

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos

Antonia Sambola<sup>a</sup>, Valentín Fuster<sup>b</sup> y Juan José Badimon<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital de Terrassa. Barcelona. España. <sup>b</sup>Cardiovascular Biology Research Laboratory. Cardiovascular Institute. Mount Sinai School of Medicine. New York. U.S.A.

Recientes avances en las ciencias básicas han vinculado algunos factores de riesgo con la disfunción endotelial que inicia la enfermedad aterosclerótica y desencadena la progresión de sus complicaciones trombóticas. En una tercera parte de los síndromes coronarios agudos sólo existe una erosión de la placa. En estos casos, la presencia de algunos factores de riesgo, como la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, promueve un estado de «sangre vulnerable o de alto riesgo». La elevada trombogenicidad sanguínea existente bajo estas condiciones puede exacerbar la formación trombótica y es capaz de desencadenar un síndrome coronario agudo (SCA). El endotelio vascular regula la actividad contráctil, mitogénica y trombótica de la pared vascular. Los factores de riesgo alteran la homeostasis y la hemostasis de la pared vascular y promueven las señales inflamatorias. Se activan las plaquetas y los monocitos, lo que favorece la expresión del factor tisular (FT), desencadenando la cascada de coagulación con la generación de trombina y la formación del trombo vascular. La hipertrombogenicidad sanguínea vinculada a los factores de riesgo podría estar mediada por los valores elevados de FT circulante, que son muy superiores a los que presentan los sujetos sanos sin factores de riesgo. Estas observaciones enfatizan la necesidad de un manejo agresivo de los factores de riesgo y de futuros estudios dirigidos a conseguir estrategias terapéuticas que inhiban la expresión del FT.

**Palabras clave:** Factores de riesgo. Factor tisular. Síndrome coronario agudo.

## Role of Coronary Risk Factors in Blood Thrombogenicity and Acute Coronary Syndromes

Recent advances in basic science have linked some systemic risk factors to endothelial dysfunction which gives rise to atherosclerotic disease and triggers the progression of thrombotic complications. Superficial erosion of the stenotic plaque can be observed in one-third of acute coronary syndromes (ACS). In these cases the presence of classic risk factors such as diabetes mellitus, hypercholesterolemia and smoking favor a state of «vulnerable blood» or high risk. Increased thrombogenicity can exacerbate thrombus formation and is able to trigger an ACS. The vessel endothelium regulates contractile, mitogenic and thrombotic activities of the vessel wall. Risk factors impair both homeostasis and hemostasis of the vessel wall and promote inflammatory signals. Platelet and monocyte activation favors the expression of tissue factor (TF), thus triggering the coagulation cascade with thrombin generation and clot formation. Increased blood thrombogenicity linked to classic risk factors may be associated with circulating TF levels which are much higher than those observed in healthy subjects without risk factors. These observations not only emphasize the usefulness of aggressive management of risk factors but open a new avenue for future studies to devise therapeutic strategies to treat ACS by inhibiting TF expression.

**Key words:** Risk factors. Tissue factor. Acute coronary syndrome.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La patogenia de la enfermedad coronaria implica dos procesos interdependientes: la aterosclerosis y la trombosis; de ahí que se emplee el término aterotrom-

bosis para definir el proceso subyacente. La aterotrombosis es un proceso crónico dinámico de la pared vascular en el cual, durante las fases de inflamación y actividad trombótica, subyace la presentación de los síndromes coronarios agudos (SCA)<sup>1-3</sup>. La disfunción endotelial y la inflamación son las piedras angulares que promueven la enfermedad aterosclerótica. Múltiples factores, tanto locales (estrés oxidativo, fuerzas de cizallamiento) como sistémicos (los factores de riesgo clásicos: diabetes [DM], tabaquismo, hipercolesterolemia e hipertensión arterial [HTA]), han

Correspondencia: Dra. A. Sambola.  
Servicio de Cardiología. Hospital de Terrassa.  
Ctra. de Torrebónica, s/n. 08227 Terrassa. Barcelona. España.  
Correo electrónico: [asambola@yahoo.com](mailto:asambola@yahoo.com)

## ABREVIATURAS

ADP: adenosindifosfato.  
AgFT: antígeno del factor tisular.  
ARN: ácido ribonucleico.  
CE: células endoteliales.  
CML: células musculares lisas.  
DM: diabetes mellitus.  
ET-1: endotelina-1.  
FT: factor tisular.  
FG, FG2: factor de crecimiento 2.  
FVIIa: factor VII activado.  
FXa: factor X activado.  
HDL: lipoproteína de alta densidad.  
HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzima A.  
HTA: hipertensión arterial.  
GPIa,Ib, IIb/IIIa: glucoproteínas Ia, Ib, IIb/IIIa.  
ICAM-1: moléculas de adhesión intercelulares.  
IL-1, IL-6, IL-8: interleucinas 1, 6 y 8.  
LDL: lipoproteínas de baja densidad.  
MCP-1: proteína quimiotáctica para monocitos.  
MMP: metaloproteinasas de la matriz.  
NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa B.  
PA: activador del plasminógeno.  
PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno.  
PCR: proteína C reactiva.  
PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I 2.  
RO: radicales de oxígeno libres.  
SCA: síndrome coronario agudo.  
TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.  
TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .  
t-PA: activador del plasminógeno tisular.  
TS: trombogénesis sanguínea.  
TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>.  
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.  
VCAM-1: moléculas de adhesión vascular-celular.  
VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.  
vWF: factor de von Willebrand.

sido implicados en la iniciación, progresión y perpetuación de la disfunción endotelial<sup>4</sup>. Los factores de riesgo tradicionales se han vinculado epidemiológicamente a una alta incidencia de complicaciones ateroscleróticas. Recientes estudios anatomopatológicos, experimentales y clínicos han ayudado a comprender mejor los mecanismos celulares y moleculares subyacentes que vinculan a los factores de riesgo con el proceso aterosclerótico, y por qué un control agresivo de tales factores puede reducir o prevenir nuevos SCA en pacientes con aterosclerosis<sup>5-8</sup>.

A pesar de que en la pasada década se han realizado grandes avances en la prevención de la enfermedad coronaria a través de la modificación de sus causas, se estima que en los próximos años la enfermedad coronaria continuará siendo la primera causa de muerte en los países industrializados. Por tanto, aunque la enfermedad aterosclerótica es tratable, es necesario insistir en la prevención y modificación de los factores de riesgo por los importantes beneficios clínicos que pueden obtenerse.

## TROMBOGENICIDAD SANGUÍNEA Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

La composición de la placa, más que el porcentaje de estenosis, es el mayor determinante de la vulnerabilidad de la placa. Las placas ateroscleróticas llamadas «vulnerables o de alto riesgo» son las más peligrosas, no sólo por su fragilidad, sino porque una vez rotas son las más trombogénicas. Se caracterizan por tener una fina cápsula fibrosa, un gran número de macrófagos y un núcleo rico en lípidos, con un elevado contenido en factor tisular (FT), lo que les confiere una mayor trombogénesis<sup>9,10</sup> (fig. 1). El FT es generado, probablemente en parte, por los macrófagos, y se acti-



**Fig. 1. A:** placa erosionada. Dos trombos murales protruyen hacia la luz vascular de una arteria coronaria. La placa de ateroma subyacente está erosionada, y existe una pérdida endotelial severa y extensa con una importante infiltración de macrófagos.



**Fig. 1. B:** histología de una placa coronaria excéntrica lipídica. El depósito lipídico está separado de la luz vascular (L) por el casquete de la placa formado por tejido conjuntivo y células musculares lisas.

va al entrar en contacto con las células endoteliales (CE) vasculares apoptóticas. El grado de rotura de la placa de ateroma (ulceración, fisura o erosión) es clave para determinar la trombogenicidad local arterial. Cuando la placa se rompe, el FT de la lesión entra en contacto con la sangre circulante resultando, a través de la cascada de la coagulación, en generación de trombina *in vivo*. La trombina perpetúa la activación de la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria, lo que es fundamental para garantizar la estabilidad del trombo mural. El trombo mural que se forma superpuesto a dichas placas libera factores de crecimiento y vasoconstrictores plaquetarios que contribuirán a la estenosis del lumen vascular y, por tanto, a la inducción de episodios isquémicos.

En un tercio de los SCA, particularmente en los casos de muerte súbita por infarto, no hay rotura de una placa ligeramente estenótica rica en lípidos, sino que se produce una erosión superficial de una placa marcadamente estenótica y fibrótica<sup>11</sup>. La complicación trombótica en estos casos podría depender de un estado sistémico trombogénico activado por factores sistémicos, como el tabaco, la HTA y la hipercolesterolemia<sup>5</sup>. Algunos estudios han demostrado una relación entre el control glucémico, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y una predisposición incrementada a la formación trombótica<sup>6,7</sup>. Más recientemente se ha observado que este estado hipertrombótico podría estar mediado por valores elevados de FT circulante, muy superiores a los que presentan los sujetos sanos sin factores de riesgo<sup>8</sup>.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO A LA TROMBOSIS

Estudios epidemiológicos y clínicos demuestran un incremento en las complicaciones trombóticas asociadas a ciertos factores de riesgo cardiovascular, como DM, hiperlipemia y tabaco<sup>12,13</sup>. Algunos estudios clínicos y experimentales han establecido que los factores

de riesgo pueden promover el desarrollo de un estado hipercoagulable que actúa como desencadenante de la trombogenicidad sanguínea (TS)<sup>14,15</sup>. Concretamente, se ha descrito cómo, en pacientes con SCA, las cifras elevadas de lípidos predisponen a la rotura de placas vulnerables, mientras que el tabaquismo predispone a la trombosis aguda<sup>5</sup>.

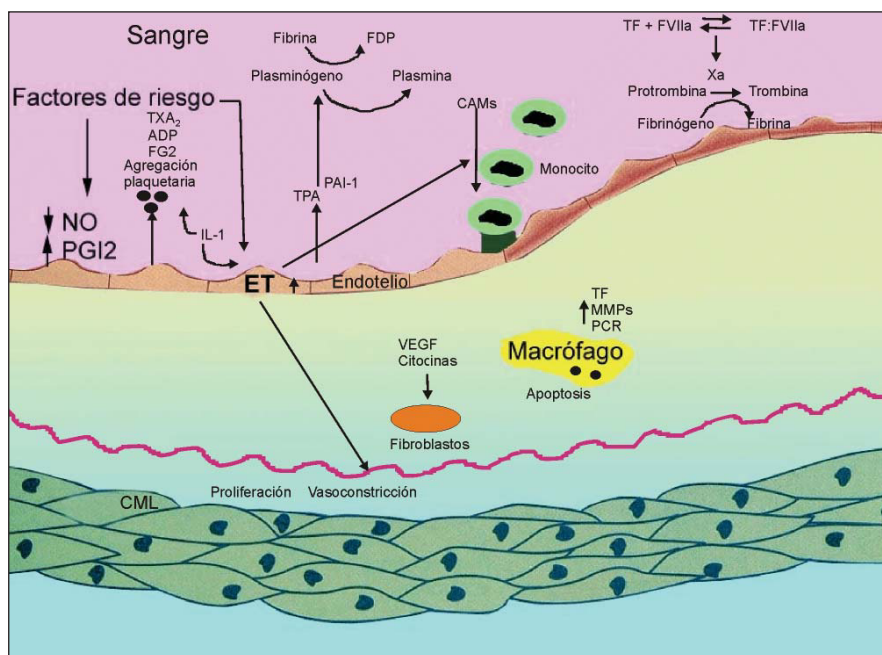
Por tanto, paralelamente al concepto establecido de «placa vulnerable» o de «alto riesgo» se puede establecer el concepto de «sangre vulnerable» o de «alto riesgo» para referirnos al estado pretrombótico asociado a la presencia de dichos factores de riesgo. Estos factores son capaces de iniciar el proceso aterotrombótico produciendo disfunción endotelial y activando los procesos inflamatorio y trombótico.

### PAPEL DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial marca el inicio de la enfermedad aterotrombótica. El endotelio desempeña un papel central en la homeostasis vascular mediante la producción balanceada de moléculas vasodilatadoras y antimitógenas (óxido nítrico [NO] y prostaciclina) y de factores vasoconstrictores y mitógenos (endotelina-1 [ET-1] y la angiotensina II)<sup>16</sup>. El endotelio posee también propiedades antitrombóticas y fibrinolíticas, activando a la antitrombina III, al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y al activador del plasminógeno tisular (t-PA), e impidiendo la expresión del FT activado y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). El NO liberado por el endotelio es la molécula clave para el mantenimiento de la homeostasis y, además de poseer una función vasorreguladora, disminuye la agregación plaquetaria y la adhesión de monocitos, evita la proliferación de las células musculares lisas (CML) y preserva de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>17</sup>. Esta molécula tiene también un efecto antiinflamatorio, aumentando la producción del NF- $\kappa$ B, un factor de transcripción implicado en la regulación de múltiples genes proinflamatorios que expresan citocinas, ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, lo que facilita la activación y migración de monocitos<sup>18</sup>. La disfunción endotelial que se produce en presencia de los factores de riesgo clásicos y otros factores altera la homeostasis vascular y activa los mecanismos reparadores de la pared vascular (fig. 2).

### MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA DIABETES MELLITUS EN LA TROMBOSIS VASCULAR

Ensayos clínicos recientes, como GISSI 2 y GUSTO I<sup>19,20</sup>, indican que los pacientes con DM tienen una mayor incidencia de episodios coronarios agudos trombóticos y peor evolución clínica que los no diabéticos.



**Fig. 2.** Disfunción endotelial avanzada. En la disfunción endotelial se produce vasoconstricción, las células endoteliales incrementan la expresión de VCAM e ICAM-1 que facilita la adhesión de monocitos y plaquetas a los vasos. Los mediadores inflamatorios causan apoptosis de las células endoteliales y las células musculares lisas, y producen proteinasas como las MMP-2 reguladas por las lipoproteínas oxidadas y las citocinas. Las MMP-2 contribuyen a activar la agregación plaquetaria, junto con los gránulos liberados por las propias plaquetas (TXA<sub>2</sub>, ADP y FG2). Las células apoptóticas liberan FT activado que desencadena la cascada de la coagulación. El FT interactúa con el FVII, activa el FX, que activa la conversión de protrombina a trombina. Finalmente, se genera fibrina que, junto con las plaquetas activadas, crean la estabilidad suficiente para la formación del trombo mural. El FT activado por los factores de riesgo sistémicos contribuye a la actividad procoagulante de las lesiones ateroscleróticas y a la formación del trombo.

Además, se ha observado que las lesiones ateroscleróticas de diabéticos procedentes de aterectomías están caracterizadas por una mayor densidad de material lipídico y macrófagos, así como por poseer más material de origen trombótico, que las obtenidas de pacientes no diabéticos<sup>21</sup>.

Múltiples factores contribuyen a la hipercoagulabilidad existente en los pacientes diabéticos. El estrés oxidativo que acontece como secuela de la hiperglucemia provoca la glucosilación del colágeno de la pared arterial. Se ha propuesto que este proceso de glucosilación es uno de los mecanismos de la progresión acelerada de la enfermedad arteriosclerótica que tiene lugar en los pacientes diabéticos<sup>22</sup>. Los productos glicosilados favorecen la disfunción endotelial, alteran los mecanismos hemostáticos y fibrinolíticos, así como la vía del FT (fig. 3).

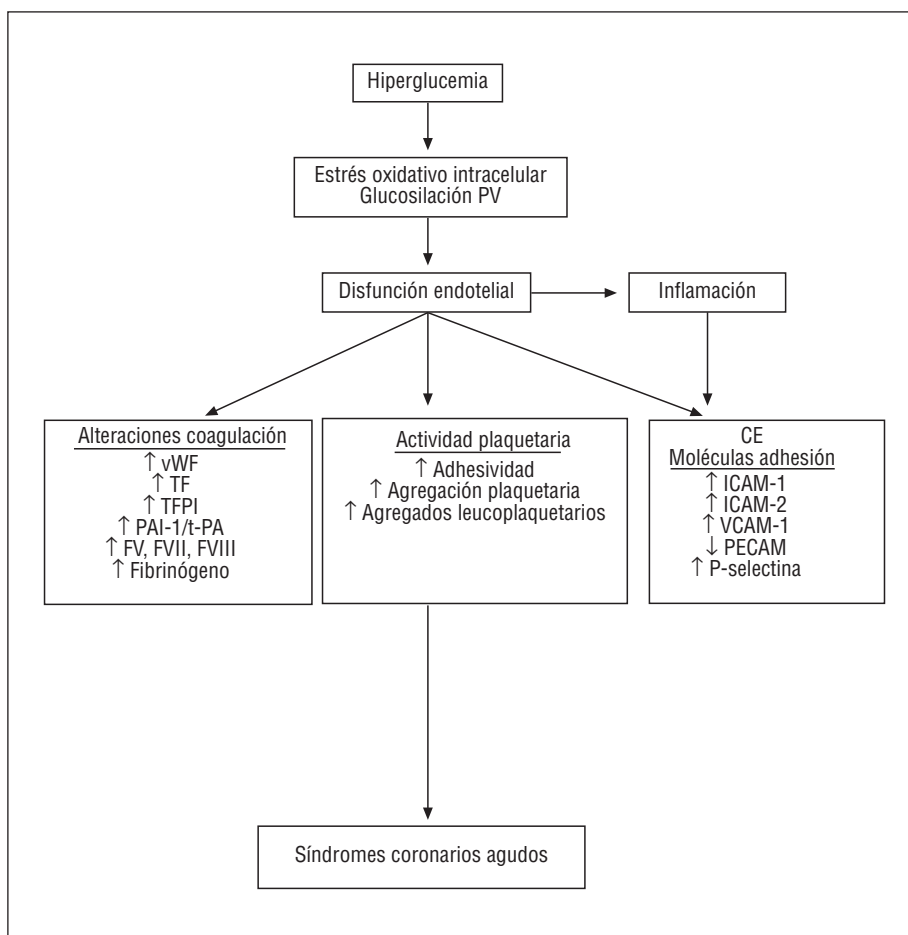
Las plaquetas de los pacientes diabéticos presentan hiperreactividad con hiperagregabilidad en respuesta al ADP e incrementada adhesividad<sup>23</sup>. Además, las plaquetas interaccionan con otras células, como CE y leucocitos, produciéndose un mayor número de agregados de leucocitos-plaquetas circulantes. La actividad procoagulante en los pacientes diabéticos se ha atribuido a los leucocitos<sup>24</sup>. En los pacientes diabéticos con microalbuminuria se observa un incremento de la expresión de monocitos con actividad procoagulante<sup>15</sup>. Asimismo, existen valores elevados de FVII, FVIII fibrinógeno, PAI-1 y vWF que también contribuyen a la incrementada TS asociada a la DM<sup>25</sup>.

Los productos glicosilados avanzados inducen la expresión del FT en macrófagos y monocitos *in vitro*<sup>26</sup>. Recientemente se ha comunicado que en pacientes dia-

béticos existen valores elevados de TFPI como consecuencia de la activación del FT<sup>27</sup>. Sin embargo, la relación entre hipercoagulabilidad y control glucémico es un tema bastante controvertido<sup>25,28</sup>. A pesar de ello, diversos estudios han sugerido que el control glucémico podría reducir el riesgo de complicaciones trombóticas<sup>15,17</sup>. En un estudio reciente comunicamos que la elevada TS hallada en diabéticos se asocia con valores circulantes elevados de FT activado; más importante es la observación de que un control efectivo de la glucemia está asociado con una reducción plasmática de los valores de FT activado y la TS. Estas observaciones sugieren la importancia del control glucémico sobre la TS, primordialmente mediada por una inhibición de los valores circulantes de FT<sup>8</sup>.

## MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA TROMBOSIS VASCULAR

La hipercolesterolemia se ha asociado con la generación de LDL oxidadas y de radicales de oxígeno libres (RO) en la pared vascular y en la circulación sanguínea<sup>29</sup>. Éstos, a su vez, han sido presentados como los activadores de la disfunción endotelial, particularmente en las zonas de estrés, así como de los macrófagos y de los monocitos en los medios ricos en lípidos<sup>29,30</sup>. Por otro lado, las CE modulan la permeabilidad de la membrana vascular al flujo de las LDL. Algunos factores de riesgo, como la HTA o la hipercolesterolemia, facilitan la penetración de las LDL en la íntima. Las LDL sufren modificaciones por la intervención de las CE, las CML y los macrófagos, convirtiéndose en LDL oxidadas, mo-



**Fig. 3.** Mecanismos aterotrombóticos en la diabetes mellitus. Los productos avanzados glucosilados producidos por la hiperglucemia constante inducen una disfunción del endotelio de la pared vascular que altera los mecanismos fibrinolíticos y hemostáticos vasculares, y originan un estado de hipercoagulabilidad sanguínea que favorece la aparición de los síndromes coronarios agudos.

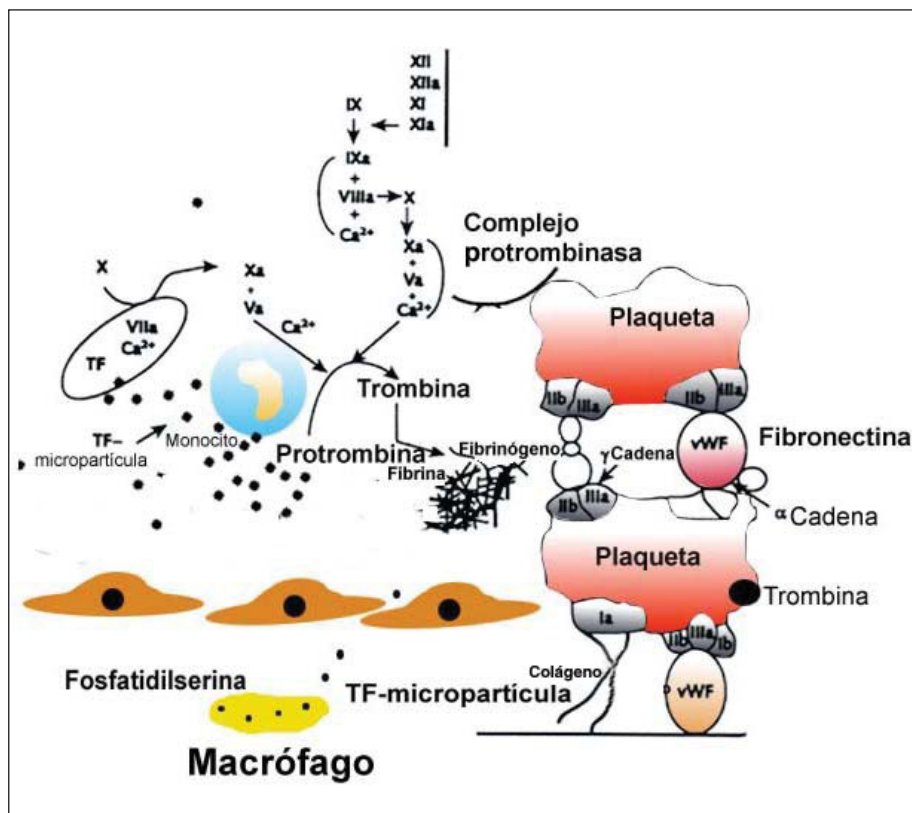
lécular con una mayor aterogenicidad. El proceso de disfunción endotelial inducido por las LDL oxidadas se inicia al producirse una disminución de la producción de NO, así como un incremento de la expresión de moléculas de adhesión: VCAM-1 e ICAM-1 y de P-selectina, que propician la adhesión de los monocitos al endotelio dañado. Los monocitos circulantes son atraídos por la proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1), penetran en la pared y las LDL oxidadas facilitan su conversión en macrófagos. Éstos captan LDL oxidadas y se convierten en células espumosas que provocan apoptosis de las CE<sup>31</sup>. La angiogénesis también contribuye al proceso aterosclerótico. Las CML son activadas por las citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) y el factor de crecimiento (FG), que desde la capa media migran a la íntima del endotelio vascular y proliferan contribuyendo a la evolución de las lesiones<sup>32</sup>. Por otra parte, la lipoproteína A tiene una estructura similar al plasminógeno y puede reducir la formación de plasmina y alterar la trombólisis<sup>33</sup>.

El fenómeno de oxidación de los LDL y activación de RO de CE, macrófagos y monocitos puede generar FT y su correspondiente ARN mensajero<sup>34</sup>, y ser liberados en la circulación como micropartículas del FT y, como tales, podrían ser considerados de origen sangui-

neo<sup>35</sup>. Las micropartículas del FT pueden fundirse o ser transportadas por partículas lipoproteínicas, incluyendo LDL, VDL y HDL, y además, es posible que la hiperlipemia *per se* incremente el número de partículas de FT en la sangre<sup>36</sup>.

Los valores elevados de LDL incrementan el crecimiento del trombo bajo determinadas condiciones reológicas. En un estudio reciente se observó cómo los pacientes con valores elevados de LDL mostraban altas concentraciones de FT, lo que sugiere una posible asociación con la predisposición a la trombosis observada en los hiperlipémicos<sup>8</sup>. Por el contrario, las HDL tienen un efecto protector frente al proceso oxidativo de las LDL. Así, cuando los valores de HDL se incrementan, experimentalmente se observa un descenso en el número de macrófagos activados y, presumiblemente, la estabilización del fenómeno de la rotura de la placa y la formación del trombo<sup>37</sup>.

Diversos ensayos clínicos con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas demuestran, sin duda, una mejora en los eventos cardiovasculares no únicamente a través de una reducción de los valores de LDL<sup>38,39</sup>. La reducción de las LDL mediante estatinas puede disminuir el crecimiento del trombo en un 20%, la vasoconstricción, el tamaño del núcleo lipídico, así



**Fig. 4.** Factor tisular y activación de la cascada de la coagulación. La rotura de la placa pone en contacto el contenido de la placa con el torrente circulatorio, activando la hemostasis y generando trombina. Las plaquetas se unen al factor von Willebrand y al colágeno a través de los receptores GPIb y GPIa. El fibrinógeno se une a los receptores GPIIb/IIIa y se forman puentes entre plaquetas y fibrinógeno, facilitando la agregación plaquetaria. El FT de la placa aterosclerótica se activa al entrar en contacto con la fosfatidilserina en la superficie de las células apoptóticas, y forma micropartículas procoagulantes que, junto con las transportadas por los monocitos, activan la cascada de la coagulación generando trombina. La trombina generada, en asociación con las membranas celulares y las plaquetas, convierte el fibrinógeno en fibrina, activa las plaquetas y los factores V y VIII, estabilizando el crecimiento del trombo.

como mejorar el perfil fibrinolítico en pacientes con y sin enfermedad coronaria<sup>6,40</sup>. Experimentalmente, se han observado posibles efectos «pleiotrópicos» de las estatinas en dosis altas que reducen el potencial inflamatorio y trombótico, estabilizando la placa aterosclerótica. En cultivos humanos y en modelos animales se ha demostrado que las estatinas lipofílicas (fluvastatina, simvastatina) suprimen la expresión del FT de monocitos/macrófagos a través de la inhibición de una proteína implicada en la biosíntesis del FT. Asimismo, disminuyen el número de macrófagos activados y, en consecuencia, la liberación de MPI-1<sup>34,41</sup>. Los marcadores inflamatorios relacionados con la función endotelial (VCAM-1, PCR) también son reducidos<sup>33,42</sup>. Adicionalmente, declinan las concentraciones de FT y, por tanto, de la unión entre FVIIa y FX<sup>36</sup>. Estos hallazgos sugieren que los cambios cualitativos en las placas ateroscleróticas y el proceso trombótico subyacente pueden ser causa de la importante reducción de los episodios vasculares obtenida con las estatinas.

### MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS DEL TABAQUISMO EN LA TROMBOSIS VASCULAR

El tabaquismo se ha identificado como un factor de riesgo mayor de presentar complicaciones ateroscleróticas<sup>1</sup>. La asociación del tabaquismo con un incrementado riesgo de SCA y muerte súbita está claramente establecida<sup>5,43</sup>. Se ha sugerido que las

alteraciones de las funciones antitrombóticas y fibrinolíticas de la sangre y la pared vascular pueden ser causa de la mayoría de los episodios vasculares que se producen en los fumadores, aunque los mecanismos por los cuales el tabaquismo incrementa el riesgo de complicaciones aterotrombóticas no están totalmente elucidados. El tabaco produce alteraciones en las CE y reduce los valores de NO, que son causa de la disfunción endotelial, probablemente por dependencia de la nicotina<sup>44,45</sup>, que activa el sistema nervioso central. La liberación de catecolaminas que se produce puede potenciar la agregación plaquetaria y la elevación de fibrinógeno en la sangre, así como la activación de los monocitos y la generación de trombina, y promover la oxidación de las LDL, como resultado de los RO presentes en fumadores<sup>46,47</sup>. Los datos existentes sobre los efectos del tabaco en los factores trombohemostáticos y fibrinolíticos son limitados y controvertidos<sup>45,48,49</sup>. Sin embargo, algunos autores han observado una asociación entre disfunción endotelial y el incremento de la actividad procoagulante que se produce en los sujetos fumadores, básicamente por una reducción en la relación t-PA/PAI-1 y de los valores de TFPI<sup>45,48,49</sup>. Se ha observado que en ratones expuestos al humo del cigarrillo se incrementaba la expresión del FT, VCAM-1 y macrófagos en las lesiones ateroscleróticas<sup>49</sup>. Asimismo, se ha comunicado una disminución de TFPI en sujetos fumadores<sup>50</sup>. La reducción de los episodios isquémicos en los sujetos

fumadores al lograr la abstinencia tiene, a su vez, un sorprendente efecto inmediato y también un efecto retardado. Los mecanismos como el vasospasmo, la reducción de la capacidad pulmonar y, sobre todo, la activación plaquetaria, que son rápidamente reversibles, si se continúa en la abstinencia de fumar pueden explicar los rápidos beneficios que se producen<sup>51</sup>. En un reciente trabajo, los valores del FT activado circulante se incrementaron un 30% en sujetos fumadores a las 2 h de fumar, lo que sugiere que el tabaco puede promover una rápida liberación del FT y explicar, en parte, los fenómenos de su asociación con la trombosis vascular y de los rápidos beneficios obtenidos con la abstinencia de fumar<sup>8</sup>.

## FACTORES DE RIESGO, FACTOR TISULAR E HIPERTROMBOGENICIDAD

Como hemos visto, los factores de riesgo como la diabetes mellitus, la hiperlipemia y el tabaquismo contribuyen al proceso aterotrombótico por un mecanismo común: la disfunción endotelial que activa interacciones entre leucocitos-plaquetas con liberación de FT, generación de trombina y formación del trombo.

El FT es una glucoproteína de bajo peso molecular que inicia la activación de la cascada intrínseca de la coagulación y se cree que es el mayor regulador de la coagulación, de la hemostasia y de la trombosis<sup>4,52</sup>. El FT forma un complejo de elevada afinidad con los factores de coagulación VII/VIIa; el complejo FT/VIIa activa los factores IX y X, generando trombina<sup>53</sup> (fig. 4). La actividad del complejo FT/FVIIa está regulada por un inhibidor endógeno (*TF pathway inhibitor*), el TFPI, que forma un complejo con FT, FVIIa y FXa que inhibe al FT dependiente de la cascada de coagulación<sup>54</sup> (fig. 4).

Normalmente, el FT sólo está presente en la adventicia de las arterias sanas, pero se ha detectado en las arterias arterioscleróticas, sobre todo en las placas ateroescleróticas, donde es abundante, particularmente en el núcleo lipídico acelular y en la región subyacente luminal, donde es prominentemente expresado por los macrófagos derivados de los monocitos. Se considera que el alto contenido de FT en el núcleo rico en lípidos es el principal factor de la alta trombogenicidad de las placas ateroescleróticas y, por tanto, del proceso trombótico común a los SCA<sup>9,10</sup>. Además, los valores de AgFT son más elevados en los pacientes con SCA que en aquellos con angina estable. En las placas de los pacientes con angina inestable se observa una expresión mayor de FT que en los pacientes con angina estable<sup>55</sup> que se relaciona con la presencia de eventos desfavorables<sup>56</sup>, lo que sugiere que una relación directa entre la existencia de FT y trombosis arterial es el sustrato de una placa complicada.

El contenido de FT en la placa puede ser atenuado por la presencia del TFPI, que es capaz de inhibir es-

pecíficamente al FT consiguiendo una reducción significativa de la capacidad trombótica de las placas ricas en lípidos<sup>57</sup>. Algunos investigadores observaron que la inhibición de la expresión del FT intimal por el TFPI reducía la hiperplasia inducida postangioplastia en un modelo porcino, lo que sugiere una relación entre la reestenosis postangioplastia y la trombogenicidad mediada por la expresión del FT<sup>58</sup>.

## Factor tisular circulante y trombosis arterial

Los infiltrados de macrófagos en aterectomías de pacientes con angina inestable se correlacionan con el contenido en FT<sup>9</sup>, lo que indica que estas células podrían ser la causa del contenido en FT. La expresión sistémica de FT elevada en monocitos circulantes ha sugerido que también puede contribuir al estado trombogénico de los pacientes con SCA. Además, los pacientes con angina inestable presentan valores incrementados de FT y de TFPI circulantes<sup>59</sup>. Asimismo, se han identificado micropartículas circulantes con actividad procoagulante<sup>60,61</sup>. Durante la apoptosis, principalmente de macrófagos en la pared vascular, un fosfolípido aniónico (fosfatidilserina) se dispone en la superficie de la célula confiriendo una potente actividad procoagulante<sup>61</sup>. Se ha postulado que estas micropartículas apoptóticas son la causa de casi toda la actividad del FT en la placa del núcleo lipídico. En pacientes con SCA se han identificado valores elevados de micropartículas procoagulantes en la sangre circulante, mientras que estos valores fueron similares en los pacientes con angina estable y no coronarios<sup>60</sup>. Estos hallazgos sugieren la contribución de estas micropartículas a la perpetuación y el mantenimiento del proceso trombótico. En adición a sus efectos en la promoción y amplificación de la cascada de coagulación, estas micropartículas pueden causar la diseminación de potenciales procoagulantes y proinflamatorios en sitios remotos de su lugar de origen<sup>62</sup>. Más recientemente, a estas micropartículas se las ha identificado como una posible causa de la disfunción endotelial presente en los pacientes con infarto de miocardio<sup>63</sup>.

Los factores de riesgo, como la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la DM2, podrían activar los leucocitos y promover la circulación de micropartículas procoagulantes, contribuyendo al proceso trombótico. Asimismo, en las condiciones trombogénicas de hipercolesterolemia, DM2, y tabaquismo, la proteína C reactiva (PCR) en la sangre se ha encontrado elevada<sup>41</sup>, lo que implica una posible relación entre la inflamación, circulación sistémica o pared vascular y trombosis.

La PCR es un marcador muy sensible a bajos grados de inflamación. Esta proteína refleja el componente inflamatorio de la placa ateroesclerótica, se ha mostrado capaz de predecir eventos coronarios<sup>64</sup> y podría activar leucocitos y la trombosis coronaria, explicando la relación entre inflamación y trombosis

en el desarrollo de complicaciones de las placas ateroscleróticas.

## CONCLUSIONES

En resumen, en un tercio de los SCA, en los casos de muerte súbita por infarto, no hay rotura de la placa aterosclerótica, sino únicamente una erosión superficial; la complicación trombótica en estos casos podría depender de un estado sistémico trombogénico activado por factores sistémicos, como el tabaquismo, la diabetes y la hipercolesterolemia. Más recientemente se ha observado que este estado hipertrombótico podría estar mediado por valores elevados de FT circulante, muy superiores a los que presentan los sujetos sanos sin factores de riesgo. Estas observaciones enfatizan la necesidad de un agresivo manejo de los factores de riesgo mencionados, mediante modificaciones en el estilo de vida y una terapia específica. Asimismo, la incrementada actividad del FT circulante asociada a la TS desencadenada por dichos factores puede ser la base para desarrollar futuros tratamientos estratégicos dirigidos a la inhibición del FT.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Pathogenesis of coronary disease: the biological role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:964-76.
- Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smialek J, Vimani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-81.
- Rauch U, Osende JI, Chesebro JH, Fuster V, Vorchheimer DA, Harris K, et al. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9.
- Osende J, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito Ph, Ramapriya V, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1307-12.
- Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973-7.
- Fernández-Ortiz A, Badimon J, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-9.
- Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Fernández-Ortiz A, Badimon L, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
- 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.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
- Kuuslasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary events rates across the WHO MONICA Project population. *Lancet* 2000;335:675-87.
- Morishita E, Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, et al. Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with type II diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1996;120:7-14.
- Rao AK, Chouhan V, Chen X, Sun L, Boden G. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation during prolonged hyperglycemia in young healthy men. *Diabetes* 1999;48:1156-61.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
- Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase: roles, tolls and controls. *Cell* 1994;78:915-8.
- Brand K, Page S, Rogler G, Barstch A, Brandl R, Knuechel R, et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest* 1996;97:1715-22.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzoni MG. On behalf of the GISSI-2 Investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;22:1788-94.
- Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:171-9.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, León MN, Bernardi VF, Fuster V, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atheromy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102(18):2180-4.
- Keaney JF, Loscalzo J. Diabetes, oxidative stress, and platelet activation. *Circulation* 1999;99:189-91.
- Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-74.
- Rauch U, Crandall J, Osende JI, Fallon JT, Chesebro JH, Fuster V, et al. Increased thrombus formation relates to ambient blood glucose and leukocyte count in diabetes mellitus type 2. *J Am J Cardiol* 2000;86:246-9.
- Matsuda T, Morishita E, Jokaji H, Asakura H, Saito M, Yoshida T, et al. Mechanism on disorders of coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S109-10.
- Khechai F, Ollivier V, Bridey F, Amar M, Hakim J, de Prost D. Effect of advanced glycation end product-modified albumin on tissue factor expression by monocytes. Role of oxidant stress and protein tyrosine kinase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2885-90.
- Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BH. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1340-5.
- Roshan B, Tofler GH, Weinrauch LA, Gleason RE, Keough JA, Lipinska I, et al. Improved glycemic control and platelet function abnormalities in diabetic patients with microvascular disease. *Metabolism* 2000;49:88-91.
- Steinberg D, Otto AM. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA* 1999;282:2043-50.
- Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama MD, Rabkin E, Taubman MB, Fallon JT, et al. Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation* 1999;100:1215-22.
- Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1591-



- 601.
32. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenesis cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994;90:649-52.
  33. Loscalzo J. Lipoprotein A. A unique risk factor for atherothrombosis disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:672-9.
  34. Aikawa M, Sujiyama J, Hill CC, Voglic SJ, Rabkin E, Fukimoto Y, et al. Lipid lowering reduce oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390-6.
  35. Giesen PLA, Rauch U, Bohman B, Kling D, Roque M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999;96:2311-5.
  36. Puccetti L, Bruni F, Bova G, Cercignani M, Pompella G, Auteri A, et al. Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. In vitro effect of cerivastatin. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:147-56.
  37. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-41.
  38. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
  39. Fuster V, Gotto A. Risk reduction. *Circulation* 2000;102:IV94-102.
  40. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-304.
  41. Baetta R, Camera M, Comparato C, Altana C, Ezekowitz MD, Tremoli E. Fluvastatin reduces tissue factor expression and macrophage accumulation in carotid lesions of cholesterol-fed rabbits in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:692-8.
  42. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
  43. Burke AP, Farb A, Pestaner J, Malcolm GT, Zieske A, Kutys R, et al. Traditional risks factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. *Circulation* 2002;105:419-24.
  44. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-55.
  45. Rajat SB, Ambrose J, Dhannonjoy S, Lesley-Jane-ER. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors. *Circulation* 2002;106:905-8.
  46. Holschermann H, Terhalle HM, Zakel U, Parviz B, Tillmanns H, Haberbosej W. Monocyte tissue factor expressions is enhanced in women who smoke and use oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1999;82:1614-20.
  47. Valkonen M, Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low-density lipoprotein. *Circulation* 1998;97:2012-6.
  48. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-41.
  49. Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, et al. Smoking increases TF expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602-4.
  50. Barua RS, Ambrose JA, Sivastura S, Devos MC, Eale-Reunolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003;107:2342-7.
  51. Van Berkel FTM, Boersma H, Roos-Hesselink JW, Erdman RAM, Simoons ML. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999;20:1773-82.
  52. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood* 1988;71:1-8.
  53. Banner DW, D'Arcy A, Chene C, Winkler FK, Guha A, Konigsberg WH, et al. The crystal structure of the complex of blood composition factor VIIIa with soluble tissue factor. *Nature* 1996;380: 41-6.
  54. Broze GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995;74:90-3.
  55. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Banucci E, Manucci PM. Tissue factor antigen and activity in human atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-71.
  56. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Nishiyama K, Misumi K, et al. Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;99:2908-13.
  57. 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 FTPI on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;14:1780-7.
  58. Roque M, Reis ED, Fuster V, Padurean A, Fallon JT, Taubman MB, et al. Inhibition of tissue factor thrombus formation and intimal hyperplasia after porcine coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2303-10.
  59. Suefuiji H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Soejima H, Motoyama T, et al. Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997;134:253-9.
  60. Tedgui A, Mallat Z. Acute coronary syndromes. *Rev Prat* 2003; 53:602-6.
  61. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet J, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999;99:348-53.
  62. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;100: 841-3.
  63. Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu F, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with acute myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:2649-52.
  64. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-8.