B).

La edad de las mujeres con placas avanzadas fue significativamente mayor que entre aquellas sin lesiones de esta naturaleza (Figura 2, panel C). El peso de los corazones con ese tipo de placas fue mayor que aquellos sin lesiones de estas características (311 ± 5 gramos *versus* $251,5 \pm 5$ gramos; $p < 0,001$), así como el espesor de la pared del ventrículo izquierdo y del septum interventricular (Figura 2, panel D).

El índice de masa corporal (IMC) de toda la población fue de $26,9 \pm 3,8$, sin diferencias significativas

en relación con el sexo ($p = 0,12$), como tampoco una asociación positiva entre el IMC y la existencia de placas avanzadas ($p = 0,352$).

Tipos de placas ateroscleróticas de acuerdo con la clasificación de Virmani

En la Tabla 3 se describen las placas propensas a inducir un proceso trombótico según la modificación de Virmani de la clasificación de la AHA. (8) Se encontraron en total 57 lesiones vulnerables en los 70 corazones. Catorce de ellas se clasificaron como ateroma de capa fibrosa con un valor promedio del espesor de

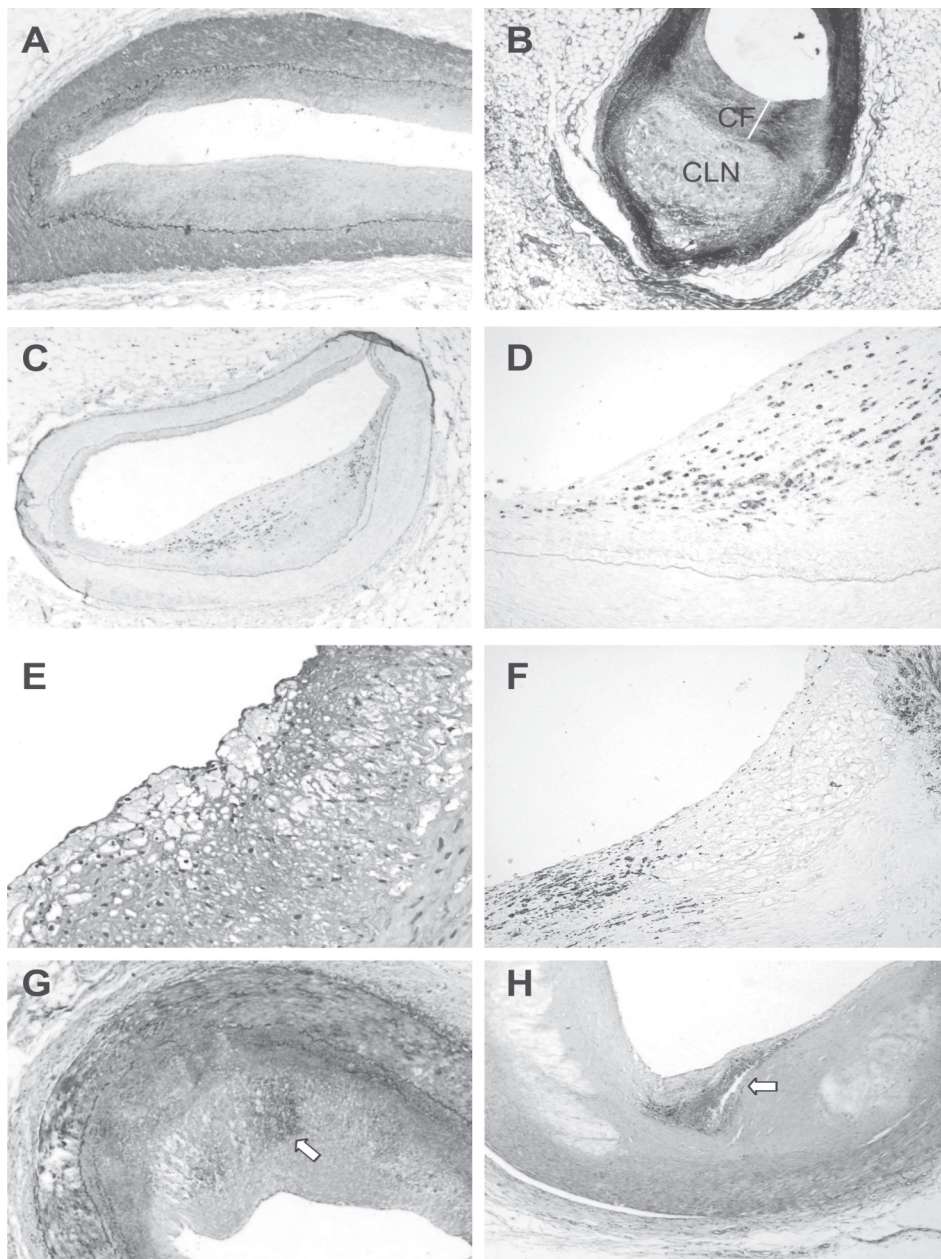


Fig. 1. A. Mujer de 51 años fallecida por un accidente cerebrovascular hemorrágico. Arteria descendente anterior. Hiperplasia miofibroblástica y fibrosis intimal (placa tipo II de la AHA). Tinción de Movat. Aumento original 25x. **B.** Mujer de 50 años fallecida por un accidente cerebrovascular hemorrágico. Arteria circunfleja. Placa ateromatosa fibrolipídica. CLN: Centro lipídico-necrótico. CF: Cubierta fibrosa. La línea muestra el espesor de la capa fibrosa entre la luz y el núcleo lipídico. Tinción de Movat. Aumento original 25x. **C.** Mujer de 47 años, fallecida por un accidente cerebrovascular isquémico. Arteria coronaria descendente anterior con una lesión tipo IV de la AHA. Esta sección se incubó con anticuerpos monoclonales anti-CD68 (macrófagos). Aumento original 25x. **D.** Imagen correspondiente a la misma placa ateromatosa de **C**. Se observan los macrófagos con una magnificación mayor (100x). **E.** Mujer de 43 años fallecida por un accidente cerebrovascular isquémico. Arteria circunfleja. Se observan cúmulos superficiales de macrófagos espumosos e infiltrado linfocitario. Hematoxilina-eosina. Aumento original 100x. **F.** Mujer de 53 años, fallecida por traumatismo encefalocraneano. Arteria coronaria derecha con ateroma con cubierta fibrosa delgada. Esta sección se incubó con anticuerpos monoclonales antiactina de músculo liso. Aumento original 100x. **G.** Mujer de 46 años, fallecida por un accidente cerebrovascular hemorrágico. La flecha muestra una hemorragia intraplaque en la arteria coronaria derecha. Tricrómico de Masson. Aumento original 25x. **H.** Mujer de 48 años fallecida por un accidente cerebrovascular isquémico. Arteria coronaria derecha. La flecha señala la rotura superficial y hemorragia intraplaque. Hematoxilina-eosina. Aumento original 25x.

esta última de 167,13 mm (Figura 1 B). Quince se clasificaron como ateromas de capa fibrosa fina (< 65 mm de espesor) con un valor promedio de 47,26 mm (Tabla 3 y Figura 1 C a F).

Las placas de capa fibrosa gruesa se encontraron equitativamente en las tres arterias epicárdicas. Se identificaron siete lesiones con signos de erosión o rotas (pero con rasgos de cicatrización en ellas), pero ninguna entre las mujeres fallecidas por un accidente traumático (Tabla 3 y Figura 1 G y H). Finalmente, se encontró un único nódulo calcificado en una mujer fallecida de un accidente isquémico en la arteria coronaria derecha.

Tipos de placas ateroscleróticas en pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico

Dado que una alta proporción de donantes de la serie fallecieron como consecuencia de un accidente cerebrovascular (65 corazones), se examinaron tanto la extensión de la enfermedad coronaria como el tipo de placas encontradas según fueren de origen isquémico o hemorrágico.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en términos de edad ($p = 0,50$), como tampoco del grado de oclusión vascular.

Fig. 2. *Panel A:* En el gráfico de barras se aprecia el número de vasos afectados con placas avanzadas según la clasificación de la AHA (tipos IV, V y VI), en barras sobre la abscisa y su porcentaje en la ordenada. *Panel B:* Según el diagnóstico final de muerte se aprecia el número de placas avanzadas de igual clasificación (ordenada) y la magnitud de ellas en forma de barras sobre la abscisa (TEC: Traumatismo encefalocraneano. ACV: Accidente cerebrovascular). *Panel C:* Expresada en barras con 2 errores estándar la relación estadísticamente positiva entre la edad de las mujeres con lesiones avanzadas contrariamente a las mujeres más jóvenes (52,0 años con desviación estándar de 5,7 versus 48,4 con desviación estándar de 5,7, respectivamente). *Panel D:* Se expresa en barras con 2 errores estándar la relación estadísticamente positiva entre el peso del órgano y la existencia de placas (311,5 gramos con desviación estándar de 57,5 versus 251,5 gramos con desviación estándar de 51,7).

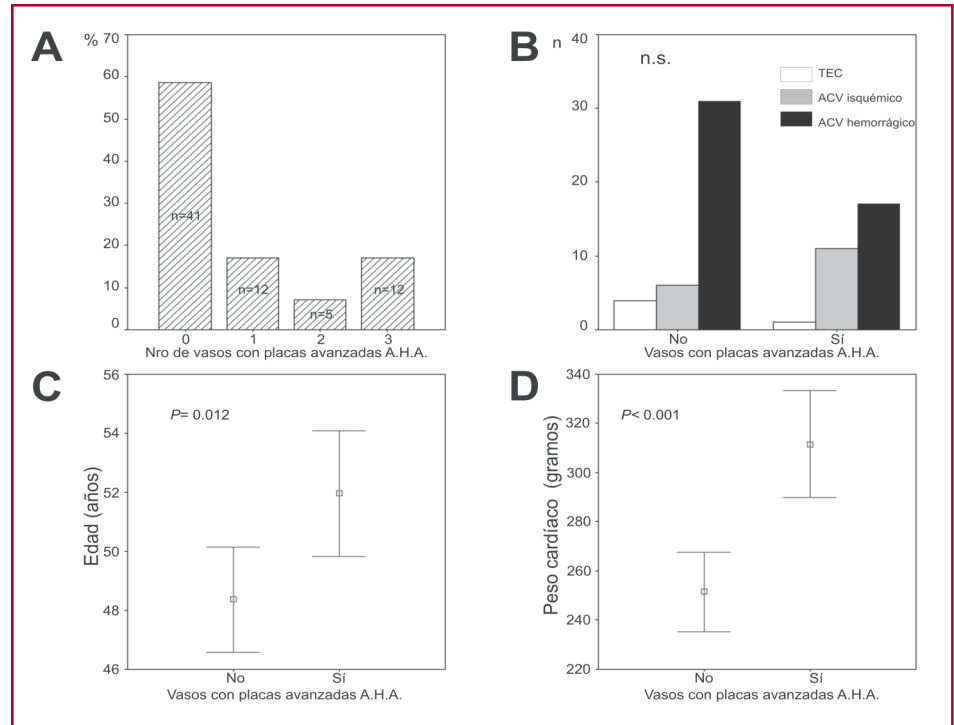


Tabla 3. Placas ateroscleróticas avanzadas según la clasificación de Virmani en la población de sexo femenino

Clasificación de placas ateroscleróticas según Virmani	Descendente anterior					Circunfleja					Coronaria derecha				
	Total	Cubierta fibrosa espesor (µm) (DE)	ACV		TEC	Total	Cubierta fibrosa espesor (µm) (DE)	ACV		TEC	Total	Cubierta fibrosa espesor (µm) (DE)	ACV		TEC
			Isq (%)	Hem (%)				Isq (%)	Hem (%)				Isq (%)	Hem (%)	
Ateroma con cubierta fibrosa gruesa	9 (8,6)	171 (87,1)	1 (5,9)	4 (8,3)	1 (20,0)	5 (7,1)	177,4 (81,0)	3 (17,6)	2 (4,2)	-	3 (4,3)	153,0 (74,6)	1 (5,9)	2 (4,2)	-
Ateroma con cubierta fibrosa fina	6 (8,6)	49,0 (17,1)	4 (23,5)	2 (4,2)	-	3 (4,3)	45,3 (15,0)	1 (5,9)	2 (4,2)	-	6 (8,6)	47,5 (9,4)	1 (5,9)	4 (8,3)	1 (20,0)
Placa con rotura curada, erosión	2 (2,9)	-	-	2 (4,2)	-	1 (1,4)	-	-	1 (2,1)	-	4 (5,7)	-	-	1 (5,9)	3 (6,3)
Placa fibrocalcificada	7 (10,0)	-	2 (11,8)	5 (10,4)	-	5 (7,1)	-	3 (17,6)	2 (4,2)	-	8 (11,4)	-	5 (29,4)	3 (6,3)	-
Nódulo calcificado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,4)	-	1 (5,9)	-	-
Total de corazones	70	-	17	48	5	70	-	17	48	5	70	-	17	48	5

El IMC de las mujeres que murieron de un accidente vascular hemorrágico fue levemente mayor que el de las que fallecieron por un accidente cerebrovascular isquémico (26,6 versus 24,9; p = ns).

La hipertensión arterial fue dominante en las donantes fallecidas por accidente isquémico que por hemorrágico (53% versus 31%; p = 0,06) (Tabla 1).

El número de placas avanzadas en ambos grupos, clasificadas de acuerdo con la AHA, (4) fue equilibrado. El 58,6% de los corazones de las que murieron por un accidente hemorrágico tenían lesiones versus el

37,9% de los corazones de las fallecidas por un accidente isquémico. Tampoco hubo diferencias en la proporción de placas en ambos grupos al aplicar la clasificación de Virmani. (8)

Al realizar el análisis multivariado incluyendo datos clínicos, antropométricos e histológicos en relación con las placas vulnerables del sexo femenino, no se pudieron detectar diferencias estadísticas en relación con la causa de muerte (p = 0,065), como tampoco en el porcentaje de estrechamiento vascular (valor promedio de 28,66% ± 17,35%).

En este análisis, la presencia de placas de alto riesgo o vulnerables se asoció fuertemente con el peso del órgano (OR 1,02, IC 1,01-1,04; $p < 0,001$) y la edad de las mujeres (OR 1,11, IC 1,01-1,23; $p = 0,038$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, en 70 mujeres donantes mayores de 40 años se encontraron 210 placas ateroscleróticas coronarias, de las cuales el 28% se consideraron lesiones de alto riesgo correspondientes a los tipos IV, V y VI de la clasificación de la AHA (4) y en igual proporción según la creada por Virmani. (8) Estas lesiones no asociadas con una reducción significativa del lumen vascular se detectaron en 29 órganos (41%) de la población femenina de mediana edad aparentemente sana que sufrió muerte cerebral; de esta forma, resultaron 0,82 lesiones propensas a la rotura por mujer estudiada.

Varios años atrás, mediante angiografía coronaria invasiva, se pudo concluir que una proporción nada despreciable de pacientes que padecen un infarto de miocardio tienen como sustrato lesiones no obstructivas. (9) Este tipo de placas podrían corresponder al tipo de lesiones que se describen en la presente investigación.

La maduración de lesiones arteriales prematuras hacia el tipo IV provocan en circunstancias aún inciertas el adelgazamiento de su capa fibrosa por destrucción de su matriz constitutiva, la cual es inducida por una serie de señales biológicas que concluyen con la potencial exposición de material protrombótico hacia el lumen vascular. (10, 11) De esta forma, estas lesiones vulnerables explicarían esta aparente discrepancia que suele apreciarse en mujeres que padecen un accidente coronario en el momento de realizar una angiocoronariografía que concluye con un informe prácticamente normal y que no consigue explicar la catástrofe clínica ocurrida.

Esto discrepa con lo que habitualmente se aprecia en los hombres. Cuando se investiga el tipo de placas capaces de provocar trombosis, son particularmente frecuentes aquellas con signos de rotura las que acompañan al infarto agudo de miocardio. (12)

Este tipo de lesión ocupa en mayor medida la luz de la arteria afectada y su hallazgo en mujeres es infrecuente, independientemente de la edad que tengan.

Esto coincide con nuestros hallazgos. Las lesiones con signos de rotura se encontraron excepcionalmente en el presente estudio y teniendo en cuenta que los órganos de las mujeres estudiadas eran aparentemente sanos.

Algunos trazos clínicos de mujeres muertas por infarto, como son el consumo de tabaco y la hipertrigliceridemia, han coincidido con un tipo peculiar de placa vulnerable correspondiente al tipo "erosión" de la clasificación de Virmani. (13) Este mismo grupo sostiene que la prevalencia de estas lesiones en mujeres no sólo es más elevada que en los hombres, sino

incluso que su elevado número no es afectado por la edad de las mujeres. Su existencia es ostensible tanto en su ciclo fértil como en la etapa correspondiente a la menopausia.

Como ya se mencionó, la adquisición de rasgos de vulnerabilidad por una placa aterosclerótica parece obedecer a múltiples razones, incluidos el estado hemodinámico y la disposición geométrica de la vasculatura coronaria, (14) lo que así genera un estrés de rozamiento particular que contribuye al adelgazamiento de la capa fibrosa e incluso su rotura o fisura, modificaciones sustanciales en el tipo de señales que las células establecen al modificar su natural ubicación parietal, (15) así como el deterioro de la capacidad fibrinolítica del endotelio vascular circundante, situación conocida como "disfunción" endotelial, (16) la cual se agrava por circunstancias adicionales. (17)

Recientemente se describió un nuevo fenómeno capaz de cooperar en la inestabilidad del segmento vascular enfermo. (18) La neovascularización de la propia placa que requiere el aporte de oxígeno para mantener vivo su componente celular termina por atrapar los propios glóbulos rojos que arriban, con el consecuente incremento del tamaño de la lesión y el aporte adicional de ésteres de colesterol provenientes de la propia membrana de estos eritrocitos.

Al analizar algunas de las variables antropométricas de las mujeres donantes, el peso de sus órganos tuvo una relación directa con la presencia de placas vulnerables halladas. Es probable que este grupo de mujeres ignoraran su condición de hipertensas o tal vez estando en su mediana edad comenzaran a presentar estos rasgos prematuros de esa condición clínica, uno de los factores de riesgo vascular más claramente estudiados.

Si la hipertensión arterial es una condición que incrementa el peso del corazón, es probable que esto pueda explicar por qué la hipertrofia ventricular izquierda se vincula con la muerte súbita. (19)

De todos modos, las placas ateroscleróticas ya existen en individuos jóvenes sin rastros de hipertrofia cardíaca, lo que sugiere que las lesiones ateroscleróticas aparecen previo al aumento de la masa muscular del órgano, más allá de que dicho factor pueda contribuir a estimular la progresión de las lesiones a estadios evolutivos más avanzados.

La población estuvo constituida por mujeres de mediana edad aparentemente sanas. En relación con esto último, existe información sólida obtenida de poblaciones significativamente más jóvenes que la del presente estudio.

En 1953, Enos y colaboradores (20) descubrieron que un 77% de los corazones de los soldados muertos en la guerra de Corea poseían alguna lesión en las arterias coronarias. La edad promedio en 200 autopsias realizadas entonces fue de 22,1 años. La mayoría de las lesiones se clasificaron como "engrosamiento fibroso" o placas "moteadas" causantes de un estrechamiento vascular leve.

Esto se reprodujo varias veces en el transcurso de los años posteriores con técnicas de análisis más sofisticadas que las de los años cincuenta, generalmente en hombres muertos en circunstancias violentas. Por medio de una evaluación planimétrica y microscópica moderna, hallamos la misma tendencia en nuestra serie de mujeres aparentemente sanas, lo que hace que esta comunicación sea probablemente única.

Un análisis anatomopatológico francés, denominado "El sitio múltiple de la aterosclerosis en el estudio del accidente cerebrovascular" en pacientes fallecidos por un accidente cerebrovascular, mostró una densidad de placas coronarias como el grado de obstrucción vascular similar a nuestra investigación (21) a pesar de que la población del presente estudio fue notablemente más joven (promedio $50,7 \pm 5,7$ años) que la cohorte francesa (promedio de edad 73 años) y que la atención primaria de tal estudio radicó en el análisis de los vasos intracraneos y extracraneos.

Es muy bien conocido que no todos los eventos isquémicos cerebrovasculares se originan a partir de las placas localizadas en la arteria carótida, pudiendo ser consecuencia de la enfermedad aterosclerótica del arco aórtico o fenómenos embólicos provenientes de las cavidades cardíacas.

Nuestro análisis carece de información en varios aspectos. Lamentablemente, no se pudo realizar la autopsia de los cuerpos y en particular el análisis de los vasos de cuello, del propio arco aórtico y de los conductos intracraneos. Esta limitación no nos permite concluir con certeza si efectivamente estas mujeres se encontraban libres de lesiones en territorios remotos al coronario, máxime cuando una proporción de estas donantes tuvieron como causa de muerte un accidente vascular encefálico.

Una limitación adicional del presente análisis es la falta de determinados datos, como factores de riesgo tradicionales en los donantes, en particular la dislipidemia (22) o incluso el consumo de tabaco, dado que no son indispensables para la aceptación o negación de un donante en el momento de la ablación del órgano. Sin embargo, cabe destacar que ninguno de los donantes era diabético, condición excluyente para el trasplante de acuerdo al INCUCAI.

A nuestro entender, éste es probablemente el primer estudio que demuestra la existencia de placas ateromatosas de alto riesgo en las arterias coronarias de mujeres aparentemente sanas.

El hallazgo de una presencia elevada de estas placas sugiere la necesidad de elaborar políticas educativas y estrategias comunitarias tendientes a generar mayor conciencia en la mujer sobre prevención cardiovascular de la manera que lo hace la ginecología. Comprender que son una población vulnerable a un accidente cardiovascular y pensar en el desarrollo de métodos no invasivos de imágenes adaptadas especialmente para mujeres jóvenes con el propósito de obtener imágenes compatibles con la existencia de placas

ateroscleróticas a fin de atenuar con medidas apropiadas los accidentes trombóticos coronarios en mujeres del estrato medio de la pirámide social.

SUMMARY

Presence of Vulnerable Coronary Plaques in Middle-Aged Women Who Suffered Brain Death

Background

The presence of vulnerable plaques is a common finding in the coronary arteries of previously asymptomatic men who died suddenly or due to an acute coronary syndrome. The prevalence and the characteristics of these plaques in middle-aged women are still unknown.

Objective

To evaluate the presence of vulnerable coronary plaques in middle-aged women who suffered brain death.

Material and Methods

From a total of 652 hearts from transplant donors collected between 1996 and 2007, we selected those from apparently healthy individuals older than 40 years old who died of head trauma or stroke. From a total of 160 eligible organs, the coronary arteries of 70 female hearts were examined by serial sectioning at 3-mm intervals. The areas with luminal narrowing were processed for subsequent histological and immunohistochemical studies. Plaques were classified according to the American Heart Association (AHA) report.

Results

Mean age was 50.7 ± 5.7 years. The degree of average vascular obstruction was $28.66\% \pm 17.35\%$. A total of 41 hearts had no advanced coronary atherosclerotic lesions (Type I, II, and III of the AHA classification). In the remaining 29 hearts we found 58 plaques considered high-risk lesions (AHA type IV, V and VI). These plaques were less frequent in women than in men ($p < 0,001$) and were associated with higher heart weight (OR 1.02, 95% CI 1.01-1.04; $p < 0,001$) and with age (OR 1.11, 95% CI 1.01-1.23; $p = 0,038$). No significant association with the cause of death was found ($p = 0,065$).

Conclusions

In 41.4% of women who suffered brain death, we found vulnerable plaques in the coronary arteries that were not associated with significant lumen obstructions. This series suggests the presence of 0.82 coronary lesions which are prone to develop thrombosis in apparently healthy middle-aged women who suffered brain death.

Key words > Atherosclerosis - Epidemiology - Coronary Artery Disease - Pathology

BIBLIOGRAFÍA

- Gurfinkel E. Filogenia. En: Gurfinkel E, editor. La enfermedad coronaria. 1ª ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2008. p. 1-13.
- Gurfinkel E, Lernoud V. Prevention in myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2006;5:503-9.
- 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 in maternal hypercholesterolemia. Accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.

4. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.

5. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004;25:1077-82.

6. Gurfinkel E, Vighiano C, Vera Janavel J, Fornoni D, Caponi G, Cabeza Merckert P, Bertolotti A, Favaloro R, Laguens R. Presence of vulnerable coronary plaques in middle-aged individuals who suffered a brain death. *Eur Heart J* 2009 (in press).

7. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.

8. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8.

9. Ambrose JA, Israel DH. Angiography in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991;68:78B-84B.

10. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.

11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.

12. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285-92.

13. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.

14. Craiem D, Casciaro M, Graf S, Glaser C, Gurfinkel E, Armentano R. Coronary arteries simplified with 3D cilindres to assess tree bifurcation angles in atherosclerotic patients. *Cardiovascular Engineering* 2009 (in press).

15. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.

16. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.

17. Gurfinkel E, Lernoud V. Vaccination: Bedside. En: Waksman R, Serruys PW, Shaar J, editors. *The vulnerable plaque*. 2nd ed. London: Taylor and Francis; 2007. p. 361-69.

18. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Deena K, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.

19. Burke AP, Farb A, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996;94:3138-45.

20. Enos WF, Colmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; Preliminary Report. *J Am Med Assoc* 1953;152:1090-3.

21. Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, Steg PG, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2007;38:1203-10.

22. Pasterkamp G, de Kleijn DP, Borst C. Arterial remodeling in atherosclerosis, restenosis and after alteration of blood flow: potential mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Res* 2000;45:843-52.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.