

Fisiopatología de la placa aterosclerótica

Dr. [Fernando Florenzano U.](#)

[Departamento Enfermedades Cardiovasculares](#), Clínica Las Condes

Jefe de Cardiología, Hospital Salvador Departamento de Oficina Oriente, Universidad de Chile

La aterosclerosis es la causa subyacente de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, que a su vez causan la mayor parte de las muertes en los países desarrollados, y en muchas regiones en vías de desarrollo. La aterosclerosis es la causa de la enfermedad coronaria, de la enfermedad cerebrovascular aterosclerótica y de la enfermedad arterial periférica oclusiva. Causa además una proporción de las hipertensiones renovasculares, cuando afecta a las arterias renales, sobre todo en los viejos.

PATOLOGÍA

El término aterosclerosis proviene del griego, atheros (masa blanda, semilíquida) y escleros (endurecimiento). Estas raíces señalan dos de las propiedades características en las lesiones de la aterosclerosis: lugares con material blando y semilíquido (núcleo de conglomerados de lípidos libres), y otros con material fibroso, endurecido. En la aterosclerosis hay acumulación de material anormal en la íntima de grandes arterias (como la aorta, carótidas, ilíacas), y en las arterias medianas, musculares, como las coronarias, renales, vertebrales. En este material anormal predominan los elementos inflamatorios, hay acumulación de macrófagos, células espumosas, depósitos de colesterol libre, aumento de la matriz extracelular, necrosis, células musculares lisas que han migrado desde la capa media, transformándose en células fibrosas. Si bien hay una tendencia a lesiones difusas en largos segmentos de las arterias, el material anormal tiende a acumularse más focalmente en las llamadas placas. Las lesiones iniciales macroscópicamente aparentes se llaman estrías lipídicas (o lesiones tipo II de la AHA1, Figura 1), en las cuales hay acumulaciones de macrófagos activados, y otros macrófagos que han degenerado en células espumosas. Lesiones más maduras son los preateromas, con confluencia de células espumosas destruidas, cuyo colesterol libre forma depósitos en estado líquido o gelatinoso. En las placas maduras (ateromas) existe un núcleo lipídico con un volumen bien definido, que se encuentra separado del lumen del vaso por la "capa fibrosa". Una placa de mayor antigüedad aún la constituyen los fibroateromas, con una capa fibrosa gruesa con abundante tejido fibroso. Por último, hay placas complicadas por trombosis. En ellas, ha habido una rotura de la capa fibrosa, o una solución de continuidad endotelial, habiéndose colocado en contacto material subendotelial con el contenido sanguíneo, con formación de un trombo plaquetario.

En las etapas intermedias del desarrollo de las lesiones ateroscleróticas (pre ateroma y ateroma) es frecuente una dilatación compensadora del tamaño general del vaso, con aumento del diámetro de todas sus capas. Esto hace que a pesar de un volumen bien definido de crecimiento en la íntima, hay poco o nulo compromiso del lumen en cuanto estenosis. Este es el llamado efecto Glagov. Este mecanismo de compensación tiene, sin embargo, un límite y cuando éste es superado, comienza a haber compromiso de la luz del

vaso. El tipo de lesión que disminuye el lumen con mayor severidad suele ser un fibroateroma.

ATEROGÉNESIS Y DISFUNCIÓN DEL ENDOTELIO

De las teorías sobre la etiología de la aterosclerosis, la que mejor ha sobrevivido al paso de los años y que explica mejor la evidencia acumulada, es la teoría de la respuesta a la injuria. En su formulación inicial, Virchow postuló que el insulto inicial era una micro-injuria del endotelio, que colocaba en marcha una reacción de defensa inflamatoria del tejido arteria. Hoy día se acepta que el fenómeno inicial es una disfunción endotelial. El endotelio que funciona con normalidad cumple en las arterias funciones de alta importancia homeostática, como:

Regular el tono vasomotor al enviar señales a la capa muscular en la capa media arterial.

Mantiene una superficie anticoagulante al interior de los vasos, es decir, en la cual las plaquetas no tienden a adherirse.

Tiene propiedades fibrinolíticas, en tanto promueve la disolución de fibrina formada previamente.

Mantiene una superficie interior de los vasos en la cual los monocitos circulantes no tienden a adherirse.

Es una barrera efectiva para inhibir el paso de elementos sanguíneos, como el colesterol LDL, hacia el endotelio⁵.

Se han reconocido una serie de condiciones que son capaces de producir disfunción endotelial: áreas de mayor estrés hemodinámico, como las bifurcaciones de los vasos; la hipertensión arterial; las concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol LDL, el hábito tabáquico, algunas infecciones. En la disfunción endotelial hay pérdida de la función reguladora del tono vasomotor, se facilita la adhesión de las plaquetas a la superficie endotelial, los monocitos tienden a ser atraídos, y se facilita su paso por las uniones intercelulares, la membrana se hace más permeable al paso del colesterol LDL, y se encuentra inhibida la función fibrinolítica.

MARCADORES DE RIESGO, FACTORES DE RIESGO Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Los marcadores de riesgo coronario son aquellos que han demostrado una asociación epidemiológica fuerte e independiente con la incidencia de enfermedad coronaria. Los factores de riesgo coronarios son marcadores de riesgo en los cuales se ha podido evidenciar una relación causa-efecto entre la presencia del factor y la génesis de la aterosclerosis efecto entre la presencia del factor y la génesis de la aterosclerosis coronaria⁶. Existen factores de riesgo modificables y no modificables. Los factores de riesgo no modificables son la edad, el sexo (masculino) y el antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz en parientes directos. Los factores de riesgo modificables son las dislipidemias (aumento de colesterol total o del colesterol LDL; disminución del colesterol HDL), la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes mellitus. Son marcadores de riesgo reconocidos el sedentarismo y la hipertrigliceridemia. Estos son los llamados factores o marcadores de riesgo clásicos. En el último tiempo, se han incorporado a la discusión de los factores o marcadores de riesgo otros elementos como el aumento del

fibrinógeno, la hiperhomocisteinemia, incrementos en el plasma de la Proteína C reactiva y la evidencia serológica de infección por *Chlamidia pneumoniae*. Estos últimos los podemos llamar los nuevos factores de riesgo o emergentes.

Se ha comprobado una interacción entre factores de riesgo coronario (sobre todo los clásicos) y la disfunción endotelial. Algunos de ellos, como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperhomocisteinemia, son capaces de producir disfunción endotelial, sobre todo en personas genéticamente susceptibles. Otros factores actúan protegiendo de la disfunción, como el HDL alto, los antioxidantes, el ejercicio.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Sujetos genéticamente susceptibles, en zonas de variación del estrés de cizalla (como las bifurcaciones), desarrollan las primeras etapas de la aterogénesis, bajo la influencia moduladora de los factores de riesgo (Figura 2). Las estrías lipídicas se transforman eventualmente en placas de ateroma, que pueden permanecer indefinidamente estables (no progresión). Muchos sujetos llegan al final de la vida con placas de ateroma en sus arterias coronarias: es la enfermedad coronaria no obstructiva. Las placas pueden progresar en forma lenta hacia una situación de obstrucción del lumen (progresión lenta): cuando son sobrepasadas las posibilidades compensadoras de la reserva coronaria, el paciente se hace sintomático por angina de esfuerzo, y es susceptible de tratamiento médico y/o de revascularización coronaria (enfermedad coronaria obstructiva, crónica). Muchas placas de ateroma pasan por una fase de vulnerabilidad (Figura 2), en la cual, si los factores gatillantes operan, hacen que la placa tenga una complicación trombótica. Si no hay suficiente desarrollo de colaterales, y si la trombosis es volumétricamente importante, sobreviene un síndrome coronario agudo. Si el trombo es pequeño, puede cicatrizar la placa complicada, siendo el trombo integrado a la placa, siendo éste un mecanismo reconocido de progresión rápida.

DE LA ATEROGENESIS A LA FORMACIÓN DE LAS PLACAS

En la aterogénesis hay dos eventos iniciales fundamentales: (a) internalización del LDL circulante y (b) internalización de monocitos circulantes, que al migrar al interior de la arteria se transforman en macrófagos (Figura 3). Ambos procesos son favorecidos por la disfunción endotelial. El LDL en estado nativo (tal como circula en el torrente sanguíneo) no tiene propiedades especialmente tóxicas para el microambiente subendotelial. Sin embargo, ciertas modificaciones del LDL pueden transformarlas en moléculas altamente dañinas para el endotelio y para la capa muscular. El LDL se puede modificar por oxidación, glicosilación (sobre todo en la Diabetes) y agregación: asociación con proteoglicanos o con complejos inmunes¹¹. Cuando las partículas de LDL son atrapadas en el subendotelio, pueden sufrir oxidación en diferentes grados, siendo internalizados por los macrófagos por medio de los receptores basurero (scavenger receptors), que existen en la superficie de estas células¹². Las LDL oxidadas no son degradadas con facilidad en los lisosomas, como lo es el LDL nativo, y tienden a acumularse en el citoplasma. Esto lleva a una sobrecarga de colesterol esterificado intracelular, y a la formación de células espumosas, constituyéndose así las estrías grasas. Además de injuriar los macrófagos, el LDL oxidado tiene acción quimiotáctica para otros monocitos, y activar a genes que en el endotelio promueven la síntesis de proteínas como el factor estimulador de colonias de macrófagos. Por lo tanto, puede contribuir a expandir la reacción inflamatoria al estimular el reclutamiento de macrófagos derivados de monocitos, y la entrada de nuevos monocitos a la lesión. Además de los receptores basurero, se ha descubierto recientemente otro receptor (LOX¹) que se

expresa en el tejido vascular y que capta el LDL oxidado¹⁴, y que es regulado por la Angiotensina II. Esto es consistente con reciente investigación experimental y clínica que sugiere que tanto los inhibidores de ECA como los antagonistas del receptor A1 de la Angiotensina II tienen un efecto antiateroesclerótico. Más aún, hay evidencia experimental que la expresión de LOX-1 puede ser inhibida por las estatinas¹⁸, señalándose entonces un mecanismo más por el cual estos fármacos son útiles en clínica para disminuir los eventos vasculares.

LAS PLACAS DE ATEROMA CLÍNICAMENTE REVELANTES

Progresión y regresión. Las placas vulnerables

Durante largo tiempo se supuso que las lesiones coronarias clínicamente relevantes eran aquellas capaces de producir estenosis significativas. Lesiones del orden de 50% de estenosis, no son capaces de producir isquemia miocárdica, porque la autorregulación coronaria, al vasodilatar el territorio distal, mantiene el flujo, aun en condiciones de aumento de la demanda de oxígeno, como el ejercicio. Lesiones sobre un 75% de estenosis, se consideraban clínicamente significativas, por cuanto con esos grados de estenosis, la autorregulación coronaria deja de ser efectiva para mantener el flujo, sobre todo en ejercicio, y los pacientes comienzan a tener manifestaciones de isquemia miocárdica¹⁹. Aunque todo esto sigue teniendo validez, se considera hoy que no sólo las estenosis significativas en cuanto a obstrucción son clínicamente relevantes, sino que también aquellas que van entre el 30 a 60%. En este tipo de lesiones, suelen ser frecuentes las placas de ateroma que llamamos vulnerables, es decir, que tienen algunas características que las hacen más propensas a las complicaciones trombóticas²⁰. Estas características son:

Núcleo lipídico de mayor volumen.

Capa fibrosa delgada.

Bordes de la capa fibrosa con fuertes elementos inflamatorios: gran concentración de macrófagos activados, que secretan enzimas metaloproteinasas, que tienden a degradar el colágeno, y a hacer por lo tanto físicamente más débil a la placa.

Capa fibrosa con relativamente pocas células fibrosas, que induce a fatiga de material.

Por el contrario, entre las lesiones de mayor compromiso estenótico, suelen predominar las lesiones estables, que tienen características opuestas a las recién señaladas: núcleo fibroso pequeño, capa fibrosa gruesa y firme, menor inflamación de los bordes, teniendo mayor resistencia a la ruptura²⁰²¹.

La calidad de vulnerabilidad o estabilidad de las placas no es estática, y es posible que placas vulnerables se estabilicen, ya sea espontáneamente o por acciones terapéuticas. Una de las acciones terapéuticas más efectivas en este sentido, es bajar fuertemente el colesterol LDL en la sangre, lo que causa en el transcurso de algunos meses una disminución del volumen del núcleo lipídico, y una disminución de la inflamación, vía una menor oferta de colesterol LDL, que es un estímulo potente de activación de los macrófagos.

De los síndromes inestables, un 60 ó 80% resultan de una fractura de una placa rica en lípidos. Las placas pueden disminuir su carga de lípidos si se consigue que el paciente baje el colesterol plasmático en forma importante y persistente.

Los macrófagos disminuyen en los primeros 6 meses. El volumen del núcleo lipídico comienza a disminuir luego de 6 meses. Al cabo de 2 años ha disminuido el 60% del colesterol de la placa.

Del total de las lesiones coronarias (estables e inestables), aproximadamente el 15% son ricas en lípidos (componen el 50% del volumen). Asimismo, aproximadamente el 12% de todas las lesiones coronarias regresan en volumen al bajar importantemente el colesterol plasmático. Los beneficios clínicos de la reducción del colesterol están asociados a una reducción de 10 veces de la frecuencia de progresión brusca de lesiones leves o moderadas a severas.

ROTURA Y EROSIÓN DE LA PLACA

Investigaciones recientes de correlación patológica-clínica, con métodos de mucho mayor precisión que los previamente utilizados, han podido establecer que entre un 60 a 80% de las placas que se complican por trombosis lo hacen por ruptura de la capa fibrosa, lo que coloca en contacto material que está presente en el núcleo lipídico con la sangre²⁰. En el núcleo lipídico, fuera de colesterol esterificado, hay altas concentraciones de Factor Tisular, elemento altamente trombogénico. El 20 a 40% de las lesiones restantes que sufren complicaciones trombóticas, lo hacen por simple erosión del endotelio, colocándose en contacto material subendotelial con la sangre, se han identificado proteoglicanos como el material que con mayor intensidad activa las plaquetas, en este caso. La trombosis secundaria a erosión endotelial parece obedecer a una constelación algo diferente de factores de riesgo, tema que se encuentra en pleno estudio. Este mecanismo parece estar determinado con mayor frecuencia en fumadores y en mujeres.

COMPLICACIÓN TROMBÓTICA DE LA PLACA. GÉNESIS DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

La aterosclerosis coronaria sería una enfermedad esencialmente benigna, de no ser por la tendencia a la trombosis de las placas vulnerables.

Las complicaciones trombóticas de la placa parecen ser frecuentes, mucho más que los episodios clínicamente aparentes. Cuando el trombo formado no es de un volumen importante, operan procesos de reparación locales, el material de acumulación plaquetario, glóbulos blancos y fibrina pueden pasar a constituir parte de la placa, lo que constituye un mecanismo de progresión rápida del compromiso estenótico de ella. Por el contrario, si el volumen del trombo formado alcanza a reducir el flujo coronario, sobreviene un episodio coronario agudo¹⁰. Revisaremos primero los mecanismos de formación del trombo arterial.

La formación del trombo compromete a las plaquetas y al sistema de la coagulación. Las plaquetas circulantes reconocen y se unen a varias sustancias subendoteliales que se exponen a la circulación en áreas de denudación endotelial (adhesión plaquetaria). Los receptores de membrana plaquetarios GP Ib/IX reconocen al factor de von Willebrand, que es abundante en los cuerpos de Weibel-Palade en el subendotelio. Los receptores GP Ia/IIa

reconocen al colágeno, constituyente más profundo subendotelial. Este proceso de adhesión plaquetaria pone en marcha mecanismos intracelulares responsables de la activación de las plaquetas, que revisaremos en seguida. El factor tisular, que se expresa con intensidad en la placa aterosclerótica, al removerse la capa endotelial protectora, interactúa con el factor VIIa circulante, desencadenando la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación

La adhesión plaquetaria y la acción de otros agonistas, desencadena señales intracelulares en la plaqueta que aumentan el contenido de calcio, favoreciendo cambios morfológicos y la liberación al medio de sustancias pro agregantes y pro coagulantes. Los receptores GP IIa/IIIb, abundantemente presentes en la superficie de la plaqueta sufren un cambio conformacional, que les permite ligarse al fibrinógeno (agregación plaquetaria). Las uniones plaqueta-fibrinógeno-plaqueta constituyen la base del trombo plaquetario. La activación de la coagulación antes descrita, por otra parte, promueve la formación de trombina a partir de la protrombina. La trombina, además de convertir al fibrinógeno en fibrina (formación del componente filamentososo del trombo), es el agonista plaquetario más potente conocido, amplificando el proceso, con nueva activación plaquetaria.

Los actores celulares y moleculares que participan por lo tanto en la formación del trombo arterial son: la plaqueta, sistema de la coagulación y las moléculas expuestas por la denudación endotelial (Factor tisular y de von Willebrand, colágeno, entre muchos otros). Un cuarto actor, cuya importancia recién se comienza a reconocer, lo constituye el monocito circulante. Revisamos más arriba el rol central del monocito en el proceso de aterogénesis, que internalizado por efecto de un endotelio disfuncionante o activado, inicia su transformación en macrófago y luego en célula espumosa. Ahora, señalamos la importancia creciente que se le adjudica al monocito circulante en cuanto a su rol potenciador de la activación plaquetaria, y de actividad pro coagulante. Los monocitos activados expresan en su superficie la molécula MAC-1, de la familia de las integrinas. MAC-1 se une al fibrinógeno, que a su vez puede unirse al receptor GP IIb/IIIa de las plaquetas activadas, generándose co-agregados plaqueta-leucocitos, que sirven de andamio para la formación del trombos. Este fenómeno tiene amplio interés en la actualidad, en que se conocen mejor algunas interacciones entre condiciones inflamatorias sistémicas (incluyendo infecciones respiratorias por *Chlamidia Pneumoniae*), y la génesis de síndromes coronarios agudos.

Respecto del trombo arterial, es importante recordar algunos hechos fundamentales: (a) La Trombosis y la Lisis son procesos simultáneos, dinámicos, opuestos. (b) La Lisis espontánea es facilitada por el tratamiento antitrombótico, y (c) La existencia de un trombo recientemente lisado, implica una tendencia a la re-trombosis (el trombo llama a más trombo) (Figura 2).

Son determinantes de la re-trombosis: La cantidad del trombo residual; la activación del plasminógeno por fibrinolíticos exógenos (activan a las plaquetas y a la trombina); presencia de edema y/o de disección de la placa subyacente, y del grado de estenosis residual.

FACTORES GATILLANTES

El riesgo de rotura de la placa depende de propiedades intrínsecas de la placa (su vulnerabilidad, ya tratada), y de fuerzas extrínsecas, llamados también factores gatillantes:

- Aumentos súbitos de actividad simpática.
- Tendencia pro-trombótica sistémica.
- Vasoconstricción. .

En un sentido pragmático, si se quieren prevenir infartos, es necesario recomendar a nuestros pacientes expuestos a mayor riesgo: cese del tabaquismo; evitar ejercicios bruscos, intensos. Uso de beta bloqueadores, de preferencia nocturnos; evitar el frío invernal; uso de la aspirina u otro antiplaquetario.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

En la actualidad, se entiende por síndromes coronarios agudos a la constelación de presentaciones agudas de la enfermedad coronaria, comprendiendo a la muerte súbita de origen coronario, al infarto del miocardio, y a la angina inestable. Al infarto del miocardio se lo divide según su presentación inicial en infarto con elevación de ST (llamado previamente infarto Q o transmural) e infarto sin elevación de ST (llamado antes infarto no Q o subendocárdico). Una presentación completa de estos síndromes no cabe en esta revisión; se esbozan aquí algunos aspectos fisiopatológicos fundamentales.

Se reconoce hoy que en la génesis de todo síndrome coronario agudo hay un trombo que se ha formado en un accidente de placa, sea éste una rotura o una erosión.

Investigación clínica (angiografía precoz) y patológica efectuadas en las décadas de los 80 y 90, han enfatizado que la severidad de los eventos clínicos (muerte súbita, IAM, angina inestable), depende de

- Grado de injuria arterial y extensión del trombo.
- Duración del fenómeno oclusivo.
- Vasoconstricción asociada.
- Presencia de circulación colateral.

La extensión del trombo depende a su vez de fenómenos locales (masa de plaquetas activadas) y sistémicos (nivel de epinefrina óestrés, ritmo circadiano, tabaquismo; nivel de colesterol plasmático; estado de fibrinólisis y niveles de fibrinógeno y de Factor VII. Vemos aquí que el rol de los factores de riesgo está presente en varios eslabones de la cadena de la historia natural de la enfermedad coronaria (Figura 2).

A finales de la década de los 90 se sostenía que el fenómeno más importante que determinaba la severidad de los síndromes coronarios agudos era la extensión de la injuria arterial, que determinaba la extensión del trombo y, en alguna medida, la duración del fenómeno oclusivo. Datos originados en investigación aún más reciente tienden a revisar este concepto, postulándose que la estabilidad y la composición del trombo arterial sería crítica para determinar la duración y posiblemente la extensión del fenómeno oclusivo

trombótico³³. En el infarto con elevación de ST (infarto Q), predominaría un trombo rico en fibrina, con una base relativamente pequeña de trombo plaquetario. Este tipo de trombo tendría una gran estabilidad inicial, hasta que la fibrinólisis espontánea tiende a recanalizarlo, pero en un intervalo de tiempo que habitualmente salva poco miocardio de llegar a la necrosis. De aquí el papel fundamental de un diagnóstico precoz y de efectuar un tratamiento rápido de reperfusión, si es posible mecánico (angioplastia primaria) o farmacológico (trombolisis). En cambio, tanto en el infarto sin elevación de ST como en la angina inestable, la masa trombótica sería fundamentalmente de tipo plaquetaria, con menor malla de fibrina, que implicaría una menor estabilidad³³. Estos síndromes tienen su mejor opción terapéutica hoy día con medidas antitrombóticas poderosas, como la combinación de Heparina en alguna de sus formas con Aspirina y, si hay factores de mayor riesgo, con los nuevos antagonistas del receptor IIb/IIIa de las plaquetas, endovenosos.

PASIVIZACIÓN ("PASSIVATION")

Por último, una revisión actual de este tema debe mencionar este nuevo concepto (utilizamos este anglicismo, en ausencia de una palabra equivalente en español). Se trata de un proceso temporalmente dependiente, que convierte un vaso injuriado altamente activador de las plaquetas (trombogénico) en un vaso inerte desde el punto de vista hemostático. El lograr inactivar la placa que ha tenido un reciente accidente trombótico impide la tendencia a la re-trombosis que mencionamos anteriormente, y se completa al cabo de algunas semanas en forma natural, con la re-endoletización de segmento arterial afectado. Como el proceso natural tiene eficacia variable, este nuevo concepto ha abierto nuevas vías terapéuticas:

Heparina de BPM

Inhibidores directos de la trombina

Antagonistas del receptor glicoproteico IIb/IIIa de las plaquetas

Angioplastia + Stent

CONCEPTO DE PLACA ESTABLE E INESTABLE

Una placa inestable puede ser una placa a punto de sufrir una ruptura, o bien una que recientemente sufrió una complicación trombótica, y por lo tanto, susceptible de un nuevo evento oclusivo. La idea de estabilizar las placas inestables, por lo tanto, significa por una parte cambiar las características propias de las placas vulnerables; y por otra hacer menos trombogénicas a las placas que recién tuvieron una complicación trombótica. Esta es una idea muy poderosa desde el punto de vista clínico, que tiene como objetivo disminuir eventos, tanto en prevención primaria como secundaria.

La discusión precedente sobre la fisiopatología de la placa de aterosclerosis se refiere a investigación efectuada fundamentalmente en las arterias coronarias. Las placas de aterosclerosis de las arterias carótidas, cerebrales, de la aorta y de las arterias periféricas tienen algunas características comunes a aquellas de las coronarias, pero difieren sustancialmente en otros aspectos, sobre todo en la forma de ocluirse. Estos temas serán motivo de otros artículos en futuras ediciones de esta Revista.

REFERENCIAS

1. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE. Definition and Classification of Atherosclerotic Lesions *Circulation* 1995; 92: 1355-674.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-65.
3. Virchow R. Phlogose und Thrombose im gefasssystem. En: Virchow R ed. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin Berlin: Meidinger Sohn and Co; 1856; 458-63.*
4. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis ó an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
5. Harker LA, Mann KG. Thrombosis and Fibrinolysis. En: *Cardiovascular Thrombosis*, Ed Verstraete M et al, Lippincott Raven, 1998 Philadelphia.
6. Hopkins PN, Williams RR. Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin* 1996; 4: 3-31.
7. Wilson F. Metabolic risk factors for coronary artery disease: current and future prospects. *Curr Opinion Cardiol* 1999; 14: 176-85.
8. Semen LJ, McNamara JR, Schaefer EJ. Emerging risk factors. *Curr Opinion Cardiol* 1999; 14: 186-171.
9. Sary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries, en: *Atherosclerosis and Coronary artery disease* Ed. Fuster V et al, Lipincott Raven, Philadelphia, 1996.
10. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. En: *Atherosclerosis and Coronary artery disease* Ed. Fuster V et al, Lipincott ó Raven, Philadelphia, 1996.
11. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 326-65.
12. Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC. Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD36. *J Biol Chem* 1997; 272: 2165-69.
13. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 254-67.
14. Sawamura T, Kume N, Aoyama T et al. An endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. *Nature* 1997; 386: 73-7.
15. Li DY, Zhang YC, Philips MI et al. Upregulation of endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) in cultured human coronary artery endothelial cells by angiotensin 11 type I receptor activation. *Circ Res* 1999; 84: 1043-9.

16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
17. Vaughan DE. AT₁ receptor blockade and atherosclerosis. Hopeful insights into vascular protection. *Circulation* 2000; 101: 1496-7.
18. Draude G, Hrboticky N, Lorentz RL. The expression of the lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its down regulation by lovastatin. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1079-86.
19. Fishbein MS, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996; 94: 2662-66.
20. Davies M. Stability and Instability in Atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
21. Libby P. The molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-52.
22. Brown BG, Fuster V. Impact of management in stabilization of coronary disease. En *Atherosclerosis and Coronary artery disease*. Ed. Fuster V et al, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
23. Farb A, Burke AP, Tang AL et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of Thrombosis and Sudden Coronary Death. *Circulation* 1996; 93: 1354-63.
24. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Effect of Risk Factors on the Mechanism of Acute Thrombosis and Sudden Coronary Death in Women. *Circulation* 1998; 97: 2110-16.
25. Badimon L, Badimon JJ. Interaction of platelet activation and coagulation. En *Atherosclerosis and Coronary artery disease*. Ed. Fuster V et al, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
26. Marcus AJ. Platelet activation. En *Atherosclerosis and Coronary artery disease*. Ed. Fuster V et al, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
27. Hymes KB, Karpatkin S. Thrombosis in cancer patients. En *Cardiovascular Thrombosis*, Ed. Verstraete M et al, Lippincott-Raven, 1998 Philadelphia.
28. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis. Emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20-e28.
29. Falk E, Fuster V, Shah P. Interrelationship between atherosclerosis and thrombosis. En *Cardiovascular Thrombosis*, Ed. Verstraete M et al, Lippincott-Raven, 1998 Philadelphia.
30. Muller JE, Tofler GH, Mittelman M. En *Atherosclerosis and Coronary artery disease*. Ed. Fuster V et al, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
31. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A et al. Unstable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 2000; 342: 101-10.
32. Théroux P. Unstable angina and Non-ST segment elevation myocardial infarction at the

turn of the century. Institut de Cardiologie de Montréal. Montreal, 1999.

33. Rentrop KP. *Thrombi in acute coronary syndromes. Revisited and revised. Circulation* 2000; 101: 1619-26.

34. Lettino M, Dailey S, Sterling F, Badimon L et al. *Wall Passivation for Unstable Angina. Semin Intervent Cardiol* 1996; 1: 60-6.