

Remodelado del trombo: punto clave en la progresión de la aterosclerosis coronaria

Valentín Fuster

Cardiovascular Institute. Mount Sinai Medical Center. Nueva York.

El mecanismo de la progresión de la aterosclerosis se inicia tras la rotura de una placa con formación de un trombo. Esto va seguido por la invasión de monocitos que liberan factor tisular induciéndose la formación de un segundo trombo sobreimpuesto al primero. Posteriormente, se activan las células musculares lisas de la pared arterial y se sintetiza tejido conectivo que invade el trombo.

Podemos intentar prevenir este proceso inhibiendo la trombosis mediante la administración de un inhibidor del factor tisular, inhibiendo el proceso de cicatrización administrando rapamicina, o ambas cosas a la vez. Actualmente podemos estudiar estos procesos mediante gammacámaras de alta sensibilidad, que nos permiten monitorizar la formación y evolución del trombo, y a través de la resonancia magnética, que nos permite estudiar el crecimiento del tejido conectivo. Esto nos permitirá estudiar la historia natural de la aterosclerosis y la eficacia de distintos fármacos para prevenir su progresión.

Palabras clave: *Progresión. Aterosclerosis. Trombo.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53 [Supl 1]: 2-7)

Thrombus Remodeling. Key Factor in the Progression of Coronary Atherosclerosis

The mechanism of the progression of atherosclerosis involves the rupture of a plaque with thrombus formation, followed by an invasion of monocytes that induce the formation of tissue factor and a second thrombus. This is followed by activation of the smooth muscle cells of the arterial wall with formation of connective tissue that infiltrates both thrombi.

We can try to prevent atherosclerosis progression by inhibiting thrombosis with an inhibitor of tissue factor, inhibiting the process of scarring with Rapamycin, or both. Nowadays, we can study these processes using highly sensitive techniques to monitorize the formation and evolution of the thrombus, and magnetic resonance imaging that allow us to study the growth of the connective tissue. With these techniques we can study the natural history of atherosclerosis and the efficacy of different drugs to prevent its progression.

Key words: *Atherosclerosis. Progression. Thrombus.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53 [Supl 1]: 2-7)

INTRODUCCIÓN

La hipótesis actual sobre la progresión de la aterosclerosis se basa en la aparición de un cambio agudo en la geometría de la placa de ateroma. Este cambio se realizaría como consecuencia de la organización del trombo formado tras la rotura de una placa coronaria relativamente pequeña. Ello se basa en observaciones realizadas en determinadas situaciones clínicas. Así, tras administrar tratamiento fibrinolítico en pacientes con un infarto agudo de miocardio y lograr la reperfusión coronaria, podemos observar mediante angioscopia coronaria la existencia de un trombo residual su-

perpuesto a la placa coronaria. En etapas posteriores, podemos comprobar cómo este trombo se organiza.

Sin embargo, esto ocurre en el infarto de miocardio, un síndrome coronario agudo. ¿Ocurre también, de una manera silenciosa, en pacientes con enfermedad coronaria estable? En un estudio realizado por autores japoneses¹ en el que los casos fueron estudiados angiográficamente hasta cuatro veces durante un período de dos años, se comprobó que en los pacientes en los que la enfermedad progresó esto ocurrió rápidamente y de forma aguda en la mayoría (fig. 1).

¿CUÁL ES EL MECANISMO Y EL PROCESO POR EL QUE UNA PLACA ATEROSCLEROSA PROGRESA RÁPIDAMENTE?

Observaciones realizadas por Mann y Davies² demuestran que, en la mayoría de los pacientes fallecidos por enfermedad coronaria, en las lesiones que producían una obstrucción de más de un 50%, con

Correspondencia: Dr. V. Fuster, MD.
Cardiovascular Institute. Mount Sinai Medical Center. New York.
New York 10029-6574. USA.

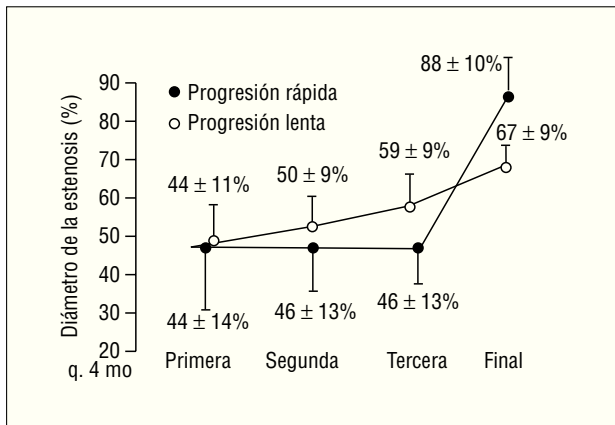


Fig. 1. Progresión de la aterosclerosis coronaria en una serie de pacientes, cateterizada 4 veces de forma seriada. En círculos blancos puede verse la evolución de las lesiones que progresaron lentamente y en círculos negros los que progresaron rápidamente (tomada de Yokoya K et al¹).

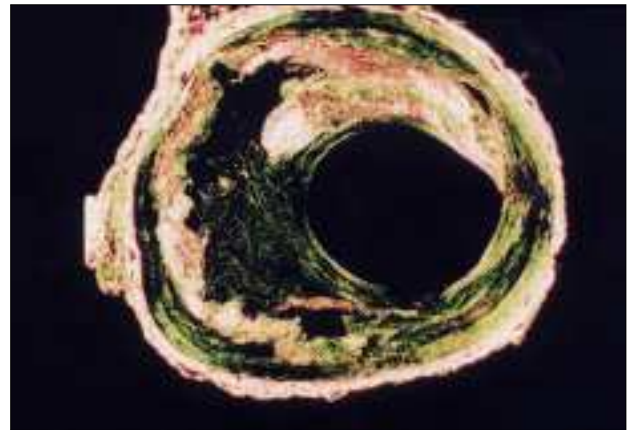


Fig. 2. Preparación anatomopatológica de una sección de arteria coronaria donde puede observarse la existencia de rotura de una placa ateromatosa con existencia de tejido conectivo (tomada de Mann J et al²).

tinciones tisulares especiales se podía observar claramente la existencia en el pasado de una rotura de placa con posterior formación de tejido conectivo (fig. 2). En las placas pequeñas, con estenosis del 21 al 50%, el número de ellas en las que se observa un fenómeno de cicatrización es relativamente pequeño comparado con placas que producen estenosis más severas. Es decir, que cuando observamos en la coronariografía una placa que produce una estenosis superior al 50-70%, la mayoría de estas placas han llegado al estado obstructivo por un proceso agudo o subagudo con posterior cicatrización. Esta constatación constituye un dato muy importante.

En la figura 3 se aprecia la existencia de un trombo que crece encima de otro trombo, y ambos cicatrizan. En realidad, el crecimiento de la placa ocurre por dos mecanismos distintos: empieza por la formación de un trombo y, posteriormente, este trombo tiende a formar otro trombo³. Por tanto, el proceso de cicatrización se efectúa en dos estadios, uno para cada trombo. Desde el punto de vista de la primera situación, disponemos de datos que sugieren que una vez que se forma un trombo en el sistema arterial, éste es invadido por monocitos que liberan el factor tisular, sustancia procoagulante que genera trombina. Éste parece ser al mecanismo por el que el trombo residual tiende a formar otro trombo.

Resulta interesante estudiar lo que ocurre en los pacientes con diabetes mellitus. En un estudio reciente en el que obtuvimos muestras de aterectomía coronaria de pacientes diabéticos, pudimos comprobar que las placas de ateroma y el trombo tenían un gran contenido de macrófagos, con exposición del factor tisular (tabla 1). Es decir, que en el paciente diabético, la placa es muy trombogénica. Es también importante constatar que en las muestras de reestenosis coronaria de enfermos diabéticos obtenidas mediante aterectomía

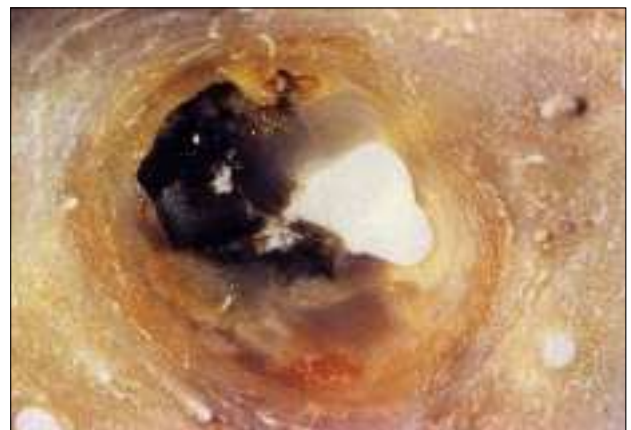


Fig. 3. Sección de arteria coronaria donde puede observarse la existencia de rotura de una placa ateromatosa, un trombo antiguo organizado, otro trombo superpuesto al anterior y existencia de tejido conjuntivo (tomada de Falk E et al³).

TABLA 1. Componentes de la placa de ateroma en lesiones coronarias de pacientes con y sin diabetes

Componente	Diabetes (n = 52) %	Sin diabetes (n = 51) %	p
Ateromatoso	9 ± 2	2 ± 1	0,01
Macrófagos	22 ± 3	11 ± 2	0,001
Colágeno	77 ± 4	83 ± 3	0,07
Hiper celular	11 ± 2	9 ± 2	0,78
Trombo	4 ± 2	5 ± 1	0,59

se observa un gran componente de tejido colágeno (tabla 2). Los pacientes diabéticos parecen tener, pues, dos conductas distintas: en primer lugar, son muy trombogénicos y en segundo lugar son muy cicatriza-

TABLA 2. Composición del tejido procedente de restenosis coronaria en pacientes con y sin diabetes

Composición del tejido	Diabetes (n = 18) %	Sin diabetes (n = 18) %	p
Hiper celular	19 ± 6	43 ± 5	0,003
Colágeno-esclerótico	77 ± 9	53 ± 4	0,004
Ateromatoso	3 ± 3	0,2 ± 0,2	0,64
Trombo	1 ± 3	3 ± 1	0,84

les. Es decir, que se forman con facilidad coágulos que cicatrizan muy rápidamente. Por lo tanto, los dos mecanismos de crecimiento de la placa son muy agresivos en el paciente diabético.

Esto nos lleva al esquema de la progresión de la aterosclerosis ampliamente estudiado por nuestro grupo durante los últimos 3 años (fig. 4). Existe una placa relativamente pequeña que se rompe de forma silenciosa, dando lugar a un trombo. Este trombo es invadido por monocitos que liberarán factor tisular que, a su vez, induce la formación de trombina, que es un potente activador de las plaquetas. Tanto la trombina como las plaquetas activan las células musculares lisas de la vecindad de la arteria en la que reside el trombo. La célula muscular lisa penetra el trombo y empieza a sintetizar tejido conectivo o tejido colágeno. A continuación, este tejido colágeno invade completamente el trombo, de forma que a los 8-10 días el trombo está rodeado de endotelio, pero es un endotelio disfuncionante. El proceso de génesis de tejido conectivo continúa hasta que, a las 4-12 semanas, el endotelio se normaliza y es capaz de sintetizar óxido nítrico, momento en que el proceso cicatrizal termina. El factor que estimula la endotelización del trombo recién formado parece ser el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), liberado por la misma célula muscular lisa activada durante la inducción de tejido conectivo⁴⁻¹⁰.

A partir de estos datos empezamos a conocer, pues, cómo crece la placa de ateroma. En primer lugar, cómo

se forma el trombo original y un segundo trombo superpuesto al primero; en segundo lugar, cómo estos trombos se organizan. Es fácil, pues, comprender cómo una placa que inicialmente producía una estenosis mínima, en cuestión de unas pocas semanas, ha crecido hasta producir una obstrucción severa. Esto es lo que demuestra la historia natural de la progresión de la aterosclerosis coronaria (fig. 1).

¿PUEDE PREVENIRSE EL PROCESO DE CRECIMIENTO RÁPIDO DE LA PLACA DE ATEROMA?

Si nos encontramos con una placa ya aterosclerosa cicatrizal, ¿hubiéramos podido prevenir este proceso de crecimiento? Existen dos posibilidades: tratar de inhibir los procesos de trombosis primaria o, tal vez, el proceso de cicatrización secundaria. Como el crecimiento de placa se inicia a partir de la secreción de factor tisular, sustancia procoagulante que se halla tanto en la placa lipídica arterial que producen el trombo como en el mismo trombo invadido por monocitos, ¿podemos prevenir el proceso trombótico? Los estudios realizados en nuestro laboratorio han demostrado que sí es posible utilizando un inhibidor del factor tisular (TFPI)⁹⁻¹⁵.

En estudios recientes realizados por Roquè en nuestro departamento de investigación hemos podido observar cómo se forma el trombo tras realizar una angioplastia en la arteria coronaria descendente anterior en cerdos. Si repetimos el experimento administrando previamente TFPI, el trombo que se forma es pequeño, mientras que si se administra heparina se produce una hemorragia. Por tanto, podemos neutralizar el factor tisular, pero el margen de seguridad es muy estrecho. Como consecuencia de la reducción del trombo inicial, lo que resulta interesante es que la administración de TFPI reduce muy significativamente, al cabo de 28 días, el proceso cicatrizal obstructivo. En la figura 5, podemos observar las diferencias entre los animales no tratados frente a los tratados con TFPI tras realizar una

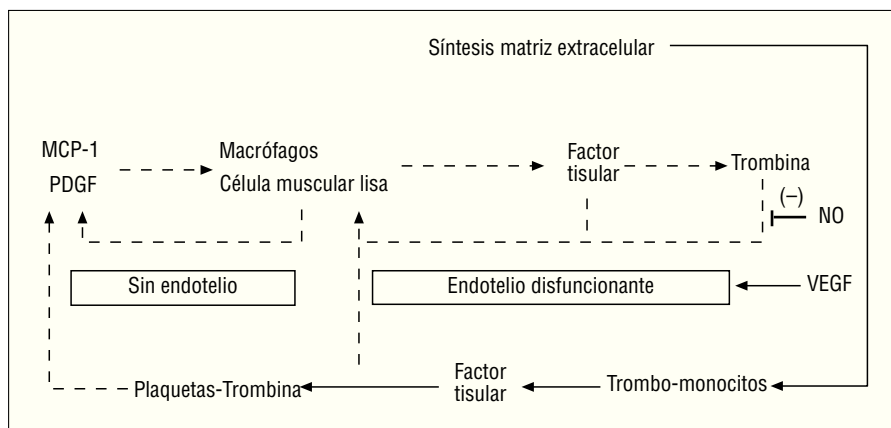


Fig. 4. Hipótesis actual de la progresión de la aterosclerosis. MCP-1: *monocyte chemoattractant protein*; NO: óxido nítrico; PDGF: *platelet-derived grow factor*; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

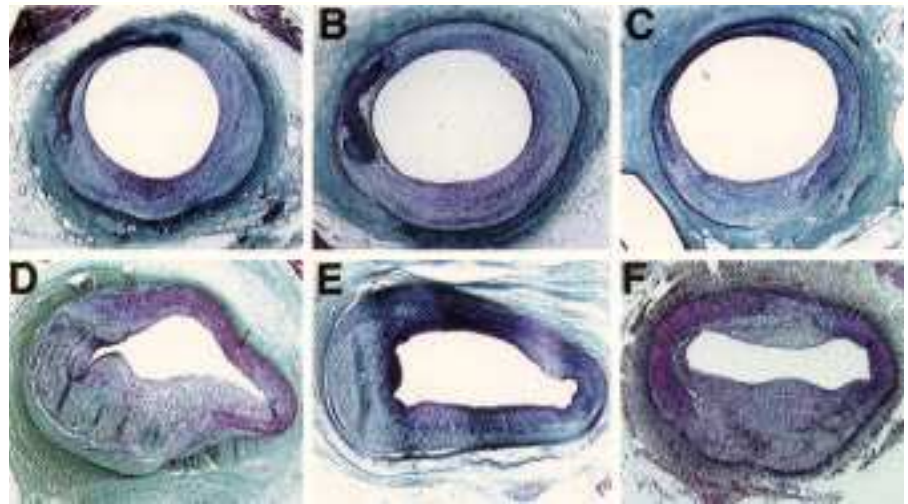


Fig. 5. Aspecto de las arterias coronarias de cerdos 28 días después de practicarse una angioplastia coronaria en la arteria coronaria descendente anterior con (A, B y C) y sin (D, E y F) administración previa de un inhibidor del factor tisular.

angioplastia coronaria. Por tanto, desde el punto de vista teórico es posible prevenir el crecimiento de placa inhibiendo el factor tisular, que es el que origina el primer o el segundo trombo, con lo cual se produce una disminución del proceso de cicatrización secundaria.

La segunda posibilidad terapéutica de prevención es intentar inhibir los factores de crecimiento que dan lugar a la cicatrización, como la trombina y el factor de crecimiento de las plaquetas (PDGF); los resultados no son satisfactorios puesto que son sistemas redundantes; es decir, que cuando se inhibe un factor de crecimiento aparecen otros factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células musculares lisas. Con la administración de rapamicina (derivado de la ciclosporina) lo que hacemos es muy distinto: modificamos las ciclinas, sustancias reguladoras del ciclo de proliferación de las células. Estas sustancias no son redundantes, lo que explica que ciertos tipos de cáncer se produzcan por la simple modificación genética de uno de estos elementos.

Así, una de las funciones que tiene la rapamicina es la de estimular la formación de un ciclina inhibidora, el P-27, de forma que cuando en el animal de experimentación administramos rapamicina durante la angioplastia, se forma un trombo inicial pero se inhibe significativamente el proceso secundario de cicatrización¹⁶, como puede comprobarse en la figura 6. Esto constituye, pues, otro tipo de tratamiento, que tiene por objetivo modificar, no la causa del proceso, que es el trombo, sino la consecuencia, que es la placa de crecimiento. Así, hemos visto que si se inhibe la consecuencia (el proceso de cicatrización), el trombo se reabsorbe lentamente.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

El futuro en esta línea de investigación estriba en poder estudiar estos procesos de progresión de la placa

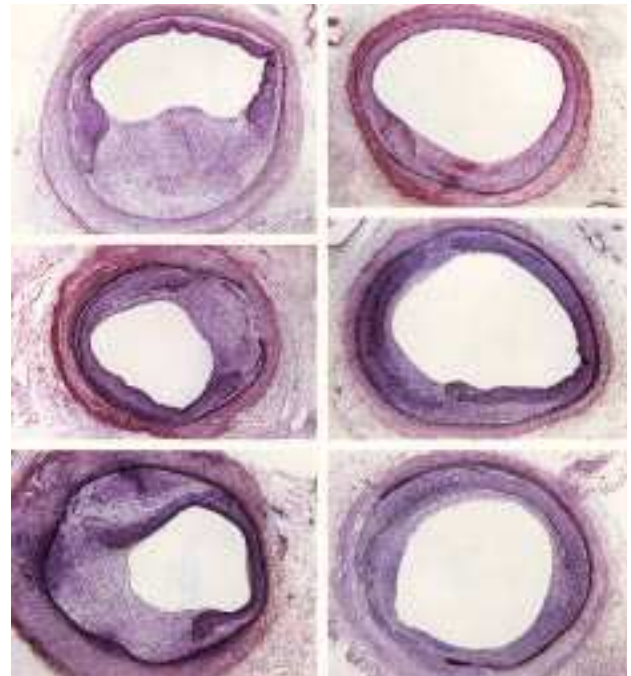


Fig. 6. Aspecto de las arterias coronarias de cerdos después de practicarse una angioplastia coronaria tras la administración de rapamicina (derecha), en comparación con un grupo control (izquierda) (tomada de Gallo R et al¹⁶).

in vivo. Esto puede lograrse actualmente mediante dos técnicas distintas. Con la primera de ellas, podemos monitorizar la formación y evolución del trombo que se forma en una arteria superficial, realizar su seguimiento durante un período de horas y observar su evolución tras administrar diferentes antitrombóticos. Básicamente se trata de marcar las plaquetas y el fibrinógeno con un isótopo radioactivo y seguirlos con una gammacámara de alta sensibilidad (fig. 7). Así, cuando se produce un daño vascular se forma un trom-

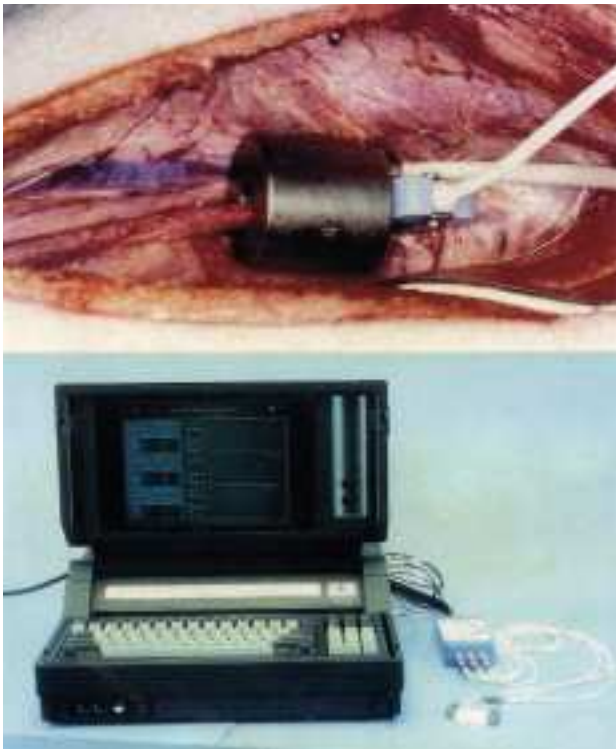


Fig. 7. Gammacámara de alta sensibilidad que permite monitorizar la formación y evolución de trombos (tomada de Gallo R et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; en prensa).

bo que podemos seguir mediante este método de detección. Éste es un sistema que se aplicará sobre la piel en arterias periféricas de pacientes sometidos a angioplastia de las arterias ilíaca o femoral. Ello per-

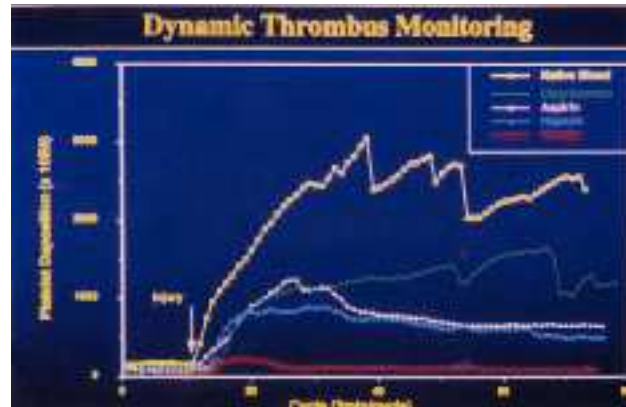


Fig. 8. Monitorización de la formación de trombos coronarios tras la angioplastia coronaria en cerdos y comparación de su evolución tras administrar distintos fármacos (tomada de Gallo R et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; en prensa).

mitará utilizar nuevos fármacos *in vivo* en pacientes y podremos seguir el trombo *on line* (fig. 8). Ésta es una técnica muy bonita y con un futuro muy esperanzador desde el punto de vista farmacológico.

La segunda técnica es la resonancia magnética, por medio de la cual podemos estudiar el crecimiento del tejido conectivo. Actualmente podemos llegar a observar la hiperplasia de la íntima que se produce tras la angioplastia coronaria en animales de experimentación¹⁷ (fig. 9). En realidad, ya podemos estudiar en pacientes cómo crece la placa de ateroma en una arteria coronaria nativa por medio de la resonancia magnética (fig. 10).

En resumen, actualmente disponemos de dos técnicas que nos proporcionarán una visión mucho más

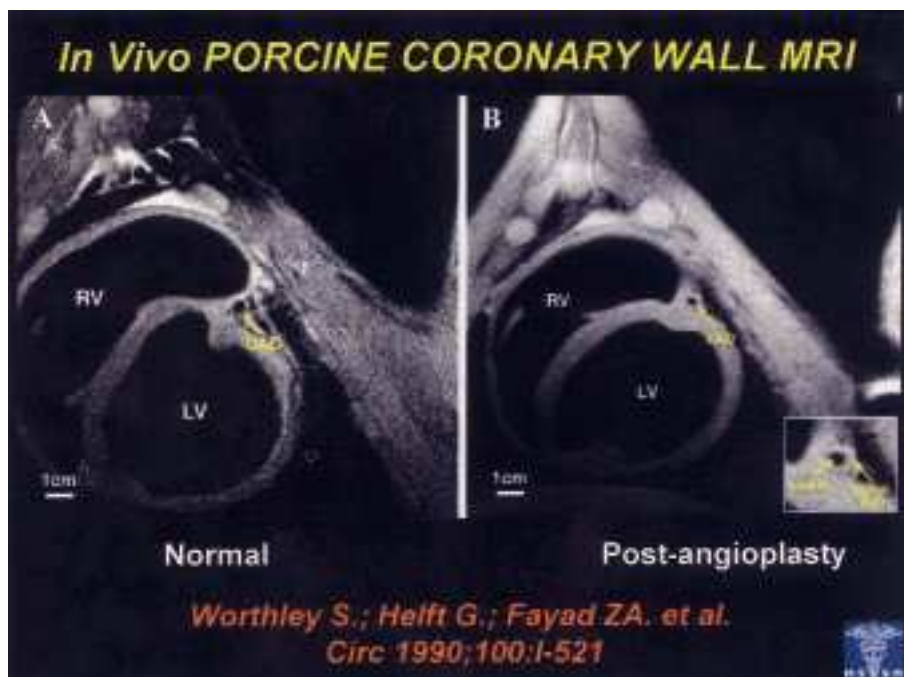


Fig. 9. Observación mediante resonancia magnética de alta sensibilidad de la hiperplasia de la íntima desarrollada en la arteria coronaria descendente anterior de un cerdo tras practicarse angioplastia. LAD: arteria coronaria descendente anterior; LV: ventrículo izquierdo; RV: ventrículo derecho; vessel wall: pared vascular (tomada de Worthley S et al. *Circulation* 1990; 100: 1-521).

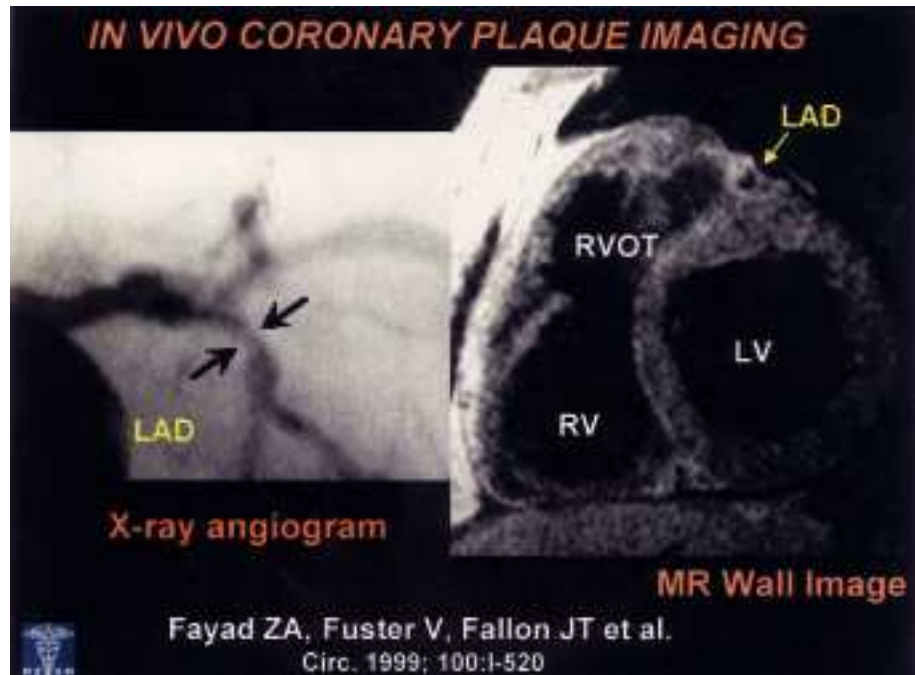


Fig. 10. Observación mediante resonancia magnética de alta sensibilidad de una placa de ateroma situada en la arteria coronaria descendente anterior de un paciente (derecha) y su correspondiente correlación con la imagen angiográfica (izquierda). LAD: arteria coronaria descendente anterior; LV: ventrículo izquierdo; RV: ventrículo derecho; RVOT: tracto de salida del ventrículo derecho (tomada de Fayad ZA. *Circulation* 1999; 100: 1-520).

clara de lo que hemos podido observar hasta ahora en muestras de anatomía patológica. Con ellas podremos estudiar el trombo *in vivo*, observar cómo se forma, y hasta qué punto podemos inhibirlo con distintos fármacos. Todo ello nos permitirá estudiar muy de cerca la historia natural de la aterosclerosis y la eficacia de distintos métodos para prevenir su progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999; 100: 903-909.
2. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265-268.
3. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
4. Schechter AD, Rollins BJ, Zhang YJ, Charo IF, Fallon JT, Rossikhina M et al. Tissue factor is induced by monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic smooth muscle and THP-1 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 28568-28573.
5. Schechter AD, Giesen PL, Taby O, Rosenfield CL, Rossikhina M, Fyfe BS et al. Tissue factor expression in human arterial smooth muscle cells. TF is present in three cellular pools after growth factor stimulation. *J Clin Invest* 1997; 100: 2276-2285.
6. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyfe BS, Guha A, Sharma SK, Ambrose JA et al. Identification of active tissue factor in human coronary atheroma. *Circulation* 1996; 94: 1226-1232.
7. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, Newell JB, McMillon C, Gold HK et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 3098-3102.
8. Thiruvikraman SV, Guha A, Roboz J, Taubman MB, Nemerson Y, Fallon JT. In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin-labeled factors VIIa and X. *Lab Invest* 1996; 75: 451-461.
9. Tsurumi Y, Murohara T, Krasinski K, Chen D, Witzenbichler B, Kearney M. Reciprocal relation between VEGF and NO in the regulation of endothelial integrity. *Nat Med* 1997; 3: 1117.
10. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roque M, Fallon JT et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2311-2315.
11. Gallo R, Padurean A, Toschi V, Bichler J, Fallon JT, Chesebro JH et al. Prolonged thrombin inhibition reduces restenosis after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 1998; 97: 581-588.
12. Gertz SD, Fallon JT, Gallo R, Taubman MB, Banai S, Barry WL et al. Heparin reduces tissue factor expression in neointima after balloon injury in rabbit femoral and porcine coronary arteries. *Circulation* 1998; 98: 580-587.
13. Oltrona L, Speidel CM, Recchia D, Wickline SA, Eisenberg PR, Abendschein DR. Inhibition of tissue factor-mediated coagulation markedly attenuates stenosis after balloon-induced arterial injury in minipigs. *Circulation* 1997; 96: 646-652.
14. Sato Y, Asada Y, Marutsuka K, Hatakeyama K, Sumiyoshi A. Tissue factor induces migration of cultured aortic smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 1996; 75: 389-392.
15. 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: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99: 1780-1787.
16. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999; 99: 2164-2170.
17. Fayad ZA, Fallon JT, Shinnar M, Wehrli S, Dansky HM, Poon M et al. Noninvasive *in vivo* high-resolution magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in genetically engineered mice. *Circulation* 1998; 98: 1541-1547.