

Ateromatosis y aterotrombosis carotídea. Implicación del factor tisular

E. Catena^{a, c}, J. Krupinski^{a, c}, R. Vila^b,
M.A. Cairols^b, F. Rubio-Borrego^a, L. Badimón^c

CAROTID ATHEROMATOSIS AND ATHEROTHROMBOSIS.

THE INVOLVEMENT OF THE TISSUE FACTOR

Summary. Introduction. We still do not have a very clear understanding of the processes involved in the genesis and progression of atherosclerotic disease. With the passing of the years, the growth of atherosclerotic plaques may become discontinuous instead of linear, with periods of relative inactivity that are interrupted by others in which progress is fast. Development. We discuss the different stages in the pathogenesis of atherosclerosis, and also the role played by the tissue factor (TF) in atherothrombosis. Recent research has underlined the importance of the TF pathway (previously known as the extrinsic pathway of the coagulation system), which is the main coagulation system in vivo, and it is seen as being the chief regulator of coagulation, haemostasis and thrombosis. The procoagulation process begins when, after rupture of the atherosclerotic plaque, the lipid nucleus is exposed to the blood stream and its TF content becomes accessible to the small amounts of factor VIIa circulating in the blood, thus triggering plaque deposition and the coagulation cascade. Conclusion. Clinical trials are currently being conducted on carotid atherosclerotic lesions with anticoagulant drugs that act mainly through a mechanism which centres on inhibiting the TF pathway. [ANGIOLOGÍA 2003; 55:64-76]

Key words. Atherosclerosis. Carotid ateromatosis. Carotid atherothrombosis. Coagulation system. Fibrous plaque. Lipoproteins. Tissue factor.

Introducción

La aterosclerosis es la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo desarrollado, y la afectación del territorio carotídeo es la principal causa de infarto isquémico cerebral [1]. A pesar de nuestra familiaridad con este proceso, aún no se conocen ni comprenden bien algunas de sus características esenciales, aunque se conocen muchos factores de riesgo que favorecen su desarrollo.

La aterogénesis es un proceso que evoluciona a lo largo de muchos años, y es probable que el crecimiento de las placas ateroscleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con períodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución [2,3]. Después de una fase silente, habitualmente prolongada, la aterosclerosis puede hacerse clínicamente manifiesta.

La enfermedad afecta preferentemente a determinados territorios de la circula-

^a Servicio de Neurología.
^b Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ^c Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC/ICCC. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Marc A. Cairols Castellote. Servei d'Angiologia i Cirurgia Vascular i Endovascular. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Ll., Barcelona. E-mail: mcairols@csub.scs.es

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de PNS 2000-0174, FIS-PI020361, y al programa Marie Curie de la UE HPMF-CT-2002-01522.

© 2003, ANGIOLOGÍA

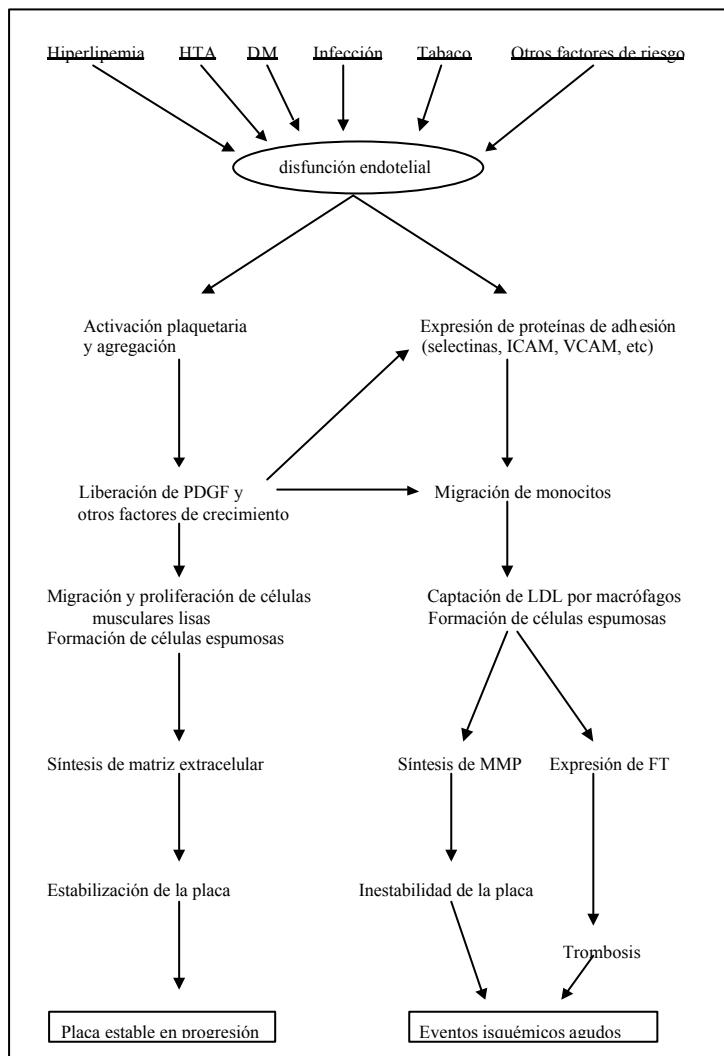


Figura 1. Secuencia de procesos implicados en la génesis y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

ción arterial y produce manifestaciones clínicas que dependen del lecho vascular afectado [2,4]; asimismo, dentro de un territorio arterial determinado, suele producir una afectación focal sobre zonas predispuestas, especialmente en puntos de ramificaciones arteriales donde el flujo sanguíneo es turbulento. En el territorio cerebrovascular afecta preferentemente a la bifurcación carotídea.

En el siglo pasado existían dos hipótesis que intentaban explicar la patogénesis de la aterosclerosis, la hipótesis trombogénica [5] (Von Rokitansky, Duguid) y la hipótesis lipídica (Virchow). Estas dos hipótesis están actualmente integradas en una hipótesis más compleja, hipótesis de respuesta al daño, que representa la visión actual del inicio de la aterosclerosis y se basa en el resultado de la disfunción endotelial, que provoca una serie de respuestas celulares y moleculares altamente especializadas que se traducen en una enfermedad con un componente inflamatorio importante [2,4,6-8] (Fig. 1).

El endotelio desempeña un papel esencial en la fisiología arterial, ya que controla el tono vascular, la coagulación, la trombosis, el estado quiescente de las células musculares lisas y la adhesión de los leucocitos. En condiciones normales el endotelio se encuentra orientado en la dirección laminar del flujo sanguíneo, exhibe una baja permeabilidad lipoproteica y posee mecanismos de control para mantener una superficie anticoagulante. En las zonas donde el endotelio se encuentra sometido a un mayor estrés hemodinámico (bifurcaciones arteriales) se produce un cambio del genotipo endotelial [9], que se convierte en proinflamatorio –expresa genes que codifican moléculas de adhesión leucocitaria [10,11]–, procoagulante –aumenta la expresión de factor tisular (FT) [12]– y anti-fibrinolítico –disminuye la expresión génica del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y aumenta la expresión génica del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)–. En esta situación, se produce un aumento de la permeabilidad del endotelio a las lipoproteínas plasmáticas, que se modifican en

el tejido subendotelial, fundamentalmente en forma de LDL oxidadas (ox-LDL), las cuales se consideran la principal causa de daño endotelial debido a que activa una serie de respuestas cuyo resultado es la inflamación de la pared arterial [13].

La aterosclerosis se caracteriza histológicamente como una lesión focal en las arterias de mediano y gran calibre, constituida por un acúmulo de células, material extracelular y lípidos en la capa íntima que compromete el flujo sanguíneo y afecta a los órganos irrigados por la arteria lesionada. Las lesiones pueden estar presentes a lo largo de la vida de las personas; de hecho, el tipo de lesión más precoz, la estría grasa, es común en la infancia y adolescencia precoz; es una lesión inflamatoria que consiste en un acúmulo de macrófagos cargados de lípidos (células esponjosas) y linfocitos T en la capa íntima [3,6]. El crecimiento de las estrías grasas evoluciona hacia la placa fibrosa, que cuando forma una protrusión intraluminal afecta el flujo arterial local.

Factores que inducen y promueven la inflamación y la aterogénesis

Existen una serie de factores sistémicos que determinan un aumento del riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis carotídea, entre ellos [2,14]: aumento de LDL plasmáticas, disminución de los niveles plasmáticos de HDL, aumento de la concentración plasmática de lipoproteína (a), radicales libres producidos por el humo del tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, aumento de la concentración plasmática de homocisteína e infecciones por microorganismos (Tabla).

Tabla. Factores sistémicos que aumentan el riesgo de desarrollar aterosclerosis carotídea.

Factores inflamatorios: PCR, fibrinógeno, leucocitosis...
Aumento de LDL plasmáticas
Baja concentración plasmática de HDL
Aumento de niveles plasmáticos de lipoproteína (a)
Radicales libres producidos por el humo del tabaco
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Concentración plasmática de homocisteína elevada
Infecciones por microorganismos

En situación de hipercolesterolemia y de aumento de LDL plasmáticas existe un acúmulo de lipoproteínas en el tejido subendotelial, donde son modificadas, fundamentalmente por oxidación (ox-LDL), glicosilación (en pacientes diabéticos), agregación, unión a proteoglicanos o incorporación a complejos inmunes.

Las ox-LDL producen diferentes efectos sobre distintos componentes de la pared arterial [13,14].

- En las células endoteliales estimulan la síntesis de moléculas de adhesión, de sustancias quimiotácticas, factores estimulantes de colonia y factores de crecimiento, que favorecen la adhesión, migración y proliferación de monocitos y de células musculares lisas. Disminuyen la secreción de monóxido de nitrógeno (NO) y estimulan la síntesis de prostaglandinas, lo que estimula la vasoconstricción, adhesión y agregación plaquetaria. Estimulan la síntesis de FT y del PAI-1 e inhiben la síntesis de t-PA, por lo

que aumenta la coagulación y disminuye la fibrinolisis [15].

- En los monocitos/macrófagos favorecen la captación directa, estimulan la síntesis de factores de crecimiento y de FT, por lo que existe quimioatracción de monocitos, formación de células espumosas, proliferación de células musculares lisas y endoteliales y aumento de la coagulación.
- En las células musculares lisas estimulan la quimioatracción, la síntesis de factores de crecimiento y de FT, por lo que se produce migración y proliferación de células musculares lisas y endoteliales, formación de células espumosas y aumento de la coagulación.

Las HDL son lipoproteínas de alta densidad y se consideran ateroprotectoras. Las concentraciones bajas de HDL en plasma se asocian a una mayor tendencia al desarrollo de aterosclerosis. En los últimos años diversos estudios han encontrado diferentes mecanismos por los cuales las HDL pueden producir su efecto antiaterogénico, entre los que se encuentran: supresión del efecto inhibitorio que las LDL oxidadas tienen sobre la secreción de NO, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, como la molécula de adherencia de célula vascular 1 (VCAM-1), molécula de adherencia intercelular (ICAM) y P-selectina [16] en las células endoteliales, inhibición de la oxidación de las LDL, estimulación del transporte reverso de colesterol desde el tejido periférico hasta el hígado y la inducción de la síntesis de prostaciclina en las células de la pared vascular.

La lipoproteína (a) es una lipoproteína aterogénica cuya composición en lípi-

dos y proteínas es semejante a la de las LDL. Parece ser que para producir sus efectos aterogénicos tiene que estar acompañada de una concentración de colesterol en plasma alta. Se acumula en la lesión aterosclerótica y es capaz de estimular la proliferación de las células musculares lisas, unir lipoproteínas que contienen apo B, unirse a proteoglicanos y promover la acumulación de colesterol en las células. Además, se ha demostrado que la lipoproteína (a) inhibe la fibrinolisis [15].

Los efectos que produce el tabaco como consecuencia de la formación de radicales libres son fundamentalmente un aumento de la agregación plaquetaria, inhibición de la fibrinolisis, aumento de la viscosidad de la sangre, aumento de la concentración plasmática de fibrinógeno, daño endotelial por compuestos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, oxidación de las LDL, disminución de la concentración plasmática de HDL, aumento de la demanda de oxígeno y, a la vez, disminución de la capacidad de transportar oxígeno por la sangre y aumento de catecolaminas plasmáticas, las cuales aumentan la reacción trombótica y la vasoconstricción.

Los pacientes hipertensos tienen un aumento de la concentración plasmática de angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Además de causar hipertensión arterial puede contribuir a la aterogénesis mediante la estimulación del crecimiento de las células musculares lisas [6,17]. La angiotensina II se une a receptores específicos de las células musculares lisas y activa la fosfolipasa C, lo que produce un aumento en la concentración del calcio intracelular, aumento de la síntesis proteica e hipertrofia de las células muscula-

res lisas. Asimismo, aumenta la actividad lipooxigenasa de las células musculares lisas y puede aumentar la inflamación y la oxidación de las LDL. La HTA en sí tiene, además, acción proinflamatoria, ya que hace aumentar la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres, como el anión superóxido y los radicales hidroxilo en plasma. Estas sustancias disminuyen la formación de NO por el endotelio, aumentan la adhesión leucocitaria y aumentan las resistencias periféricas.

La hiperglicemia que causa sobre todo la DM tipo II se asocia a anomalías en el metabolismo lipídico, a un aumento del estrés oxidativo y de la glicosilación no enzimática. Además, la hiperglicemia, por sí misma, acelera el daño vascular y produce un estado de hipercoagulación, debido a la estimulación de la coagulación y la inhibición de la fibrinolisis. La hiperglicemia provoca también una tendencia a la vasoconstricción, y ésta se asocia a la proliferación de células musculares lisas y a un aumento del grosor de la neoíntima.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína se asociaron inicialmente a la aterosclerosis evolucionada, en base a los hallazgos necrópsicos en pacientes con déficit homocigótico de las enzimas necesarias para el metabolismo de la homocisteína, como la cistationina-β-sintetasa o la metilentetrahidrofolato reductasa [18,19]. En pacientes con tales déficit se desarrolla una aterosclerosis aguda en la infancia, y muchos sufren su primer infarto agudo de miocardio alrededor de los 20 años. La homocisteína es tóxica para el endotelio, es protrombótica, aumenta la producción de colágeno y disminuye la disponibilidad de NO. La

concentración plasmática de homocisteína puede estar elevada en pacientes que no tienen un déficit enzimático de su metabolismo, los cuales tienen un mayor riesgo de aterosclerosis sintomática de las arterias coronarias, cerebrales y periféricas. Asimismo, se ha demostrado que la hiperrhomocistinemia es un factor de riesgo independiente para eventos isquémicos cerebrales en pacientes con estenosis carotídea significativa [20].

Recientes estudios han demostrado que los niveles plasmáticos elevados de inmunoglobulinas contra *Chlamydia pneumoniae*, virus de Epstein-Barr y virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) son factores predictivos independientes de la progresión de la aterosclerosis [21]. Se ha hipotetizado que los agentes infecciosos actúan induciendo una respuesta inflamatoria sistémica o local o una respuesta autoinmune. El VHS-2 y la *C. pneumoniae* se han identificado en las lesiones ateromatosas en arterias coronarias y en otros órganos. No existe evidencia directa de que estos microorganismos puedan causar lesiones ateroscleróticas, pero es posible que la infección, combinada con otros factores, pueda ser responsable de la génesis de las lesiones de aterosclerosis en algunos pacientes.

Patogénesis de la aterosclerosis

Podemos simplificar la aterogénesis en tres estadios diferenciados [10,22,23] (Fig. 2):

- I. Acumulación de lipoproteínas y formación de la estría grasa.
- II. Progresión de la estría grasa a la placa fibrosa.
- III. Maduración de la placa fibrosa.

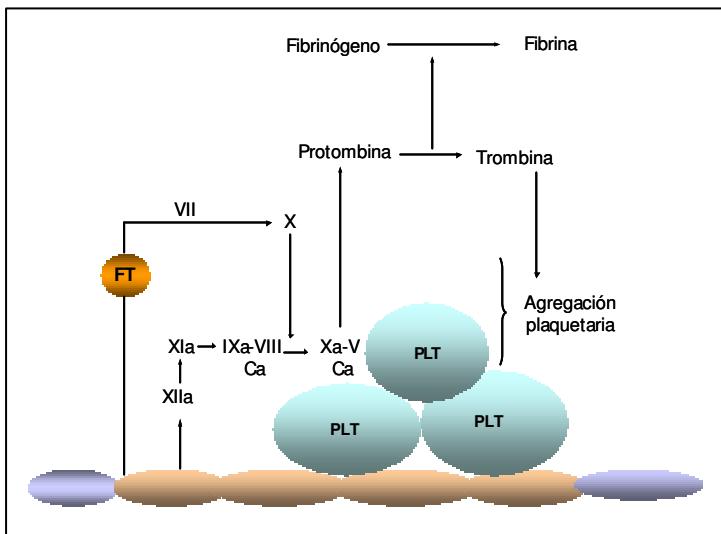


Figura 2. Esquema de la activación del sistema de coagulación.

Acumulación y modificación de lipoproteínas. Formación de la estría grasa

La lesión inicial de la enfermedad aterosclerótica es la estría grasa, que se forma como resultado de una serie de eventos iniciales. El ambiente hemodinámico focal con bajo rozamiento y flujo inverso provoca un aumento del influjo en la íntima y un acúmulo de lipoproteínas –LDL, lipoproteína (a)–, por aumento de la permeabilidad del endotelio disfuncional a las LDL, que pasan hacia la íntima arterial. Esto crea un estado de estrés oxidativo neto en la íntima y una modificación oxidativa de las lipoproteínas de la íntima (ox-LDL). Las partículas lipoproteicas modificadas inducen una respuesta inflamatoria local, que es la responsable de los siguientes pasos del desarrollo de la lesión. Existe reclutamiento focal de monocitos de la sangre a la íntima, que da lugar a la activación endotelial y a la adhesión entre el endotelio y los leucocitos. Las ox-

LDL activan el endotelio para expresar los genes que codifican las moléculas de adhesión (VCAM-1, IAM-1, selectina P), que atrapan a los monocitos circulantes, que atraviesan el endotelio por diapédesis a través de uniones interendoteliales y colonizan la íntima subendotelial. La fuerza de cizallamiento laminar que existe en la mayoría de las regiones arteriales normales suprime la expresión de moléculas de adherencia leucocitaria. Los lugares donde suelen aparecer las lesiones ateroscleróticas (bifurcaciones arteriales) suelen presentar una alteración del flujo laminar con disminución de la fuerza de cizallamiento, que no puede inhibir la expresión de estas moléculas de adhesión. Por otro lado, el cizallamiento laminar del flujo sanguíneo normal incrementa la producción de NO en las células endoteliales. Esta molécula, además de poseer propiedades vasodilatadoras, puede actuar en las bajas concentraciones producidas por el endotelio vascular como un antiinflamatorio local, limitando, por ejemplo, la expresión local de VCAM-1. Estos ejemplos muestran la forma en que las fuerzas hemodinámicas influyen en los fenómenos celulares que subyacen al inicio de la lesión aterosclerótica, y explican la distribución local de las lesiones ateroscleróticas en determinados lugares, predeterminados por los patrones de flujo alterados. Los monocitos de la íntima se activan y se transforman en macrófagos que fagocitan las ox-LDL en un intento de depurar la pared arterial del exceso de lípidos, con lo que se transforman en células espumosas.

El resultado final de todos estos pasos es la formación de la estría grasa. En la estría grasa dominan las células espumo-

sas derivadas de los macrófagos y los lípidos son predominantemente intracelulares. Los macrófagos desempeñan una función primordial en el equilibrio del metabolismo lipídico de la pared arterial durante la aterogénesis. Algunos macrófagos cargados de lípidos podrían abandonar la pared arterial y cumplir así su función limpiadora de lípidos de la arteria. La acumulación de lípidos y, en consecuencia, la tendencia a formar una placa de ateroma, se produce cuando en la pared arterial penetran más lípidos de los que salen.

Hay evidencia de que las estrías grasas son lesiones reversibles. Se consideran precursoras de las placas fibrosas más avanzadas, aunque no es seguro que todas las estrías grasas progresen necesariamente para convertirse en placas fibrosas.

Progresión de la estría grasa a la placa fibrosa

La formación de placas fibrosas tiene un crecimiento explosivo en la segunda y tercera décadas de la vida. En la transición de la estría grasa a la placa fibrosa existe una persistencia de los mecanismos que llevan al inicio de la lesión, así como una insuficiencia en los procesos que facilitan la regresión de la lesión. Se produce la muerte de las células espumosas, quizás por apoptosis [24,25], que lleva a la formación de un núcleo lipídico necrótico extracelular dentro de la lesión, rasgo característico de las lesiones complicadas. El núcleo lipídico es importante por dos razones: primero, porque es intersticial y constituye un poso de lípidos metabólicamente inerte no accesible a los mecanismos biológicos de depuración;

segundo, porque, con toda probabilidad, contribuye a la fragilidad y vulnerabilidad global de la placa para su fisuración.

Las células musculares lisas migran hacia la íntima arterial y proliferan. En las arterias normales las células musculares lisas expresan fundamentalmente la isoforma α -actina muscular y los filamentos intermedios, como la vimentina y la desmina. Este fenotipo se altera en la hipertrofia intimal, y las células musculares lisas adoptan un estado diferente que se caracteriza por la expresión de β -actina no muscular y de γ -actina muscular. Asimismo, existe un aumento de la vimentina y una disminución de la desmina. Se produce síntesis de tejido conjuntivo, colágeno, elastina y proteoglicanos. Determinados factores de crecimiento y citoquinas, sintetizados por los fagocitos mononucleares, estimulan la proliferación de las células musculares lisas y la producción de matriz extracelular, que se acumula en las placas ateroscleróticas. La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) son citocinas que favorecen la producción local de factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento de origen plaquetario y el fibroblástico, junto a otros que podrían intervenir en la evolución y complicación de la lesión aterosclerótica.

Maduración de la placa fibrosa

La placa fibrosa muestra un adelgazamiento considerable de la media. En el 80% de las lesiones existe evidencia de inflamación crónica, reflejada por el infiltrado linfocítico en la adventicia. Se caracteriza por la ulceración o denudación de la superficie con fisura o fracturación

de la placa. Se producen fisuras endoteliales microscópicas en las que aparecen microtrombos ricos en plaquetas, debido a la exposición de la matriz, que es muy trombogénica, y en la membrana basal subyacente. Es frecuente encontrar trombos murales en varias etapas de organización, y la trombosis mural puede ser oclusiva. Las plaquetas que se activan secretan factores que facilitan la respuesta fibrótica. Es probable que la mayoría de estos microtrombos desaparezcan, sin dejar secuelas clínicas, por un proceso de fibrinólisis focal, reabsorción y reparación del endotelio. Puede haber hemorragia intramural, calcificación y neovascularización de la placa.

A medida que avanza la lesión aterosclerótica, se forman abundantes plexos microvasculares en relación con los *vasa vasorum* de las arterias. Estas redes microvasculares favorecen la complicación de la placa, pues ofrecen una puerta de entrada a los leucocitos y pueden constituir focos de hemorragia dentro de la placa. Estos vasos son friables y tienden a romperse y producir hemorragia local. En estas zonas de sangrado se produce trombosis *in situ* y formación de trombina a partir de la protrombina. Alrededor del núcleo lipídico se forman granulomas y la inflamación linfocítica de la adventicia (autoinmune).

Las placas de ateroma avanzadas suelen tener un carácter fundamentalmente fibroso, sin el aspecto hipercelular de las lesiones menos avanzadas, y poseen muy pocas células musculares lisas. En estos ateromas, tanto las fibras musculares lisas como los macrófagos pueden sufrir muerte celular programada o apoptosis [24,25].

Papel del factor tisular en la aterotrombosis

La aterotrombosis es la trombosis desencadenada por la rotura de una placa aterosclerótica en la pared arterial. Consiste en la deposición de plaquetas y proteínas plasmáticas de la coagulación estimuladas por la lesión vascular, y su objetivo es la reparación de la lesión de la pared vascular.

En las lesiones ateroscleróticas avanzadas se distinguen dos componentes fundamentales:

– *El núcleo ateromatoso (núcleo lipídico):* es una zona hipocelular y avascular, y se considera la zona más trombogénica de la placa de ateroma. En él se produce la deposición de cristales de colesterol, lipoproteínas modificadas, detritus celulares, monocitos, macrófagos y células espumosas.

– *La cubierta fibrosa:* es un tejido esclerótico formado fundamentalmente por colágeno y células musculares lisas que hace que la placa aterosclerótica sea fuerte y estable frente a la rotura. Esta cubierta es la que puede romperse o agrietarse. Esto provoca la exposición del núcleo ateromatoso al flujo sanguíneo, lo que causa la formación de un trombo (aterotrombosis) y, como consecuencia, las complicaciones clínicas asociadas a la isquemia.

Existen diferentes factores que se asocian a una mayor vulnerabilidad de la placa y su predisposición a la rotura [10,26]; entre ellos, los más destacados son: una cubierta fibrosa fina, una fibrosa excéntrica, un mayor tamaño del núcleo ateromatoso, un aumento del contenido de lípidos y ma-

crófagos (inflamación local) en la placa y un número reducido de células musculares lisas [27]. Otros estudios han demostrado que el grado de inflamación sistémica desempeña un papel importante en la vulnerabilidad de la placa, como son el aumento de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), del amiloide A, de fibrinógeno y de IL-6 [28-31]. Una serie de estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que la determinación de los niveles plasmáticos de factores hemostáticos en personas inicialmente sanas puede predecir la aparición futura de eventos aterotrombóticos [32,33].

Estudios *in vitro* han demostrado que el núcleo ateromatoso rico en lípidos es seis veces más trombogénico que otros componentes de la placa aterosclerótica. Posteriormente, se atribuyó el efecto protrombótico del núcleo graso a su contenido en FT [34-36]. El FT es una glicoproteína transmembrana presente en la membrana plasmática de un gran número de células (células endoteliales, monocitos y células musculares lisas), que se expresa en respuesta a diferentes estímulos, incluidas las ox-LDL. Investigaciones recientes resaltan la importancia de la vía del FT, anteriormente denominada vía extrínseca del sistema de la coagulación, que es el principal sistema de coagulación *in vivo*, y lo consideran el principal regulador de la coagulación, de la hemostasia y la trombosis [37-39]. Así, el proceso procoagulante comienza cuando, tras la ruptura de la placa aterosclerótica, se expone a la circulación sanguínea el núcleo graso y su contenido en FT se hace accesible a las pequeñas cantidades de factor VIIa que circulan por la sangre, de modo que se inicia la deposi-

ción plaquetaria y la cascada de la coagulación (Fig. 2) sobre la lesión aterosclerótica. Se producen así la aterotrombosis y sus repercusiones clínicas.

Recientemente se ha correlacionado la expresión de FT con la muerte por apoptosis de los macrófagos y las células espumosas de la placa ateromatosas [24,25], lo que sugiere un mecanismo por el cual aumenta la trombogénicidad de la placa. En las arterias normales el FT está presente en la adventicia –donde predominan los fibroblastos– y prácticamente no hay FT en la túnica media. Su expresión es mucho más abundante en las arterias con lesiones ateroscleróticas agudas y, sobre todo, se localiza en el núcleo graso de la placa aterosclerótica [40]. En las lesiones ateroscleróticas leves (lesión localizada en el subendotelio) la adhesión plaquetaria es menor, ya que ésta es independiente de la activación de la cascada de la coagulación y por ello no se acompaña de la deposición de fibrina. En las lesiones ateroscleróticas más graves (lesión sobre la túnica media), la adhesión plaquetaria es mucho más potente, puesto que hay una participación activa de la vía extrínseca de la coagulación (vía del FT) que conduce a la formación de trombina y a la de una malla de fibrina que estabiliza el agregado plaquetario y lo adhiere firmemente a la pared del vaso. Así, los factores de la coagulación plasmáticos implicados en la vía de la coagulación dependiente del FT están presentes en las placas ateroscleróticas humanas avanzadas [41] (Fig. 3).

La vía del FT tiene dos etapas diferenciadas (Fig. 2):

- *Etapa de iniciación:* se producen cantidades limitadas de trombina a partir

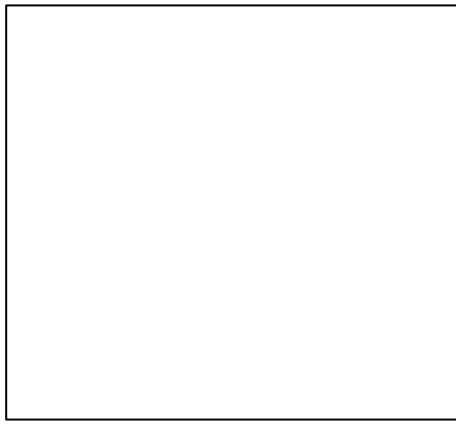


Figura 3. Placa carotídea. Estudio inmunohistoquímico con marcadores de factor tisular. Se trata de una lesión ateromatosas muy evolucionada en la que se aprecia la expresión de FT en el núcleo lipídico y en el endotelio.

de pequeñas cantidades de factor Xa, formado por el complejo FT-VIIa en la superficie de la célula que expresa el FT. Esta trombina, formada inicialmente, activa las plaquetas para la adhesión plaquetaria.

– *Etapa de amplificación:* se produce la formación explosiva de trombina por la activación de la vía intrínseca de la coagulación. Las plaquetas activadas en la primera fase portan en su superficie el complejo IXa-VIIa y forman grandes cantidades de factor Xa, el cual forma un segundo complejo sobre la superficie plaquetaria, Xa-Va, lo que da lugar a la formación de grandes cantidades de trombina.

La trombina es una enzima crítica en la formación del trombo inicial, pues rompe el fibrinopéptido A y B de la molécula de fibrinógeno para producir fibrina insoluble que ancla el trombo en crecimiento. Tanto la trombina libre como la trombina unida a la fibrina son capaces de

convertir el fibrinógeno en fibrina, lo que permite la propagación del trombo en el lugar de la lesión.

El inhibidor de la vía del FT (TFPI), previamente conocido como inhibidor de la lipoproteína asociada a la coagulación (LACI), es el inhibidor fisiológico más potente de la vía del FT. Está presente en el endotelio y circula asociado a las lipoproteínas plasmáticas y plaquetas. El TFPI actúa en dos fases: inicialmente, forma un complejo con el factor Xa; posteriormente, forma un complejo cuaternario con FT-VIIa y lo inhibe [42]. Diferentes estudios demuestran la presencia de TFPI biológicamente activo en las lesiones ateroscleróticas humanas, y se asocia a una actividad atenuada del FT [43-45]. Así, la inhibición de la vía del FT abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas en la prevención de las manifestaciones isquémicas agudas provocadas por la trombosis que ocurre sobre las lesiones ateroscleróticas tras la disrupción de la placa [46-48].

Recientemente, se han asociado los factores de riesgo cardiovascular, hiperlipemia, diabetes y el hábito del tabaco a un aumento de la actividad plasmática del FT, lo que explicaría la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el aumento de la trombogenicidad plasmática [49]. Además, se ha descubierto FT plasmático en forma de micropartículas circulantes y en leucocitos plasmáticos. Así, además de la distribución clásica de FT descrita anteriormente, existe un *pool* plasmático de FT que puede tener una importante función procoagulante [50].

Los estudios sobre el FT y su implicación en la aterotrombosis se han realizado

principalmente sobre las arterias coronarias, y en la actualidad se están realizando ensayos clínicos en cardiología con fármacos anticoagulantes cuyo mecanismo principal de acción se centra en la inhibición de la vía del factor tisular [51]. Estos estudios se están llevando a cabo sobre las lesiones ateroscleróticas carotídeas. De

este modo, los estudios, tanto de biología molecular de la placa aterosclerótica, como de los tipos celulares que la determinan, junto con un profundo análisis de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, contribuirán a una mejoría en el manejo individualizado de los pacientes con patología carotídea.

Bibliografía

1. Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque composition morphology, and neurological symptoms. *J Surg Res* 1995; 58: 330-6.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis –an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
3. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, 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. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1900s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
5. Von Rokitansky C. A manual of pathological anatomy. Berlin: Syndheman; 1852. p. 261.
6. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
7. Vanhoutte P. Endothelium dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18: 19-29.
8. Jander S, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis. A possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29: 1625-30.
9. Breslow J. Genetic differences in endothelial cells may determine atherosclerosis susceptibility. *Circulation* 2000; 102: 5-6.
10. Brown DL. Cardiovascular plaque rupture. Series: Fundamental and Clinical Cardiology. New York: Marcel Dekker; 2000.
11. Fuster V. Coronary artery disease: a clinical-pathological correlation. In Fuster V, ed. *Syndromes of arteriosclerosis*. New York: Futura Publishers; 1996. p. 1-45.
12. Mazzolai L, Silacci P, Bouzourene K, Daniel F, Brunner H, Hayoz D. Tissue factor activity is upregulated in human endothelial cells exposed to oscillatory shear stress. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1062-8.
13. Griendling K, Alexander R. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-5.
14. Cuevas P, Asín-Cardiel E. Nuevos conceptos en aterogénesis coronaria. *Cardiovascular Risk Factors* 2000; 6: 369-76.
15. Griffin J, Fernández J, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 386-94.
16. Calabresi L, Gomaraschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 656-61.
17. Chobanian A, Dzau V. Renin angiotensin system and atherosclerosis vascular disease. In Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 237-42.
18. Nehler M, Taylor L, Porter J. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997; 6: 559-67.
19. Malinov M. Plasma homocysteine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem* 1995; 41: 173-6.
20. Streifler J, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela BA, Dardik R, et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke* 2001; 32: 2753-8.
21. Espinola-Klein C, Rupprecht M, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, et al. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 2581-6.
22. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes I. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
23. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J.

- The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes II. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
24. Hutter R, Sauter B, Fallon J. Macrophages and carotid plaques are prone to apoptosis and tissue factor expression. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 288A.
 25. Tedgui A, Mallar Z. Apoptosis as a determinant of atherotrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-6.
 26. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
 27. Corti R, Badimon JJ. Biologic aspects of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 616-25.
 28. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
 29. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 847-77.
 30. Di Napoli M, Papa F. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 1763-71.
 31. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
 32. Iyigün I. C-reactive protein in ischemic stroke. Letter to editor. *Stroke* 2002; 33: 2146.
 33. Folsom A. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001; 86: 366-73.
 34. Davies M, Richardson P, Woolf N, Katz D, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
 35. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernández-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95: 594-9.
 36. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuéllar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090-7.
 37. Rapaport S, Vijaya L. The tissue factor pathway: How it has become a 'prima ballerina'? *Thromb Haemost* 1995; 74: 7-17.
 38. Bauer K. Activation of the factor VII-tissue factor pathway. *Thromb Haemost* 1997; 78: 108-11.
 39. Fuster V, Fayad Z, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (Suppl 2): S5-9.
 40. Jander S, Sitzer M. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis. Association with plaque destabilization. *Stroke* 2001; 32: 850-4.
 41. Westmuckett AD, Lupu C, Goulding DA, Das S, Kakkar VV, Lupu F. In situ analysis of tissue factor-dependent thrombin generation in human atherosclerotic vessels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 904-11.
 42. Golino P, Ragni M, Cimmino G, Forte L. Role of tissue factor pathway inhibitor in the regulation of tissue-factor dependent blood coagulation. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 67-80.
 43. Abumiya T, Yamaguchi T, Terasaki T, Kokawa T, Kario K, Kato H. Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor activity in ischemic stroke patients. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1050-4.
 44. Caplice NM, Mueske CS, Kleppe LS, Simari RD. Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity. *Circulation* 1998; 98: 1051-7.
 45. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozepe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999; 99: 1780-7.
 46. Harker LA, Hanson SR, Wilcox JN, Kelly AB. Antithrombotic and antileision benefits without hemorrhagic risk by inhibiting tissue factor pathway. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 1): S76-82.
 47. Pawshe AB, Golino P, Ambrosio G, Migliaccio F, Ragni M, Pascucci I, et al. A monoclonal antibody against rabbit tissue factor inhibits thrombus formation in stenotic injured rabbit carotid arteries. *Circ Res* 1994; 74: 56-63.
 48. Ragni M, Cirillo P, Pascucci I, Scognamiglio A, D'Andrea D, Eramo N, et al. Monoclonal antibody against tissue factor shortens tissue plasminogen activator lysis time and tissue factor-dependent thrombin generation in human atherosclerotic vessels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 904-11.
 49. Sambola A, Hathcock J, Osende J. Increased circulating tissue factor and blood thrombogenicity in type-2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 202A.

50. Doshi SN, Marmor JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. Crit Care Med 2002; 30 (Suppl 5): S241-50.
51. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Strategy for ensuring a better future for the vessel wall. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl 4): S31-4.

**ATEROMATOSIS Y ATEROTROMBOSIS
CAROTÍDEA. IMPLICACIÓN DEL
FACTOR TISULAR**

Resumen. Introducción. Los procesos implicados en la génesis y progresión de la enfermedad aterosclerótica todavía no se conocen bien; es posible que, a lo largo de los años, el crecimiento de las placas ateroscleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con períodos de inactividad relativamente interrumpidos por otros de rápida evolución. Desarrollo. Se comentan los estadios diferenciados en la patogénesis de la aterosclerosis, así como el papel que desempeña el factor tisular (FT) en la aterotrombosis. Investigaciones recientes destacan la importancia de la vía del FT, anteriormente denominada vía extrínseca del sistema de la coagulación, que es el principal sistema de coagulación *in vivo*, y lo consideran el principal regulador de la coagulación, de la hemostasia y de la trombosis. El proceso procoagulante se inicia cuando, tras romperse la placa aterosclerótica, se expone a la circulación sanguínea el núcleo graso y su contenido en FT se hace accesible a las pequeñas cantidades de factor VIIa que circulan por la sangre, iniciándose así la deposición plaquetaria y la cascada de la coagulación. Conclusión. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos sobre las lesiones ateroscleróticas carotídeas con fármacos anticoagulantes cuyo principal mecanismo de acción se centra en la inhibición de la vía del FT. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 64-76]

Palabras clave. Ateromatosis carotídea. Aterosclerosis. Aterotrombosis carotídea. Factor tisular. Lipoproteínas. Placa fibrosa. Sistema de coagulación.

**ATEROMATOSE E ATEROTROMBOSE
CAROTÍDEA. ENVOLVIMENTO DO
FACTOR TECIDUAL**

Resumo. Introdução. Os processos envolvidos na génesis e progressão da doença aterosclerótica não são bem conhecidas; é possível que, ao longo dos anos, o crescimento das placas ateroscleróticas seja descontínuo em vez de linear, com períodos de inatividade relativa interrompidos por outros de rápida evolução. Desenvolvimento. Comentam-se os estadios diferenciados na patogénesis da aterosclerose, assim como o papel que desempenha o factor tecidual (FT) na aterotrombose. Investigações recentes destacam a importância da via do FT, anteriormente denominada via extrínseca do sistema de coagulação, que é o principal sistema de coagulação *in vivo*, e consideram-no o principal regulador da coagulação, da hemostase e da trombose. O processo pró-coagulante tem início quando, após ruptura da placa aterosclerótica, expõe-se à circulação sanguínea o nucelo gordo e o seu conteúdo de FT torna-se acessível às pequenas quantidades de factor VIIa que circulam no sangue, dando início à deposição plaquetária e à cascata da coagulação. Conclusão. Actualmente estão a realizar-se ensaios clínicos sobre as lesões ateroscleróticas carotídeas com fármacos anticoagulantes cujo principal mecanismo de acção centra-se na inibição da via do FT. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 64-76]

Palavras chave. Ateromatose carotídea. Aterosclerose. Aterotrombose carotídea. Factor tecidual. Lipoproteínas. Placa fibrosa. Sistema de coagulação.