



# Patología de la enfermedad de vasos coronarios pequeños con especial referencia a la miocarditis chagásica

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 01 de Febrero del 2020 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

Introducción: La “Enfermedad de vasos coronarios pequeños” incluye una serie de lesiones de la microvasculatura de naturaleza idiopática y/o asociadas a varios tipos de miocardiopatías entre ellas, la miocarditis chagásica. Objetivo: Señalar la importancia de las lesiones de la microvasculatura como elemento morfológico que expresa las alteraciones de la microcirculación e isquemia miocárdica. Métodos: Se realiza una revisión documental de trabajos nuestros e internacionales relacionados con la histopatología y fisiopatología de los microvasos miocárdicos en varias tipos de miocardiopatías. Discusión: Las correlaciones clínico-patológicas en autopsias y trabajos experimentales, han confirmado el papel de la microvasculatura/microcirculación como causa de isquemia y fibrosis miocárdica en ausencia de macroangiopatía coronaria. Se hace un análisis crítico de la clasificación propuesta por Fenoglio y Weis. Proponemos la inclusión de la miocarditis crónica Chagásica en el grupo de lesiones secundarias. Conclusión: Las alteraciones de la microcirculación son un factor importante de disfunción miocárdica en varias entidades cardíacas. En la Enfermedad de Chagas estas lesiones son secundarios a la disfunción endotelial disparada por la acción del *T cruzi*. In memoriam: Dr.

**PALABRAS CLAVE:** Palabras Claves: Microvasculatura, vasos coronarios pequeños, microcirculación, isquemia, miocarditis Chagásica

## **PATHOLOGY OF SMALL CORONARY VESSEL DISEASE WITH SPECIAL REFERENCE TO CHAGASIC MYOCARDITIS**

### **SUMMARY**

Introduction: The "Coronary small vessel Disease" includes a number of lesions of the microvasculature of idiopathic nature or associated with various types of cardiomyopathies among them, Chagas' myocarditis. Objective: Emphasize the importance of the lesions of the microvasculature as morphological element that expresses the myocardial microcirculation alterations. Methods: A review of our work and international related publications concerning the histopathology and physiopathology of several types of cardiomyopathies including myocardial micro vessels alterations especially in Chagas' myocarditis. Discussion: Clinical-pathological correlations in autopsies and experimental studies have confirmed the importance of the microvasculature/microcirculation as cause of myocardial ischemia and fibrosis without coronary obstruction. A critical analysis of the classification proposed by Fenoglio and Weis is presented. We propose the inclusion of Chagas' chronic myocarditis in the group of myocardial secondary lesions. Conclusion: Microcirculation alterations are important factors in several entities of myocardial dysfunction. In Chagas' disease, these lesions are secondary to the endothelial pathology, triggered by the action of the T cruzi.

**KEY WORDS:** Microvasculature, small coronary vessels, microcirculation, ischemia, Chagas' disease

## **PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE VASOS CORONARIOS PEQUEÑOS CON ESPECIAL REFERENCIA A LA MIOCARDITIS CHAGÁSICA**

Introducción: La "Enfermedad de vasos coronarios pequeños" incluye una serie de lesiones de la microvasculatura de naturaleza idiopática y/o asociadas a varios tipos de miocardiopatías entre ellas, la miocarditis chagásica. Objetivo: Señalar la importancia de las lesiones de la microvasculatura como elemento morfológico que expresa las alteraciones de la microcirculación e isquemia miocárdica. Métodos: Se realiza una revisión documental de trabajos nuestros e internacionales relacionados con la histopatología y fisiopatología de los microvasos miocárdicos en varias tipos de miocardiopatías. Discusión: Las correlaciones clínico-patológicas en autopsias y trabajos experimentales, han confirmado el papel de la microvasculatura/microcirculación como causa de isquemia y fibrosis miocárdica en ausencia de macroangiopatía coronaria. Se hace un análisis crítico de la clasificación propuesta por Fenoglio y Weis. Proponemos la inclusión de la miocarditis crónica Chagásica en el grupo de lesiones secundarias. Conclusión: Las alteraciones de la microcirculación son un factor importante de disfunción miocárdica en varias entidades cardíacas. En la Enfermedad de Chagas estas lesiones son secundarios a la disfunción endotelial disparada por la acción del T cruzi.

In memoriam: Dr. Juan José Puigbó García

### **INTRODUCCIÓN**

En el 95,0% de los pacientes con clínica de enfermedad coronaria sintomática, la aterosclerosis de vasos coronarios epicárdicos puede ser demostrada por varios métodos imagenológicos

contemporáneos y morfológicamente, en autopsias <sup>(1,2)</sup>.

En las últimas décadas, los conceptos morfológicos de placa vulnerable, inestable y culpable, han constituido un aporte importante en la comprensión de los aspectos imagenológicos, de la evolución y del tratamiento de la enfermedad aterosclerótica <sup>(3-6)</sup>. De igual manera, la clasificación universal de las lesiones ateroscleróticas desde el punto de vista histopatológico, se hizo en base a los aspectos evolutivos de la enfermedad <sup>(7-9)</sup>. Los estudios de correlación clínico-patológicos, tanto en autopsias como en estudios experimentales, han confirmado estos conceptos. La aterosclerosis obstructiva de los vasos epicárdicos ha sido considerada como causa de "angina de pecho" y de infarto agudo de miocardio, desde hace más de 200 años. Por semántica y análisis morfológico, la aterosclerosis es un proceso que no se extiende a las arteriolas ni a los capilares del miocardio. Estos últimos son afectados por otro tipo de patología, la cual será el objetivo de esta revisión <sup>(10)</sup>. El 5,0% restante de pacientes que presentan esta sintomatología, pueden presentar alteraciones de vasos coronarios de naturaleza diversa: iatrogénicas, inflamatorias (arteritis), congénitas y/o degenerativas. Por otra parte, varios tipos de patología del miocardio pueden cursar con severas lesiones de los vasos intra-miocárdicos y causar sintomatología similar, como es frecuente observar en la amiloidosis cardíaca senil y otras entidades patológicas <sup>(11)</sup>.

Las lesiones de "vasos coronarios pequeños" no forman parte del amplio grupo de las denominadas "vasculitis", cuyas características morfológicas y etiopatogénicas son bien definidas y han sido descritas desde hace mucho tiempo <sup>(12,13)</sup>.

En los casos con enfermedad de los "Vasos coronarios denominados pequeños", los estudios histopatológicos tanto en biopsias endomiocárdicas como en autopsias han demostrado la naturaleza de las lesiones proliferativas parietales con lesiones del endotelio, asociadas o no, a varios tipos de enfermedades del miocardio. En la década del 50 del siglo pasado, los estudios fisiopatológicos demostraron la importancia de la microcirculación miocárdica para el mantenimiento de una adecuada perfusión del miocardio. Por esta razón, las investigaciones se han dirigido puntualmente hacia la disfunción de la denominada "microvasculatura", la cual sería la expresión de las lesiones estructurales de los vasos coronarios pequeños. La disfunción de los mismos ha sido comprobada en los pacientes con varios métodos no invasivos como el "Doppler de flujo coronario de reserva" e invasivos, como el "Índice de la resistencia de la microvasculatura" y mediante coronariografía <sup>(14,15)</sup>.

El objetivo de esta revisión es realzar la importancia de la microvasculatura como elemento morfológico que expresa las alteraciones del funcionamiento de la microcirculación miocárdica en varios tipos de miocardiopatías, especialmente en la cardiopatía isquémica y la miocarditis Chagásica tanto aguda como crónica, por ser endémica en nuestro país.

## **LA MICROVASCULATURA CORONARIA INTRAMIOCÁRDICA O MICROCIRCULACIÓN. HISTOPATOLOGÍA**

**Consideraciones morfológicas generales:**

La microvasculatura miocárdica está constituida por un conjunto de vasos pequeños intramiocárdicos que forman una red o malla tupida especialmente densa en el subendocardio.

Es una organización vascular distribuida en varios espacios del miocardio, está dirigida en una misma dirección para mantener una adecuada microcirculación miocárdica. Comprende todos los vasos coronarios menores de 300 micras: arteriolas, precapilares, capilares, vénulas postcapilares, metarteriolas y vasos anastomóticos entre las arteriolas y las venas. La vasculatura intramiocárdica como lo mencionamos anteriormente, es compleja, debido a las numerosas anastomosis que existen entre las ramas terminales de ambas coronarias derecha e izquierda, entre arterias y venas (corto-circuitos arterio-venosos), linfáticos, vasos de Tebesio y otras estructuras colaterales en todos los niveles del miocardio. El plexo subendocárdico se describe como un plexo especial, el cual está formado por las ramas perforantes en la porción proximal de la coronaria descendente anterior y la coronaria izquierda circunfleja. Estas ramas penetran en el miocardio e inmediatamente se arborizan en el mismo, adyacente a la superficie del endocardio. Tienen una significación clínica porque sirven de vía alternativa para suplir las zonas distales del miocardio cuando se presentan obstrucciones de las coronarias epicárdicas.

En la microcirculación ocurre la función más importante: La dotación de oxígeno y nutrientes al intersticio tisular y la eliminación de residuos celulares y dióxido de carbono del miocardio. Las arteriolas son los únicos vasos de resistencia periférica, con 90mm Hg, ya que la presión capilar es constante (30mmHg) y las respuestas miogénicas de las vénulas, son débiles. El sector capilar constituye un importante componente así como el anastomótico y periférico de la microcirculación. El grupo de arteriolas y esfínteres precapilares del sector precapilar, tienen como función importante regular el flujo sanguíneo de capilares y vénulas. Estos vasos pueden contraerse o relajarse por tener fibras musculares lisas. En el sector capilar propiamente dicho, se producen los intercambios de sustancias y gases entre la sangre y los tejidos, con un diámetro capilar entre 0,5 y 1 mm. Las vénulas postcapilares recogen la sangre de varios capilares y poseen un diámetro entre 15 y 20  $\mu$ m. El componente anastomótico es importante para mantener la conexión entre la arteriola originaria y la vénula de destino final. Esta comunicación alterna de vasos sanguíneos no pasa por los capilares. En algunas metarteriolas, la capa de fibras musculares de su pared, regula el paso de arterias a venas y su función es controlar el mayor o menor flujo de sangre <sup>(16,17)</sup>. (Figura 1).

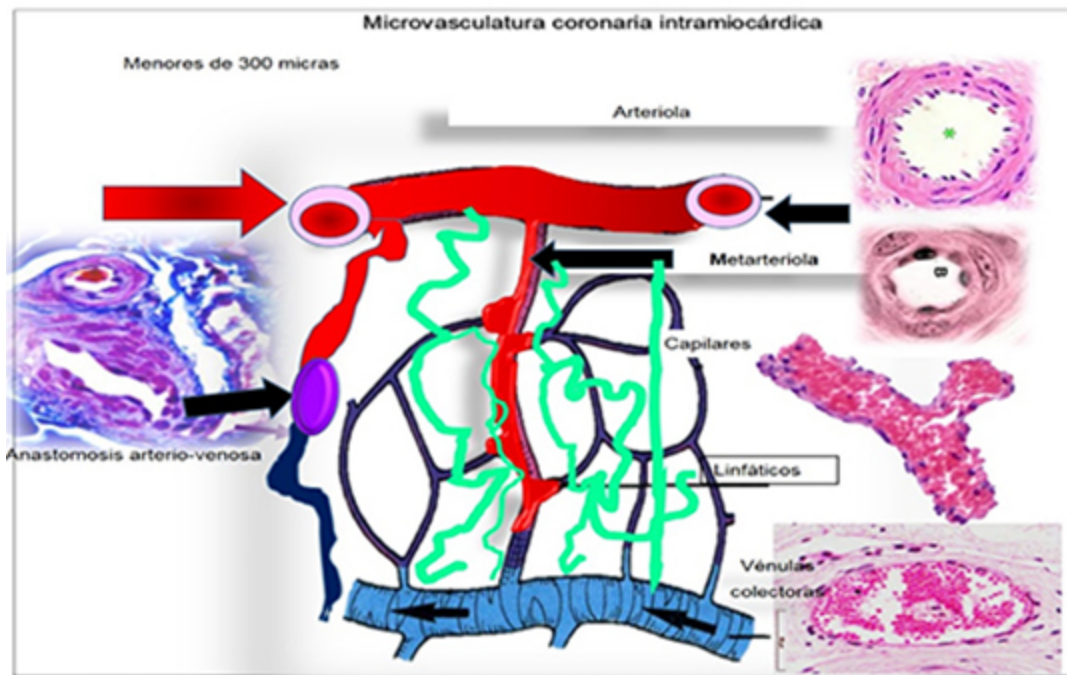


Figura 1. Elementos y organización de la microvasculatura intramiocárdica.

## ENFERMEDAD DE VASOS CORONARIOS PEQUEÑOS EN VARIOS TIPOS DE PATOLOGÍA MIOCÁRDICA

### Reseña histórica.

En la década del 50 del Siglo XX, Otto Shaphir demostró lesiones de la microvasculatura/microcirculación miocárdica en casos de aterosclerosis coronaria. Sin embargo, sus hallazgos no tuvieron una repercusión importante entre los anatomopatólogos (18).

Posteriormente, otros anatomopatólogos, Richardson y Koch, en biopsias endomiocárdicas, demostraron lesiones de la microvasculatura en pacientes que presentaban cuadro clínico de "Angina pectoris", con angiogramas coronarios normales (19,20). A partir del año 1979, aparece en la literatura el término de "Enfermedad de pequeños vasos del corazón" en los casos, donde los anatomopatólogos encontraron lesiones de vasos intramiocárdicos en pacientes con clínica de cardiopatía isquémica y en quienes el angiograma de coronarias epicárdicas era normal (21,22).

En la década del 80, los patólogos tenían una idea más clara sobre la naturaleza de las lesiones en la microvasculatura miocárdica. Weis y Fenoglio definieron la Enfermedad de pequeños vasos coronarios o de coronarias no ateroscleróticas, como: "Un conjunto o condiciones patológicas las cuales cursan con estrechez de las ramas intramiocárdicas de las coronarias debido al engrosamiento proliferativo de los componentes parietales y alteraciones de los capilares". En estos pacientes, la enfermedad isquémica miocárdica, era clínicamente indistinguible de la cardiopatía isquémica causada por la aterosclerosis de las coronarias epicárdicas. Estos autores basándose en estudios de biopsias endomiocárdicas concluyeron que la enfermedad de pequeños vasos coronarios se podía clasificar en dos grupos: 1.



Enfermedad idiopática de vasos coronarios pequeños y 2. Enfermedad secundaria a una serie de enfermedades miocárdicas, especialmente observadas en la hipertensión arterial y en la diabetes mellitus <sup>(23)</sup> (Cuadro 1).

<b>Clasificación de pequeños vasos coronarios</b>	
<b>A. Enfermedad de pequeños vasos coronarios idiopática o primaria</b>	
<b>B. Enfermedad de pequeños vasos coronarios secundaria:</b>	
➤	Diabetes mellitus
➤	Post-radiación
➤	Trasplantes cardíacos
➤	Escleroderma
➤	Ataxia de Friedreich
➤	QT Prolongado
➤	Síndrome de Marfán
➤	Enfermedad del nodo sinusal
➤	Miocardiopatía hipertrófica
➤	Enfermedades autoinmunes
➤	Microembolías de ateroma

**Cuadro 1.** Clasificación anatomopatológica de la Enfermedad de pequeños vasos coronarios( Fenoglio y Weis).1982

En los países donde la Enfermedad de Chagas es endémica especialmente en Brasil y Argentina, se han publicado numerosos trabajos en los cuales se describen lesiones de la microvasculatura. Estas patologías fueron consideradas como una causa importante de las lesiones morfológicas isquémicas, observadas en el miocardio en las formas agudas y crónicas de la enfermedad <sup>(24-32)</sup>.

En Venezuela, donde la enfermedad de Chagas es endémica y re-emergente, las lesiones vasculares de la microvasculatura fueron descritas desde los primeros trabajos anatomopatológicos publicados en el país. Jaffé encontró lesiones en los capilares y los pequeños vasos, las cuales, según este investigador, causaban fibrosis difusa, parecida o igual a la cardiopatía isquémica de origen aterosclerótico <sup>(33)</sup>. Posteriormente Suárez C y col, demostraron lesiones de la microvasculatura en la miocarditis Chagásica, en 112 casos autopsiados con miocarditis crónica Chagásica (MCHc) con y sin formas de amastigotes <sup>(34)</sup>. En todos los casos se apreciaron lesiones de la microvasculatura, caracterizadas por agrupaciones de capilares dilatados, ingurgitados y lesiones focales de vénulas, arteriolas y arterias musculares intramiocárdicas, relacionados con las cicatrices de reparación miocárdica y focos de células inflamatorias. La mayoría de estos vasos mostraron: lesiones endoteliales, aumento de la matriz extracelular con hiperplasia tanto concéntrica como excéntrica de la íntima. La presencia de núcleos endoteliales prominentes fue la nota más característica. Solo en tres casos, se observaron los denominados microangiomas o

microcavernomas, estructuras descritas por Doehnert y Motta, por vez primera en Venezuela, consecuencia de severos trastornos de la circulación intramiocárdica <sup>(35)</sup>.

Posteriormente en la literatura mundial, aparecieron otras denominaciones de la Enfermedad de vasos coronarios pequeños, tales como: Lesiones vasculares arteriales de origen degenerativo; Arterioesclerosis del miocardio en la hipertensión arterial, Arterioesclerosis de coronarias intramurales y Arteriopatía intramiocárdica o Enfermedad de pequeñas coronarias, entre otras<sup>(36)</sup>. Debemos hacer la aclaratoria, que el término “Ateroesclerosis” solo se aplica a las arterias musculares y elásticas, eventualmente a algunas venas mayores. (OMS, 1956).

## **MECANISMOS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA. SU EXPRESIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA**

Consideramos que los mecanismos de la isquemia miocárdica tienen su origen morfológico, no solo en las coronarias epicárdicas sino también en la microcirculación coronaria. Se comprobó que no solo la ateroesclerosis es la causa de isquemia miocárdica, con placas inestables y/o vulnerables, que se rompen y trombosan (denominada placa culpable) o son muy estenóticas, sino también con la Enfermedad vasoespástica de las coronarias epicárdicas. El vasoespasmo cuando es persistente, puede causar un Síndrome agudo coronario con infarto del miocardio y cuando es focal y esporádico, causar, la llamada “Angina de Prinzmetal” <sup>(37-39)</sup> (Figura 2).

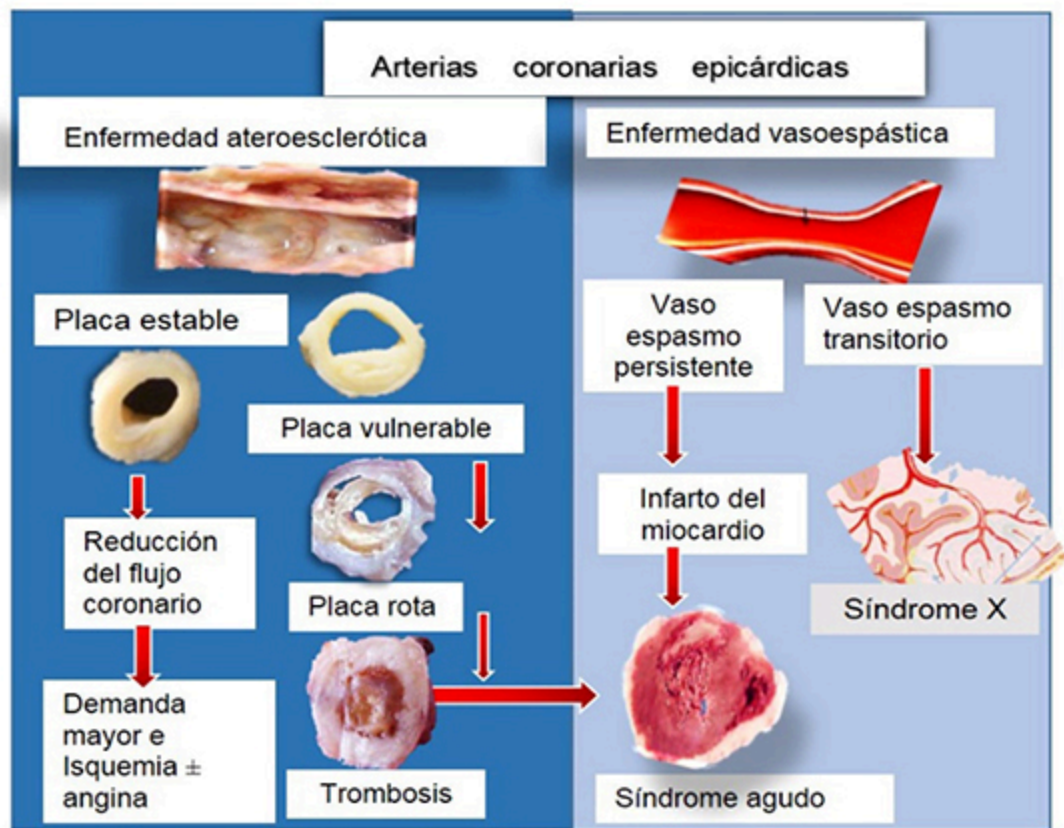


Figura 2. Mecanismos de isquemia miocárdica por alteraciones de la macrovasculatura / macrocirculación. Cortes transversales de coronarias y corte de corazón con infarto del miocardio en evolución (Autopsias). Fotografías. Sección de Patología Cardiovascular, IAP-UCV. C. Suárez

La disfunción coronaria microvascular puede deberse a dos mecanismos: 1. Alteración de la dilatación vascular, la cual puede ser a su vez, dependiente o no del endotelio vascular y 2. Al incremento de la vasoconstricción causada por endotelina 1, catecolaminas, acetilcolina, serotonina entre otros. Generalmente existe una interacción entre ambos mecanismos y entre todos los factores de disfunción coronaria microvascular y macrovascular .

El compromiso de la microcirculación a su vez, puede contribuir a la isquemia miocárdica ocasionada por la aterosclerosis epicárdica y también causar, el llamado Síndrome X, en el cual no se comprueba compromiso obstructivo de vasos epicárdicos. En los casos clínicos de stress agudo que cursan con elevadas cifras de catecolaminas, la constricción severa de los vasos coronarios pequeños puede producir una isquemia severa que se expresa con cambios típicos de la enfermedad de Takotsubo. Esta afección fue descrita por primera vez bajo este nombre por Sato y col en 1990, quienes la denominaron de esta manera, por la semejanza que tiene la imagen sistólica del ápex del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma, con la vasija que lleva este nombre y que es utilizada por los japoneses para la pesca de pulpos (Taxo, pulpo, y Tsubo, olla). Esta entidad se consolida en 2001, después de las descripciones de Tsuchihashi, y a partir del año 2006, fue incluida en la clasificación internacional de las enfermedades del miocardio, como una miocardiopatía adquirida. La enfermedad de Takotsubo, se caracteriza por una discinesia apical cardíaca transitoria con elevación del segmento ST y niveles elevados de norepinefrina, dopamina, metanefrina y normetanefrina hasta 2 a 3 veces más altos que en las personas que no presentan este cuadro clínico. La disfunción sistólica regional del ventrículo izquierdo, característicamente involucra el ápex con



conservación de la motilidad basal, aunque se han descrito otras formas o variantes de discinesias en las regiones medias y basales del ventrículo izquierdo. Raramente esta disfunción ha cursado con la ruptura aguda del ventrículo izquierdo. Esta afección miocárdica también ha sido denominada: Miocardiopatía por estrés, Síndrome del corazón roto; Abombamiento Apical Transitorio del ventrículo izquierdo y Miocardiopatía en Forma de Ampolla. Los estudios de biopsias endomiocárdicas han comprobado la lesión denominada "contracción en banda de los cardiomiocitos" por alteración del metabolismo del calcio, el cual se fija en las mitocondrias. Otros autores describieron microémbolos en las coronarias epicárdicas más finas, tanto en la angiografía como en la histopatología <sup>(40-42)</sup>.

Otra expresión de la disfunción de la microcirculación es el Síndrome X, mencionado anteriormente, el cual cursa con dolor de tipo coronario, sin lesiones obstructivas comprobadas con angiografía coronaria. Su prevalencia es del 30,0% lo que representa 60.000 a 150.000 mujeres con Enfermedad coronaria no obstructiva. En el hombre la prevalencia es menor, de 6 a 10,0%. Varios Anatomopatólogos, entre ellos Mosseri y col, comprobaron en las biopsias endomiocárdicas de estos casos, lesiones de la microvasculatura con engrosamiento parietal de arteriolas y arterias musculares intramiocárdicas por hiperplasia fibromuscular, hipertrofia de la capa media y proliferación miointimal, así como fibrosis perivascular y degeneración endotelial de capilares <sup>(36)</sup>Figura 3.

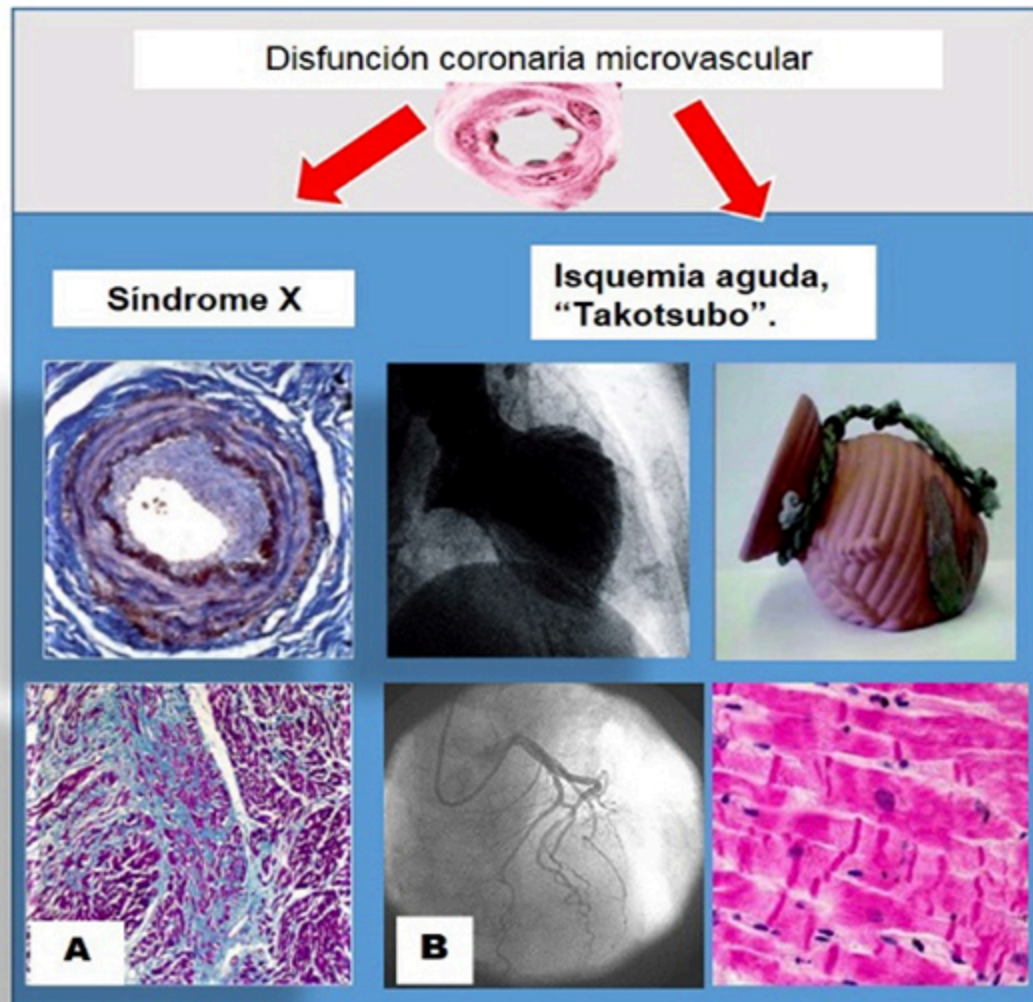


Figura 3. Consecuencias clínicas e histopatológicas de las alteraciones de los vasos coronarios pequeños: A. Hiperplasia de arteriola intramural e isquemia miocárdica crónica (fibrosis miocárdica) B. Imagen de la discinesia apical transitoria ecocardiográfica y coronariografía normal. Necrosis miocárdica en banda. Hematoxilina-eosina.

## MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA Y LESIONES ISQUÉMICAS. IMPORTANCIA DE LAS LESIONES MICROVASCULARES

Las primeras descripciones en Venezuela de Puigbó y col, mediante estudios clínicos, radiológicos, invasivos y no invasivos en pacientes con evidencia de infección Chagásica en las primeras fases de la cronicidad, demostraron en forma aislada o combinada, arritmia extrasistólica multifocal, bloqueo de rama derecha, desviación del AQRST hacia la izquierda y arriba, trastornos de la repolarización ventricular así como evidencias de zonas eléctricamente inactivables en la región de la punta del ventrículo izquierdo y trastornos segmentario de la cinesia. En el cineangiocardiógrama observaron deformidad apexiana y adelgazamiento apical en casos con cardiopatía Chagásica en un estadio aparentemente precoz <sup>(43)</sup>. Uno de los hallazgos clínicos más importantes fue la presencia a la palpación de un latido telesistólico a nivel del ápex en pacientes asintomáticos o arrítmicos, con reacción de Machado-Guerreiro positiva, lo que indicaba un daño precoz miocárdico. Este

signo, luego fue observado con el apexcardiograma, ecocardiograma 2D, ventrículograma nuclear y de contraste <sup>(44)</sup>. Los estudios paraclínicos como angiocardiografía in vivo y las coronariografías postmortem en miocarditis

Chagásicas, no evidenciaron lesiones de la macrovasculatura coronaria epicárdica en los casos con estas características (45).

Por otra parte, se demostró que la disfunción diastólica antecedió mucho tiempo a la disfunción sistólica, todo lo que indicaba el papel de las lesiones microvasculares en los cambios isquémicos patológicos del miocardio y por ende, una severa disfunción de la microcirculación miocárdica <sup>(46)</sup>. Estas observaciones coinciden con otros autores extranjeros <sup>(47,48)</sup>.

En varios trabajos se comprobó que las lesiones histológicas propias de isquemia en la cardiopatía Chagásica, no eran causadas por una coronariopatía epicárdica. Se consideró que la microcirculación tenía un papel importante en la formación de las mismas, es decir, era la causa de la fibrosis tanto reactiva como reparativa, así como de la miocitolisis expresión de isquemia aguda. Figura 4.

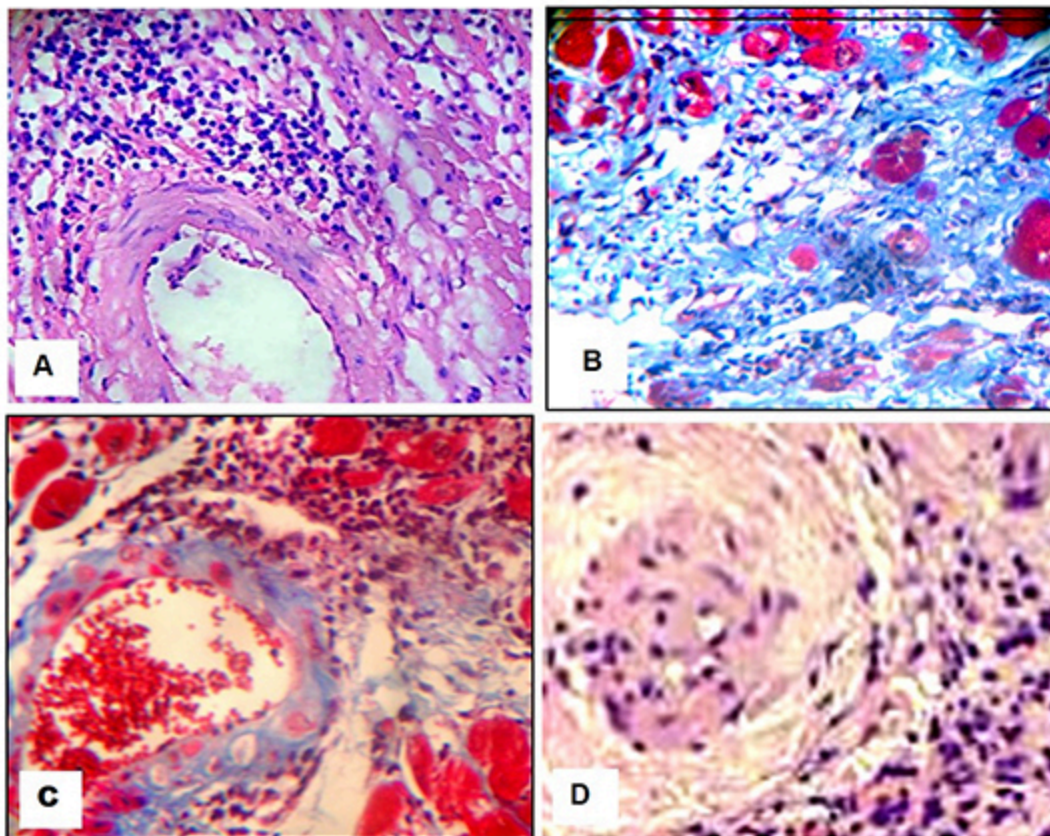


Figura 4. Histopatología de vasos intramiocárdicos en la miocarditis crónica chagásica. Col H-E. A. Vena colectora con severa periflebitis. B. Fibrosis reparativa con microvasos e infiltrado inflamatorio. Col Gomori. C. Fibrosis de pared vascular con edema e infiltrados inflamatorios. Col. Gomori. D. Arteriola con remodelación parietal y estrechez luminal. Periarteritis severa. Col H.E. Fotografías Dra. Claudia de Suárez

El hallazgo histopatológico del predominio de la fibrosis en las zonas del subendocardio en los estudios

realizados, se explica por la distribución anatómica de la intensa vascularización anatómica en estas regiones de la pared ventricular, lo que a su vez implica lesiones del tejido de conducción (49-51). Entre nosotros, varios estudios histopatológicos y ultraestructurales, demostraron el papel de las lesiones miocárdicas que involucran todos los elementos de la microvasculatura, considerándose que la Miocardiopatía Chagásica forma parte del grupo de las enfermedades de vasos coronarios pequeños de naturaleza inflamatoria (vasculitis Chagásica<sup>(52)</sup>). En uno de nuestros estudios de corazones con miocarditis crónica asintomática, provenientes de Medicina Forense, encontramos lesiones de la microvasculatura, en más del 57.0% de los casos <sup>(53)</sup> (Figura 5).



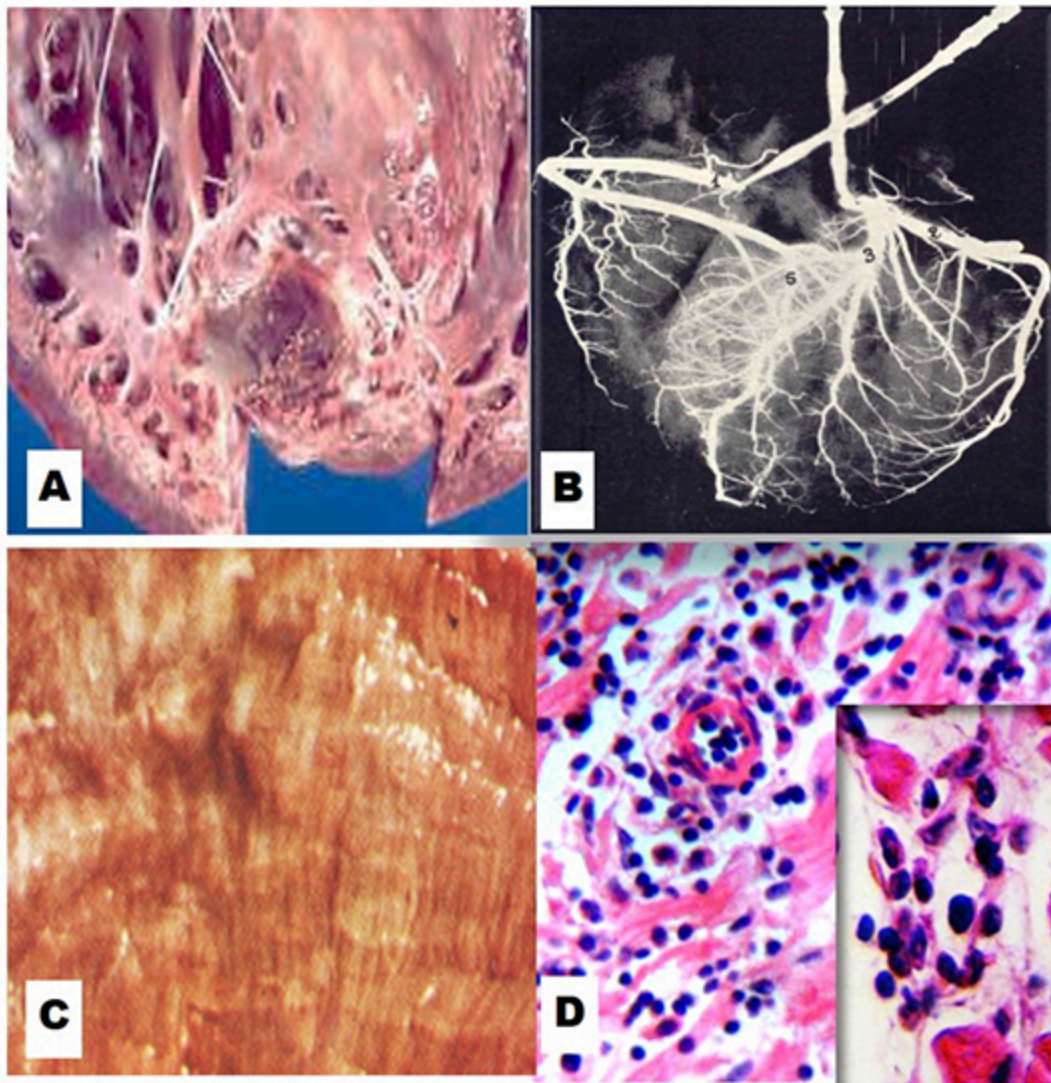


Figura 5. Fotografías de un corazón con miocarditis crónica Chagásica. **A.** Aspecto macroscópico de un adelgazamiento apical con fibrosis y trombosis. **B.** Coronariografía normal de un corazón con miocarditis crónica Chagásica. **C.** Superficie de corte del miocardio de la zona apical de una lesión de punta fibrosada muestra macroscópicamente, múltiples áreas de fibrosis. **C. D.** Microfotografía del miocardio muestra intensa alteración celular con fragmentación celular, fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio denso que involucra microvasos. Fotografías **B y C**, cortesía del Dr. JA Suárez. **A y D**, Dra. C Suárez.

## DISCUSIÓN

Recientemente a la luz de los conocimientos extensos fisiopatológicos que han surgido con las investigaciones sobre el endotelio y sus funciones, se ha demostrado, que uno de los primeros eventos patológicos que ocurre en varios tipos de enfermedades del miocardio, es la disfunción endotelial. En la Miocardiopatía Chagásica, es causada por acción directa de los parásitos de *T. cruzi* circulantes en el torrente sanguíneo. Este planteamiento señala, que los parásitos en



contacto con el endotelio capilar de las pequeñas ramas de la vasa vasorum, provocan el disparo de la cascada de fenómenos inflamatorios e inmunológicos, que culminan en un proceso inflamatorio e isquémico del miocardio y su posterior cicatrización (53,54).

El término de “Enfermedad de vasos coronarios pequeños”, a pesar de todas las evidencias, todavía no ha sido reconocido por la mayoría de los natomopatólogos e investigadores ni por la OMS. Posiblemente porque aún no se han precisado las alteraciones morfológicas de la microcirculación en los diferentes tipos de enfermedades miocárdicas. Un hecho contundente, es, que el extenso grupo de vasculitis y poliarteritis, que afectan también la microvasculatura, no está incluido en esta denominación. Por otra parte, aunque el compromiso de la microcirculación en las Miocardiopatías Hipertróficas y en otras afecciones del miocardio, ha sido demostrada histopatológicamente por algunos autores, en muchos casos, su observación es más difícil por la coincidencia de patologías. Por ejemplo, vemos como el concepto de la denominada Miocardiopatía diabética, es revisada continuamente y los criterios de Grundy son claros, cuando este investigador considera que se trata de una miocardiopatía plurimetabólica y/o multicausal.

En la mayoría de los casos, la diabetes mellitus cursa con hipertensión arterial y aterosclerosis coronaria, o con una de estas afecciones, las cuales a su vez producen lesiones microvasculares propias. Por ejemplo, la relación hipertensión arterial con las lesiones arteriolas (arteriolo-esclerosis), fue bien definida e incluida en la clasificación de la Arterioesclerosis (OMS, 1956). En estos casos, la arteriolo-esclerosis (lesión de vasos pequeños) no solo se observa en el miocardio de la mayoría de los hipertensos, sino también en el riñón, suprarrenales y tejido cerebral entre otros órganos menos mencionados.

Consideramos que la clasificación de propuesta por Fenoglio y Weis, basada en estudios de biopsias endomiocárdicas, no es definitiva, ya que excluye miocardiopatías de otras etiologías, todas las cuales cursan con un componente importante de disfunción de la microcirculación miocárdica. Se sugeriría, la inclusión de la miocarditis crónica Chagásica en dicha clasificación.

Concluimos que las alteraciones de la microcirculación son un factor importante de disfunción miocárdica en varias entidades cardíacas y extracardíacas. La importancia de estas observaciones, radica en que las lesiones de la microvasculatura, pueden en un momento dado, causar isquemia y luego fibrosis miocárdica, sin el concurso de lesiones arteriales epicárdicas o bien aumentar la isquemia pre-existente. En la mayoría de los casos de isquemia miocárdica, la demostración fisiopatológica de la disfunción microcirculatoria, ha sido comprobada y demostrada por métodos imagenológicos, aunque no siempre fue descrita histopatológicamente.

Este hecho es causa de cierto escepticismo entre los anatomopatólogos, acerca del valor que tienen las lesiones de la microvasculatura como causa de isquemia miocárdica. Inclusive para los cardiólogos e investigadores, el angor pectoris con coronarias sanas sigue siendo en nuestros días un dilema <sup>(54)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Atherosclerosis Project. General findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* .1968; 18:498-502.
2. Guzmán MA, McMahan GA, McGill HC, Strong J, Tejada C, Restrepo C et al. Selected methodology aspect of the International Atherosclerosis Project *Lab Invest*. 1968; 18:479-497. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5681192>.
3. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 44: 349-356.
4. Casco RJ, Zago A, Casco de MAR, Bortolini MAD, Flores IVC. Patofisiología de la placa coronaria aterosclerótica vulnerable y síndromes coronarios agudos. *Rev Med Hondur*. 2015; 83: 57-65
5. Fishbein MC. The vulnerable and instable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19:6-11.doi:10.1016/j.carpath.2008.08.004.
6. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells W, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108:1664-1672.doi:10.1161/000000087480.94275.9.
7. Insull W. The pathology of atherosclerosis: Plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009; 122(Suppl 3):S3-S14. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.10.013
8. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME et al: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Special Report. Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 840-856.
9. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W 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 of arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 1355-1374.
10. WHO: Study Group on atherosclerosis and the classification of atherosclerotic lesions. Technical Report Series 117, 1957. Meeting held in Washington, D.C. from 7 to 11 October 1957. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/40402>
11. Parekh P, Payvar S, Litovsky SH. Histomorphometric analysis of intramyocardial vessels in primary and senile amyloidosis: epicardium versus endocardium. *Cardiovasc Pathol*. 2008; 17:65-71.
12. Lie JT. Systemic and isolated vasculitis a rational approach to classification and pathologic diagnosis. *Pathol Annu* .1989; 24:25-114. doi:10.1002/art.1780370205
13. Iglesias GA, Cantillo TJJ, Restrepo SJ. Análisis crítico de las clasificaciones de las vasculitis. *Rev Colombiana Reumatol*. 2006; 13:48-64.
14. Lanza G A, De Vita A, Kaski JC. "Primary" microvascular angina: Clinical characteristics, pathogenesis and management. *Interventional Cardiol Review*. 2018; 13: 108-111. doi.org/10.15420/cir.2018.15.2
15. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation*. 2018;138:1463-1480.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.
16. Escudero E, Ronderos R, Corneli D. Microcirculación Coronaria: Anatomía, Fisiología y Fisiopatología; su Implicancia en el Estudio de la perfusión miocárdica con Eco-contraste. *Rev Fed Arg Cardiol* .2001;30:53-61
17. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: Mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12:48-62 Doi:

- 10.1038/nrcardio.2014.160. Epub 2014 Oct 14.
18. Shapir O, Ohringer L. Changes in intramural coronary branches in coronary arteriosclerosis. Arch Pathol.1956; 62:159-167.
  19. Richardson PJ, Livesey B, Oram S, Olsen ECG, Armstrong P. Angina pectoris with normal coronary arteries. Transvenous myocardial biopsies in diagnosis. Lancet. 1974; 2:677-683
  20. Koch F, Billingham M, Rider A, Mason JW, Cipriano PR, Hankook EW. Pathophysiology of angina with normal coronary angiograms. Circulation. 1976; 54 ( Suppl 2) 173. .( Citado por Fenoglio JJ, Jr. En: Endomyocardial biopsy: Techniques and applications. 1982 CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida. References. p 124.
  21. Geer JB, Bishop SP, James TN. Pathology of small intramural coronary arteries. Pathol Annu .1979; 14 :125
  22. Mason JW, Strefling A. Small vessel disease in the heart resulting in myocardial necrosis and death despite angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol.1979; 44:171-186. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/377934>
  23. Weis MB, Fenoglio JJ. Small vessels disease factor or fiction?. En : Fenoglio JJ, Jr. Endomyocardial biopsy: Techniques and applications. Ed CRC Press, Inc, 1982. Boca Raton, Florida. USA, Cap 13 p 11.
  24. Torres CBM. Alteracoes dos capilares do coracao na infeccao experimental pelo *Schyzotrypanum cruzi*. An Acad Bras Ciencias. 1942; 121:14-15
  25. Andrade Z, Andrade S. Patogenia de miocardie Chagasica. A importancia da lesoes isquemicas. Arq Bras Med. 1955; 122:279-288.
  26. Vianna LG, Campos JP, Magales AV. Infarto do miocardio sem obstrucao coronariana associado a cardiopatia chagasica cronica. Arq Bras Cardiol.1979; 33:41-47
  27. Andrade Z, Andrade S, Correa R, Sadigursky M, Ferrans V. Myocardial changes in acute Trypanosoma cruzi infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. Am J Pathol. 1994; 144: 1403-1411
  28. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas disease. Am Heart J. 1996; 132: 207-210
  29. Simeone G, Ramos A, Rossi A. Microcirculation and Chagas disease; hypothesis and recent results. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1999; 41:30-42
  30. Higuchi M L, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas disease: Current status and new developments. Cardiovasc Res. 2003; 60:96-107. doi:10.1016 /S0008-6363(03)00361-4
  31. Simoes M, Dias Romano MM, Schmidt A, Macedo Martins KS, Marin-Neto JA. Chagas Disease cardiomyopathy. Int JCardiovasc Sci. 2018.31:173-189. DOI: 10.5935/2359-4802.20180011
  32. Cabral HR, Novak IT, Gloker M, Castro V GA. Neomicrovasculatura: factor activo en la inmunopatogenia de la cardiopatia chagasica cronica .Rev Argent Cardiol. 2005; 73:201-207
  33. Jaffar R. La patogenia de la miocarditis chagasica. I Congreso Panamericano de biologia y patologia experimental. Caracas, Venezuela. 1960. CFB.Doc 9. 26-9-60. 1-4.Citado por Suarez C en: Bases morfologicas de la miocarditis Chagasica Disponible en:www.bioline.org.br/pdf?va13016.
  34. Suarez C, Puigbá JJ, Giordano H, Rumenoff L: Alteraciones de la microvasculatura en la miocarditis cronica chagasica. Una posible causa de lesiones isquemicas. Avances Cardiol. 1993; 13: 82-93.

35. Doenhert H, Motta G: Enfermedad de Chagas y miocarditis crónica. Arch Ven M d Trop Parasi M d. 1965; 5:124-150. Citado en: Suárez C. Contribución de los anatomop logos venezolano al estudio de la Miocarditis Chagásica. VITAE.Academia Biom tica. UCV. Enero-marzo/año 18. 2004.
36. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Pathophysiology and natural history angina histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries Circulation. 1986;74: 964-72
37. Cannon RO, Epstein SE.  Microvascular angina  as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988; 61:1338-1343.
38. Matos GG, Márquez I, Castro BN.    No ser  enfermedad microvascular coronaria? Avances Cardiol.2014; 34: 230-238
39. Zuluaga-Quintero M, Cano-Granda CC. Infarto agudo de miocardio sin enfermedad ateroscl tica obstructiva. Iatreia.2018 Oct.Dic. ;3: 371-379. Doi 10.17533/udea.iatreia.v31n4a04.
40. Tsuchihashi K, Ueshima K, Ushida T, O-Mura N, Kimura K, Owa M et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary stenosis: A novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina pectoris-myocardial infarction investigation in Japan. J Am Coll Cardiol .2001; 38:11-18.
41. Núñez Gil IJ. Cardiopat a de estr s o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales. Rev Argen Cardiol. 2009;77: 30-36
42. Wu DJ, Fujiwara H, Matsuda M, Ishida M, Kawamura A, Takemura G, Kida M et al. Clinicopathological study of myocardial infarction with normal or nearly normal extracardiac coronary arteries. Quantitative analysis of contraction band necrosis, coagulation necrosis, hemorrhage and infarct size. Heart Vessels.1990; 6:55-62
43. Puigb  JA, Pisani F, Bocalandro I, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chagásica crónica. Empleo de la cineangiocardiograf a. Acta Médica Venezolana. 1968; 15:339-349
44. Giordano H, Puigb  JJ, Acquatella H, Combellas I, Valecillos R, Casal H y col. Miocarditis chagásica. Diagnóstico precoz. En: Miocardiopatías. Acquatella H, Pulido PA. Salvat Editores, S.A. 1982. Barcelona. España. p 43-49
45. Suárez JA, Suárez C: Aspectos Radiológicos postmortem de la miocarditis crónica chagásica. Rev Radiol y Med Nuclear .1969;17:23-36. Citado por Suárez C en: Contribución de los anatomop logos venezolanos al estudio de la miocarditis Chagásica. Disponible en: caibco.ucv.ve/caibco/vitae/Vitaedicciocho/Articulos// miocarditis. Pdf.
46. Combellas I, Puigb  JJ, Aquatella H, Tortoledo F, Gómez-Mancebo JR: Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas  Heart disease. Br Heart J .1985; 53:298-309. OI: 10.1136/HRT.53.3.298.
47. Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. Circulation. 1990 Dec; 82:1900-1909. doi/pdf/10.1161/01.CIR.82.6.1900.
48. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. Am Heart J. 1996 ; 132:207-210.
49. Arreaza N, Puigbo JJ, Acquatella H, Giordano H, Vallecillos RI, Mendoza I et al. Radionuclide evaluation of left ventricular function in chronic Chagas cardiomyopathy. J Nucl Med .1983; 24: 563-567

50. Puigb   JJ, Acquatella H, Suárez C, Loyo JG, Giordano H: Clinical Aspects of Chagas'disease in: Arrhythmia management in Chagas' disease. Cap. 4 Ed Tentori Segura E. Hayes D. Futura P  b. Armonk, NY 2000, p 27, 49.
51. Puigb   JJ, Suárez C, Giordano H: Correlaciones anatomoclínicas en la enfermedad de Chagas. Rev Fac Med. 2000; 23: Supl 1(S47-S53) .www.bioline.org.br/pdf?va13016.
52. Mota JD, Suárez C. Lesiones histológicas y ultraestructurales de la miocarditis chagásica. Gac Méd Caracas. 1998; 106; 35:358-36
53. Suárez C, Mota JD, Puigb   JJ, Avil  n RJ, Suárez JA, Zambrano F: Patrones Morfológicos de la Miocarditis Crónica Chagásica en autopsias forenses. Gac Méd Caracas. 1999; 107: 517-530
54. Cannon III RO. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. JACC.2009; 54: 877-885. DOI:10.1016/j.jacc.2009.03.080.