

# Fisiopatología de la enfermedad aterotrombótica coronaria

J.J. Badimon<sup>a,c</sup>, L. Badimon<sup>b</sup> y V. Fuster<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Cardiovascular Biology Research Laboratory. <sup>c</sup>Cardiovascular Institute. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York.

<sup>b</sup>Unidad de Trombosis y Arteriosclerosis. Centro de Investigación y Desarrollo. CSIC. Barcelona.

## Introducción

La enfermedad aterotrombótica es una enfermedad difusa que empieza ya en la niñez y progresa de una manera asintomática durante la vida adulta; es a partir de la tercera o cuarta década cuando empieza a manifestarse clínicamente. Esta enfermedad afecta a todos los sujetos independientemente del sexo y la etnia. La velocidad de progresión y la gravedad de la enfermedad en las diferentes arterias afectadas (coronarias, aorta, carótidas, cerebrales e incluso las arterias periféricas) están moduladas por la presencia de ciertos factores de riesgo, como hiperlipemia, hipertensión, diabetes, tabaco, etc.<sup>1,2</sup>.

La enfermedad aterotrombótica está caracterizada por el engrosamiento y el endurecimiento de la pared de las arterias debido a la acumulación en el espacio subendotelial de material lipídico, tejido fibroso, depósitos de calcio y otros productos sanguíneos. El engrosamiento de la pared arterial trae consigo la reducción del lumen arterial llegando incluso a disminuir el flujo sanguíneo y desarrollando episodios isquémicos distales a la zona de estrechamiento. Bajo un punto de vista clínico, debemos considerar esta enfermedad como una entidad patológica única que puede afectar a diferentes arterias de nuestro organismo. De hecho, estudios epidemiológicos han demostrado que la existencia de sintomatología clínica de enfermedad arteriosclerótica en alguna de las arterias no coronarias está asociada con un riesgo mucho más elevado de sufrir un episodio coronario agudo en el futuro.

Basado en la observación anatomopatológica de las arterias arterioscleróticas, inicialmente se pos-

tuló el dogma de que cuanto mayor fuese el estrechamiento del lumen residual de las arterias coronarias, mayor era el riesgo de sufrir un episodio coronario agudo. Este dogma llevó al desarrollo de intervenciones terapéuticas –como la angioplastia y *stents*– basadas en la normalización del lumen ocluido. Hoy día, se ha comprobado claramente que la composición de las lesiones arterioscleróticas, y no tanto la gravedad de la estenosis, es el principal determinante del desencadenamiento de los episodios isquémicos agudos. Por ello, la posibilidad de identificar la composición de las lesiones arterioscleróticas representaría una gran ayuda en la estratificación de los pacientes cardiovasculares en función del riesgo de sufrir episodios cardíacos agudos. Además, ayudaría en la selección del tratamiento más idóneo en función de las condiciones intrínsecas que afecten a cada paciente.

La enfermedad cardíaca coronaria y sus complicaciones trombóticas constituyen la mayor causa de mortalidad y morbilidad en las sociedades desarrolladas. Las estadísticas estadounidenses más recientes indican que uno de cada tres ciudadanos norteamericanos será víctima de la morbilidad y/o mortalidad de esta enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Mucho más importante es el hecho de que el impacto social de esta enfermedad en el futuro no es mucho más halagüeño; de hecho, las predicciones indican un incremento en la incidencia de esta enfermedad. Las razones más importantes son, por un lado, el envejecimiento de la población en los países desarrollados, con el consiguiente incremento de enfermedades valvulares y fallo cardíaco; mientras que en los países en vías de desarrollo, el “progreso” va unido a la aceptación de hábitos “no saludables”, que incluyen una mayor ingestión de grasas en la dieta, con el consiguiente impacto sobre la obesidad y la diabetes, y el incremento en el consumo de tabaco, así como una vida mucho más sedentaria y con mayor estrés. Todo ello manten-

Correspondencia: Dr. J.J. Badimon.  
Profesor de Medicina. Director del Cardiovascular Biology Research Laboratory. Cardiovascular Institute.  
Mount Sinai School of Medicine. New York, NY-10029.  
Correo electrónico: Juan.Badimon@mssm.edu

drá las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de mortalidad y morbilidad en nuestra sociedad<sup>3</sup>.

Esta revisión describirá los procesos responsables de la iniciación y el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica, el papel del trombo y la trombosis en la progresión de la enfermedad aterosclerótica y como desencadenante de los episodios isquémicos agudos y, finalmente, discutiremos con brevedad las posibles dianas terapéuticas.

### Desarrollo de las lesiones arterioscleróticas

Estudios anatomopatológicos han demostrado claramente la existencia de lesiones arteriales ya desde la más tierna edad en la mayoría de los sujetos de los países industrializados. La progresión y disrupción de estas lesiones en ciertas situaciones producen complicaciones tromboateroscleróticas con una gran mortalidad y morbilidad<sup>1,2</sup>.

Entre las diferentes teorías postuladas sobre el origen y el desarrollo de la arteriosclerosis, las que han recibido una mayor aceptación son las teorías trombogénica<sup>4</sup> y la lipídica<sup>5</sup>. Podemos englobar estas dos teorías en una teoría multifactorial<sup>1</sup> (fig. 1) que apunta a un proceso crítico y común como es la disfunción endotelial. De hecho, hoy día se considera la disfunción endotelial como el primer proceso patológico de la enfermedad arteriosclerótica.

El endotelio es la capa monocelular que recubre la superficie luminal de todo nuestro árbol vascular separando la pared de la sangre circulante. Su importancia fisiopatológica está basada tanto en su magnitud –se calcula una superficie endotelial de más de 150 m<sup>2</sup>– como en la situación geográfica que le permite regular la fluidez luminal de la sangre y la vasoreactividad y permeabilidad de la pared. El endotelio responde de una manera inmediata a cambios hemodinámicos y/o señales generadas por la sangre. El endotelio está expuesto a tres tipos de fuerzas mecánicas: a) la presión de la fuerza hidráulica de la sangre; b) el estrés circunferencial a consecuencia de la vasoactividad de la pared vascular, y c) las fuerzas de cizalladura (*shear rate*) resultantes de la velocidad de la sangre y el radio vascular. De todas ellas, el *shear rate* es la que desempeña un papel más importante porque estimula la liberación de agentes vasoactivos e induce cambios en la expresión de diferentes genes, metabolismo celular e incluso en la morfología de las células endoteliales<sup>6,8</sup>. La correlación existente entre la disfunción endotelial y las áreas de *shear rate* bajo está ilustrada por la elevada incidencia de lesiones arterioscleróticas en las áreas de curvatura o puntos de bifurcación del sistema arterial<sup>7,8</sup>. La in-

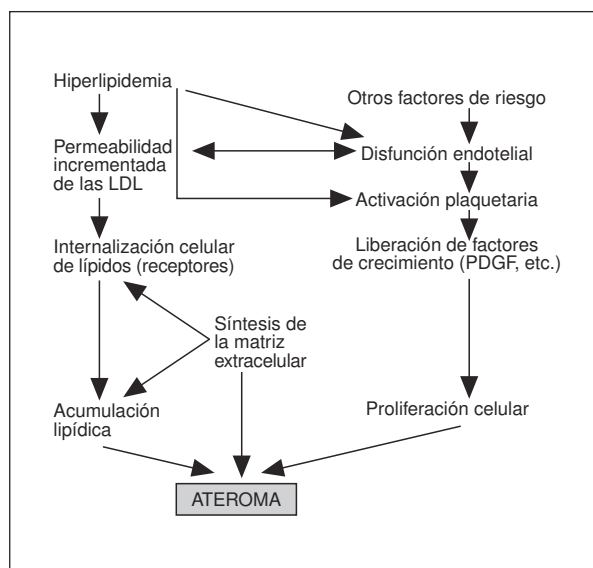


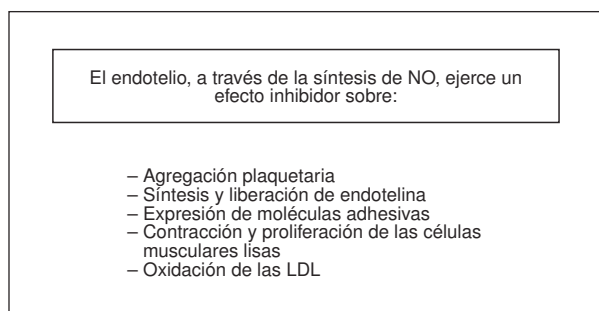
Figura 1. Teoría multifactorial de la arteriosclerosis unificando las teorías lipídica y trombogénica.

ducción y/o represión de genes inducidas por los cambios de *shear stress* están mediadas por unos elementos SSRI's (*shear stress responding element*) situados en el gen<sup>6,8,9</sup>.

Mucho más importante es el hecho de que el endotelio funciona como fuente y diana para una serie de agentes vasoactivos. Estos agentes liberados por las células endoteliales son capaces de desarrollar sus actividades endocrinas y paracrinas, no únicamente sobre el endotelio sino también sobre las células musculares lisas vecinas. Las células endoteliales sanas, al interaccionar con los agonistas adecuados, generan una serie de procesos citosólicos que activan la enzima no sintetasa, responsable de la síntesis y liberación de óxido nítrico (NO, también conocido como EDRF). Este agente tiene un claro efecto vasodilatador, antitrombótico, anti-proliferativo, antiapoptótico y antiinflamatorio. El endotelio sano es capaz de desarrollar su actividad protectora frente a la enfermedad arteriosclerótica a través de los múltiples procesos regulados por el EDRF-NO (fig. 2).

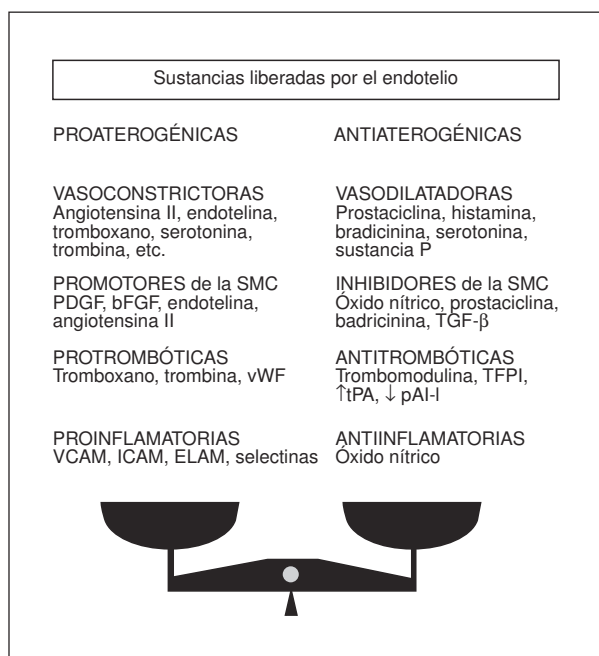
La activación de las células endoteliales induce una disminución en la síntesis de EDRF/NO con la consiguiente reducción de sus actividades beneficiosas y genera con ello un ambiente proarteriosclerótico que facilita la formación y el desarrollo de lesiones arterioscleróticas.

El endotelio regula una serie de procesos bioquímicos y moleculares, como son la permeabilidad vascular a las lipoproteínas plasmáticas, expresión de proteínas adhesivas, reclutamiento de monoci-



**Figura 2.** Esquema de los procesos regulados por un endotelio sano mediante la liberación de NO sobre un *background* de un cultivo de células endoteliales humanas. La célula endotelial sana reacciona frente a sus agonistas activando la NO-sintasa con el consiguiente incremento en la síntesis y liberación de NO. En presencia de un endotelio disfuncional, existe una inhibición de la liberación del NO y de los efectos antiaterogénicos mediados por éste.

tos, liberación de agentes con actividad pro y anti-trombótica, factores de crecimiento y sustancias vasoactivas<sup>10,11</sup> (fig. 3). De ahí la importancia capital que tiene la disfunción endotelial en varios procesos patológicos, como aterosclerosis, trombosis, etc. Estas evidencias han supuesto un desvío de la hipótesis inicial (*response-to-injury*) que requería la existencia de una lesión endotelial como la primera evidencia de la enfermedad aterotrombótica. Hoy sabemos que una simple disfunción de la acti-



**Figura 3.** Mecanismo protector del endotelio. El endotelio es capaz de proteger la integridad del árbol arterial al mantener el equilibrio entre la síntesis y la liberación de una serie de agentes pro y antiaterogénicos.

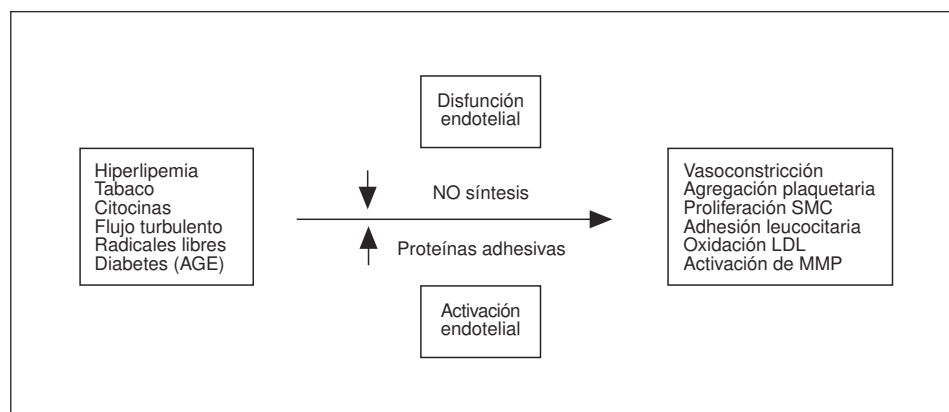
vidad endotelial es suficiente para desencadenar los procesos proateroscleróticos. La importancia de la disfunción endotelial está claramente ilustrada por la relación directa existente entre los factores de riesgo cardiovascular (tabaco, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, diabetes, inflamación, etc.) y la disfunción endotelial (fig. 4). Mucho más importante es la observación de que el tratamiento efectivo de estos factores de riesgo conlleva una normalización de la actividad endotelial.

#### Génesis y desarrollo de las lesiones arterioscleróticas

Las zonas de *shear rate* bajo el árbol vascular son más propensas a desarrollar lesiones arterioscleróticas. Estas zonas, como ya hemos comentado anteriormente, presentan una permeabilidad incrementada a las proteínas y células plasmáticas. Entre las diferentes proteínas plasmáticas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las que van a desarrollar un papel más importante en el proceso aterogénico. La acumulación de las LDL en el espacio subendotelial es una consecuencia de la interacción entre la apoproteína B y los glucosaminoglicanos de la pared arterial<sup>12</sup>. Estas LDL son transformadas o modificadas en el espacio subendotelial mediante lipólisis, agregación y/u oxidación a través de los radicales libres. Estas lipoproteínas "modificadas" inician una reacción inflamatoria facilitando el reclutamiento e internalización del sistema monocito/linfocito<sup>13</sup>. Esto llevó a postular que la enfermedad arteriosclerótica podría ser considerada como un proceso crónico inflamatorio<sup>14,15</sup>. La activación de las células endoteliales está asociada a la expresión de unas proteínas adhesivas de la superfamilia de las selectinas (L-selectina y P-selectina). Estas proteínas se unen a los ligandos (carbohidratos) de la superficie de los leucocitos y estimulan la marginación de los monocitos circulantes desde el centro del torrente sanguíneo hacia la superficie endotelial donde se van a adherir. Este proceso de marginación y adhesión de los monocitos sobre la pared endotelial activada se conoce como *homing*. La transcripción de la expresión de estas proteínas adhesivas está regulada por el factor nuclear NF- $\kappa$ B<sup>16,17</sup>. La expresión de las selectinas va seguida de la expresión de las proteínas adhesivas de la familia de las ELAM (endotelio-leucocito adhesión moléculas; ICAM y V-CAM). Estas proteínas facilitan la internalización de los monocitos-linfocitos adheridos en la pared vascular.

El papel de estas proteínas en la aterogénesis se ha podido demostrar en estudios de aterosclerosis experimental en modelos de ratones transgénicos

Figura 4. Factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial. La presencia de los factores de riesgo cardiovascular induce la activación y la disfunción del endotelio. Esta activación está caracterizada por la reducción de la síntesis de NO y un incremento en la expresión de proteínas adhesivas, facilitando de esta manera el proceso de aterogénesis.



deficientes en estas proteínas adhesivas. La supresión de P y E-selectinas, ICAM o MCP-1 ha demostrado una cierta protección frente al desarrollo de arteriosclerosis experimental en ratones transgénicos<sup>18,19</sup>. La relevancia clínica de estas proteínas se ha puesto de manifiesto en varios estudios, incluyendo el PHS, que han asociado los valores elevados de estas proteínas con una incidencia mayor de episodios cardiovasculares isquémicos<sup>21,22</sup>.

Una vez formada la lesión arterial inicial, si los factores de riesgo cardiovasculares (tabaco, hiperlipidemia, diabetes, etc.) responsables de la formación de esta lesión inicial están todavía presentes, se forma un círculo vicioso que acaba por perpetuar estos procesos aterogénicos ya descritos. Los macrófagos y linfocitos activados liberan enzimas hidrolíticas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que van a producir el engrosamiento de la lesión vascular. El engrosamiento de la pared se verá acelerado por la síntesis incrementada de componentes de la matriz extracelular (colágeno, elastina, etc.). La acumulación intracelular de material lipídico (macrófago y/o células musculares lisas) llega a un nivel en que el efecto citotóxico sobrepasa la capacidad de almacenamiento, produciendo la muerte celular, zonas de necrosis celular y depósitos lipídicos extracelulares característicos de lesiones más avanzadas. Si bien las arterias son capaces de dilatarse para compensar (*remodeling*) este engrosamiento inicial de la pared, llega un momento en que este proceso sobrepasa el remodelado vascular afectando el lumen arterial<sup>23</sup>. La composición de las lesiones arterioscleróticas también tiene un gran efecto modulador sobre el proceso de remodelado vascular. Un estudio reciente, que utiliza las técnicas de ultrasonido intravascular (IVUS), ha demostrado un mayor remodelado positivo asociado a placas lipídicas, mientras que las fi-

bróticas no sufrían remodelado o éste era negativo, por lo que disminuía el lumen arterial. Aunque el uso del IVUS demostraba que el volumen de la lesión podía llegar a ser similar en ambos casos, pero el grado de estenosis era mucho mayor en las placas fibróticas. Esta observación puede ser la razón principal por la que los estudios basados en las dimensiones del lumen (patológicos o angiográficos) hayan concluido que las placas de alto riesgo no suelen ser muy estenóticas, a pesar de que los cambios arterioscleróticos sean similares o incluso superiores en las lesiones lipídicas<sup>24</sup>.

Algunos estudios recientes, que utilizan técnicas de resonancia magnética, han indicado la posibilidad de visualizar *in vivo* las lesiones arterioscleróticas. Nosotros hemos aplicado esta técnica de imagen no invasiva en la monitorización del efecto de un tratamiento hipolipidémico en la evolución de lesiones arterioscleróticas humanas. Este estudio indicó que, a pesar de obtener un efecto hipolipemiente sistémico en las 4-5 semanas después de iniciado el tratamiento con simvastatina, se requiere un mínimo de 12 a 24 meses de tratamiento para poder obtener unos efectos significativos en la reducción del volumen de las lesiones arterioscleróticas<sup>25,26</sup>.

La transformación de las LDL acumuladas en el espacio subendotelial es un estímulo inflamatorio muy importante para el endotelio y las células musculares lisas de la media va a continuar, no únicamente a través de los radicales libres sino mediante la acción de otras enzimas también presentes en la pared arterial arteriosclerótica (mieloperoxidasas, fosfolipasas, etc.) o a través de la glucosilación, como en el caso de la diabetes<sup>27-29</sup>. Estas LDL transformadas, además de inducir la expresión de VCAM, ICAM y E-selectina a través del factor nuclear de transcripción NF- $\kappa$ B, también activan la transcripción de genes responsables de la síntesis

sis de agentes quimiotácticos, como MCP-1 y M-CSF. El factor  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  también incrementa la síntesis y la liberación de las citocinas IL-1, IL-2 y IL-6, que a su vez activan las células inflamatorias perpetuando el proceso de acumulación celular en el espacio subendotelial<sup>17</sup>.

Los monocitos/macrófagos de la pared se transforman en macrófagos espumosos al incrementar su contenido lipídico al fagocitar las LDL oxidadas acumuladas en la pared arterial. Estos macrófagos espumosos son el componente celular más importante de las estrías grasas<sup>30,31</sup>. Las células espumosas liberan agentes quimiotácticos que van a activar las células musculares lisas de la capa media. Estas células musculares lisas activadas emigran hacia la íntima, atravesando la lámina elástica interna, sufriendo un cambio en su fenotipo. Estas células, que en la media, bajo su fenotipo "constrictor", eran responsables de la vasoactividad arterial, al atravesar la media se transforman en "sintéticas" y son las responsables de la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (colágenos, elastina, etc.) que van a fomentar el engrosamiento de la capa íntima reduciendo el lumen arterial.

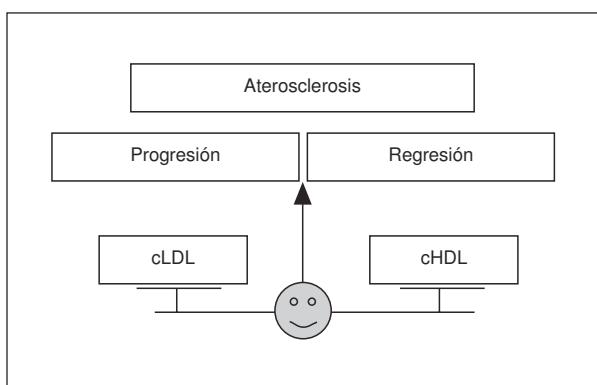
El proceso de internalización celular del material lipídico tiene lugar a través de dos mecanismos, uno de ellos es mediado por el receptor clásico de las LDL descrito por Goldstein et al<sup>32</sup>. Este mecanismo es regulable por los valores de colesterol intracelular. El otro mecanismo no es regulable y es mediado por los receptores *scavengers* (SR-A y CD-36). El papel de este mecanismo ha sido demostrado por estudios con animales transgénicos deficientes de estos receptores; estos animales poseen una re-

sistencia a la inducción de lesiones arterioscleróticas<sup>33</sup>. El problema de los mecanismos no regulables es que, en tanto y en cuanto las células estén en un medio rico en material lipídico, continuarán internalizándolo, independientemente del contenido lipídico intracelular. El contenido de colesterol intracelular tiene un efecto regulador a la baja sobre los receptores clásicos de las LDL. El colesterol libre intracelular es esterificado a través de la acción de la enzima ACAT. Los ésteres de colesterol son menos citotóxicos y bioquímicamente más estables. La imposibilidad de regular la internalización conlleva una acumulación desmesurada de material lipídico intracelular que puede llegar a producir la muerte de la célula, debido a estímulos inflamatorios o a procesos apoptóticos<sup>34</sup>.

#### *Lipoproteínas de alta densidad y el transporte reverso de colesterol*

El mecanismo fisiológico protector frente a una acumulación excesiva de material lipídico es a través de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las HDL desempeñan un papel decisivo en el transporte reverso del colesterol. Los mamíferos sólo pueden metabolizar el colesterol en el hígado y, por tanto, se requiere un mecanismo de transporte del colesterol acumulado en los tejidos extrahepáticos hasta el hígado para su metabolismo y eliminación. El depósito de lípidos en la pared vascular es consecuencia de un desequilibrio entre los procesos de entrada y salida de colesterol en la pared arterial. El mecanismo de entrada de lípidos en la pared arterial está directamente relacionado con los valores de LDL, mientras que el eflujo, transporte desde la pared hacia el hígado, es dependiente de los valores de HDL. Por ello, la acumulación de material lipídico en la pared arterial podría producirse tanto por un transporte excesivo hacia la pared (valores elevados de LDL) como por una remoción disminuida (valores reducidos de HDL) (fig. 5). El papel protector frente a la enfermedad arteriosclerótica de unos valores incrementados de HDL se ha demostrado de forma experimental y en estudios de población, tanto epidemiológicos como de intervención.

La hipótesis inicial del efecto antiaterogénico de las HDL fue postulada por Glomset<sup>35</sup>. Posteriormente, fue corroborada de una manera directa en nuestros estudios con conejos arterioscleróticos, donde la administración de HDL homólogas no sólo inhibió la progresión sino que incluso facilitó la regresión de lesiones aórticas previamente establecidas<sup>36,37</sup>. Nuestras observaciones han sido posteriormente confirmadas con modelos experimentales transgénicos.



**Figura 5.** Esquema del impacto del equilibrio entre los mecanismos de entrada y salida de colesterol a los tejidos extrahepáticos sobre la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. Una reducción de las HDL o un incremento en las LDL provocará la progresión de la arteriosclerosis; por otro lado, la reducción de los valores de LDL o un incremento en las HDL facilitaría la inhibición de la progresión o incluso la posible regresión de las lesiones arteriales.



cos, donde la expresión incrementada de apo A-I fue asociada con una resistencia a la aterosclerosis inducida por dietas aterogénicas en ratones y conejos<sup>38,39</sup>. Otra evidencia fue la movilización del material lipídico acumulado en las lesiones arteriales en ratones deficientes en Apo E por la administración de elevadas cantidades de apo A-I Milano recombinante<sup>40</sup>. Recientemente, se ha descrito el efecto antiaterogénico de la administración oral de un péptido-mimético de las apoproteínas Apo A-I en ratones Apo E KO<sup>41</sup>.

En el ser humano, las primeras evidencias provinieron de estudios epidemiológicos de observación. Un metaanálisis de cuatro estudios prospectivos (Framingham Heart Study, Lipid Research Clinic [LRC], Prevalence Mortality Follow-up Study, Coronary Primary Prevention Trial Control Group, y Multiple Risk Factor Intervention Trial Control Group) demostró que por cada 1 mg/dl de incremento en la cifra de cHDL existía una reducción del 2-3% en el riesgo coronario en varones y mujeres, respectivamente<sup>42</sup>. Es importante destacar que esta correlación era independiente de la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular establecidos, como edad, obesidad, LDL, tabaco, etc.

Evidencias similares se obtuvieron en un gran número de estudios posteriores, como el PROCAM y, más recientemente, el Texas/AFCAPS<sup>43,44</sup>.

Basándose en estas evidencias epidemiológicas, se iniciaron los estudios de intervención. El primero de ellos fue el Helsinki Heart Study (HHS). Este estudio de prevención primaria, aleatorizado, incluyó a más de 4.000 varones hiperlipémicos que fueron aleatorizados entre placebo y gemfibrozilo<sup>45</sup>. La administración de gemfibrozilo redujo en un 34% el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Un análisis de regresión multifactorial demostró que el efecto beneficioso era debido al 11% de incremento en las HDL, así como al 11% de reducción en las LDL<sup>46</sup>. Un estudio similar, pero en prevención secundaria, fue el Veterans Administration HDL Intervention Trial (VA-HIT). Este estudio aleatorizó a pacientes con enfermedad cardíaca coronaria entre gemfibrozilo y placebo. Los valores de HDL se incrementaron un 6% durante el tratamiento con reducciones de un 4% en el colesterol total y un 31% en los triglicéridos, sin cambios en los valores de LDL.

Más recientemente se realizó el Bezafibrate Infarction Program (BIP), un estudio a doble ciego, de prevención secundaria en el que 3.090 pacientes con valores reducidos de HDL (< 45 mg/dl) y unas cifras de hipercolesterolemia moderadamente altas (212 mg/dl), con aleatorización a placebo y bezafi-

brato. Tras un seguimiento de 6 años, sólo se observó una tendencia hacia un efecto significativo<sup>46</sup>.

Entre los varios y diferentes mecanismos de acción postulados para explicar el efecto antiaterogénico de las HDL, cuatro son los generalmente aceptados: *a)* transporte reverso de colesterol; *b)* efecto antioxidante mediado a través de la paraoxonasa en la inhibición de la oxidación de las LDL; *c)* reducción de los valores de expresión de las moléculas de adhesión vasculares (selectinas, ICAM, VCAM, etc.) que facilitan la adhesión de los monocitos circulantes a la pared arterial, y *d)* un incremento de la capacidad fibrinolítica endógena. De todos ellos, el mecanismo más aceptado parece ser el transporte reverso de colesterol.

Las líneas maestras del NCEP americano recientemente publicadas<sup>47</sup>, han remarcado la importancia de los valores de cHDL al recomendar la inclusión de un análisis fraccionado lipoproteínico con el primer análisis del perfil lipídico. También recomienda que los valores de cHDL reducidos (< 40 mg/dl) deben de ser considerados como un factor de riesgo importante y deben ser objeto de intervención, ya sea por cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) o incluso de forma farmacológica.

#### *Papel de la apoptosis celular en la génesis de las lesiones arterioscleróticas*

La apoptosis es una forma de muerte celular que se diferencia de los procesos de muerte necrótica (o "natural") por el arrugamiento de la célula, condensación de la cromatina y la formación de vesículas membranosas que serán fagocitadas por las células vecinas. La apoptosis es un proceso esencial para el desarrollo de los órganos ya que, en condiciones normales, permite eliminar células dañadas. Los procesos apoptóticos están regulados a través de dos mecanismos predominantes: uno mediado por factores como el Fas y el otro de forma mitocondrial; los dos mecanismos convergen en un punto común que es la activación de unas proteasas específicas conocidas como caspasas<sup>48,49</sup>. Este proceso de muerte controlada o apoptosis puede ser iniciado por una gran variedad de estímulos como citocinas, radiación ultravioleta o ionizante, toxinas e incluso agentes quimioterapéuticos. Por ello, y basándose en la teoría de que la enfermedad arteriosclerótica podría ser considerada un proceso inflamatorio, se ha postulado que agentes proinflamatorios pueden desencadenar la apoptosis de las células endoteliales, iniciando de esta manera la cadena de procesos bioquímicos y moleculares que llevarán a la formación de lesiones arterioscleróticas<sup>50,51</sup>.

La interacción entre los receptores miembros de la superfamilia del TNF (factor de necrosis tumoral), como el Fas-FasL (Fas Ligand) y TNF- $\alpha$ , con los ligandos apropiados desencadena una serie de señales de transducción que activarán las caspasas enzimáticas. La interacción ligando-receptor activa los llamados "centros activos de muerte" (*death domain*, DD) del receptor en el citosol celular. Estos DD se unen y activan la enzima procaspasa-8. Una vez activada, la caspasa-8 inicia una cadena de procesos proteolíticos activando la caspasa-3. Ésta es capaz de activar sucesivamente las caspasas -2, -6, -7 y -9, así como las polimerasas de reparación del ADN (PARP). Esta cadena de episodios intracelulares va a provocar la translocación de fosfatidil-serina (PS) a la superficie celular, la condensación de la cromatina nuclear, la formación de vesículas membranosas y, por último, la muerte celular.

Uno de los procesos más característicos de la apoptosis es la externalización de la PS, un lípido que normalmente está restringido a una localización citosólica en la membrana celular. La elevación de los valores de calcio intracelular durante el proceso de apoptosis inhibe la actividad de la enzima translocasa, activándose la enzima scramblase fosfolípida responsable de la externalización de la PS<sup>52</sup>.

El equilibrio entre los procesos pro y antiapoptóticos es mantenido por la familia de los reguladores Bcl-2. Los reguladores más importantes son Bcl-2, Bcl-xL y A1. Estos factores antiapoptóticos desempeñan un papel muy importante, especialmente mitocondrial<sup>53</sup>. Estos factores inhiben la apertura de la permeabilidad en la transición de las mitocondrias, la depolarización de la membrana y la liberación del citocromo c. Además, el factor Bcl-2 reduce la externalización de PS por un mecanismo no totalmente definido inhibiendo la apoptosis celular<sup>52</sup>. Estos mismos procesos son activados por los factores homólogos proapoptóticos Bax, trBid y Bak. Éstos son capaces de inactivar los Bcl-2 al unirse a ellos formando un dímero inactivo.

Una expresión incrementada de FasL se ha detectado en la capa intimal de las lesiones arterioscleróticas humanas<sup>50,51</sup>. El efecto de cascada observado en la activación de las diferentes caspasas ha llegado a sugerir la posibilidad de interferir con estos procesos como una nueva diana terapéutica en el tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica y las lesiones de alto riesgo.

La apoptosis podría ser considerada como el vínculo de unión entre la inflamación y las complicaciones trombóticas de la enfermedad arteriosclerótica. La presencia de estímulos proinflamatorios (proteína C reactiva, citocinas, etc.)

favorecerían la apoptosis de los macrófagos localizados en las lesiones arteriales, incrementando la vulnerabilidad de estas lesiones y liberando su contenido de factor tisular. La rotura de estas lesiones ricas en factor tisular, al entrar en contacto con la sangre circulante, provocaría la formación aguda de un trombo de mayor magnitud y/o más estable, generando con ello un episodio isquémico de mayor gravedad.

#### *Heterogeneidad de las lesiones arteriales. Efecto sobre la vulnerabilidad y la trombogenicidad*

Hasta este momento nos hemos referido a una etiología común responsable del desarrollo de placas arteriales; pero la realidad es que existe una gran heterogeneidad entre las lesiones arterioscleróticas. Constituyen lesiones individualizadas, incluso en un mismo sujeto, lo que implicaría la existencia de los mismos factores de riesgo tanto genéticos como sistémicos; pueden variar tanto en composición como en consistencia<sup>54,55</sup>.

¿Existe alguna evidencia de la relación entre la composición de las lesiones arterioscleróticas y su progresión o incluso su impacto clinicobiológico? Las primeras evidencias surgieron de un estudio de Ambrose et al, en 1988, que indicaron que las lesiones arterioscleróticas no siguen un modelo lineal en su progresión; al contrario, es bastante impredecible con episodios de progresión repentina<sup>56</sup>. Algunos estudios posteriores también llegaron a unas conclusiones similares<sup>57,58</sup>. Un metaanálisis ha concluido que en pacientes fallecidos de causa cardiovascular, aproximadamente en un 70% el episodio fatal estaba asociado a la presencia de un trombo anclado sobre una lesión rota. Esta placa era generalmente excéntrica con un grado de estenosis menor del 50% y muy rica en material lipídico con un caparazón fibrótico muy pequeño con muestras de degradación de las fibras de colágeno. El material lipídico llegaba a representar más de la mitad del volumen de la lesión. Bajo el punto de vista celular, estas placas son bastante ricas en macrófagos a expensas de las células musculares lisas<sup>31,54,55,59-61</sup>. Estas características han llevado al uso del término "placa vulnerable", o mucho más recientemente "placa de alto riesgo". Este último término incluiría todas aquellas lesiones arterioscleróticas que sin tener un centro lipídico extenso presentan otras características histológicas que también las predisponen a las complicaciones, incluyendo las placas carotídeas y de los miembros inferiores, que suelen presentar un grado de estenosis bastante más grave que las placas vulnerables de las arterias coronarias.

Al mismo tiempo, no podemos olvidar que un cierto número de episodios trombóticos ocurre en placas fibróticas supuestamente estables. Estos casos suelen tener lugar en sujetos jóvenes, generalmente mujeres, con diabetes y/o tabaco como principales factores de riesgo<sup>62</sup>. En estos casos asociados con un estado hipertrombótico, una simple erosión de la lesión es suficiente para desencadenar la complicación trombótica con sintomatología clínica.

La fragilidad o vulnerabilidad de las lesiones arterioscleróticas está modulada por varios factores. Algunos de ellos son extrínsecos y prácticamente imposibles de modificar; mucho más importantes son, desde el punto de vista terapéutico, los factores intrínsecos, como la composición bioquímica y/o celular de las lesiones arteriales. (La contribución de estos factores se comentará más adelante.) Estos factores intrínsecos pueden ser manipulados por cambios en el estilo de vida o intervenciones farmacológicas. Ya hemos comentado que una densidad elevada en macrófagos y/o linfocitos está asociada con una fragilidad incrementada de las lesiones. La vulnerabilidad de las lesiones es una consecuencia del balance entre los procesos responsables de la síntesis y la degradación del caparazón fibrótico que cubre las lesiones; estos procesos están muy influidos por ciertos mediadores inflamatorios. La liberación de  $\gamma$ -interferón por las células tipo T tiene un claro efecto inhibitor sobre la síntesis de los componentes de la matriz extracelular por las células musculares lisas; al mismo tiempo, los macrófagos activados liberan una serie de enzimas, metaloproteinasas, capaces de degradar el cemento de unión (colágeno, elastina, etc.) que le da la rigidez a los casquetes fibrosos<sup>63,64</sup>. Estudios más recientes han identificado en las lesiones arterioscleróticas unas cathepsinas elastolíticas, cathepsinas S y K, también reguladas por las citocinas inflamatorias, que son capaces de degradar la elastina<sup>65</sup>. Varios son los mecanismos que se han argumentado para explicar la expresión de las MMP en las lesiones vasculares, entre ellos hemos de mencionar la acumulación lipídica, las LDL oxidadas, la infección, la interacción entre el receptor CD-40 y su ligando (CD-40L). Esta última interacción puede provocar la producción de citocinas, MMP y moléculas de adhesión. Algunos estudios experimentales sobre arteriosclerosis realizados en animales CD-40 null refieren el desarrollo de unas lesiones más pequeñas, fibrosas y con menor componente inflamatorio<sup>66</sup>. Existe un *cross-talk* entre las células T y el sistema/monocito-macrófago, las células musculares lisas y las endoteliales en las lesiones vascular-

res; por ejemplo, todas esas células, una vez activadas, expresan varios agentes inflamatorios, como TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, etc.<sup>14,67</sup>. A pesar de que no se conoce bien el mecanismo responsable de la disrupción de las placas vasculares, una degradación excesiva y/o una síntesis disminuida de los componentes de la matriz extracelular parece ser la causa principal de la vulnerabilidad de las lesiones arteriales. Hasta el momento se han descrito más de 11 de estas enzimas llamadas metaloproteinasas. Las metaloproteinasas están presentes en las zonas que rodean el corazón lipídico de las lesiones ateroscleróticas, y colocalizadas con los macrófagos y linfocitos T, y en menores cifras en las células musculares lisas e incluso endoteliales. Existen evidencias, tanto *in vivo* como *in vitro*, de la capacidad degradativa de las MMP<sup>63-65,68</sup>. El único problema respecto al papel de las metaloproteinasas en la rotura de las placas es que, a pesar de todas las evidencias humanas existentes sobre la presencia de MMP en las lesiones vulnerables, éstas no son corroboradas por los modelos transgénicos existentes hasta el momento, lo que quizá sugiere que la presencia de MMP no sea suficiente para la rotura de una lesión sino que tengamos que pensar en el equilibrio de los procesos de síntesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular<sup>68</sup>.

Otros factores que están asociados con la formación de lesiones fibrosas son los valores elevados de homocisteína, hipertensión y hormonas. La homocisteína facilita la proliferación de las células musculares lisas<sup>69</sup>. Estudios con ratas hipertensas espontáneas refieren unos valores elevados de PDGF, considerado el patrón de los factores de crecimiento<sup>70</sup>. La administración de estrógenos parece tener varias actividades antiaterogénicas, entre ellas se han descrito efectos sobre los valores lipídicos, la estimulación de la producción de prostaciclina y NO<sup>71</sup>; aunque las líneas maestras del recientemente publicado NCEP desaconseja su administración a mujeres posmenopáusicas<sup>47</sup>.

Ciertas lesiones presentan una progresión muy acelerada que parece ser trombótica en su origen. Evidencias patológicas y angiográficas han demostrado que un episodio de disrupción de una lesión, seguida de la formación de un trombo agudo y su posterior organización, son determinantes muy importantes en la progresión de estas lesiones, tanto de un modo asintomático como en pacientes con episodios isquémicos. Estudios angiográficos y anatomopatológicos han demostrado que las lesiones excéntricas con bordes irregulares generalmente representan placas rotas con hemorragia o trom-



bos superimpuestos en la región fragmentada o erosionada. Estos trombos pueden ser totalmente oclusivos o recanalizados. Estos trombos viejos y/o reorganizados son muy difíciles de diferenciar de los cambios que afectan a la pared arteriosclerótica<sup>72,73</sup>. De acuerdo con todas estas observaciones, la formación de trombos y su organización contribuyen a la progresión de las lesiones ateroscleróticas. En algunos casos se ha llegado incluso a constatar la existencia de varios episodios repetidos de formación y organización de trombos que pueden llegar eventualmente a ocluir de forma total la luz del vaso afectado<sup>31</sup>. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que generalmente las placas con una composición más fibrótica suelen seguir una progresión lineal y están asociadas con una mayor recanalización, seguramente debido a los efectos de un estrechamiento progresivo y continuado del lumen arterial.

*Factores predisponentes a la disrupción de las placas arterioscleróticas (fig. 6)*

El concepto de la disrupción o erosión de una placa arteriosclerótica es un factor muy importante en los síndromes aterotrombóticos y sus manifestaciones clínicas. Los factores que predisponen a la disrupción de una lesión arteriosclerótica pueden ser clasificados en dos grandes grupos: intrínsecos y extrínsecos. Los factores extrínsecos están relacionados con la localización geográfica y su proximidad a áreas de curvatura o zonas de bifurcación arterial. Por otro lado, los factores intrínsecos dependen en gran manera de la constitución de la lesión, tanto celular como bioquímica. Estos factores tienen una mayor importancia clinicobiológica porque pueden ser modificados por intervenciones dietéticas, de estilo de vida y farmacológicas.

Los factores extrínsecos dependen de las fuerzas mecánicas y hemodinámicas generadas como consecuencia del flujo sanguíneo y de la reactividad

arterial. La tensión circunferencial se refiere a la presión ejercida por la sangre sobre la pared arterial. Las condiciones hemorreológicas generadas en las zonas de curvatura combinadas con los procesos de vasomoción y de transmisión del impacto del ritmo cardíaco y flujo sanguíneo van a afectar en gran manera el caparazón de las lesiones coronarias. Cuando estas condiciones dinámicas impactan sobre zonas con diferente constitución (caparazón fibrótico y duro frente a corazón lipídico y mucho más fluido), como es el caso de las placas vulnerables, se genera una redistribución de la tensión a las estructuras adyacentes. Por ello, la diferente composición de las placas vulnerables, junto con la mayor tensión parietal que se genera en las arterias ligeramente estenosadas, según la ley de Laplace, son los factores responsables de la rotura de las lesiones<sup>74,75</sup>.

Otras fuerzas que también regulan la vulnerabilidad de las lesiones arteriales incluyen la flexión longitudinal y circular como consecuencia del latido cardíaco y de la propagación de la onda sanguínea. De hecho, se ha postulado que el efecto beneficioso de los bloqueadores beta se debe a la atenuación de estas fuerzas, disminuyendo la incidencia de rotura de las lesiones. Finalmente, el vasospasmo y la hemorragia intraplaquetaria, al comprimir el componente lipídico de las lesiones, pueden favorecer que éste se comporte como un volcán en erupción.

Entre los factores intrínsecos a las lesiones aterotrombóticas, tres son los que tienen una influencia mucho más decisiva en la vulnerabilidad de las lesiones:

*1. Tamaño y consistencia del corazón ateromatoso.* El tamaño y la consistencia del corazón lipídico tienen un papel determinante en la estabilidad de las lesiones. Basándose en evidencias aórticas obtenidas en estudios *post mortem*, se concluyó que aquellas lesiones donde el material lipídico ocupa aproximadamente más de 40% del volumen de la placa total deben de ser consideradas de alto riesgo de rotura con la subsecuente formación de trombo<sup>54,55</sup>. Con el uso de técnicas de imagen no invasivas en estudios preclínicos, nosotros hemos demostrado que es posible reducir el contenido lipídico de lesiones experimentales previamente establecidas, que pueden ser modificadas por diferentes tratamientos hipolipemiantes<sup>76-79</sup>; estas observaciones sugieren la posibilidad de estabilizar las placas vulnerables reduciendo su contenido lipídico. Más recientemente, estas observaciones experimentales se han corroborado en humanos<sup>25,80</sup>.

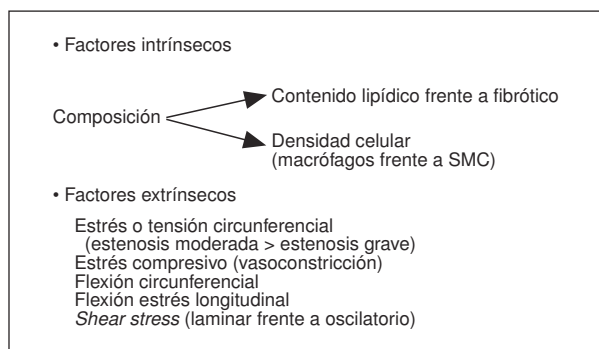


Figura 6. Factores intrínsecos y extrínsecos moduladores de la vulnerabilidad de las lesiones arterioscleróticas.

La posibilidad de usar estas técnicas de imagen para poder monitorizar la composición y el volumen de las lesiones arterioscleróticas puede ser un gran adelanto para la estratificación de los pacientes cardiovasculares y, al mismo tiempo, seleccionar el tratamiento más adecuado de acuerdo con las características intrínsecas a cada sujeto. Al mismo tiempo, facilitaría en gran medida la posibilidad de evaluar la eficacia de nuevas intervenciones terapéuticas, permitiendo reducir tanto el número como el período de seguimiento de los estudios futuros<sup>25,26,80,81</sup>.

**2. Estructura y dureza de las fibras de colágeno del casquete fibrótico.** La estructura y la resistencia son características muy importantes en la vulnerabilidad de las lesiones arterioscleróticas. Existe una gran variabilidad en el grosor, la celularidad, la dureza y la resistencia de los casquetes fibrosos de las lesiones vasculares; otra característica muy importante es la escasa vascularización de las placas fibrosas con respecto a las lesiones más lipídicas<sup>74</sup>.

Los casquetes fibróticos son mucho más delgados en las zonas de contacto con las áreas no ateroscleróticas; estas zonas suelen ser muy ricas en macrófagos. Las lesiones fibróticas tempranas tienen una gran densidad de células musculares lisas; estas células van desapareciendo a medida que la placas van progresando a unas lesiones más avanzadas. Se ha postulado que los procesos apoptóticos pueden ser una de las causas responsables para su desaparición<sup>14</sup>. Las zonas calcificadas y celulares de las lesiones fibróticas son mucho más resistentes que las acelulares<sup>82</sup>. Por otro lado, los sitios de rotura con trombo suelen ser muy pobres en células musculares lisas. La muerte de estas células, responsables en gran manera de la síntesis de la matriz extracelular parece ejercer un gran papel en la fragilidad de las placas. Varias citocinas y el ligando fas se han descrito capaces de inducir el proceso de apoptosis celular<sup>50,83</sup>.

**3. La existencia de un proceso inflamatorio mediado por la presencia de macrófagos activados.** Los monocitos circulantes son los precursores de los macrófagos de la pared y son la primera medida defensiva frente al estímulo inflamatorio desencadenado por la deposición de material lipídico en la capa intimal. Su papel principal es el de fagocitar el material lipídico acumulado en la pared. En los estadios más avanzados de la evolución de las lesiones vasculares, los macrófagos se transforman en una fuente de metaloproteinasas y otras enzimas capaces de lisar el material de unión de las cé-

Hipercolesterolemia  
Catecolaminas  
Tabaco  
Diabetes mellitus  
Homocisteína  
Lipoproteína(a)  
Estado hipercoagulable (fibrinógeno, Von Willebrand, factor tisular, factor VII, etc.)  
Estado hipofibrinolítico (PAI-1, etc.)

Figura 7. Factores sistémicos de riesgo cardiovascular cuya morbilidad se ha asociado a una trombogenicidad incrementada de la sangre.

lulas de las lesiones vasculares, facilitando su ruptura. Algunos estudios fisiopatológicos han confirmado la gran abundancia de macrófagos y/o linfocitos en las zonas de fractura de las lesiones fragmentadas<sup>60,61,64,68,84</sup>. Los macrófagos activados son capaces de liberar estas MMP con capacidad de degradar el caparazón fibrótico de las lesiones vasculares. Varias son las enzimas descritas, pero las que parecen desempeñar un papel más importante en la digestión del material fibrótico son las metaloproteinasas MMP-1, -3, y -9.

#### *Factores moduladores de la trombosis*

La ruptura de una placa arteriosclerótica pone al descubierto los componentes de la lesión, facilitando su interacción con la sangre circulante. Uno de los mayores determinantes de la trombogenicidad de las placas rotas es su contenido en factor tisular. Nosotros hemos demostrado que las lesiones humanas ricas en material lipídico son las que presentan una mayor trombogenicidad al ser expuestas a la sangre circulante<sup>85</sup>. Algunos estudios posteriores han demostrado que la trombogenicidad de las lesiones está relacionada con el contenido de factor tisular de las mismas<sup>86</sup>. Además, la trombogenicidad incrementada de estas lesiones lipídicas es prácticamente abolida cuando se neutraliza el factor tisular arterial con el inhibidor fisiológico de la cascada metabólica del factor tisular (TFPI)<sup>87</sup>.

Varios grupos han descrito una correlación directa entre ciertos factores sistémicos y una trombogenicidad incrementada de la sangre (fig. 7). Mucho más interesantes son las evidencias de que el control de estos factores sistémicos está unido a la normalización de la hipertrombogenicidad de la sangre observada en presencia de los valores incrementados de estos factores sistémicos. Entre ellos hemos de destacar la existencia de hiperlipidemia, y que la normalización de los valores de colesterol usando estatinas normalizó la trombogenicidad de la sangre<sup>88,94</sup>. Similarmente, nosotros hemos descri-

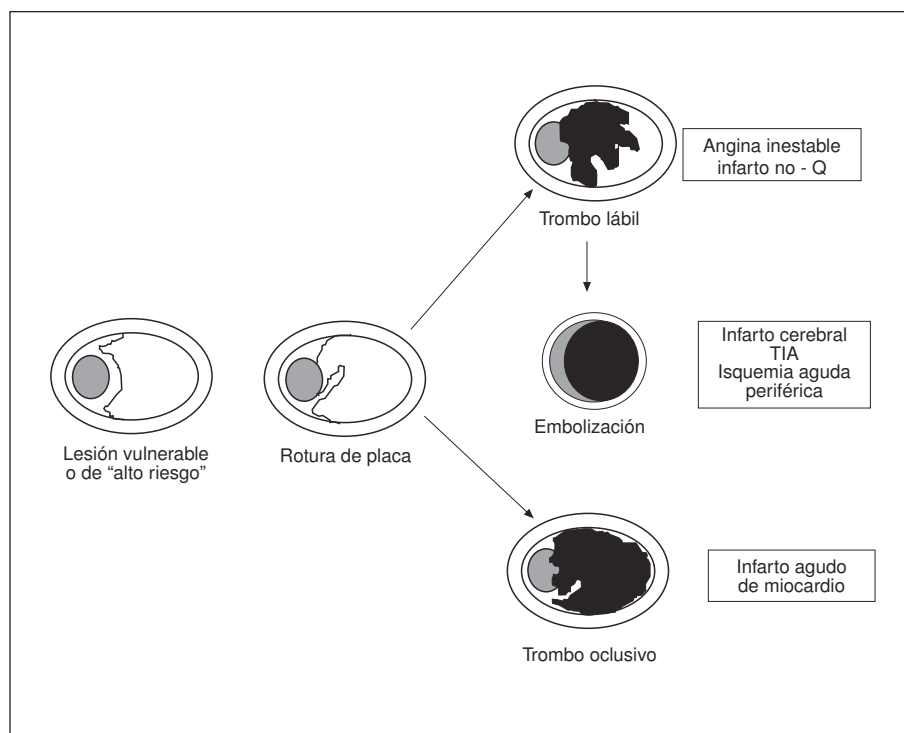


Figura 8. Hipótesis sobre el origen etiopatológico de los diferentes síndromes agudos coronarios.

to una trombogenicidad incrementada entre diabéticos con una glucemia mal controlada y cómo un control intensivo de la glucemia disminuye la trombogenicidad de la sangre con respecto a las condiciones de hiperglucemia<sup>89,90</sup>.

La aterosclerosis acelerada es una de las mayores complicaciones de la diabetes juvenil y, en un menor grado, también afecta a la diabetes mellitus de tipo 2. Los valores incrementados de glucemia y la glucosilación del colágeno, unido a la "tríada metabólica" (HDL bajas, LDL elevadas y triglicéridos elevados), parecen ser los mecanismos que asocian la diabetes con la enfermedad cardiovascular, parcialmente a través de una activación de las plaquetas y de la coagulación plaquetaria incrementada<sup>95</sup>.

Entre los diferentes factores sistémicos que pueden favorecer la trombosis local, unos valores incrementados de catecolaminas circulantes incrementan la reactividad plaquetaria y la generación de trombina<sup>91</sup>. Este mecanismo de activación plaquetaria puede desempeñar un papel muy importante porque podría ser el "vínculo de unión" entre el estrés emocional y/o estados depresivos<sup>92</sup>, las variaciones circadianas, el tabaco<sup>93</sup> y la elevada incidencia de complicaciones aterotrombóticas observadas en estas poblaciones de pacientes. Los valores elevados de catecolaminas, a través de la vasoconstricción arterial, también podrían favore-

cer los episodios de rotura de lesiones vulnerables, produciendo episodios cardíacos isquémicos.

Los valores elevados de Lp(a) y homocisteína también son considerados un factor de riesgo para la trombosis arterial y la enfermedad cardiovascular<sup>96,97</sup>. La apoproteína(a) tiene una gran homología con el plasminógeno y parece predisponer a estos pacientes a la trombosis arterial a través de una inhibición competitiva con el plasminógeno.

### Implicaciones clínicas (fig. 8)

La rotura de una placa arteriosclerótica y la exposición de su contenido a la sangre circulante pueden provocar la formación de un trombo agudo. La composición de la placa, unida a la presencia de factores sistémicos con un efecto protrombótico, modulará tanto la estabilidad como el tamaño del trombo formado. En caso de una rotura moderada, se pueden producir episodios de dolor debido a la isquemia generada como consecuencia de la oclusión del lumen arterial por la formación del trombo mural. Si el trombo es lábil, éste puede ser embolizado o desplazado por las fuerzas reológicas. Al desaparecer el trombo, desaparece la oclusión y también el dolor de pecho; pero la causa de la formación del trombo inicial está todavía latente y puede generar la formación de un nuevo trombo y un nuevo episodio de oclusión. Nosotros considera-

mos que esta sucesión de episodios es la base etiológica del síndrome de angina de pecho inestable o el infarto de miocardio sin onda Q.

El trombo embolizado puede viajar a través del árbol arterial hasta que llega a una arteria o capilar de un menor calibre, donde puede llegar a ser totalmente oclusivo. Dependiendo de la localización de este trombo oclusivo, cerebral, carotídea o periférica, podría desencadenarse un infarto cerebral, un ictus o una isquemia periférica.

Si la rotura de la placa fuera mucho más grave, la lesión más trombogénica o el paciente presentara alguno(s) de los factores sistémicos protrómbicos, se formaría un trombo mucho más grande y más estable. Si el trombo fuese oclusivo podría dar origen a un infarto agudo de miocardio o incluso a la muerte repentina del paciente.

En el momento en que se presenta alguna de las complicaciones trombóticas de la enfermedad arteriosclerótica, lo único que podemos hacer, desde un punto de vista terapéutico, es valorar las posibilidades farmacológicas para reducir la contribución trombótica. Las posibilidades antitrombóticas pueden clasificarse según su mecanismo de acción en: *a)* anticoagulantes o inhibidores de la cascada extrínseca de la coagulación; *b)* agentes antiplaquetarios; *c)* lo que nosotros creemos será el futuro entre los agentes antitrombóticos, y *d)* otras posibilidades terapéuticas.

Dada la gran interrelación existente entre los diferentes factores vasculares y sistémicos que contribuyen al impacto socioeconómico de la enfermedad aterotrombótica en nuestra sociedad, el tratamiento más adecuado es un control más intensivo de todos los factores de riesgo cardiovasculares presentes en el sujeto. El tratamiento preventivo debería iniciarse tan pronto como se diagnostique el nivel de riesgo del paciente. La terapia preventiva precoz disminuirá tanto la incidencia como la gravedad de los episodios cardiovasculares.

## Bibliografía

1. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;149:251-66.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50,310-8.
3. Wellens H. Cardiology: where to go from here? *Lancet* 1999;354 (Suppl):8-10.
4. Von Rokitsansky C. A manual of pathological anatomy, Berlin, Syndhemann Soc 1852;4:261.
5. Anitschow N, Chalotow S. Über experimentelle Cholesterinstase und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Centralbl Allg Path Anat* 1913;1:24.
6. Gimbrone MA. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1999;82:722-726.
7. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293-302.
8. Malek AM, Alper SL, Izunmo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-42.
9. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MAJ. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93: 10417-10422.
10. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:1799-1808.
11. Vanhoutte PM. Endothelium dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997;18:E19-29.
12. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998;139:205-22.
13. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995;91:2486-96.
14. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
15. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
16. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J* 1995;9: 899-909.
17. De Caterina R, Bourcier T, Laufs U, LaFata V, Lazzarini G, Neish AS, et al. Induction of endothelial-leukocyte interaction by interferon-gamma requires co-activation of nuclear factor-kappaB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:227-32.
18. Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM) -1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 2000;191:189-94.
19. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:145-52.
20. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81.
21. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AMJ, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219-25.
22. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84:1018-22.
23. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
24. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598-603.
25. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro JH, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, non-invasive MRI. *Circulation* 2001;104:249-52.
26. Corti R, Fuster V, Badimon JJ, Hutter R, Fayad ZA. New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving in vivo MRI technology. *Ann NY Acad Sci* 2001;947:181-95.
27. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000;109:315-23.
28. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997;96:3264-5.
29. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
30. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 1989;9 (Suppl 1):19-132.
31. 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.
32. Goldstein JL, Anderson RG, Brown MS. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature* 1979;279:679-85.
33. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, et al. Tar-



- geted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1049-56.
34. Bennett MR. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in vascular remodeling and atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res* 1999;41:361-8.
  35. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;9:155-67.
  36. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fractions in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-41.
  37. Badimon JJ, Badimon L, Gálvez A, Dische R, Fuster V. The high density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streak in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989;60:455-61.
  38. Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, Caillaud JM, Viglietta C, Castro G, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I-transgenic rabbits. *Circulation* 1996;94:713-7.
  39. Plump AS, Scott CJ, Breslow JL. Human apolipoprotein A-I gene expression increases high density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9607-11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9607-11.
  40. Shah PK, Yano J, Reyes O, Chyu KY, Kaul S, Bisgaier CL, et al. High-dose recombinant apolipoprotein A-I (milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein E-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:3047-50.
  41. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, Garber DW, Chaddha M, Hough G, et al. Oral administration of an Apo A-I mimetic Peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002;105:290-2.
  42. Gordon T, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD. HDL and cardiovascular diseases: Four prospective studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
  43. Gotto AMJ, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weiss S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;477-84.
  44. Assman G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. HDL-cho as a predictor of CHD: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124 (Suppl):11-20.
  45. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641-51.
  46. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB. Gemfibrozil for the secondary prevention on coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
  47. Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001;285: 2486-97.
  48. Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1673-90.
  49. Fesik SW, Shi Y. Controlling the caspases. *Science* 2001;294:1477-8.
  50. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2200-8.
  51. Kolodgie FD, Narula J, Haider N, Virmani R. Apoptosis in atherosclerosis. Does it contribute to plaque instability? *Cardiol Clin* 2001;19:127-39.
  52. Gottlieb RA, Kitsis RN. Seeing death in the living. *Nature Med* 2001;7:1277-8.
  53. Roucou X, Antonsson B, Martinou JC. Involvement of mitochondria in apoptosis. *Cardiol Clin* 2001;19:45-55.
  54. Davies MJ. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2001;88:F2-9.
  55. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
  56. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelmahl-Monson CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
  57. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-32.
  58. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
  59. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque; the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285-92.
  60. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar 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.
  61. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
  62. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
  63. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernández-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565-9.
  64. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99:2503-9.
  65. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1998;102:576-83.
  66. Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, Mach F, Libby P. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:458-63.
  67. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104:503-16.
  68. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation* 2001;104:1878-80.
  69. Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:417-28.
  70. Negoro N, Kanayama Y, Haraguchi M, Umetani N, Nishimura M, Konishi Y, et al. Blood pressure regulates platelet-derived growth factor A-chain gene expression in vascular smooth muscle cells in vivo. An autocrine mechanism promoting hypertensive vascular hypertrophy. *J Clin Invest* 1995;95:1140-50.
  71. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:477-515.
  72. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71: 699-708.
  73. Roberts WC, Buja LM. The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction: a study of 107 necropsy patients. *Am J Med*. 1972;52: 425-443.
  74. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850-8.
  75. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
  76. Helft G, Worthley SG, Fuster V, Fayad ZA, Osende JJ, Zaman AG, et al. In vivo quantification of atherosclerotic plaque composition by noninvasive high resolution MRI in rabbits: a histopathological correlation. *Jacc* 2000;35:A478.
  77. Helft G, Worthley SG, Fuster V, Zaman AG, Schechter C, Osende J, et al. Atherosclerotic aortic component quantification by noninvasive magnetic resonance: an in vivo study in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1149-54.
  78. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Fayad ZA, Zaman AG, Fallon JT, et al. Serial noninvasive in vivo MRI monitors progression and regression of individual atherosclerotic lesions in a rabbit model. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:A432.
  79. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Zaman AG, Fayad ZA, Fallon JT, et al. Serial in vivo MRI documents arterial remodeling in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2000;101:586-9.
  80. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 1623-9.
  81. Weiss CR, Arai AE, Bui MH, Agyeman KO, Wacławski MA, Balaban RS, et al. Arterial wall MRI characteristics are associated with elevated serum markers of inflammation in humans. *J Magnetic Res Imaging* 2001;14:698-704.
  82. Lee RT, Grodzinsky AJ, Frank EH, Kamm RD, Schoen FJ. Structure-dependent dynamic mechanical behavior of fibrous caps from human atherosclerosis



- tic plaques. *Circulation* 1991;83:1764-70.
83. Geng YJ. Biologic effect and molecular regulation of vascular apoptosis in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:234-42.
84. Van der Waal A, Becker A, Van der Loos C, Das P. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
85. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer BJ, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:1562-1569.
86. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz S, Fernández-Ortiz A, et al. Tissue factor activity modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
87. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999;99:1780-8.
88. Rauch U, Osende J, Chesebro JH, Fuster V, Vorchheimer DA, Harris K, et al. Statins and Cardiovascular diseases: multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9.
89. Rauch U, Crandall J, Osende J, Fallon JT, Chesebro JH, Fuster V, et al. Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leukocyte count in diabetes mellitus type 2. *Am J Cardiol* 2000;86:246-9.
90. Osende J, 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.
91. Badimon L, Martínez-González P, Royo T, Lassila R, Badimon JJ. A sudden increase in plasma epinephrine levels transiently enhances platelet deposition on severely damaged arterial wall. Studies in a porcine model. *Thromb Haemost* 1999;82:1736-42.
92. Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JJ, Reddy R, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:331-3.
93. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clin Chest Med* 2000;21:159-72.
94. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels in vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991;11:395-402.
95. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:325-31.
96. Uusimaa P, Kervinen K, Kesaniemi A, Peukurinen K. Serum lipoprotein (a) level in relation to severity of coronary artery disease and coronary artery patency in acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2002;16:37-41.
97. Cattaneo M. Hyperhomocysteinaemia and atherothrombosis. *Ann Med* 2000;32:46-52.