

Anexina V en jóvenes con infarto de miocardio: nuevas respuestas traen nuevas preguntas

Julio I. Osende Olea

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La reducción abrupta del flujo sanguíneo coronario producida por un trombo es, en la gran mayoría de los casos, el factor precipitante de los síndromes coronarios agudos (SCA) o inestables. Al contrario de lo que ocurre en la trombosis venosa, la trombosis arterial se produce sobre áreas donde la pared del vaso presenta algún tipo de lesión. En las arterias coronarias, esta lesión suele ser una placa de ateroma fisurada o rota, la pérdida de endotelio sobre una lesión aterosclerótica o, como se ha descrito recientemente, un nódulo calcificado eruptivo¹. No obstante, sólo un pequeño porcentaje de lesiones coronarias con trombosis asociada (lesiones complicadas) da lugar a manifestaciones clínicas. Estudios de autopsia han demostrado, en pacientes jóvenes fallecidos por causas no cardiovasculares, placas coronarias rotas o simplemente erosionadas sobre las que se forman trombos que no limitan el flujo coronario y no ocasionan manifestaciones clínicas agudas^{2,3}. Generalmente, estos trombos, denominados murales, son invadidos por monocitos-macrófagos, se organizan y se incorporan a la placa sobre la que se formaron, que de esta forma protruye más hacia la luz vascular. La repetición de este proceso es uno de los mecanismos por el que las placas de ateroma van estenosando la luz coronaria progresivamente⁴. Sin embargo, en algunas ocasiones, el trombo mural sirve de base para que se origine sobre él una nueva trombosis días después de haberse formado, dando lugar a un síndrome coronario inestable⁴.

¿Qué factores influyen sobre el tamaño final y, por tanto, sobre la clínica de un trombo coronario? El grado de trombosis dependerá del balance entre la actividad anticoagulante y la procoagulante presente en un momento dado. Influye, por una parte, el tipo de lesión vascular como factor protrombótico: por ejemplo, la rotura amplia de una placa que exponga el núcleo lipídico a la sangre circulante supone un gran estímulo

trombótico que daría lugar a un trombo de mayor tamaño, posiblemente oclusivo. Otro factor importante es la trombogenicidad sanguínea, entendida como la cantidad de trombo que crea un individuo ante un determinado estímulo, y que depende del balance pro y anticoagulante del plasma y los elementos sanguíneos. Diferencias en la trombogenicidad sanguínea entre distintos pacientes explicarían la trombosis coronaria oclusiva sobre placas poco trombogénicas, como las que únicamente presentan denudación endotelial¹.

La trombogenicidad de la sangre depende de todos los factores involucrados en la coagulación, aunque la fisiopatología es distinta si se considera la trombosis venosa o la arterial. Por ejemplo, ninguno de los factores de riesgo genéticos para la trombosis venosa (factor V Leiden, déficit de proteína C, proteína S o de antitrombina, y la mutación 20210G > A del gen de la protrombina) es factor de riesgo para la trombosis arterial. En el territorio arterial, la trombosis ocurre en un sistema de alta presión y flujo, en el que las plaquetas y otros factores, como el fibrinógeno o el factor von Willebrand, desempeñan un papel fundamental⁵.

Numerosas evidencias demuestran el papel de la trombogenicidad en la aparición de complicaciones trombóticas de la arteriosclerosis, como los SCA. Así, por ejemplo, los individuos con enfermedad de von Willebrand o hemofilia tienden a presentar una baja incidencia de SCA. Por otro lado, pacientes con valores elevados de fibrinógeno o con trombocitosis (esencial o reactiva) presentan un riesgo incrementado de acontecimientos coronarios agudos. Los factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes, la hipercolesterolemia^{6,7} y el tabaquismo, se asocian a un aumento de la trombogenicidad sanguínea que, en parte, contribuye al riesgo cardiovascular. El patrón circadiano de los SCA coincide, además con el de mayor activación plaquetaria lo que, unido a otros factores, aumenta la probabilidad de que a determinadas horas del día se produzca un trombo oclusivo sobre una lesión coronaria o sobre un trombo mural previo.

Los pacientes jóvenes con infarto de miocardio presentan una serie de características diferenciales si se les compara con los de mayor edad. Suelen ser en gran mayoría varones, grandes fumadores, con historia fa-

VER ARTÍCULO EN PÁGS. 1230-4

Correspondencia: Dr. J.I. Osende Olea.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

miliar de cardiopatía isquémica y presentan en general pocas lesiones arterioscleróticas coronarias obstructivas, lo que en parte explica el buen pronóstico de los supervivientes⁸⁻¹¹. Varios estudios han sugerido que una mayor trombogenicidad sanguínea desempeña un papel importante en los pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio⁸⁻¹². Recientemente se ha descrito que la presencia de trombosis coronaria oclusiva sobre placas de ateroma poco trombogénicas es más frecuente en fumadores menores de 50 años¹, lesiones sobre las que sería más lógico encontrar trombos murales³ que oclusivos.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Rodán et al¹³ publican un interesante trabajo en el que describen un factor protrombótico presente en un grupo de pacientes que han presentado un infarto agudo de miocardio con menos de 45 años: sus valores plasmáticos medios de anexina V son significativamente inferiores a los de un grupo control de 23 individuos de edad similar.

¿Qué efecto tendría en estos pacientes unos menores valores de anexina V para que se favorezca la aparición de un SCA? Ante la presencia de una lesión aterosclerótica complicada, las plaquetas forman un tapón al adherirse a la superficie expuesta y entre sí, tapizando la lesión con una unión fuerte que resiste el flujo arterial. Durante la formación de este tapón plaquetario en la luz vascular, la interacción del factor tisular (FT) con el factor VII/VIIa circulante activa el sistema de coagulación. El complejo FT-VIIa (complejo tenasa) activa el factor X (Xa), además de activar el factor IX. El factor Xa se une al factor Va, formando el llamado complejo protrombinasa que cataliza la formación de trombina desde la protrombina. Las reacciones en cadena del complejo tenasa, dando el factor Xa y del complejo protrombinasa, formando trombina, son clave para el inicio y sobre todo para la amplificación de la reacción de la coagulación. Estas dos reacciones requieren la presencia de fosfolípidos cargados negativamente (aniónicos), como la fosfatidilserina, para que se acoplen las proteínas entre sí y puedan funcionar en presencia de calcio. La fuente principal de estos fosfolípidos, que permiten que la reacción se lleve a cabo, son las membranas de las plaquetas que forman el tapón plaquetario coronario, muy ricas en fosfatidilserina y sobre cuya superficie catalítica se produce la expansión de la trombosis. En condiciones normales, estos fosfolípidos aniónicos de las membranas citoplasmáticas están distribuidos de forma asimétrica, orientados hacia la cara citoplasmática de la membrana celular, impidiéndose que contacten con las proteínas del sistema de coagulación. Ante un estímulo determinado, estos fosfolípidos rotan y se exponen en la cara externa de la membrana, con lo que pueden tener lugar las reacciones de la coagulación.

La anexina V es una glucoproteína plasmática que tiene una alta afinidad por estos fosfolípidos aniónicos,

uniéndose a ellos cuando se exponen hacia el exterior de las células. El resultado de esta unión es que se impide que tengan lugar las reacciones del complejo tenasa y protrombinasa, inhibiendo la activación de la cascada de la coagulación justo al inicio de la misma y limitando su expansión. Evidencias clínicas de la importancia de esta vía de regulación de la trombosis se pueden observar al menos en dos situaciones. En el síndrome de Scott, las plaquetas, al activarse, no cambian la asimetría de la distribución de los fosfolípidos (la fosfatidilserina permanece en la cara citoplasmática) y no hay suficientes fosfolípidos aniónicos que permitan una activación de la coagulación, dándose una tendencia hemorrágica. En el síndrome de anticuerpo antifosfolipídico, según ha demostrado el grupo de Rand, se producen autoanticuerpos que impiden que la anexina V se una a los fosfolípidos aniónicos y ejerza su inhibición, a la vez que no resulta afectada la unión a los complejos tenasa y protrombinasa, lo que se asocia a la aparición de trombosis arterial y venosa. El trabajo de Roldán et al que se publica en la Revista¹³ explora esta vía en pacientes jóvenes con antecedentes de infarto agudo de miocardio. Aunque sólo se detectan anticuerpos antifosfolipídicos en un escaso porcentaje de individuos, es muy probable que el hecho de que los valores de anexina V sean inferiores en el grupo de pacientes favorezca la aparición de trombosis coronaria oclusiva si, además, tienen arteriosclerosis coronaria, al inhibirse la formación de trombina en una proporción menor de la normal. Unos valores inferiores de esta glucoproteína circulante favorecerían posiblemente una trombosis aguda más exuberante y obstructiva que la que se formaría en presencia de concentraciones normales, cumpliendo el requisito teórico de favorecer la formación de un trombo más grande ante un mismo estímulo, es decir, ante una misma lesión de la pared coronaria.

La población de pacientes recogida en este estudio tiene una tasa de tabaquismo menor que la de otras series publicadas y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares es baja, aunque solamente recogen cuatro. Quizá el hecho de que los pacientes hayan sido seleccionados durante el seguimiento clínico ambulatorio ha hecho que algunos de esos factores de riesgo puedan haberse dejado de considerar por ejemplo, el tabaquismo en los pacientes que habían dejado de fumar. No obstante, esta aproximación tiene la ventaja de eludir la fase aguda del infarto, en la que el tratamiento y otras variables no controladas podían reducir la validez del hallazgo. Numerosas cuestiones se pueden plantear a raíz de este trabajo. Sería interesante conocer si hay factores que modifiquen los valores de anexina V y si las concentraciones de esta glucoproteína se encuentran influidas por alguna de las medidas que se utilizan en la prevención secundaria de los SCA, lo que podría explicar parte del beneficio clínico observado o la falta de éste en algunos pacientes. Si se

hubiera contado con otro grupo control formado por pacientes con antecedentes de infarto de miocardio pero con una edad típica de desarrollar estos cuadros (alrededor de los 65 años en España), habríamos podido saber si la anexina V desempeña un papel específico en pacientes jóvenes con infarto frente al resto de la población con cardiopatía isquémica. También puede plantearse en qué proporción los valores de anexina V tienen influencia genética y ambiental, y si se asocian a historia familiar de trombosis arterial temprana o trombosis venosa. Hacen falta, en resumen, más estudios para conocer el valor particular de esta potencial «anexinopatía»¹⁴, y su importancia clínica.

En cualquier caso, pese a las limitaciones, este trabajo describe un factor potencialmente implicado en la aparición de SCA a edades tempranas, en las que factores protrombóticos pueden desempeñar un papel clave. Hallazgos como el descrito por Roldán et al nos permiten conocer más sobre los SCA y simultáneamente abren un interesante campo de investigación futura para delimitar más la posible influencia de los valores de anexina V sobre la aparición de los SCA.

BIBLIOGRAFÍA

- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Pucci A, Bramerio M, Ardisino D, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68:36B-50B.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Morbini P, Aguzzi A, Fasani R, et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 1993;4:751-9.
- 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.
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-6.
- Rauch U, Osende JI, Chesebro JH, Fuster V, Vorchheimer DA, Harris K, et al. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9.
- Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1307-12.
- Fournier JA, Sánchez A, Quero J, Fernández-Cortacero JA, González-Barrera A. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol* 1996;19:631-6.
- Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, et al. Acute myocardial infarction in the young—The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143:56-62.
- Choudhury L, Marsh JD. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999;107:254-61.
- Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkilä J, et al. Acute myocardial infarction in the young—the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995;16:313-6.
- Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002;78:27-30.
- Roldán V, Marín F, Pineda J, Marco P, Corral J, Climent B, et al. Anexina V en pacientes supervivientes de un infarto de miocardio prematuro. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:1230-4.
- Rand JH. «Annexinopathies»—a new class of diseases. *N Engl J Med* 1999;340:1035-6.