

Realidad y ficción en la cardiopatía isquémica

Juan María León Asuero
María de los Angeles Moreno Martín

RESUMEN

El motivo del presente trabajo es analizar el estado actual de nuestro conocimiento sobre la etiología de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias que dan lugar al complejo de enfermedades conocidas como cardiopatía isquémica, concretando aquello que la más moderna bibliografía internacional sanciona como demostrado y descartando lo que no ha podido ser constatado científicamente como participante en el desarrollo de aquella patología. De especial interés resulta evaluar en la citada bibliografía el valor que se otorga al estrés como causa de dicha patología.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica (CI) es la primera causa de muerte en el mundo desarrollado, ocasionando entre el 12% y el 45% del total de las defunciones y tiene una prevalencia que varía ampliamente según la zona geográfica donde la evaluemos. Esta patología tiende a desembocar, con el paso del tiempo, en el denominado síndrome agudo coronario (SAC) o evento agudo coronario (EAC), conjunto de patologías compuesto por la angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita (MS).

Si nos atenemos a los datos obtenidos del *Seven Countries Study* ⁽¹⁾, trabajo de investigación sobre 10.000 varones dirigido por Ancel Keys y, posteriormente, por Henry Blackburn a partir de los años 50 sobre personas de 18 grupos poblacionales pertenecientes a 14 cohortes de 7 países (Grecia, Italia, Yugoslavia, Estados Unidos, Finlandia, Japón, Holanda y Hungría), podemos afirmar que las tasas de mortalidad coronaria oscilan entre el 61 por 10.000 individuos y por 10 años en las zonas rurales de Japón y 681 en el este de Finlandia, pasando por una tasa del 424 en los EE.UU., país donde afecta alrededor de 11 millones de personas. Tasas similares padecen un cuadro de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen en España, como en el resto del mundo occidental, la primera causa de muerte; en los últimos años, las tasas de mortalidad por CI están situadas, para los varones, en cifras alrededor de 106 por 100.000 y en las mujeres, aproximadamente, en 76. En concreto, a lo largo del

año 2002, fallecieron en nuestro país 125.723 personas con diagnósticos, de uno u otro tipo, relacionados con esta patología. Así mismo se diagnosticaron 68.500 IAM, repartidos a partes iguales por encima y por debajo de los 74 años. De ellos 27.500 murieron súbitamente o en un espacio de tiempo corto sin llegar a recibir asistencia sanitaria adecuada. Todo ello nos lleva a la confirmación de que nuestra sociedad “disfruta” de una cifras aceptables en esta materia, en comparación con otros países industrializados, y en ello tiene mucho que ver, como es notorio, el tipo de alimentación que seguimos manteniendo y que se ha dado en llamar “dieta mediterránea”.

La primera y más importante causa de la CI es la aterosclerosis, patología que aqueja al ser humano desde sus más pretéritos orígenes. Prueba de ello se ha constatado su presencia en momias egipcias del siglo XV a. de C. El anatomopatólogo alemán y catedrático de Anatomía de la Universidad de Berlín, Rudolf Virchow, describió en el año 1856 en su obra *Gesammelte Adhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin* las características básicas de las lesiones de este proceso como provocadas por algún tipo de respuesta inflamatoria⁽²⁾. Desde entonces muchos autores han aportado, paulatinamente, nuevos trabajos que han ayudado a ir comprendiendo este proceso patológico. Entre ellos cabría resaltar a Long que relacionó en 1933, mediante estudios necrópsicos, las lesiones ateroscleróticas con la aparición de IAM y cuadros vasculares cerebrales, así como Duguid y Anitschkow que estudiaron, en 1948 y 1967 respectivamente, la actuación de las plaquetas en el proceso trombótico que formaba parte primordial del desencadente del evento agudo vascular^(3, 4). Posteriormente han aparecido multitud de trabajos que, en sucesivas hornadas, han aportado nuevos conocimientos cada vez más precisos sobre la etiopatogénia de la aterosclerosis y la CI.

Hoy en día podemos afirmar que el conocimiento del origen e instauración de las lesiones ateroscleróticas y, posteriormente, el desarrollo de las CI es un proceso bastante conocido, sin menoscabo de que las técnicas de estudio e investigación, cada vez más precisas, nos seguirán abriendo nuevos horizontes. Actualmente, y desde hace más de 10 años, está aceptado en la bibliografía internacional que la aterosclerosis es una enfermedad vascular que afecta a la íntima de las arterias de mediano y gran calibre, caracterizándose por la acumulación de material lipídico y elementos celulares, básicamente macrófagos y células musculares lisas (CML), en la capa íntima del vaso arterial y reuniendo características claras de proceso inflamatorio crónico que conduce a la formación de lesiones focales o placas que, en fases posteriores, ocluyen la luz de los vasos directamente o mediante complicación trombótica^(5, 6, 7, 8).

El motivo del presente trabajo es analizar el estado actual de nuestro conocimiento sobre la etiología de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias que dan lugar al complejo de enfermedades conocidas como cardiopatía isquémica, concretando aquello que la más moderna bibliografía internacional sanciona como demostrado y descartando lo que no ha podido ser constatado científicamente como participante en el desarrollo de aquella patología.

FISIOPATOLOGÍA DEL PROCESO ATEROESCLERÓTICO CORONARIO

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Numerosos estudios han puesto de manifiesto con claridad que el paso inicial que abre la puerta al proceso aterosclerótico coronario es la acumulación en la pared de la arteria coronaria de grandes cantidades de lipoproteínas plasmáticas. Resulta de todos conocido que el colesterol de cada individuo, transportado por las apolipoproteínas, es un factor de riesgo cardiovascular de primer orden cuando supera determinados niveles, siendo aún más indicativo cuando la subfracción evaluada es la del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Si se tratan esos niveles excesivos mediante dieta y/o fármacos hipolipemiantes del tipo de los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), conocidos como estatinas, el riesgo desciende en proporción a lo que lo hagan los niveles de aquella subfracción ⁽⁹⁾.

El *Scandinavian simvastatin survival study* (estudio 4S) realizado durante más de cinco años en 4.444 pacientes con CI e IAM a los que se trató con simvastatina y publicado en 1994 en "*Lancet*" fué el primer estudio que demostró claramente una reducción de la mortalidad de estos pacientes cuando se conseguía el descenso del colesterol sanguíneo ⁽¹⁰⁾.

Otro fármaco del grupo de las estatinas, la pravastatina, demostró en el estudio LIPID, publicado en "*N Engl Med*" en 1998, y efectuado sobre 9.014 individuos con IAM o AI, su capacidad para reducir los niveles de LDL en un 25% y mejorar la evolución de estos pacientes ⁽¹¹⁾.

Sacks et al habían publicado ya en *N Engl J Med*, en 1996, el estudio CARE (*Coronary and Recurrent Events*) donde evaluó el efecto de la pravastatina en pacientes postinfartado con una media en los niveles del colesterol LDL al comienzo del estudio de 139 mg/dl. La pravastatina redujo el colesterol LDL a 98 mg/dl lo que se acompañó de una reducción del 24% de la incidencia combinada de un evento coronario fatal o IAM no fatal ⁽¹²⁾.

También en *N Engl J Med*, pero en 1999, *Pitt et al* publicaron el estudio AVERT (*Atorvastatin Versus Revascularization Treatment*) donde se siguió durante año y medio a 341 pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos a los que se sometió a angioplastia sin posterior tratamiento hipolipemiante sistemático o atorvastatina 80 mg/día (otro fármaco del grupo de las estatinas) más ácido acetil-salicílico. Al finalizar el estudio, la media de los niveles de colesterol fue de 77 mg/dl en el grupo tratado con atorvastatina y 119 mg/dl en el grupo tratado solo con angioplastia. El tratamiento con atorvastatina se asoció con un tiempo mayor hasta que ocurriera un primer evento isquémico, lo que se correspondió a una reducción del riesgo de un 36% respecto al grupo de pacientes sometidos únicamente a angioplastia ⁽¹³⁾.

Vemos de esta manera cómo existe una conexión evidente y demostrada entre hiperlipemia, lesiones ateroscleróticas y patología coronaria. Pero sería un error asentar en nuestra cabeza la extendida idea de que la relación existente entre la molécula de

colesterol y la aterosclerosis se reduce al concepto, tan básico como pobre, de que su depósito más o menos pasivo en la luz del vaso produce la obstrucción de éste. Su función como elemento desestabilizante de la normal homeostasis vascular es bastante más complejo.

Para comenzar esta cascada de importantes acontecimientos las LDL infiltran el espacio subendotelial –el espacio que se encuentra por debajo de la delgada monocapa de células endoteliales (CE) que tapiza la luz de todos nuestros vasos y que regula la permeabilidad de la pared vascular–, e interactúan con proteínas de la matriz extracelular (MEC), sintetizada por las CML, distorsionando el equilibrio entre sus diferentes componentes (colágeno tipo I y III, elastina y proteoglicanos). Esta infiltración se efectúa, fundamentalmente, en las zonas de turbulencias hemodinámicas (bifurcaciones y curvaturas arteriales). Las LDL alteran, y esto es muy importante, la función endotelial produciendo una respuesta disminuida de la dilatación vascular dependiente de endotelio por medio de la alteración en la producción del óxido nítrico (ON) por las CE, fomentando la aparición de radicales libres y un incremento de las moléculas de adhesión al endotelio de los monocitos circulantes (14, 15, 16, 17, 18).

Una vez situadas en el subendotelio, pierden la protección de los elementos antioxidativos del plasma y sufren procesos de modificación oxidativa de su propia molécula, pasando a denominarse LDLox (en alguna bibliografía las encontraremos citadas como LDL modificadas). Estas modificaciones incluirían la formación de hidroperóxidos, fosfolípidos, oxisteroles, productos aldehídicos de la degradación de los ácidos grasos, palmitol-oxovaleril-glicerofosforil colina (POVPC) y epoxisoprostan-E2-glucero-fosfocolina (PEIPC), entre otros. Estas LDLox continúan alterando la producción de ON por las CE y perturban todas las funciones protectoras de este sobre la pared vascular. Especial mención merece el aspecto, reiteradamente comprobado, de que en el árbol vascular de un mismo individuo coexisten zonas de amplia implantación aterosclerótica con áreas de escasa afectación. Ello se explica porque las fuerzas de cizallamiento laminar que evidenciamos en las zonas vasculares que podríamos denominar normales, anulan la expresión de las moléculas de adherencia como la VCAM-1 y estimulan la producción de ON (que de por sí ya tiene una función de bloqueo local de la VCAM-1), mientras que las zonas de afectación ateromatosas (generalmente, como ya hemos visto, bifurcaciones y acodamientos arteriales) tienen alterados estos flujos laminares. Por este mecanismo se explica la influencia de los factores mecánicos y hemodinámicos en los fenómenos celulares que vehiculan la lesión ateromatosa. En la siguiente fase del proceso aterosclerótico los monocitos circulantes, atraídos por las LDLox retenidas en la pared y la producción incrementada de la proteína 1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1), la molécula de adherencia de la célula vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) y la selectina P, penetran en la pared, abriéndose camino entre las células endoteliales, y son activados a macrófagos, proceso en el que también intervienen las LDLox. Este paso es el que, ya claramente, evidencia la correspondencia de estos acontecimientos con un proceso inflamatorio. Los macrófagos tienen la capacidad de captar las LDLox, acumularlas en su interior y

convertirse en células espumosas (nombre que procede de su aspecto). Esta célula es la base de la denominada *estría grasa* que constituye la lesión tipo II de la clasificación que la American Heart Association tiene establecida para las lesiones arterioscleróticas y punto clave en los posteriores acontecimientos ateroscleróticos. Las LDLox no son reconocidas por los receptores nativos de LDL de los macrófagos y son captadas mediante los receptores *scavenger* (basureros) que funcionan como proteínas de membrana homotriméricas. La capacidad de estas células de almacenar y esterificar moléculas grasas es limitada pero no está sujeta a regulación, por lo que sobrepasada esta capacidad aparece citotoxicidad y citólisis que provoca lesiones necróticas en las placas ateroscleróticas (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

Los macrófagos activados producen factor nuclear Kappa B (NF-KB), poderoso inhibidor del ON, bajo el estímulo de estrés oxidativo del endotelio y de múltiples mediadores inflamatorios como las citocinas y productos metabólicos de diferentes microorganismos. El NF-KB también está presente en la CML y CE, como en los macrófagos, en forma inactiva, como dos subunidades heterodímeras que proceden a activarse cuando se estimulan las células citadas anteriormente y en ese momento activan, en el núcleo celular, los genes denominados "*de respuesta KB*". Entre los numerosos genes regulados por NF-kB se encuentran los codificantes de citocinas como el factor necrosante de tumores (TNFa), interleucinas (IL) del tipo 1, 6 y 8, factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), MCP-1, factor tisular, varias moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y c-myc34-36. Vemos de esta manera cómo existe un primer dato que habla de la interrelación entre proceso aterosclerótico y genes (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

Todo lo anterior continúa favoreciendo la disfunción endotelial que lleva aparejada, como ya sabemos, la disminución de producción de ON, el incremento de radicales libres en el ecosistema endotelial y terminará por inducir apoptosis de la célula endotelial (36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43).

Resulta interesante, llegados a este momento, recordar algo de lo que habitualmente no se habla cuando se analiza, desde el punto de vista clínico, el proceso aterosclerótico. En los laboratorios de experimentación con animales, para conseguir ejemplares con desarrollo precoz de lesiones ateroscleróticas similares a las humanas sobre las que realizar los diferentes estudios previstos, lo único que hay que hacer es someter al animal a una dieta rica en colesterol y grasas saturadas.

Disfunción endotelial

El endotelio es una delgada monocapa celular que tapiza las paredes vasculares controlando la comunicación entre el torrente sanguíneo y el vaso, ejerciendo un papel de sensor y transmisor de señales. Las CE detectan cambios de tipo físico como los derivados del flujo sanguíneo, la presión intravaso o la distensibilidad de la pared vascular. Igualmente, ejerce una función muy importante en la detección de todo tipo de sustancias químicas producidas por las diferentes células que actúan en el lecho hemático, vascular y tisular, respondiendo con la producción y emisión de molé-

culas de síntesis propia. El endotelio, en virtud de la gran capacidad de regulación que atesora y la pléyade de factores reguladores de la homeostasia vascular que produce, ha sido comparado con el hígado.

Cuando se desencadena un desequilibrio en la producción de todas estas sustancias que tienda a predisponer a la agregación plaquetaria, la trombosis, la inflamación, la vasoconstricción o que produzca un incremento de la permeabilidad vascular, se habla de “*disfunción endotelial*”. Aquí es donde inciden los factores de riesgo clásicos (dislipémias, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y sedentarismo) y los actualmente denominados emergentes (radicales libres de oxígeno, hiperhomocisteinemia y algunos procesos infecciosos). Se denomina, pues, disfunción endotelial a un proceso de alteración en las funciones reguladoras que lleva a cabo la CE y que puede estar provocado por numerosas causas de los orígenes más diversos pero que expresado de forma muy sintética, suelen confluír, en su discurrir fisiopatológico, en un punto de encuentro: disregulación del equilibrio entre agentes vasodilatadores (ON y prostaciclina) y vasoespásticos (endotelina-1 y angiotensina II), así como perturbaciones en la armonía entre funciones pro y anti-trombótica (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50).

La disfunción endotelial comienza, generalmente, por una disminución de la producción de ON, pero que también puede estar desencadenada por la presencia de sustancias como el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1 o toxinas bacterianas, por ejemplo. La principal causa de esta disminución de producción ON viene de la disminución de expresión de la enzima denominada ON-sintasa (ONS) secundaria a la presencia de LDLox, constatándose niveles bajos de ONS en las arterias con lesiones ateroscleróticas. El ON liberado por el endotelio, en contra de lo creído inicialmente, no sólo contribuye a mantener el tono arterial, sino que también evita la proliferación de las CML, disminuye la adhesión de monocitos, modula la agregación de plaquetas, contiene la expresión de CAM y preserva de la oxidación a las LDL con lo que se cierra un círculo vital. Cuando, de manera experimental, inducimos valores altos de ON en el medio endotelial, se frena la producción de neoíntima. La bibliografía internacional cada vez está dando más importancia a la ONS dado que todo indica que diferentes polimorfismos del gen que codifica esta molécula proporcionan mayor o menor predisposición a padecer patología coronaria (51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67). Vemos de esta manera como nuevamente aparece la interconexión entre proceso aterosclerótico y genes.

Esta baja disponibilidad de la ONS en el endotelio afectado por lesiones ateromatosas está relacionada con una inhibición del ARNm y la proteína de dicha enzima y es a éste nivel donde actúan los tratamientos con fármacos del grupo HMG-CoA reductasa (estatinas), dado que estas moléculas aumentan la vida media de este ARNm (66, 68, 69).

Dentro del proceso de disfunción endotelial merece especial mención la expresión en la pared endotelial de moléculas que captan los monocitos circulantes, inducidas por las citocinas y las LDLox. Los monocitos, tras adherirse, son atraídos por las LDLox y el MCP-126 y penetran en la íntima por medio de los espacios intercelulares en lo

que participan otras proteínas especializadas como la molécula de adhesión plaquetar-1 (PECAM-1). En la íntima los monocitos se transforman, como ya hemos visto, en macrófagos bajo el estímulo de las LDL modificadas, el interferón-g (INF-g) y el TNF-a que producen los linfocitos T, las células endoteliales y las CML. El GM-CSF es producido por los linfocitos T y su función es estabilizar y estimular la proliferación de los monocitos. Cuando el gen que codifica el INF-g no se expresa se detecta un menor índice de lesiones arterioscleróticas. Una vez más sale a colación el binomio genes y aterosclerosis (70, 71, 72, 73, 74, 75).

El incremento de permeabilidad que permite el paso de sustancias bioquímicas y células a través del endotelio está vinculado a una contracción celular mediada por calcio y una desorganización del citoesqueleto de la CE; el efecto de las lipoproteínas y, sobre todo, de la trombina que desorganiza el complejo VE-caderina-catenina que efectúa el control de las uniones intercelulares, provoca un aumento sustancial de la permeabilidad del tejido endotelial (76, 77).

Endotelio y proceso inflamatorio

Ya hemos comentado cómo la aterosclerosis es, en lo fundamental, un proceso inflamatorio crónico. El endotelio activado o disfuncionante es capaz de expresar sustancias proinflamatorias como la IL-1, los factores de crecimiento como el PDGF, factores atrayentes celulares como la proteína quimiotáctica para monocitos tipo 1 (MCP-1) y moléculas de adhesión de leucocitos a la superficie endotelial (CAM) como la VCAM-1 y la selectina P. Se ha comprobado que las zonas endoteliales donde se están estableciendo lesiones ateromatosas existen niveles elevados de VCAM-1 e igualmente sabemos que la selectina P no está expresada en zonas endoteliales sanas pero sí en zonas con lesiones ateromatosas en instauración tanto a nivel coronario como cerebral (43, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85).

En 1998 *Ridker et al* publicaron en "Lancet" el *Physicians' Health Study* donde se constataba que los valores circulantes de ICAM-1 en el momento de la selección de los pacientes predijo el desarrollo de episodios cardiovasculares a largo plazo, y su correlación con otros marcadores de inflamación como los valores de proteína C reactiva (86). Llegados hasta aquí debemos hacer un alto y plantearnos un dilema que es vital. ¿Por qué sólo algunas lesiones iniciales, de las denominadas estrías grasas, continúan su evolución hacia estadios posteriores más complejos y otras no? Constatamos que la característica fundamental de la estría grasa es el macrófago cargado de LDLox, mientras que la de la placa más evolucionada es el tejido fibroso. La CML es quien produce la mayor cantidad de MEC de la lesión compleja, luego debemos de concluir que la llegada a la lesión de la CML marca el paso de una etapa a la siguiente.

Células musculares lisas

Las CML son el componente celular mayoritario de las lesiones arterioscleróticas instauradas pero iniciales, donde pueden llegar a significar más del 90% de la celulari-

dad, siendo también muy abundantes en las placas reestenosadas tras angioplastia. Pero a medida que la placa consolida y la lesión evoluciona este porcentaje decrece hasta reducirse a cifras que rondan el 1% y, proporcionalmente a este descenso, va consolidándose la presencia de matriz extracelular, componente básico de la cubierta fibrosa de la placa.

A la placa llegan las CML desde la capa media del vaso donde se encuentran en fase fenotípica de contractilidad no proliferativa pero una vez activadas por las LDLox y el conjunto de sustancias expresadas por todas las células presentes en la lesión aterosclerótica (MCP-1, TGF-B, angiotensina II, trombina, PDGF-BB), migran y proliferan en la intima del vaso, cambian a fase proliferativa y comienzan a producir, como hemos indicado anteriormente, colágeno, elastina y proteoglicanos que constituirán la matriz extracelular. Paralelamente activan genes que expresan receptores de membrana para recibir estímulos del PDF y producen, también, PDF. Así mismo, producen IGF-1 y citocinas como el IL-1 para modularse a ellas mismas y estimular a otras células que participan en el proceso aterotrombótico (87, 88, 89, 90, 91, 92). Una vez más aparece la palabra “genes” en el proceso de instauración de la patología que nos ocupa.

Vemos, pues, cómo la CML actúa, una vez activada, produciendo proteínas que constituirán la matriz extracelular. Pero, igualmente, bajo el estímulo de moléculas como el bFGF, EGF, trombina y angiotensina II, producen proteasas como la plasmina y metaloproteasas (cuyos niveles están elevadas en la arteriosclerosis) que degradan la matriz extracelular para facilitar la migración. Otro eje importante en el control del binomio activación de la CML y la síntesis vs degradación de la matriz extracelular lo componen el equilibrio entre el activador del plasminógeno tisular (t-PA) y el inhibidor 1 de dicho activador (PAI-1), molécula esta última muy aumentada en sus niveles en las placas ateroscleróticas (93, 94).

Factores de la coagulación y aterogénesis

Cuando la estría grasa comienza su andadura no existen lesiones endoteliales significativas, pero en las estrías grasas avanzadas se producen fisuras endoteliales de tamaño ínfimo que inducen microtrombos con abundante celularidad plaquetaria, debido a que la matriz de la capa basal puesta al descubierto es sumamente trombógena. Estas plaquetas expresan factores que facilitan la respuesta fibrótica del proceso, aunque solo una pequeña parte de estos microtrombos dejarán secuelas definitivas. A estas lesiones se vendrán a añadir pequeñas hemorragias intralesionales ocurridas en los débiles vasos que constituyen diminutos plexos que aparecen, en lesiones algo más evolucionadas, en relación con los “vasa vasorum” de la arteria afectada y que aportan junto con los depósitos de calcio nueva complejidad a la placa ya establecida. Ya hemos visto como en este ambiente se producen gran cantidad de mediadores que interactúan favoreciendo la evolución del proceso inflamatorio-fibrótico-trombógeno. Hay que recordar que hasta este momento el individuo que está sufriendo estos cambios arteriales es frecuente que no presente

síntomas de cardiopatía isquémica, aunque puede tener una dislipemia, una hipertensión arterial, etc.

El control central del equilibrio antitrombótico/protrombótico lo ejerce el endotelio por medio de la síntesis de dos potentes antitrombóticos, el ON y la prostaciclina que actúan sinérgicamente controlando todo el proceso de activación, adhesión y agregación plaquetaria. Agentes antitrombóticos complementarios respecto a los dos citados son la trombomodulina y la enzima ADPasa que hidroliza el proagregante plaquetaria ADP. Frente a estas moléculas las CE sintetizan, igualmente, agentes protrombógenos que actúan por diferentes vías: favoreciendo la adhesión de las plaquetas por medio del vWF, fibronectina y trombospondina, produciendo factor V de la coagulación y expresando factor tisular, elemento vital en la activación de la cascada de coagulación ^(56, 95).

Igualmente las CE regulan la fibrinólisis produciendo activador tisular del plasminógeno (t-PA), urocinasa e inhibidor tipo 1 del t-PA (PAI-1). Resulta importante reseñar respecto al PAI-1 que su síntesis y actuación está muy influenciada por los niveles sanguíneos de triglicéridos, de tal manera que la hipertrigliceridemia aumenta la producción de PAI-1, estando ello relacionado con determinado polimorfismo del gen codificante de esta molécula ^(96, 97, 98, 99, 100, 101). Nuevamente sale a escena la relación genes y aterosclerosis coronaria.

Vemos que durante el proceso de evolución de la placa de ateroma se producen fases diferentes con equilibrios complejos en los movimientos, proliferaciones, actividades y muertes celulares, producción y reabsorción de matriz extracelular, sofisticada y abundante síntesis de todo tipo de factores de comunicación y estimulación intercelular —a menudo contradictorias— y a lo que se le añaden los procesos de neoformación y calcificación vascular.

Accidente de la placa

Las placas de ateroma, lejos de constituir un ente estático, son una estructura dinámica, donde existe, durante un cierto espacio de tiempo evolutivo, un equilibrio entre la influencia destructiva de las células inflamatorias y el efecto estabilizante de las células musculares lisas. Cuando dicho equilibrio desaparece nos encontramos ante una placa inestable primero y, posteriormente, estaremos abocados al accidente de la misma.

Como hemos visto, la progresión de la lesión aterosclerótica está asociada con la infiltración de LDL, monocitos y células T dentro de la capa íntima de la arteria, la proliferación de las células del músculo liso vascular y el aumento de la producción de proteínas de la matriz extracelular, todo ello en el escenario de una disfunción endotelial, acontecimiento fundamental en todo el proceso aterosclerótico. Lo que marca el paso de una placa estable a la inestabilidad de esta y el consecuente accidente o rotura son tres elementos:

1. La inflamación de la cápsula.
2. El espesor de la cápsula fibrosa que cubre el núcleo.
3. El tamaño y la consistencia del núcleo ateromatoso.

Enfocado desde el prisma anatomopatológico, las placas vulnerables o inestables se caracterizan por estar compuestas por un alto componente de células inflamatorias cuyos representantes más significativos son los macrófagos y linfocitos T. Un gran núcleo lipídico compuesto, sobre todo, por LDL oxidadas. Y a todo ello le acompaña una pobre representación de células de músculo liso vascular (encargadas de sintetizar las proteínas de la matriz extracelular que dan estabilidad a la placa aterosclerótica) y de colágeno, y una fina capa fibrosa recubriendo las células y al depósito lipídico (102, 103, 104, 105, 106, 107).

La presencia de macrófagos y linfocitos T en la placa es el mayor condicionante de su inestabilidad, dado que liberan sustancias proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, enzimas proteolíticas del tipo metaloproteasas (MMP) como la gelatinasa B, también denominada MMP-9, que vehiculan la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, además de liberar diferentes citocinas que participan de modo significativo en el desarrollo de la disfunción del endotelio y son los responsables de la síntesis del factor tisular (FT) que activa la cascada de la coagulación promoviendo la trombosis sobre la placa y por último inducen la apoptosis de la CML con la consiguiente disminución de la síntesis de colágeno y adelgazamiento de la capa fibrosa que inestabiliza la placa. Además los linfocitos T liberan interferón gamma, que impedirá la formación y liberación de colágeno por parte de las células de músculo liso vascular, así como factores de crecimiento que activan a los monocitos para potenciar la respuesta inflamatoria. Las zonas más vulnerables de la placa son, pues, aquellas con menor presencia de CML y más ricas en macrófagos y linfocitos T. La rotura o ulceración de la placa inestable, como último capítulo del proceso, trae como consecuencia la exposición al torrente sanguíneo de superficies internas procoagulantes y protrombóticas, que provocan la activación de plaquetas y formación de trombos, que desencadenan complicaciones clínicas al ocluir la luz del vaso o bien producir un crecimiento de la placa, temporalmente, de forma asintomática (108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123).

ESTRÉS Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En ocasiones, en el pasado, hemos podido ver relacionados con el origen de la cardiopatía isquémica conceptos como enfado y hostilidad (124, 125), estrés psicológico (126), agotamiento vital (127), depresión mayor (128, 129, 130), síntomas depresivos (131, 132) o aislamiento social (133, 134).

El estrés es un estado del organismo en el que éste, al detectar una amenaza externa a su integridad, coloca en situación de alerta todas sus potencialidades defensivas y adaptativas. Constituye uno de los componentes más habituales de la reacción emocional normal de todos los animales superiores –incluido el hombre– frente a diferentes situaciones de su entorno diario. Se trata de un mecanismo diseñado por la naturaleza para ayudarnos puntualmente, en momentos concretos de nuestra vida, relacionados con el ataque y la defensa (fué especialmente útil cuando nos jugabamos cada día la vida para cazar nuestra comida y lo sigue siendo cuando, al volante, tra-

tamos de evitar un accidente inminente o nos defendemos de una agresión callejera) y por lo tanto no se debe evaluar como algo negativo o digno de desprecio. Incluso algunos individuos sienten por él un atractivo muy poderoso y sus mecanismos fisiológicos forman parte fundamental de momentos apetecidos por muchas personas (no por todas), por ejemplo aquellas que gustan de deportes de alto riesgo que les proporcionan el desencadenamiento de sensaciones complejas como sólo les producen tirarse desde un puente amarrados por los pies, escalar una ladera rocosa vertical sin más ayuda que sus manos y sus pies o pilotar una motocicleta a, casi, trescientos kilómetros a la hora. Y sin llegar a esos extremos, recordemos las familias que visitan atracciones de feria o de parques temáticos que simulan –y a veces algo más que simular– situaciones extremas de amenazas de vuelcos, desplomes, hundimientos, seismos y cataclismos diversos. Desean experimentar esas sensaciones porque les resultan gratos los síntomas que el estrés que conllevan desencadena en sus cuerpos. Cuestión aparte es que determinadas personas tienden a vivir como una amenaza extrema cada acontecimiento de su vida y ello les lleva a una situación patológica de estrés; pero el problema no es el estrés, es la forma de vivir las circunstancias y los hechos de cada día. Y a esto hay que añadir otro aspecto importante: tendemos a relacionar la vivencia de estrés de una persona únicamente con su actividad laboral, cuando su vida esta diversificada en múltiples vertientes que interactúan entre sí. ¿Cómo separar en un individuo las experiencias que puedan causarle estrés en su puesto de trabajo con el que pueda tener su origen en los fracasos escolares de sus hijos, el fallecimiento de un ser querido, los problemas con su pareja o sus insatisfacciones vitales en el sentido más amplio?

Algunos autores cuando citan el estrés en el contexto de enfermedades o alteraciones psiquiátricas como causa de patología coronaria, suelen identificarlo con la “Tipología A” de personalidad que describieran, en los años 70 y 80, Rosenmann y Friedman^(135, 136, 137) y que ellos mismos definieron como *“el conjunto de conductas que se correlacionan con un aumento de la respuesta adrenérgica frente al entorno diario. Incluye disposiciones de conducta tales como ambición, agresividad, competitividad, impaciencia, tensión muscular, estado de alerta constante, rapidez al hablar y en la ejecución de la mayoría de las actividades así como respuestas emocionales de irritabilidad y aumento del potencial para la hostilidad y la cólera”*. Esta definición, como indican los mismos autores, corresponde más a una forma de ser el individuo ante todos los órdenes de la vida que a una situación de estrés producido por el trabajo.

Aplicando al estrés respecto de la cardiopatía isquémica los nueve criterios de Hill para establecer si es o no causal la relación entre una patología y un factor de riesgo, como efectuaron Matthews y Haynes⁽¹³⁸⁾, vemos que cuatro no están investigados, dos son de positividad dudosa, uno de positividad parcial y dos parecen demostrados en algunos trabajos (de los propios de Friedman y Rosenmann), pero otros trabajos no los corroboran, como el de Sirgo⁽¹³⁹⁾, y autores de la categoría del profesor Balaguer Vintró, en su libro *“Mediterráneo y Corazón”* desmontan categóricamente toda la Teoría del tipo A de personalidad como factor de riesgo coronario⁽¹⁴⁰⁾ y realiza una rehabilitación del estrés de la leyenda negra que le persigue y le hace

responsable de todo lo malo en la vida del hombre; por el contrario, cuando se encauza debidamente, es un motor de realizaciones creativas y satisfactorias para el individuo y la colectividad.

A pesar de lo mucho que se suele recurrir al binomio estrés/cardiopatía isquémica –sobre todo en términos coloquiales, pero a veces no tan intrascendente– apenas existen estudios epidemiológicos que sustenten esta relación y los pocos que citan el estrés en este contexto lo hacen marginalmente, con afirmaciones genéricas y sin referencias bibliográficas convincentes de amplios estudios epidemiológicos (como ocurre con la hipertensión arterial, el hábito tabáquico, las dislipemias, la diabetes mellitus, el aumento de masa corporal, etc...). Incluso hemos visto citar en alguna ocasión, para apoyar estas tesis, bibliografía que habla del estrés oxidativo en el medio endotelial y el estrés mecánico de las fuerzas de cizallamiento vascular, conceptos relacionados con el campo de la bioquímica, la genética molecular, la hemodinámica y la histopatología pero en ningún caso con el ambiente psicosociológico en que se desenvuelve el sujeto

Pasaremos a citar algunos de los trabajos más recientes que se han publicado en nuestro país en materia de riesgos cardiovasculares y que pueden aportar luz a este tema. Ignacio Plaza del Hospital de la Paz de Madrid ha publicado recientemente ⁽¹⁴¹⁾ un magnífico artículo sobre prevención en patología coronaria en el que no aparece en ningún momento el tema del estrés como causante de esta patología.

El Servicio de Cardiología y la Unidad de Investigación del Hospital de Basurto en colaboración con la Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares han publicado este año en la *Revista Española de Cardiología* ⁽¹⁴²⁾ un interesante artículo sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en la población femenina de Vizcaya donde se ha analizado la presencia de estos factores de riesgo en 1.100 mujeres de esta provincia, llegando a la conclusión que los importantes son el hábito tabáquico, la presión arterial, la glucemia, el nivel sanguíneo de colesterol total, los niveles de las subfracciones HDL y LDL y la triglicéridemia; con ello se constata lo ya sabido a nivel nacional y mundial. No se habla en ningún momento del estrés como factor de riesgo cardiovascular.

En 1999 *Segura et al* publicaron un trabajo ⁽¹⁴³⁾ sobre 1.300 individuos de la provincia de Toledo donde se estudiaba la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en la población de Castilla-La Mancha. Se evaluó el hábito tabáquico, los niveles de colesterol total, VLDL-colesterol, LDL-colesterol, glucemia basal, HDL-colesterol, triglicéridos, la presión arterial y el peso/masa corporal. En ningún momento se cita al estrés como factor de riesgo cardiovascular.

Allá por el año 1994 se publicaron por primera vez las recomendaciones conjuntas del Grupo de Trabajo de varias Sociedades Europeas (Sociedad Europea de Cardiología, Sociedad Europea de Aterosclerosis y Sociedad Europea de Hipertensión) sobre la prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica. En el año 2000 se actualizaron aquellas recomendaciones, en un amplio y detallado informe, con la participación, además de las sociedades científicas citadas, de la Red Europea del Corazón y varias representaciones de sociedades de atención primaria y

que todos pudimos leer en la *Revista Española de Cardiología* ⁽¹⁴⁴⁾. Entre sus conclusiones se acuerda hacer público al conjunto de la población europea, tanto sana como con diagnóstico de cardiopatía isquémica, los factores de riesgo cardiovascular que es preciso modificar para llevar a cabo una prevención tanto primaria como secundaria. Las actuaciones a realizar comprenden controlar el sobrepeso y obesidad, la presión arterial, el perfil de lípidos plasmáticos, la tasa sanguínea de glucosa y comprobar que las personas ya diagnosticadas de cardiopatía isquémica reciban un tratamiento farmacológico apropiado a su perfil fisiopatológico. A todo lo anterior se añade un capítulo específico de modificaciones de estilo de vida donde se desarrollan diferentes subapartados dedicados a las acciones a realizar para evitar el hábito tabáquico, modificar la dieta alimenticia para realizar una alimentación más saludable (reducción de la ingesta de grasas saturadas, sal, alcohol y el total de calorías/día y aumentar el consumo de fruta fresca, vegetales y cereales), así como preconizar la práctica de ejercicio físico aeróbico moderado adaptado a la edad y estado de salud de cada individuo. En ningún momento se cita al estrés como factor de riesgo cardiovascular (en realidad no se le cita de ninguna manera).

El Estudio Manresa (estudio prospectivo español sobre cardiopatía isquémica que ha sido comparado, por su importancia y calidad, al “*Siete Países*”) se inició en 1968, en la ciudad del mismo nombre, sobre 1.059 varones sanos y continuó con evaluaciones cada 5 años hasta el año 1996 y su objetivo era detectar, en una cohorte de población mediterránea, los factores de riesgo cardiovascular; no se incluyó el estrés entre los factores de riesgo cardiovascular dignos de evaluarse. En el año 2001 *Tomás et al* han publicado ⁽¹⁴⁵⁾ un trabajo en el que evalúan la asociación de los factores de riesgo utilizados en el estudio inicial (niveles sanguíneos de colesterol, consumo de tabaco, presión arterial, glucemia basal e índice de masa corporal) con la morbilidad y mortalidad cardiovascular hasta esa fecha de los individuos estudiados. Este estudio vuelve a poner de manifiesto la relación existente entre los factores de riesgo estudiados y la morbimortalidad coronaria, siendo especialmente fuerte y consistente ésta con el tabaquismo y los niveles elevados de colesterol en sangre. No se menciona el estrés en ningún momento.

En el año 2001 se publicó en la *Revista Española de Cardiología* ⁽¹⁴⁶⁾ un trabajo de *Morentin et al* en el que se estudiaron los 107 casos de muerte súbita ocurridas entre 1991 y 1998 en personas de menos de 35 años a los que se practicó autopsia médico-legal completa en el Instituto Anatómico Forense de Bilbao. De ellos, en 19 casos, se constató que la causa fué la existencia de una ateromatosis coronaria (netamente por encima de las otras causas). Este estudio puso de manifiesto que los factores de riesgo detectados en los antecedentes de estas personas fueron la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y, sobre todo, el tabaquismo y la obesidad. Aunque se buscó explícitamente la existencia de factores estresantes en todos los casos, lo más cercano a ello que se encontró fue una referencia a una discusión, con carácter previo a la muerte súbita, en un sólo caso.

Si nos remitimos estrictamente a lo que significa una buena praxis médica en España en temas cardiológicos, debemos atenernos a lo que marca la Sociedad

Española de Cardiología en las guías técnicas en materias de su especialidad (actualmente tiene publicadas 40). Concretamente en la “*Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca*”⁽¹⁴⁷⁾ se analiza amplísimamente el tema de la prevención en cardiopatía isquémica y sobre los factores de riesgo (tanto modificables como no modificables) se citan únicamente como de importancia contrastada: “*edad, género masculino, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, hipertrigliceridemia, presión arterial, tabaquismo, diabetes, presencia de enfermedad coronaria ya conocida, antecedentes familiares de la enfermedad, obesidad y sedentarismo*”. Al resto de los que ocasionalmente se citan en algunas publicaciones les resta importancia de modo explícito y afirma, en la materia que nos ocupa, que “*resulta complejo identificar los factores psicológicos de una persona que pueden influir en su riesgo cardiovascular*”, efectúa una referencia a la personalidad tipo A como antiguamente relacionada con este tema y cita únicamente para su apoyo bibliográfico –y quizás más histórico que bibliográfico– en esta línea el trabajo de *Willians et al*⁽¹⁴⁸⁾ del año 1980 sin proponer ningún otro aval científico posterior a éste de hace 23 años.

Llama especialmente la atención en esta extensa y pormenorizada guía que en el capítulo dedicado al control de los factores cardiovasculares, dentro del apartado final de “*otros factores de riesgo*” dedica, exactamente, cuatro líneas y media a hablar del estrés de manera conjunta con la depresión, la hostilidad y la situación económica desfavorable, proponiendo como actitud frente a todas ellas el tener en cuenta estos aspectos que “*seguramente*” mejorarían la situación global de estos pacientes. Además, e importante, es la única recomendación de toda la guía que carece de citas bibliográficas que la respalde como de resultados constatados, cuando el conjunto del estudio viene sustentado por 137 referencias bibliográficas, en su mayoría, de máxima actualidad en publicaciones de primera línea científica.

Para finalizar este apartado de búsqueda bibliográfica sería interesante resaltar el trabajo de *Avshalon Caspi et al*⁽¹⁴⁹⁾ del *Medical Research Council Social, Genetic, and Developmental Psychiatry Research Centre, del Institute of Psychiatry del King's College* de Londres publicado en la revista “*Science*” en julio de 2003, hace solo unos meses, que ha tenido una repercusión máxima a nivel mundial y donde se comunica el hallazgo de que la causa de que unas personas presenten cuadros depresivos y otros no ante los mismos acontecimientos está determinado por la composición del gen 5-HTT, promotor del transporte de la serotonina. Tanto los individuos homo como heterocigotos para el polimorfismo corto de este gen presentan significativamente más reacciones depresivas y tendencias suicidas ante los eventos que pudieran ser vivenciados de forma estresante en el día a día, que los portadores homocigotos del alelo largo. Dicho de otro modo, cuando hablamos de la influencia de las experiencias que tenemos en nuestra vida sobre las patologías que padecemos tenemos que evaluar, simultáneamente, que la carga genética que cada cual porta le hace vivir los acontecimientos de su vida de una manera distinta y que un mismo hecho, noticia, sorpresa, disgusto, etc, en dos personas diferentes, tras pasarla por el tamiz de su carga gené-

tica, le afectarán de manera dispar. Luego debemos pasar de poner el acento en el hecho acaecido o las circunstancias que lo rodearon, como hacemos actualmente, a colocarlo en el condicionante genético de cada cual. Una vez más, los genes salen a flote en el transcurso de estas páginas.

CONCLUSIONES

Podríamos seguir desbrozando el tema pero el espacio del que disponemos es limitado. A modo de resumen final debemos concluir que la aparición de un síndrome coronario agudo está producida por la erosión o rotura de una placa aterosclerótica en un vaso de dicha red arterial, que determina la formación de un trombo intracoronario. El tamaño y la permanencia de dicho trombo, junto con la existencia o no de circulación colateral y la presencia de vasospasmo en el momento de la rotura desempeñan un papel fundamental en la presentación clínica de los diferentes síndromes coronarios agudos. En general, el infarto agudo de miocardio se asociará a una trombosis más extensa y duradera, la angina inestable a un trombo más lábil, mientras que el IAM sin onda Q se relaciona con una oclusión coronaria transitoria.

Dos procesos son imprescindibles en el inicio y complicación de la placa: la disfunción endotelial y la acumulación de lípidos modificados oxidativamente. Todos los factores de riesgo cardiovascular reconocidos como tales por la bibliografía internacional alteran de forma precoz la función del endotelio y favorecen cambios patológicos de su permeabilidad, vasomoción y quimiotaxis. Sea cual sea el determinante principal de la enfermedad aterosclerosa en un individuo es siempre imprescindible la presencia de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad para su migración a la íntima arterial y para el crecimiento y complicación de la placa. En sujetos con hipocolesterolemia es muy difícil el desarrollo de la aterosclerosis, aún en presencia de otros factores de riesgo. En este contexto, como hemos visto a lo largo de las páginas anteriores, y en el escenario del torrente de información que la genética molecular está recibiendo del conocimiento del genoma humano, la carga genética de cada individuo es absolutamente determinante en la aparición y desarrollo de la aterosclerosis coronaria y en el desencadenamiento del evento agudo coronario en cualquiera de sus variantes.

Y dentro de la carga genética como causa básica de la aterosclerosis coronaria debemos estar atentos a la cantidad de publicaciones que está llegando a nosotros sobre el polimorfismo de los genes como causa de cardiopatía isquémica y que más pronto que tarde pasará a ser la base sobre la que trabajaremos para conocer la etiología, la fisiopatología, el diagnóstico, la prevención, el pronóstico y el tratamiento del compendio de enfermedades conocidas como cardiopatía isquémica, pero esta es materia para otro trabajo. Llegados a este punto el peso de lo evidente relegará al sitio del que nunca debió de salir lo que no tiene sustento racional ni, sobre todo, científico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) León JM. Evaluación del trabajo como causa de cardiopatía isquémica en el marco de la jurisprudencia del Tribunal Superior de Justicia de Andalucía. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cadiz. Mutua Fraternidad. 1998.
- (2) Virchow R. *Gesammelte Adhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Meidinger Sohn and Company, Frankfurt-an-Main, 1856; 458.
- (3) Duguid JB. Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1948; 58:207.
- (4) Anitschkow HH. *Cowdry's Arteriosclerosis* 2d ed. The Macmillan Company. New York 1967. 21.
- (5) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
- (6) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
- (7) Ross R.. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- (8) Moreno PR, Fallon Jt.. Inflammation in acute coronary syndromes. En: Schultheiss H, Schwimmbeck P, editors. *The role of immune mechanism in cardiovascular disease*. Berlin: Springer, 1997; p. 213-29.
- (9) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- (10) Scandinavian simvastatin survival group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian simvastatin survival study (4s). *Lancet* 1994; 344: 1.383-1.389.
- (11) The Long-term Intervention with Pravastatin in Patients with Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- (12) Sacks Fm, Pfeffer MA, Moye LA, Ronlean JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.001-1.009.
- (13) Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwarty L, Ttle LM, et al. Agressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus revascularization treatmet investigators *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- (14) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
- (15) Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991; 251: 788-791.
- (16) Pritchard KA Jr, Wong PY, Stemerman MB. Atherogenic concentrations of low-density lipoprotein enhance endothelial cell generation of epoxyeicosatrienoic acid products. *Am J Pathol* 1990; 136: 1383-1391.
- (17) Vidal F, Colomé C, Martínez-González J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low-density lipoproteins down-regulate nitric-oxide-synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur J Biochem* 1998; 252: 378-384.
- (18) Pritchard KA Jr, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, Wu M, Villalon P et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion. *Circ Res* 1995; 77: 510-518.
- (19) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glasgow S, Insull W et al. A definition of advances types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
- (20) Ürni K, Hakala JK, Annala A, Ala-korpela M, Kovanen PT. Sphingomyelinase induces aggregation and fusion, but phospholipase A2 only aggregation, of low density lipoprotein (LDL) particles. *J Biol Chem* 1998; 44: 29127-29134.
- (21) Maor I, Aviram M. Macrophage released proteoglycans are involved in cell-mediated aggregation of LDL. *Atherosclerosis* 1999; 142: 57-66.
- (22) Heinecke JW, Suits A, Aviram M, Chait A. Phagocytosis of lipase aggregated low density lipoprotein promotes macrophage foam cell formation: sequential morphological and biochemical events. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1643-1651.
- (23) Vijayagopal P, Glancy L. Macrophages stimulate cholesteryl ester accumulation in cocultured smooth muscle cells incubated with lipoprotein-proteoglycan complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1112-1121.
- (24) Freeman MW. Macrophage scavenger receptors. *Curr Opin Lipid* 1994; 5: 143-148.
- (25) Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A et al. Modification of low density lipoprotein by advances glycation end-products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9441-9445.
- (26) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Murase T et al. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999; 99: 3110-3117.

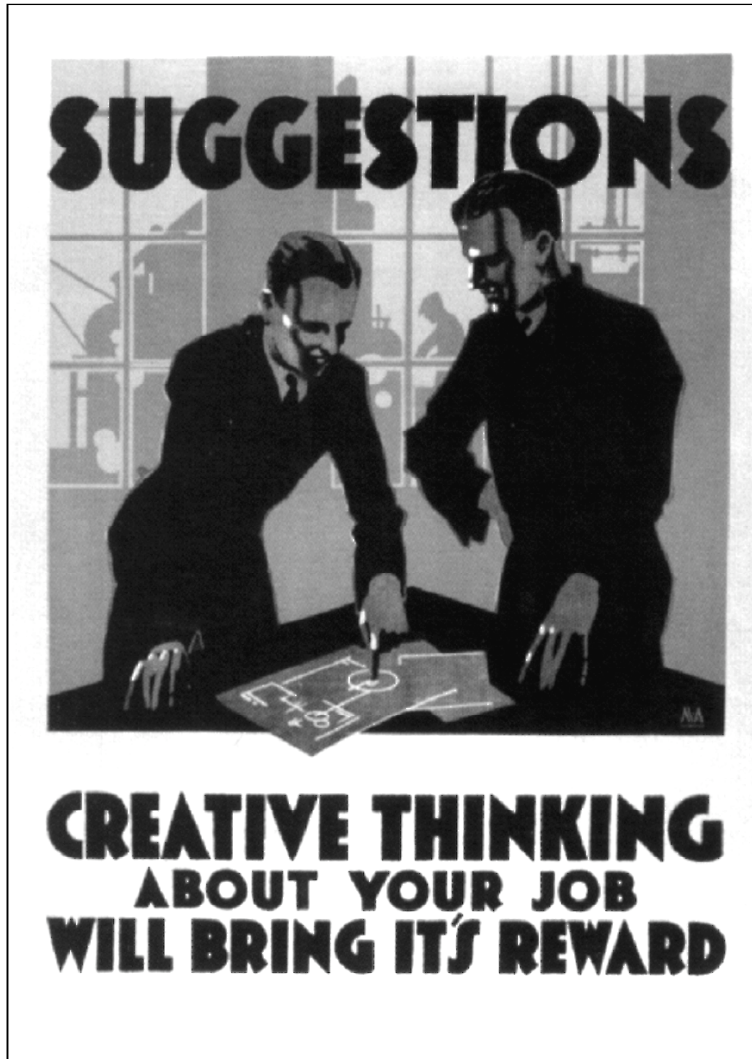
- (27) Brand K, Page S, Rogler G, Bartsch A, Brandl R, Knuechel R et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion. *J Clin Invest* 1996; 97: 1715-1722.
- (28) Brand K, Eisele T, Kreusel U, Page M, Page S, Haas M et al. Dysregulation of monocytic nuclear factor-kB by oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1901-1909.
- (29) Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NFkB in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-179.
- (30) Thanos D, Maniatis T. NF-kB: a lesson in family values. *Cell* 1995; 80: 529-532.
- (31) Bourcier T, Sukhova G, Libby P. The nuclear factor k-B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells in vitro and in human atherosclerosis. *J Biol Chem* 1997; 272: 15817-15824.
- (32) Ritchie ME. Nuclear factor-kB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998; 98: 1707-1713.
- (33) Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer GG. Reciprocal regulation of endothelin-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Int Rev Cytol.* 2001;209:241-72. Review.
- (34) Viedt C, Hansch GM, Brandes RP, Kubler W, Kreuzer J. The terminal complement complex C5b-9 stimulates interleukin-6 production in human smooth muscle cells through activation of transcription factors NF-kappa B and AP-1. *FASEB J.* 2000 Dec;14(15):2370-2.
- (35) Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Dec;16(12):1573-9.
- (36) Steinberg D, Lewis A. Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-1071.
- (37) Vora DK, Fang Z, Parhami F, Fogelman A, Territo M, Berliner J. P-selectin induction by mmLDL and its expression in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1994; 90: 1-83.
- (38) Sata M, Walsh K. Oxidized LDL activates Fas-mediated endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1682-1689.
- (39) Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
- (40) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Murase T et al. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999; 99: 3110-3117.
- (41) Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose Enhances Endothelial LOX-1 Expression: Role for LOX-1 in Glucose-Induced Human Monocyte Adhesion to Endothelium. *Diabetes.* 2003 Jul;52(7):1843-1850.
- (42) Sánchez-Recalde A, Kaski JC.. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:751-63.
- (43) J, Llorente-Cortes V, Bandimon L.. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:218-31.
- (44) Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979; 300: 1142-1147.
- (45) Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans. molecular properties, protein interactions and role in physiological processes. *Physiol Rev* 1991; 71: 481-539.
- (46) Vidal F, Colomé C, Martínez-González J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low density lipoproteins modulates nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells. *Eur J Biochem* 1998; 252: 374-384.
- (47) Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1591-1601.
- (48) Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995; 92: 1693-1696.
- (49) Frijns CJM, Kappelle LJ, Van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28: 2214-2218.
- (50) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A.. Long-term follow-up of patients with mild coronary disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
- (51) Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase: roles, tolls and controls. *Cell* 1994; 78: 915-918.
- (52) Varenne O, Pislaru S, Gillijns H, Pelt NV, Gerard RD, Zoldhelyi P et al. Local adenovirus-mediated transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces luminal narrowing after coronaryangioplasty in pigs. *Circulation* 1998; 98: 919-926.
- (53) Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu 298—> Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation.* 1999 Oct 5;100(14):1515-20.
- (54) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H et al. T(-786)—> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol.* 2000 Sep 15;86(6):628-34.

- (55) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
- (56) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
- (57) Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low density lipoproteins inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987;327:237-9.
- (58) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391-401.
- (59) Casino PR, Crescence MK, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993;88:2541-7.
- (60) Feron O, Dessy C, Moniotte S, Desager JP, Balligand JL. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1999;103:897-905.
- (61) Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89:10-8.
- (62) Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine/ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
- (63) Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-24.
- (64) Teupser D, Thiery J, Haas U, Stein O, Stein Y, Seidel D. Expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in the aortae of hypercholesterolemic rabbits with high (HAR) and low (LAR) atherosclerotic response. *Atherosclerosis* 1997;128:157-64.
- (65) Vidal F, Colomé C, Martínez-González J, Badimon L. Atherogenic concentrations of native low-density lipoproteins down-regulate nitric-oxide-synthase mRNA and protein levels in endothelial cells. *Eur J Biochem* 1998;252:378-84.
- (66) Martínez-González J, Raposo B, Rodríguez C, Badimón L. HMG-CoA reductase inhibition prevents eNOS down-regulation by atherogenic levels of native LDL: balance between transcriptional and post-transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:804-9.
- (67) Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Lüscher TF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998;97: 2494-8.
- (68) O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
- (69) John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98:211-6.
- (70) Duhamel-Clérin E, Orvain C, Lanza F, Cazenave JP, Klein-Soyer C. Thrombin receptor-mediated increase of two matrix metalloproteinases, MMP-1 and MMP-3, in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1997; 17: 1931-1938.
- (71) Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-g potentiates atherosclerosis in apoE Knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752-2761.
- (72) Simon A, Castro A, Kaski JC.. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:211-7.
- (73) Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG.. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;9:2546-51.
- (74) Vogel RA.. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479-87.
- (75) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al.. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191-6.
- (76) Rabiet MJ, Plantier JL, Rival Y, Genoux Y, Lampugnani MG, Dejama E. Polymorphonuclear leukocyte adhesion triggers the disorganization of endothelial cell-to-cell adherens junctions. *J Cell Biol* 1996;135:497-510.
- (77) Alexander JJ, Miguel R, Piotrowski JJ. Calcium regulation of endothelial permeability to low-density lipoprotein. *J Surg Res* 1995;59:371-7.
- (78) Badimón L, Martínez-González J. Bases moleculares y genéticas de las cardiopatías. En: Bayés de Luna A, López Sendon JL, Artie F, editores. *Cardiología clínica [en prensa]*. Barcelona: Ed. Masson S.A. 2002.
- (79) Cybulski MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788-91.
- (80) Johnson-Tidey RR, McGregor JL, Taylor PR, Poston RN. Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques. coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol* 1994;144:952-61.

- (81) Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995;92:1693-6.
- (82) Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, Smith LC, Davis LE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:4219-25.
- (83) Abe Y, El-Masi B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, et al. Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:723-31.
- (84) Frijns CJM, Kappelle LJ, Van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R. Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:2214-8.
- (85) Peter K, Nawroth P, Conrad C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and trombosmodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:503-12.
- (86) Ridker P, Hennekens C, Roitman-Johnson B, Stampfer M, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
- (87) Smalley DM, Lin JHC, Curtis ML, Kobari Y, Stemerman MB, Prichard KA. Native LDL increases endothelial cell adhesiveness by inducing intercellular adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 585-590.
- (88) Yu X, Druz S, Graves DT, Zhang L, Antoniadis HN, Hollander W et al. Elevated expression of monocyte chemoattractant protein 1 by vascular smooth muscle cells in hypercholesterolemic primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6953-6957.
- (89) Koschinsky T, Bünting CE, Rütter R, Gries FA. Increased growth stimulation of human vascular cells by serum from patients with primary hyper-LDL-cholesterolemia. *Atherosclerosis* 1987; 63: 7-13.
- (90) Wissler RW, Vesselinovitch D, Komatsu A. The contribution of studies of atherosclerotic lesions in young people to future research. *Ann NY Acad Sci* 1990; 598: 418-434.
- (91) Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1667-1687.
- (92) Gordon D, Reidy MA, Benditt EP, Schwartz SM. Cell proliferation in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4600-4604.
- (93) Schneider Dj, Ricci MA, Taatjes DJ, Baumann PQ, Reese JC, Leavitt BJ et al. Changes in arterial expression of fibrinolytic system proteins in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3294-3301.
- (94) Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, Janssens S, Lupu F, Collen D et al. Inhibitory role of plasminogen activator inhibitor-1 in arterial wound healing and neointima formation: a gene targeting and gene transfer study in mice. *Circulation* 1997; 96: 3180-3191.
- (95) Grabowski EF, Lam FP. Endothelial cell function, including tissue factor expression, under flow conditions. *Thromb Haemost* 1995;74:123-8.
- (96) Grafe M, Auch-Schwelk W, Hertel H, Terbeek D, Steinheider G, Loebe M, et al. Human cardiac microvascular and macrovascular endothelial cells respond differently to oxidatively modified LDL. *Atherosclerosis* 1998;137:87-95.
- (97) Erikson P, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:20-6.
- (98) Li XN, Grenet HE, Benza RL, Demissie S, Brown SL, Tabengwa EM, et al. Genotype-specific transcriptional regulation of PAI-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 3215-23.
- (99) Dart M, Cooper B, Kay SB, Salem H. Relationships between protein C, protein S, von Willebrand factor and euglobulin lysis time and cardiovascular risk factors in subjects with and without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1998;140:55-64.
- (100) Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20; 556-62.
- (101) López S, Peiretti F, Bonardo B, Juhan-Vague I, Nalbome G. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis* 2000;152:359-66.
- (102) Rosa R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
- (103) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.
- (104) Breslow JL.. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat Med* 1997;3:600-1.
- (105) Braunwald E.. Shattuck Lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: trumps, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-9.
- (106) Weissberg PL.. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart* 2000;83:247-52.

- (107) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72.
- (108) Dollery CM, McEwan JR, Hennney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Cir Res* 1995; 77: 863-868.
- (109) Bellosta S, Via D, Canavesi K, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1.671-1.678
- (110) Olli S, Eligini S, Lolli M, Camera M, Paoletti R, Tremodi E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 265-272.
- (111) Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernández-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565-1569.
- (112) Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol* 1995; 76: 24C-33C.
- (113) Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Maisel S, Xu XO, Chai NN et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999; 99: 3103-3109.
- (114) Mach F, Schönbeck U, Bonnefoy-Y, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997;96:369.
- (115) Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1311-7.
- (116) Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al.. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
- (117) Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H, Handa K, Takada Y, Matsunaga A, et al.. Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;12:234-8.
- (118) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al.. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid-A in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- (119) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- (120) Kuller LH, Tracy Rp, Shaten J, Meilahn EN.. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
- (121) Abdelmoutaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, et al.. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;137:346-51.
- (122) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J.. C-reactive protein low density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001;103:1194-7.
- (123) Fuster V, Falk E, Fallon JT, Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate. *Thromb Haemostasis* 1995; 74: 552-559.
- (124) Dimsdale JE. A perspective on type A behavior and coronary disease. *N engl J Med* 1988; 318:110-112.
- (125) Dernbroski TM et al. Components of type A, hostility, and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosom Med* 1985; 47: 219-233.
- (126) Frasure-Smith N et al. Longterm follow-up of the ischemic heart disease life stress monitoring program. *Psychosom Med* 1989; 51: 485-513.
- (127) Apples A et al. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9: 758-764.
- (128) Frasure-Smith M et al. Depression following myocardial infarction: impac on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1.819-1.825.
- (129) Lesperance F et al. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*. Pendiente de publicar.
- (130) Carney RM et al. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988; 50: 627-633.
- (131) Frasure-Smith N et al. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1.005.
- (132) Ladwing KH et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 20-23.
- (133) Case RB et al. Living alone after myocardial infarction: impac on prognosis. *JAMA* 1992; 267: 515-519.
- (134) William RB et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* 1992; 267: 520-524.
- (135) Friedman M et al. Type A behaviour and your heart. Nueva York 1974.

- (136) Friedman M et al. Type A behaviour and ischaemia heart disease. En: Rapaport E, Ed. Current controversies in cardiovascular disease. Filadelfia 1980.
- (137) Friedman et al. Alteration of type a behavior and its effects on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: Summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart* 1986; 112: 653-665.
- (138) Mattheus KA et al. Type A behaviour pattern and coronary disease risk: Update and critical evaluation. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 923-960.
- (139) Sirgo MA et al. Effects of antihypertensive agents of circadian blood pressure and heart patterns. *Arch Intern Med*. 1988.
- (140) Balaguer I et al. Mediterráneo y Corazón. La Cardiopatía Coronaria en los países Mediterráneos. Edikamed 1994; 86-87
- (141) Plaza I. Estado actual de los programas de prevención secundaria y rehabilitación cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 757 - 760
- (142) Magro A, Molinero E, Saez Y, narvaez I, Saez de la Fuente J et al. Prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular en mujeres de Vizcaya. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 783 - 788
- (143) Segura A, Rius G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 577-588
- (144) Prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica. Resumen de recomendaciones del Segundo Grupo de Trabajo de las Sociedades Europeas y otras Sociedades* sobre prevención coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 413 - 421
- (145) Tomás LL, Varas C, Pérez I, Puig T, Balaguer I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1146 - 1154.
- (146) Morentin B, Suarez-Mier M, Aguilera B. Muerte súbita por enfermedad ateromatosa coronaria en jóvenes. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1167 - 1174.
- (147) Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1095 - 1120
- (148) Williams RB, Haney TL, Lee KL, Kong YH, Blumenthal JA, Whalen RE. Type A Behaviour, hostility and coronary atherosclerosis. *Psychos Med* 1980; 42: 539-563
- (149) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9.



Extraído del libro DANGER, Colección de carteles de prevención de accidentes laborales (1925-1937) del ANC.

Editado por Viena Ediciones (Barcelona) con la colaboración de Fraternidad-Muprespa.

Autor: Brownfoot, Londres (Gran Bretaña).